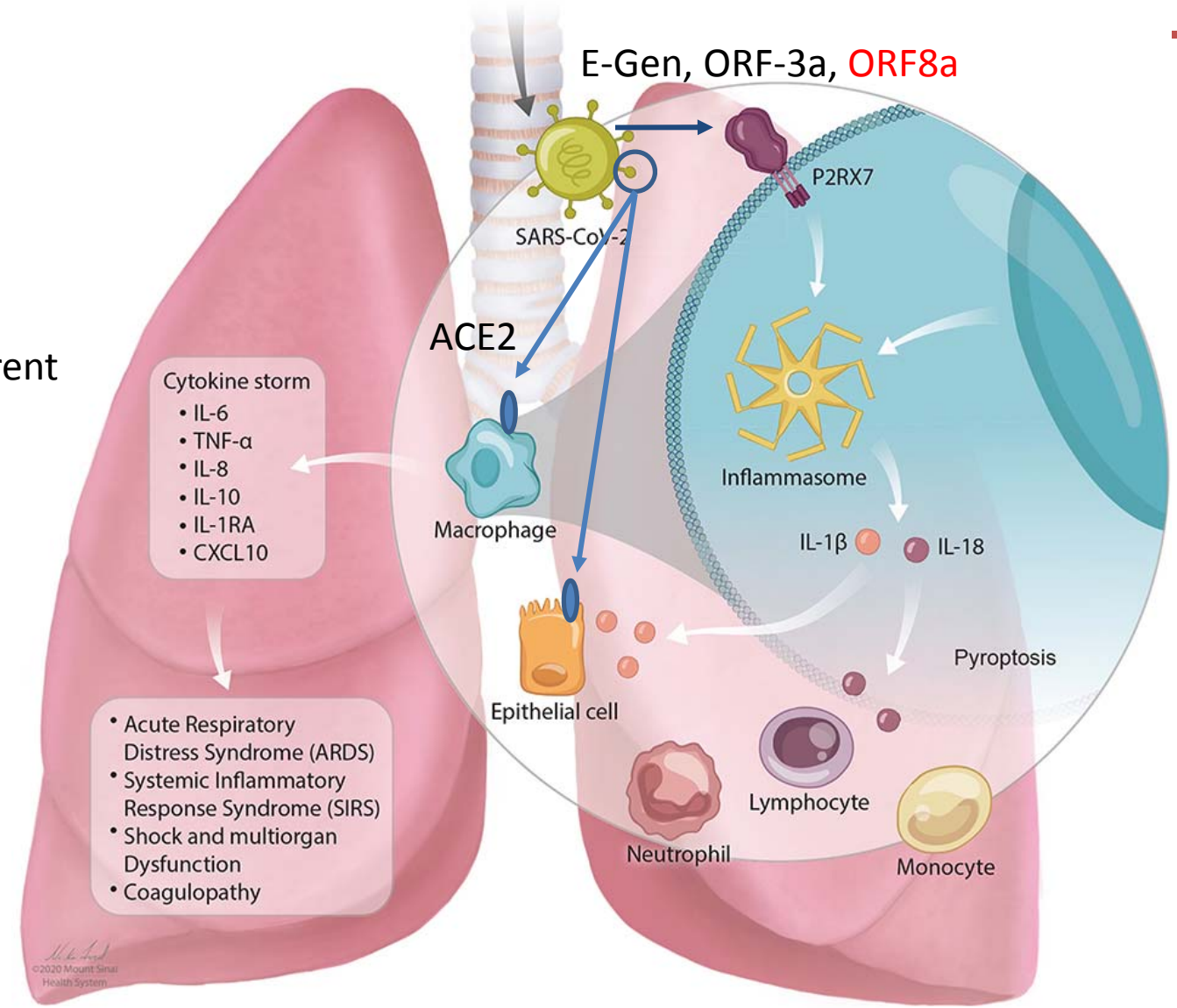
Ketogene Diät und Ketone: Energie und Entzündungshemmung bei „Spike-induzierten Schäden“ (vulgo: „Long Covid“)

Ulrike Kämmerer

Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19

Freeman TL, Swartz TH
Front. Immunol.,
23 June 2020
Sec. Viral Immunology

The P2X7 receptor current can be blocked by zinc, calcium, magnesium, and copper



https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518

SARS-CoV-2 bzw. Spike und Entzündung

SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties

Frank MG, Brain Behavior and Immunity 2022 https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.007

„Here, we provide evidence that the S1 subunit might function as a PAMP in the CNS to drive neuro-inflammatory processes and the behavioral consequences of those processes, and thus play a role in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection.“

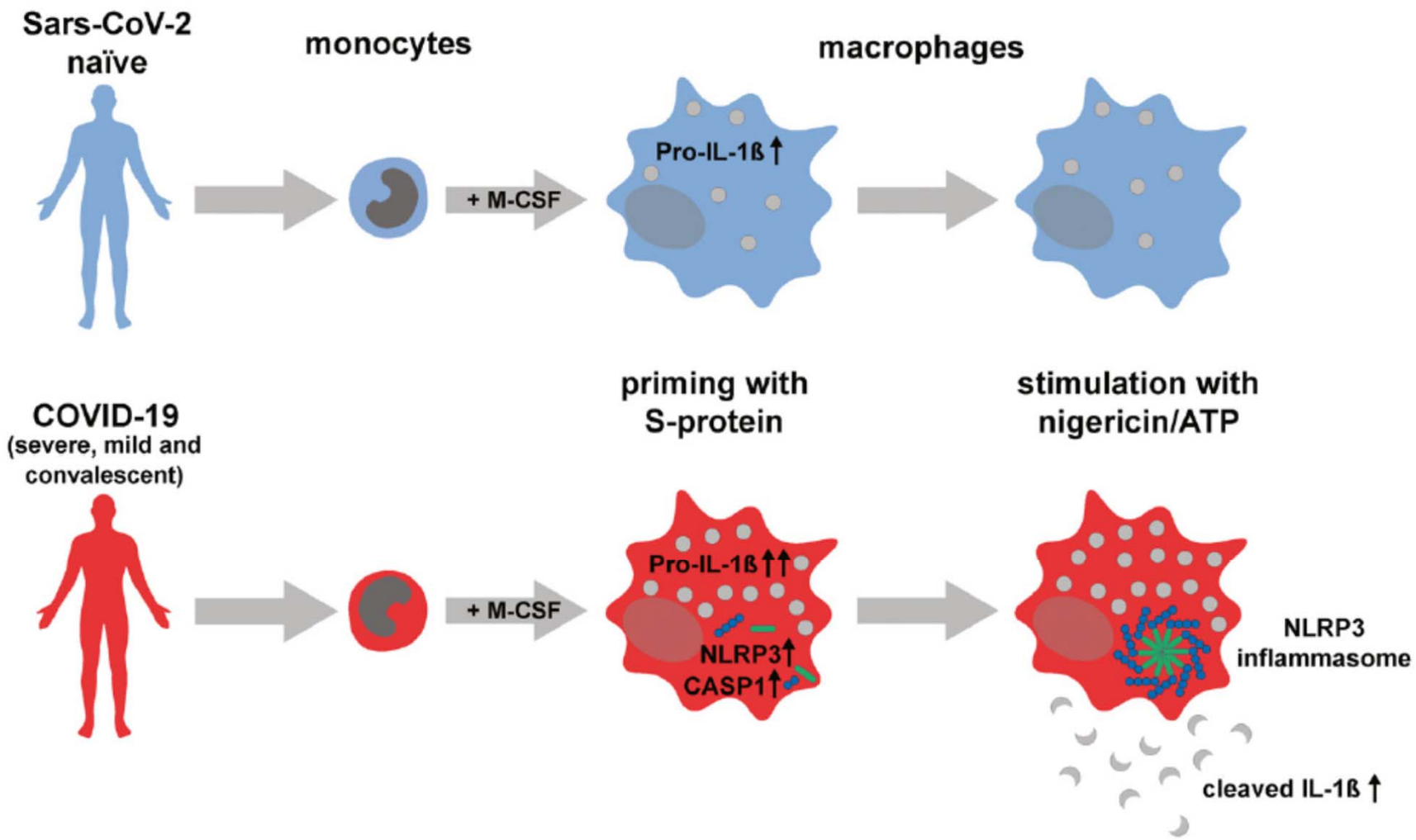
Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19

Theobald SJ, Embo Molecular Medicine 2021 https://doi.org/ 10.15252/emmm.202114150

“Our data indicate that the primary SARS-CoV-2 vaccine anti-gen (S-protein) selectively and potently drives pro-inflammatory cytokine secretion in human monocytes. We provide comprehensive insights on the macrophage transcriptional landscape exposed to this important vaccine antigen before and after systemic exposure to SARS-CoV-2 which may help to predict safety and immunogenicity of currently applied vaccine strategies.”

Spike : zweizeitige Entzündungsaktivierung

Theobald SJ, Embo Molecular Medicine 2021 https://doi.org/10.15252/emmm.202114150



3-OHB und Entzündung

INFLAMMASOME

Starving inflammation

Inflammasomes have an important role in innate immunity, but their aberrant activation is linked to chronic inflammatory diseases. Reporting in *Nature Medicine*, Coll *et al.* and Youm *et al.* describe two compounds — MCC950 and β-hydroxybutyrate, respectively — that specifically inhibit the NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing 3) inflammasome and have anti-inflammatory effects in mouse models of different NLRP3-dependent diseases.

Activation of the NLRP3

> "a low-carbohydrate ketogenic diet … could reduce the severity of NLRP3-mediated diseases"

treate
stimul
ATP. I
ment,
caspas
ment
mann
showe
the fo
ASC c
key ev
tion. I
preve
NLRP

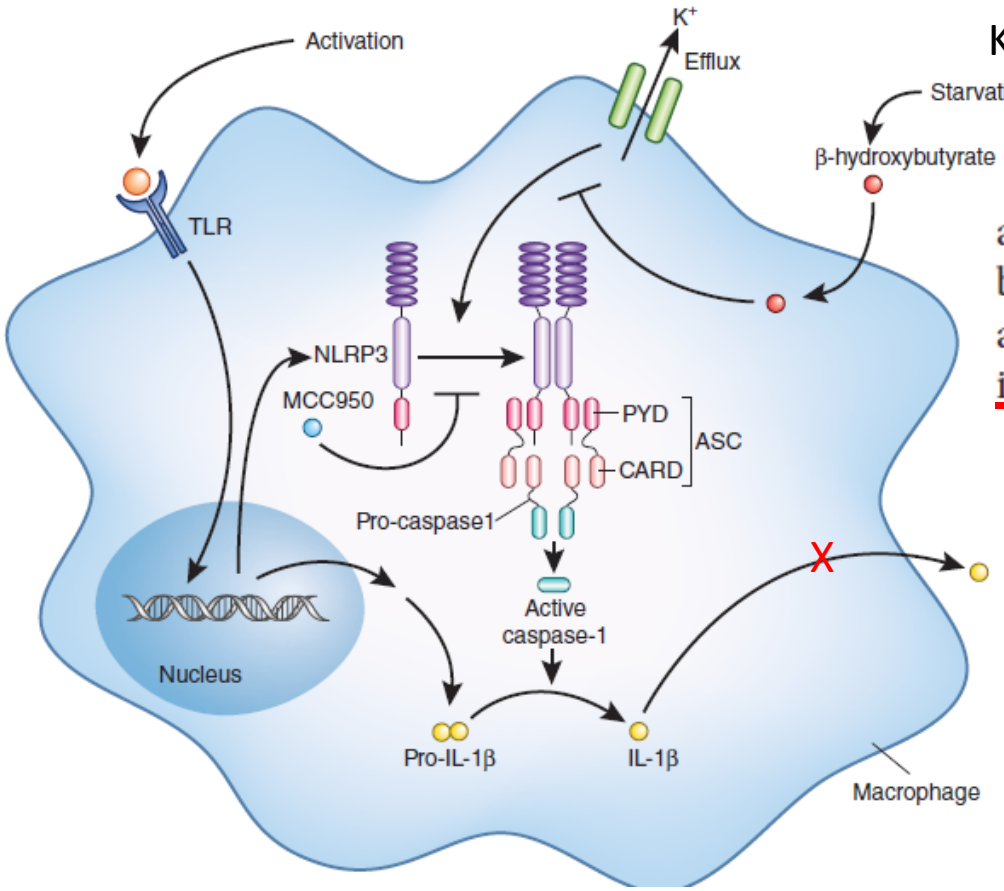
Kugelberg E 2015 Nat. Rev. Immunol 2015; 15:199 (Research Highlights)

3-OHB und Inflammasom

Taming the inflammasome

NEWS AND VIEWS

Maayan Levy, Christoph A Thaiss & Eran Elinav

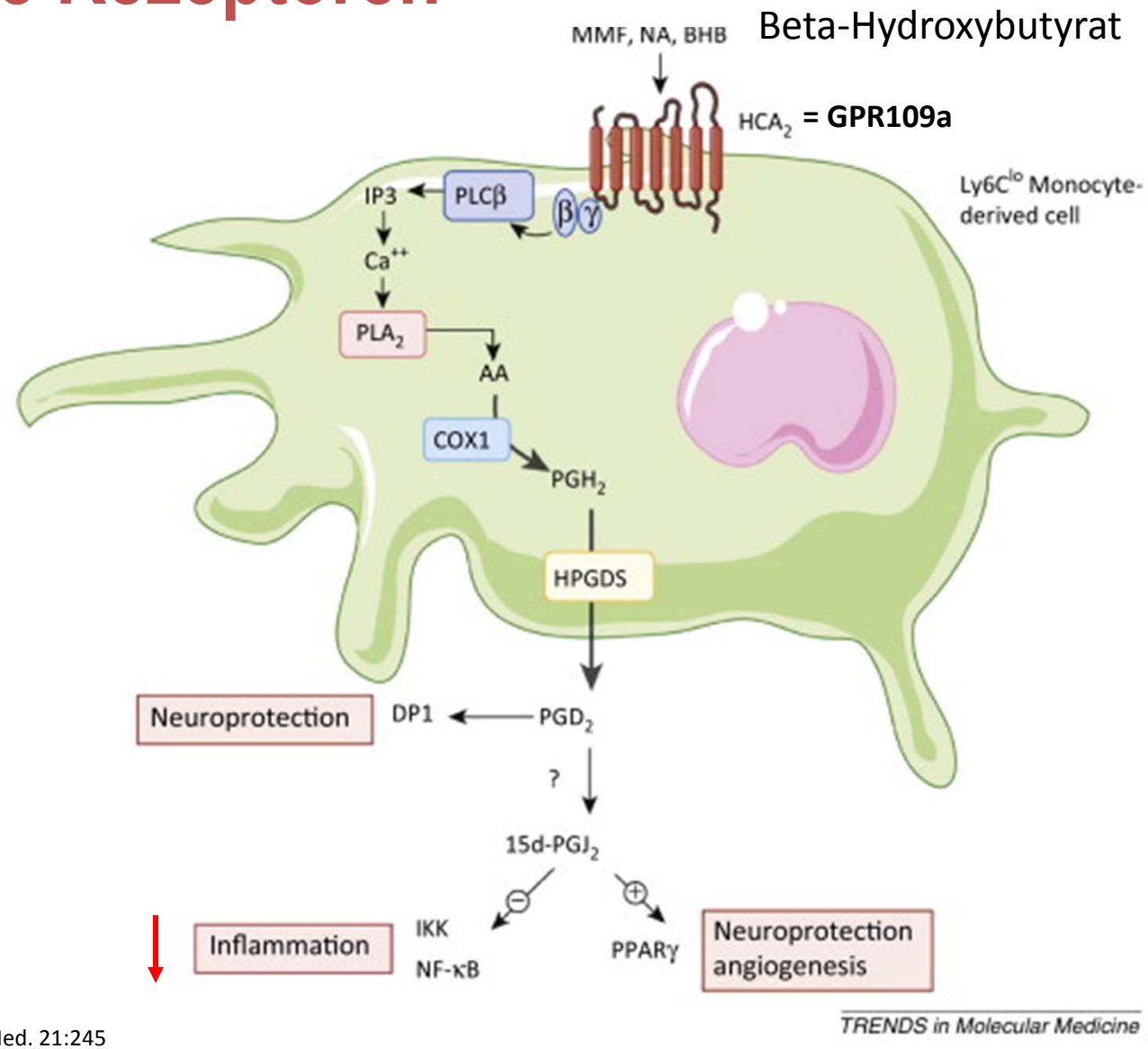


Ketogene Diät, 3-OHB Supplementation

age[8]. Youm *et al.*[6] report that one such ketone body, β-hydroxybutyrate, but not the structurally related acetoacetate or butyrate, specifically inhibits NLRP3 inflammasome activation and

Levy M 2015 Nat. Med. 21(3)

3-OHB aktiviert antientzündliche G-Protein gekoppelte Rezeptoren



Offermanns S 2015. Trends Mol. Med. 21:245

Entzündungshemmung durch β-Hydroxybutyrat

Karagiannis, F. et al. Impaired ketogenesis ties metabolism to T cell dysfunction in COVID-19. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-022-05128-8 (2022).

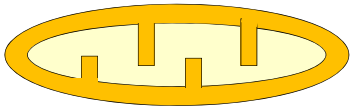
*„Finally, we demonstrate that ketogenic **diet** (KD) and delivery of BHB as ketone ester drink restores CD4+ T cell metabolism and function in respiratory infections, ultimately reducing the mortality of SARS-CoV-2 infected mice"*

"Although the underlying reasons for this disparity remain to be revealed, we show that BHB substantially boosts the antiviral immune response by promoting IFN- production and survival of human and murine CD4+ T cell"

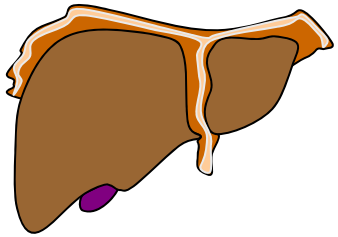
"our discovery highlights the potential of BHB and KD as a broadly applicable treatment to enhance functional T cell responses in nutrient deprived environments, commonly observed in the context of infections but also tumor growth".

„Pharmakon“ b-Hydroxybutyrat: wo entsteht es

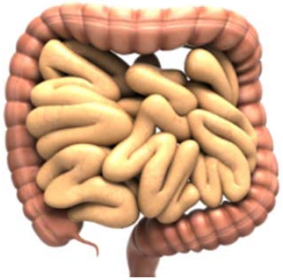
Bildungsort:



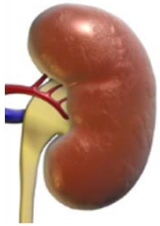
Mitochondrien
Bei:
- Fasten
- Ketogener Diät



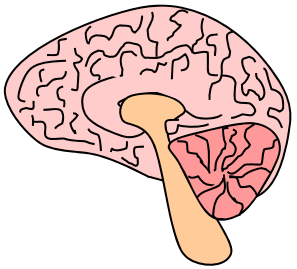
Leber:
Hepatozyten



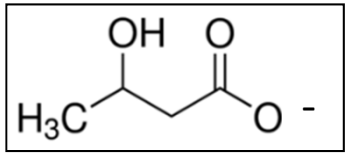
Darm*:
Enterozyten



Niere*:
Epithelien

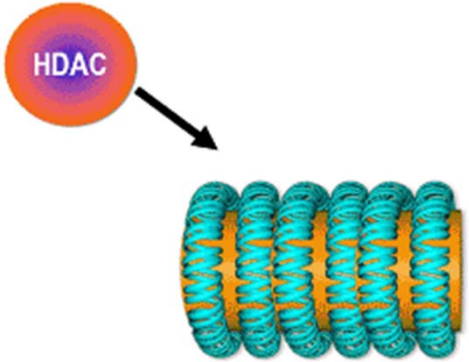


Gehirn:
Astrozyten

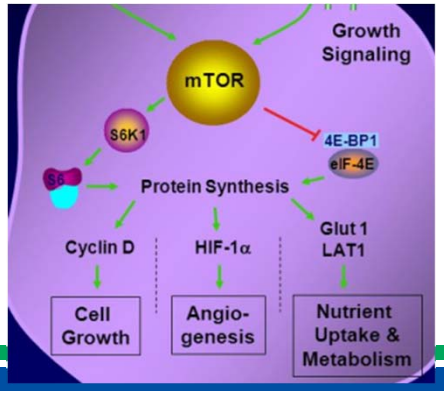


Beta-Hydroxybutyrat

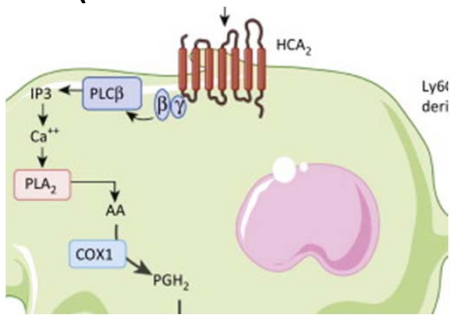
hemmt
Histondeacetylasen
(HDAC)



Hemmt mTOR Signalwege



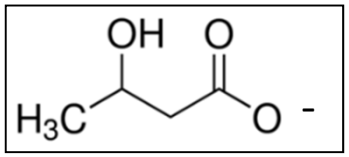
Aktiviert antientzündliche
G-gekoppelte Rezeptoren
(GPR 109 und GPR 43)



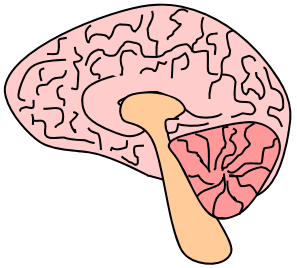
Abbildungen: eigene + *: www.MedicalGraphics.de

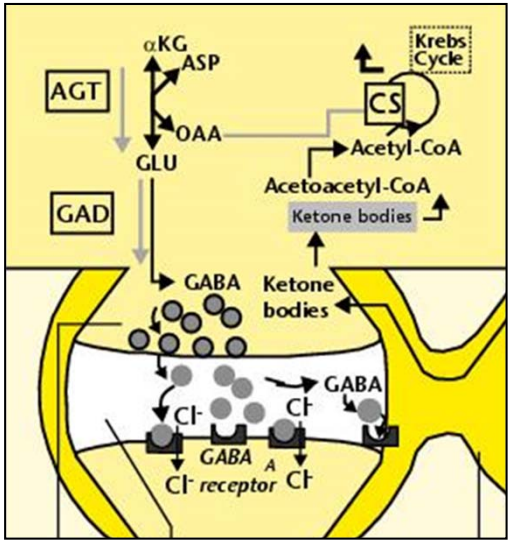
„Pharmakon“ Hydroxybutyrat : Was hilfts bei „Long Spike“?

ENTZÜNDUNGSHEMMUNG



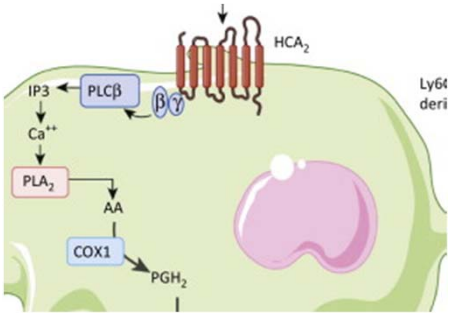
Beta-Hydroxybutyrat

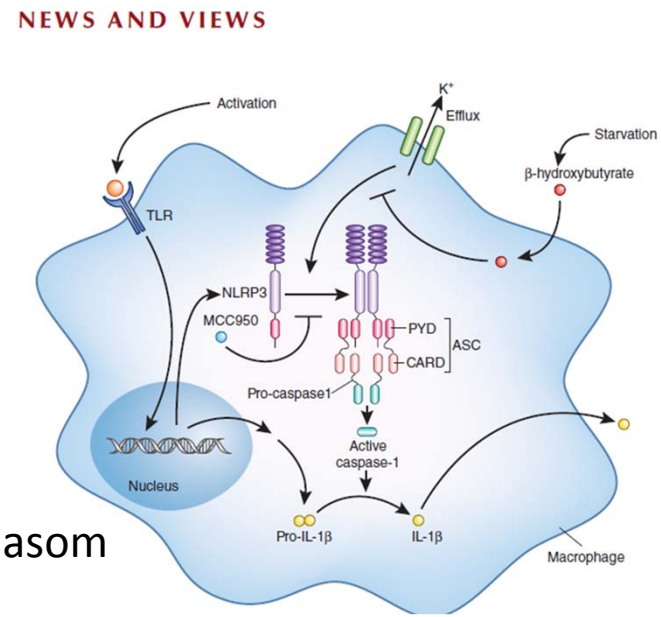




Greift in den GABA-Stoffwechsel ein, wirkt Antidepressiv, macht „Fastenhoch, Runners high“

Aktiviert antientzündliche G-gekoppelte Rezeptoren (GPR 109 und GPR 43)

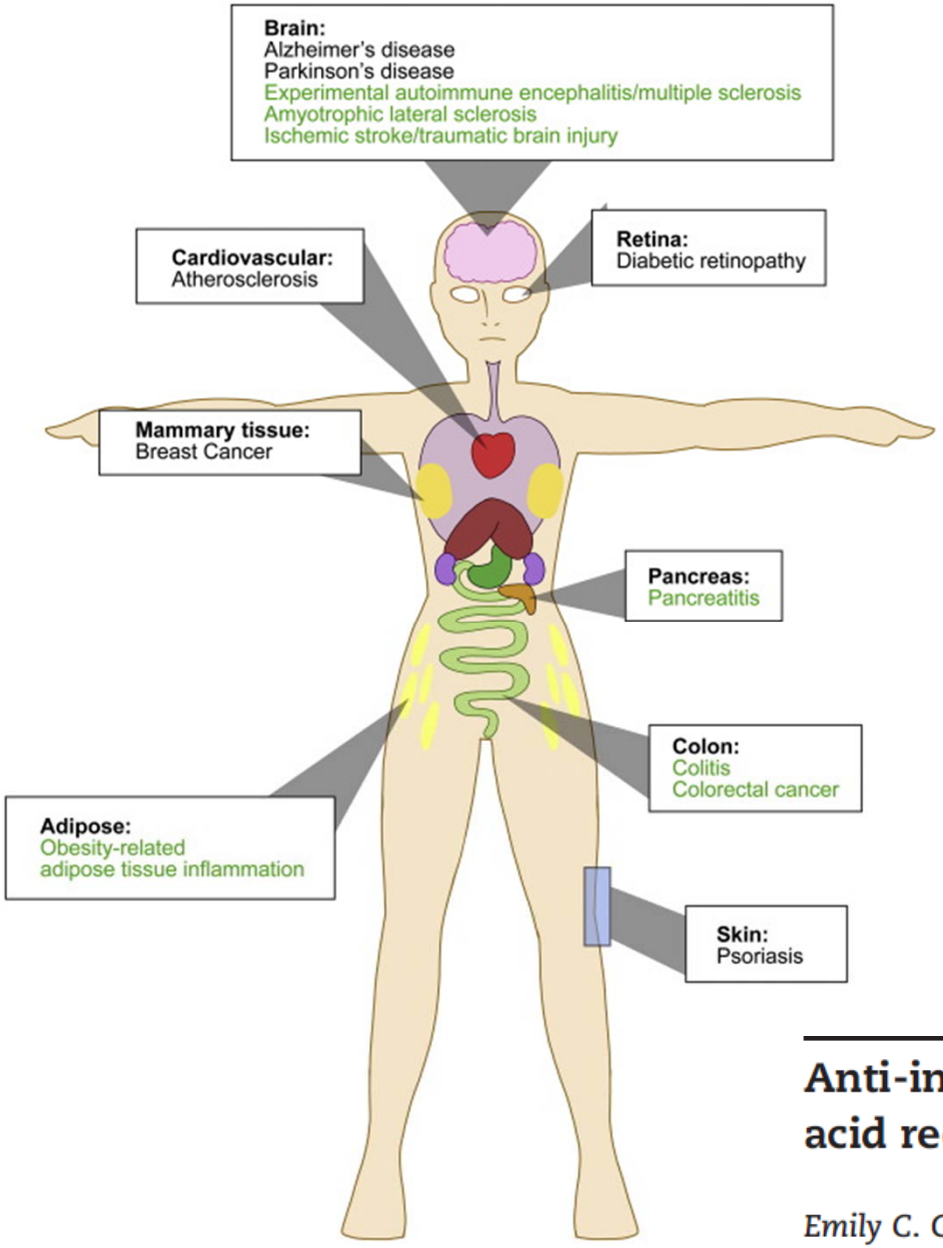




Hemmt das NLRP3 Inflammasom

Abbildungen: eigene + *: www.MedicalGraphics.de

Zielstrukturen von 3-OHB



Target sites of HCA2-mediated Anti-inflammatory effects

Green: Animal models
Black: Clinical data

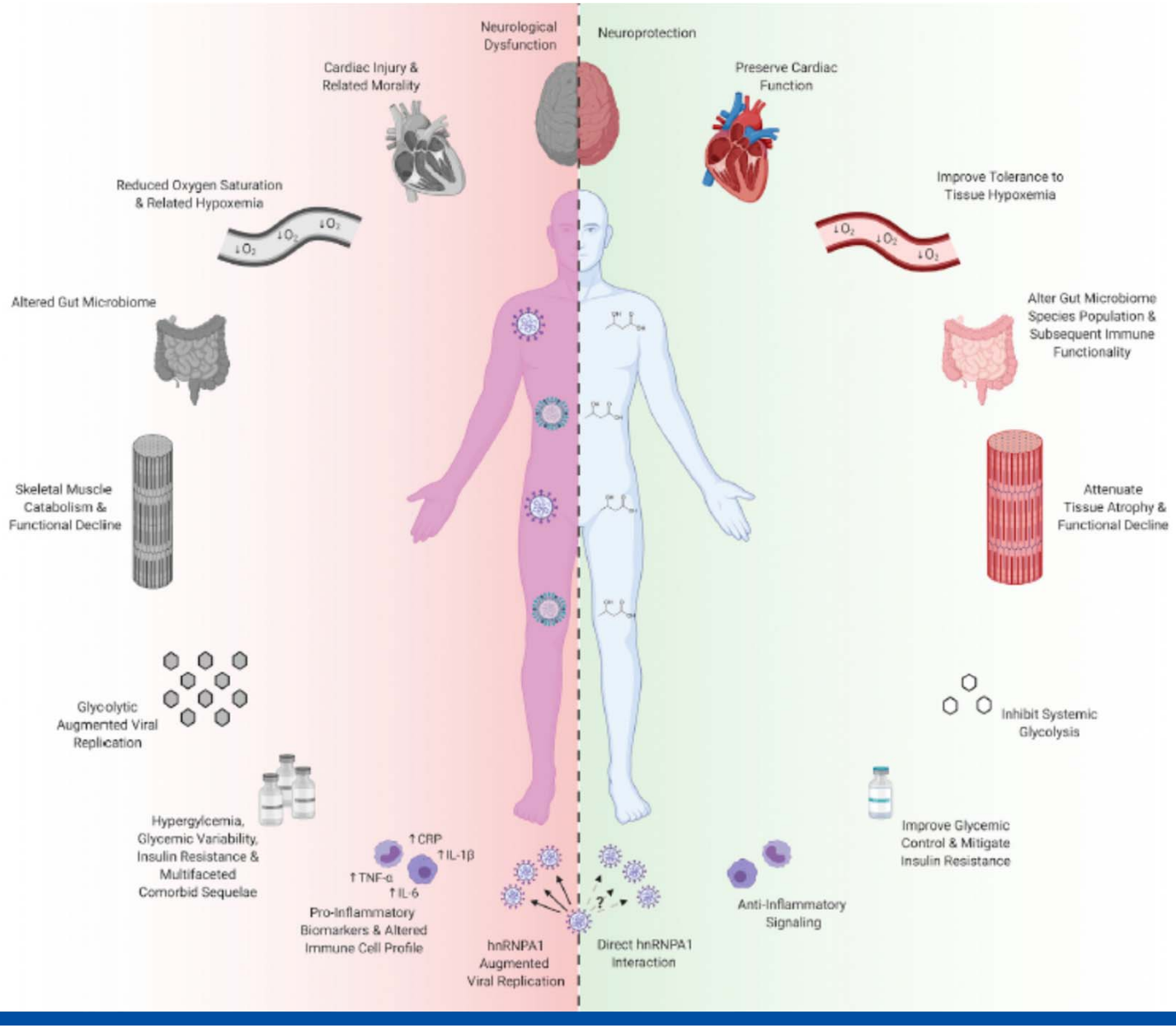
Metabolism Clin Experimetal 2016;65:102-113

Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2

Emily C. Graff[a,b], Han Fang[a], Desiree Wanders[c], Robert L. Judd[a,]*

Physiological Mechanisms of Ketone Bodies Relevant to Severe Respiratory Viral Infection and the Syndromes of Critical Illness

Stubbs BJ 2020 Med Cell press https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.008

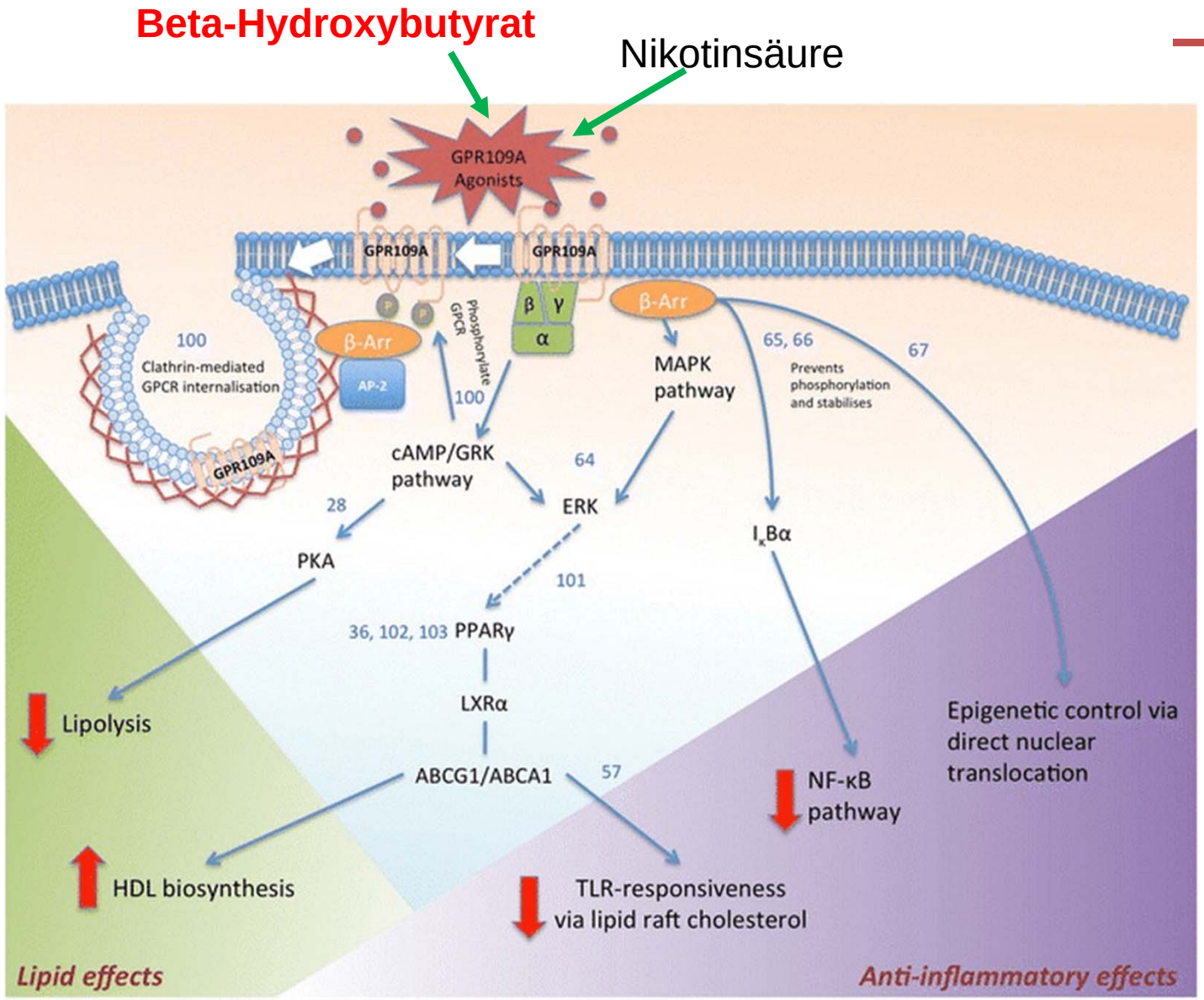


GPR109 Aktivierung verbessert Blutfette

Im Blut:

Triglyceride ↓

HDL ↑



Chai JT 2013 Curr Atheroscler Rep

aerzteblatt.de

/ Ärzteblatt / CME / Ärztestellen / Studieren / English Edition

Home Archiv News DÄ plus // Politik Medizin

News Medizin Darmkrebs: Ballaststoffreiche Ernährung verbessert...

Medizin

Darmkrebs: Ballaststoffreiche Ernährung verbessert Überlebenschance

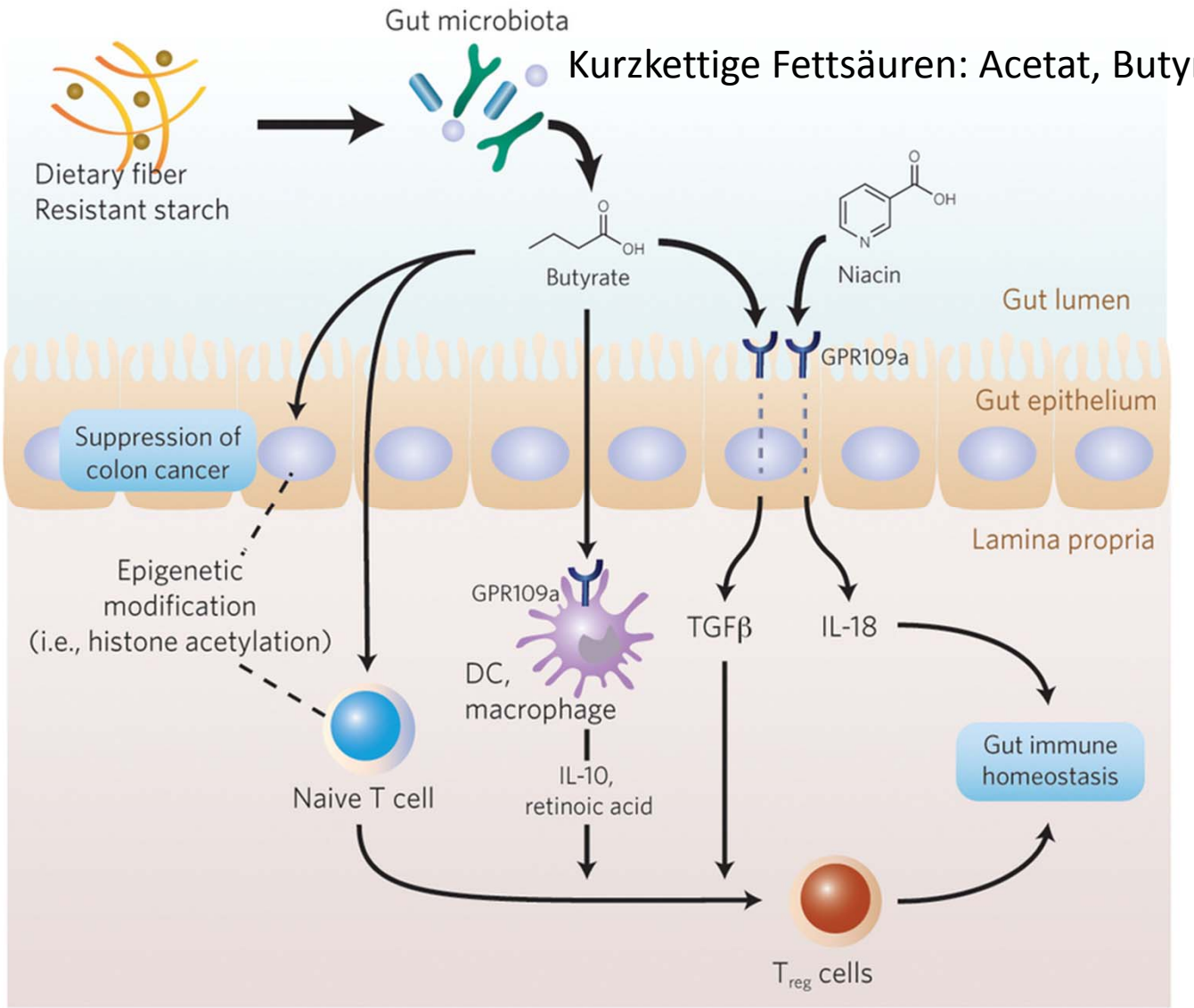
Dienstag, 7. November 2017

Es gibt jedoch eine Reihe von plausiblen Gründen, warum Ballaststoffe das Darmkrebsrisiko senken und (ein wenig) vor einem Tod nach Darmkrebsdiagnose und -therapie schützen könnten.

Systemische Vorteile könnten sich aus der langsameren Resorption von Kohlenhydraten (höhere Insulinsensitivität) und aus der vermehrten Aufnahme von kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat, Acetat und Propionat ergeben, die von im Darm fermentierten Ballaststoffen freigesetzt werden und denen in neueren Untersuchungen tumorsuppressive Eigenschaften zugeschrieben werden.

GPR109 Aktivierung: gesunder Darm

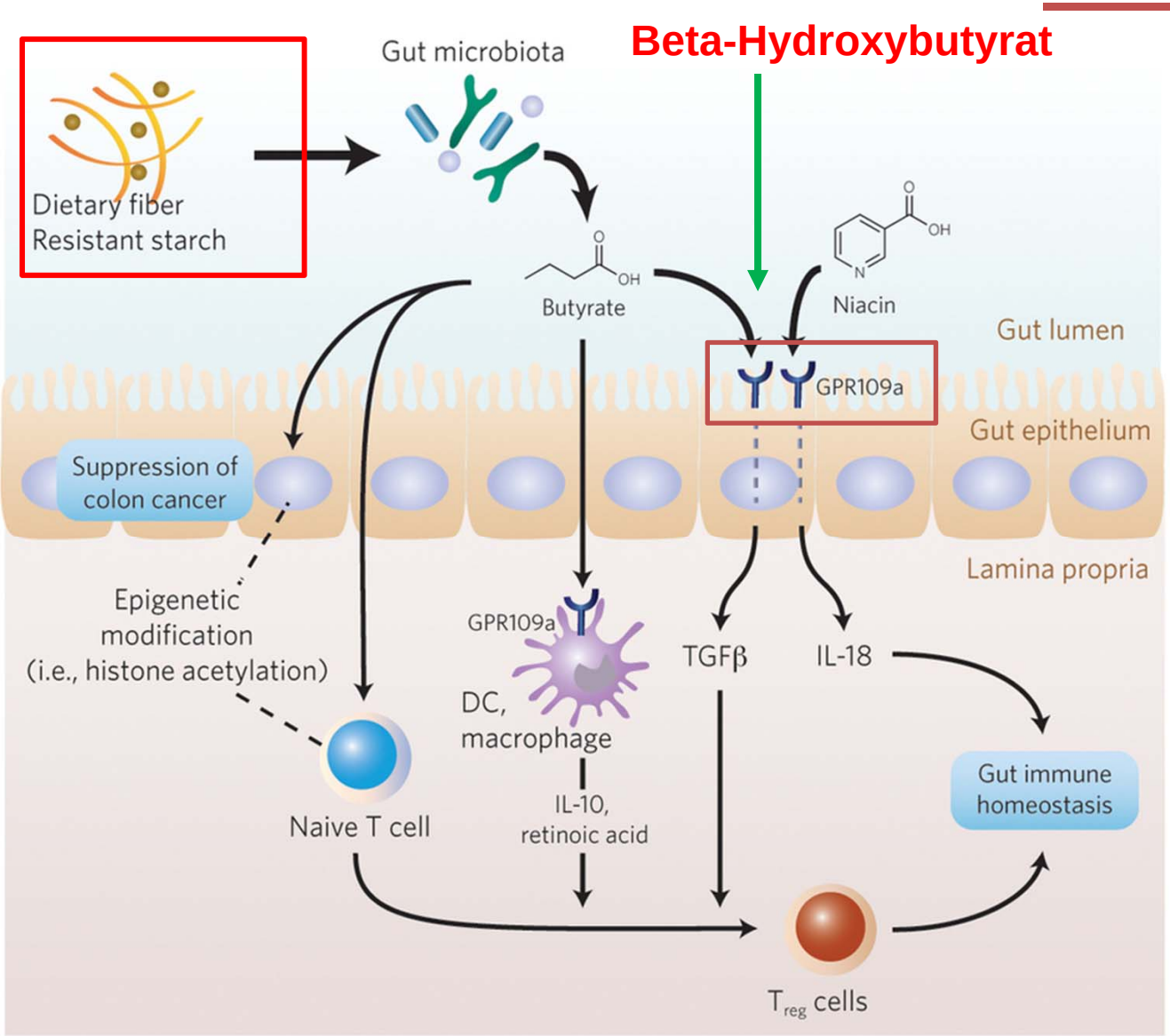
Kurzkettige Fettsäuren: Acetat, Butyrat, Proprinat



Lee W-J 2014 Nat. Chem. Biol. 10:416

GPR109 Aktivierung: gesunder Darm

www.publicdomainpictures.net



Lee W-J 2014 Nat. Chem. Biol. 10:416

GPR109 Aktivierung: gesunder Darm

www.publicdomainpictures.net

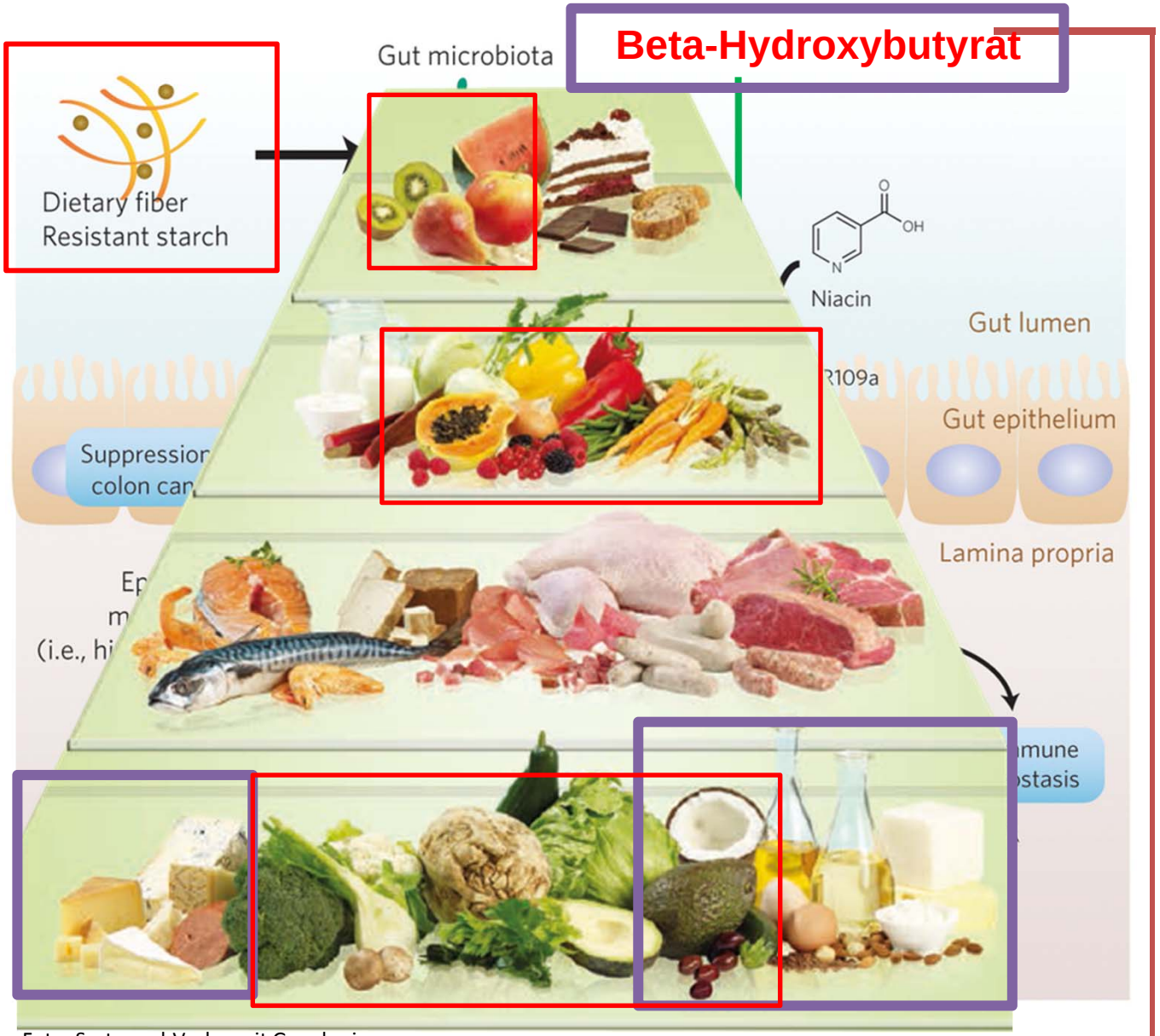


Foto: Systemed-Verlag mit Genehmigung

Ketogene Ernährung

Eine ketogene „Diät“ (KD) ist eine

- sehr fettreiche (mindestens 80% der Energie)
- kalorien- und eiweißbilanzierte,
- kohlenhydratarme

Ernährungsform,

durch welche der Fasten-Stoffwechsel imitiert wird.

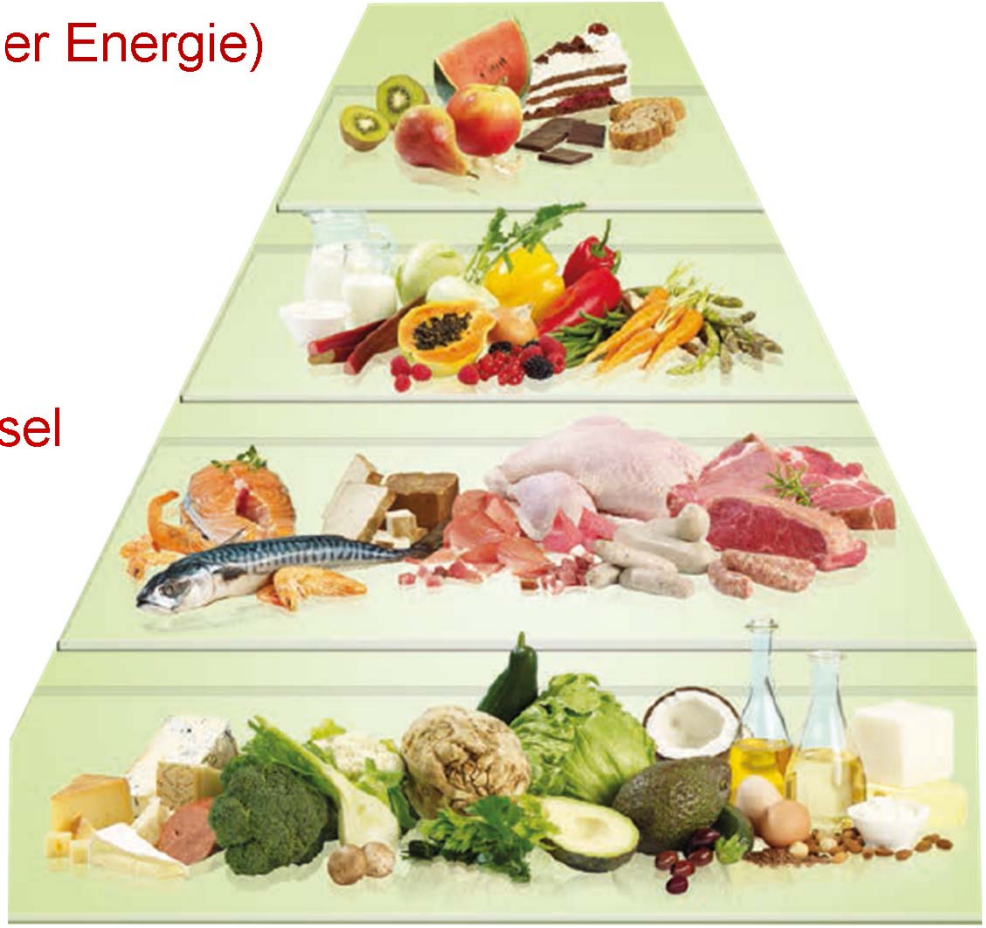


Foto: Systemed-Verlag mit Genehmigung

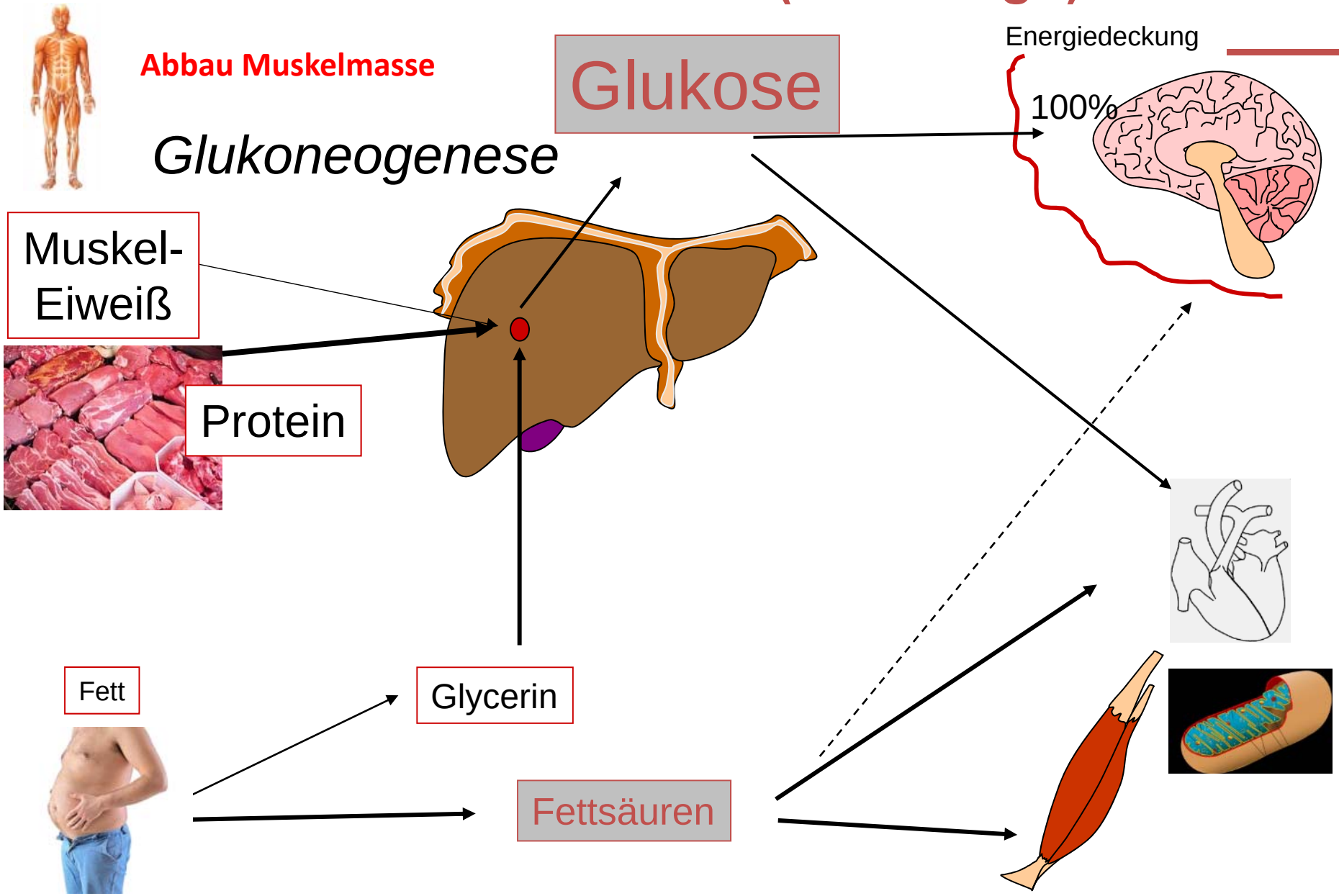
Faustformel:

Auf 2 g aus Fett wird
1 g aus Kohlenhydraten UND Eiweiß gerechnet

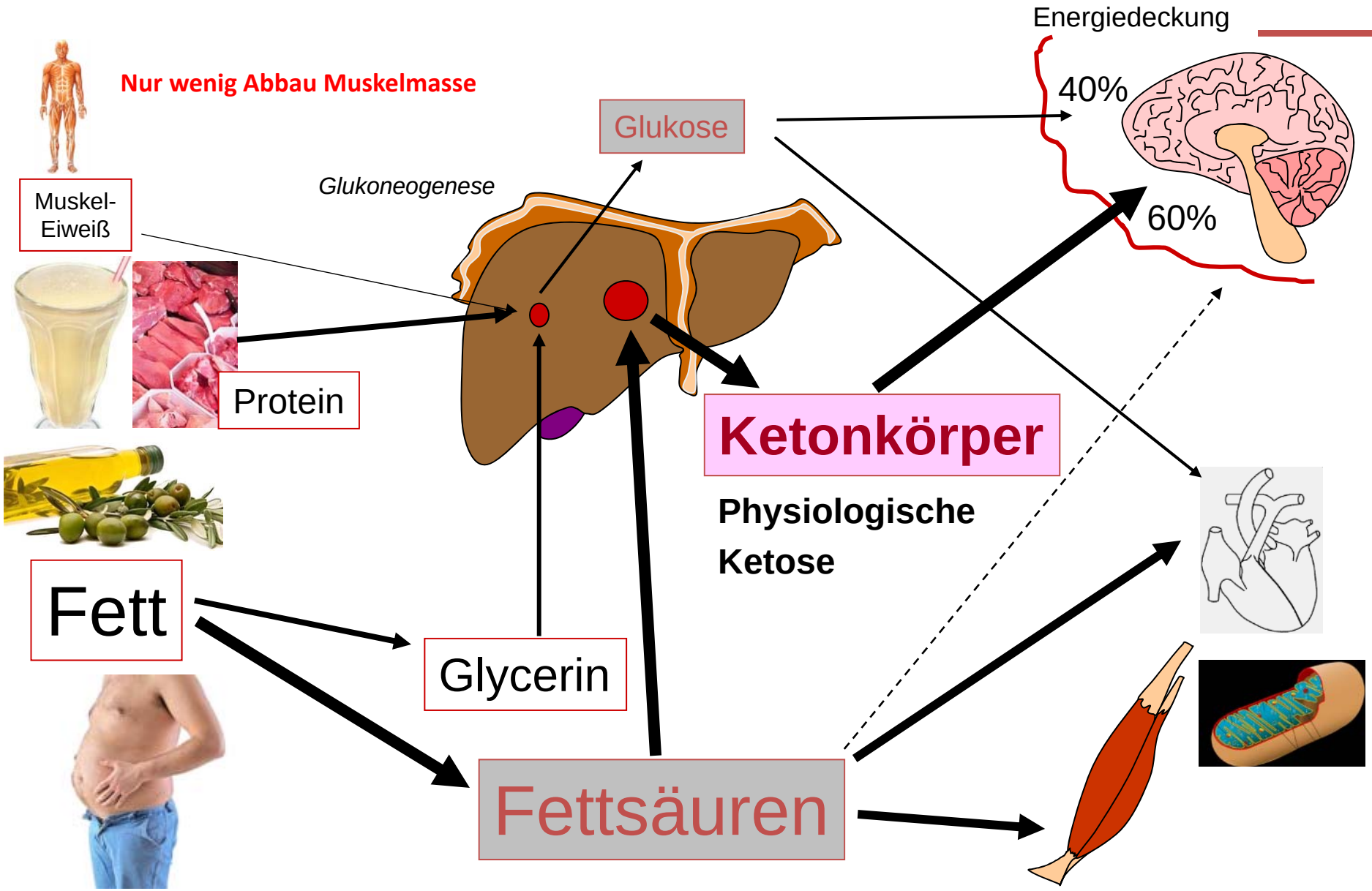
„Extremste“ Ernährung: Tageszusammenstellung

Foto: Systemed-Verlag mit Genehmigung

Situation bei kurzem Fasten (bis 2 Tage)



Situation bei längerem Fasten oder KD



Ketose: Ketonkörper

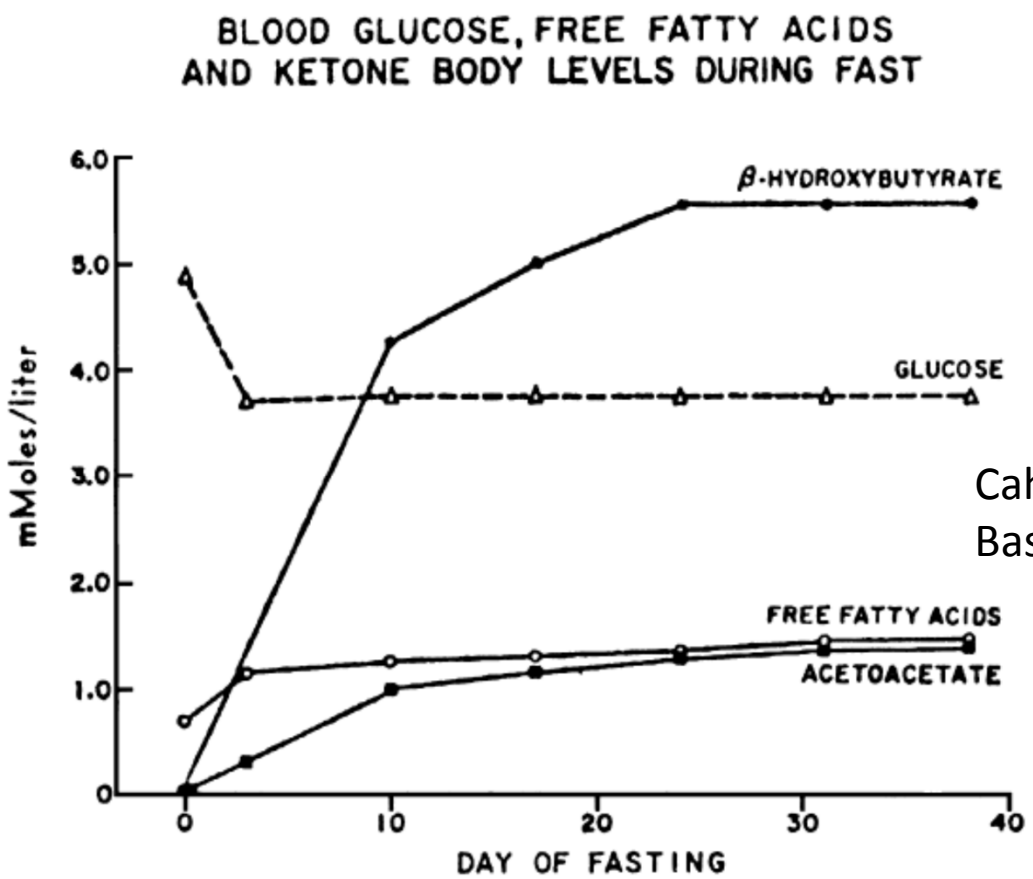
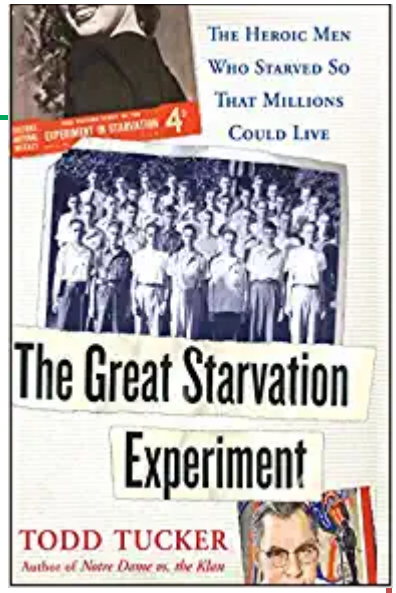


FIG. 2. Circulating concentrations of βOHB, glucose, free fatty acids and acetoacetate in obese but otherwise normal man fasting for 40 days (9).



Cahill Jr. GF Annu Rev Nutr 2006
Basierend auf DaAten von 1967

Freie Fettsäuren werden in der Leber in „Ketonkörper“ umgewandelt. Diese können problemlos wie Glukose durch die Bluthirnschranke transportiert und in den Mitochondrien oxydiert werden

! physiologische Ketose ↔ Ketoazidose !

	Ketose ☺	Ketoazidose ☹
Blutzucker	Nüchternwert	**BZ > 250 mg/dl**
pH Arteriell	Normal	**< 7,35**
Ketonurie	ja (0,5-6 mg/dl)	ja (>6 mg/dl)
Ketonämie	ja (0,5-6 mg/dl)	ja (>6 mg/dl)
Elektrolyte	Normbereich	Negativer Base-Excess Hyperkaliämie
Symptome	fit wach	schwach schläfrig

Nur bei absolutem oder relativem
Insulinmangel !

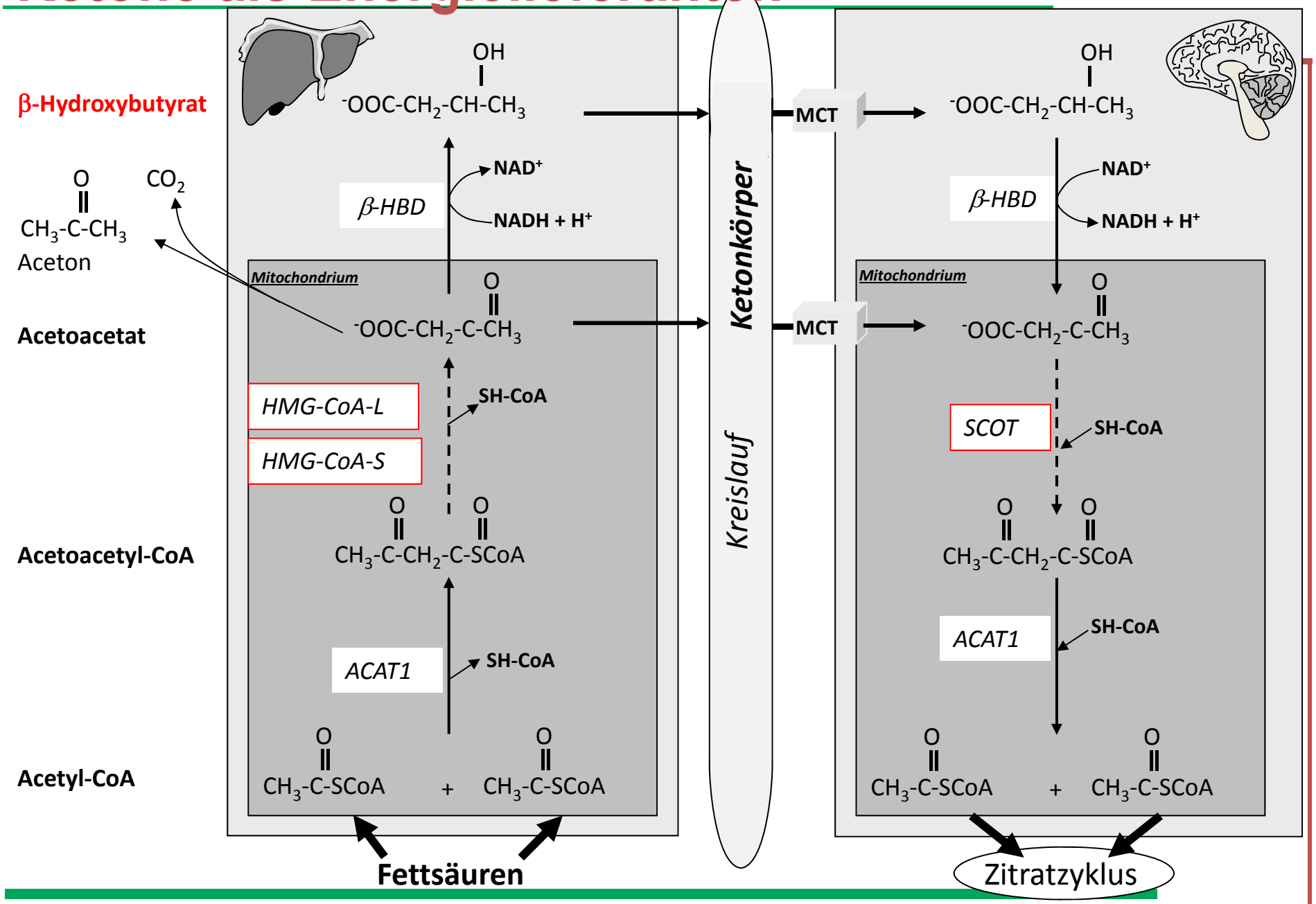
physiologische Ketose: „historischer“ Stoffwechsel

www.stock.adobe.com

„Paleo-Ernährung“: Vor-Ackerbauzeit

→ Die Menschheit ist es gewohnt, in Ketose zu überleben, weil die von Natur aus verfügbare Nahrung kohlenhydratarm ist

Ketone als Energielieferanten



Ernergie fürs Gehirn: Hilfe bei „Brain fog“?

FOCUS Magazin | Nr. 25 (2012)

Medizin

zurück Seite 4 /

Fettreiche Kost als Therapie bei Demenzerkrankungen

29.05.2014

MEDICAL OBSERVER ONLINE

Ketogene Diät beeinflusst Alzheimer

Dass eine ausgewogene Ernährung einen erheblichen Einfluss auf unser Wohlbefinden hat, wird von einschlägigen Studien immer wieder belegt. Doch jetzt zeigt eine weitere Untersuchung, dass sogenannte Ketonkörper das Gewebe unseres Gehirns dauerhaft schützen könnte. Eine neue Analyse dokumentiert, welche Mechanismen hinter dieser Schutzfunktion stecken. Sie zeigt, dass eine ketogene Diät positiv auf das Gehirn wirken kann.

Wenn der Körper Hunger empfindet, wandelt die Leber Fette in Ketonkörper um. Sie sollen das Gehirn schützen. Patienten, die unter neurologischen

Alzheimer und Substratumsatz im ZNS

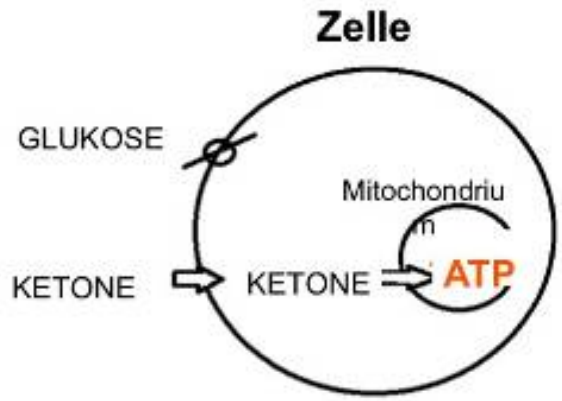
Arbeitsgruppe Dr. Stephen Cunnane
Keto- und Glukose-PET-Scans
Patienten mit mildem Alzheimer verglichen mit gesunden Kontrollpersonen

Glukoseaufnahme

- graue Substanz: - 17 %
- Alzheimer-Hirnregionen: - 25%

Ketonaufnahme

- gesamtes Gehirn: normal!



Castellano CA et al.: In contrast to lower brain glucose uptake, **brain ketone uptake is unchanged in mild Alzheimer's disease:** A dual tracer PET study comparing ^{18}FDG-PET and ^{11}C-acetoacetate. Hot Topic Oral Presentation, CTAD, San Diego, Nov 15, 2013

Alzheimer und Ketone

WHAT IF THERE WAS A CURE FOR ALZHEIMER'S DISEASE AND NO ONE KNEW?

A Case Study by Dr. Mary Newport

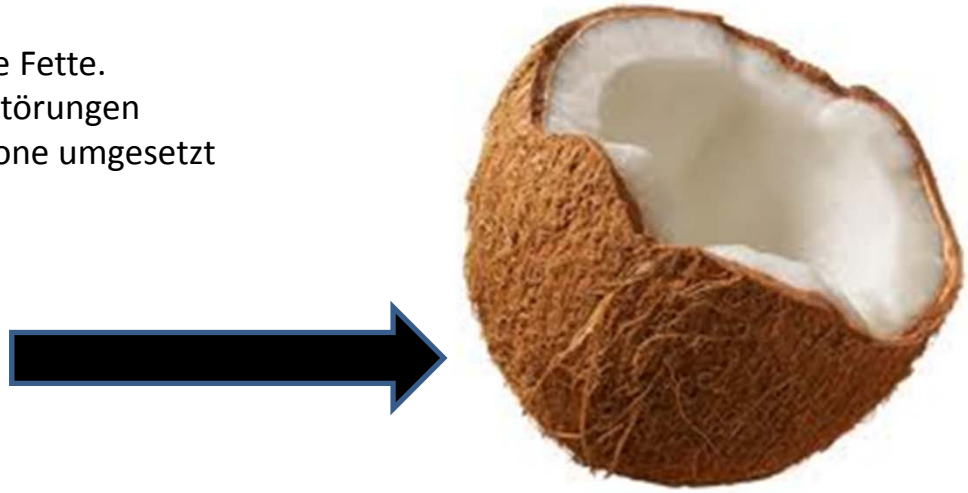
July 22, 2008

Dr. med. Mary Newport,
Biofach Nürnberg, Februar 2014

Alzheimermedikament Axona (AC-1202)

Hauptwirkstoff:
MCT Öl

MCT: Mittelkettige Triglyceride. Sehr kurzkettige wässrige Fette.
Vorteile: - leicht verdaulich auch bei Fettverdauungsstörungen
- Werden extrem schnell in der Leber in Ketone umgesetzt
Nachteile: zu große Menge macht Übelkeit und Diarrhoe



35 g Kokosöl mit 60% MCT ≈ 20 g AC-1202

Praxis: was ist bei einer KD wichtig

<u>Auswahl Lebensmittel:</u>

Alles was

mindestens 80% Fett enthält

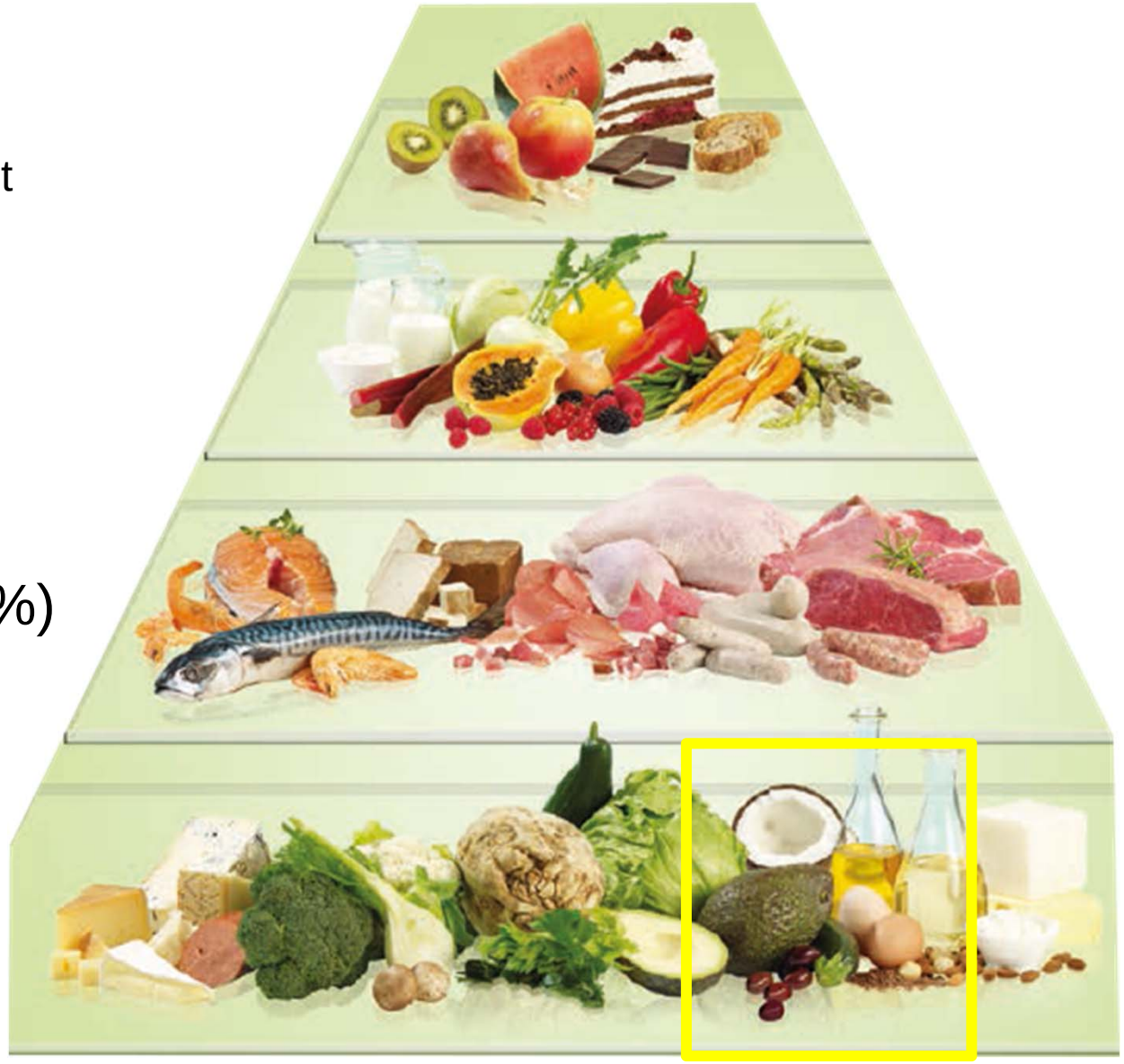
ist „automatisch“ ketogen….

Avocado (86%)

Macadamianuss (88%)

Kokosnuss (81%)

Oliven in Öl (93%)



Praxis: Grundsatz einer KD

Für den supportiven Einsatz in der in der Onkologie und bei Entzündungsreaktionen reicht die 2:1 KD :

4 g Fett je (1,5 g Eiweiß + 0,5 g Kohlenhydrate)

Bei **MCT-basierter** Diät können etwas mehr Kohlenhydrate (KH) und Eiweiß genommen werden (10-20% mehr, individuell austesten)

Achtung: Es kann auch mal mehr Eiweiß sein – dann anteilig weniger KH nehmen oder umgekehrt: mehr KH, dann weniger Eiweiß, aber immer so, dass Eiweiß und Kohlenhydrate zusammen je 4 g Fett auf 2 g maximal kommen bzw.
je 36 kcal aus Fett auf maximal 8 kcal aus Eiweiß und Kohlenhydraten zusammen!

Fettempfehlung: MCT

Vorkommen natürlich:

- Kokosöl, Palmkernöl (50-60% der Fette sind MCT),
- bis 10% in Sahne/Butter (Nur bei Weidehaltung)

Vorteile MCT gegenüber LCT:

- MCT sind wasserlöslich:
- werden bereits im Magen gepalten (Brauchen kein Pankreasenzyme oder Gallensäure)
- Können im Dünndarm schnell ins Blut übergehen,
- wandern über die Pfortader in die Leber (liefern schnell Energie)
- C8 und C10 können direkt in die Zellen und Mitochondrien wandern und dort umgesetzt werden

MCT werden in der Leber schnell in Ketonkörper umgesetzt: „pusht die Ketose“

Nachteile:

Können Magen-Darmbeschwerden auslösen… nicht zu viel auf einmal

Verwendung:

Langsam Dosis steigern, Anfangs 3x täglich einen Teelöffel (je ca. 5g) zu den Mahlzeiten, dann nach und nach auf 3 Esslöffel (je ca. 10g) steigern und wenns vertragen wird kann bis

- **Über 60g genommen werden**

Fettempfehlungen

- **Fett als Hauptkalorienquelle**
- Tierischen Fette (Butter, Sahne, Fetter Käse…) sind erlaubt;

  <u>bei pflanzlichen Fetten bevorzugen:</u>

MCT-reich (natives Kokosöl) und neutrale Fette (Olivenöl, Rapsöl)

<u>Mehrfach ungesättigte Fettsäuren nur in Maßen</u> und dann

NUR für die kalte Küche und frisch (sonst enstehen Transfette):

Omega-3 Fettsäure-reich

- krebshemmend
- entzündungshemmend
- antikachektisch

☺ Leinöl
☺ Hanföl

Omega-6 Fettsäure-arm

- krebsfördernd
- entzündungsfördernd

☹ Distelöl
☹ Traubenkernöl
☹ Sonnenblumenöl

Proteinquellen: Fleisch / Fisch /Ei

Fetten **Fisch** aus Kaltwasserkulturen
(einheimische Fische bevorzugen!)
- Forelle, Karpfen, Aal, Waller, Hecht usw.

Fleisch von Weide-Tieren und Geflügel
aus artgerechter Haltung
(auch wenn es etwas teurer ist –
nur hierbei gibt's das gute Fettsäuremuster)
oder von Wildtieren (Wildschwein, Reh,
Hirsch, Gänse, Hasen)

Eier von echt freilaufenden Hühnern

Proteinempfehlung vegan

Tofu oder Sojamehl.
Soja ist oft vergoren besser verträglich:
Als Tempeh, Natto, (Miso) verfügbar

Seitan (Achtung Gluten) und reines Gluten
(für Backprodukte)

Hanfnüsse (gibt's auch geschält)
Sehr fettreich (Omega-3)
und enthalten alle Aminosäuren

Pilze (auch sehr Ballaststoffreich)

Ballaststoff-Empfehlung (DGE: 30g/Tag)

Verhältnis Ballaststoffe / verw. KH	Lebensmittel	Ballaststoffe pro 100 g, in Gramm
38	Leinsamen	38,6
15,8	Avocado	6,3
15	Macadamianüsse	11,4
11,4	Schwarzwurzeln	18,3
5-15	Waldpilze	5-6
6,0	Sojamehl	18,5
4,2	Spinat	2,1
4,1	Mandel	15,2
4,1	Artischocke	10,8
4	Champignon	2,0
3,8	Kokosraspeln	24
3,0	Topinambur	12,1
2,9	Kleie	47,5
2,8	Sauerkraut	2,2
1,8	Knollensellerie	4,2
1-1,5	Kohlgemüse	Ca.3
1,3	Erdnusskerne	11,7
1,3	Oliven (grün)	2,4
1,2	Blattsalate	1,4
1,0	Himbeeren	4,9

Zum Vergleich:
„ballaststoffreiche Vollkornprodukte“

Verhältnis Ballaststoffe / verw. KH	Lebensmittel	Ballaststoffe pro 100 g, in Gramm
0,44	Haferkleie	18
0,14	Dinkel (Grünkern)	8,8
0,06	Hirse	3,8
0,11	Quinoa	6,6
0,03	Reis (natur)	2,2
0,24	Roggenmehl	13,9
0,1	Weizengrieß	7,1
0,9	Früchtemüsli (ungezuckert)	7,7

Werte aus
„Die große GU Nährwert-Kalorien-Tabelle“

Ideen ketogenes Frühstück

- Nuss-Beeren-Kokosöl-Sahne-Quark
- LowCarb/ketogenes Brot mit div. Belägen:

Teewurst, Leberwurst, selbstgemachtes Nutella, fetter Käse

- Omelette mit Pilzen und Käse und Schmand
- Rührei mit Schinken, Schafskäse und Avocado
- Spiegelei mit Bacon

Ideen ketogenes Mittagessen / Nachtisch

- Bratwürstchen mit Sauerkraut-Speckpuffern und Brokkoli in Mandelbutter
- Lothringer Auflauf
- Pilzroulade mit Salat
- Hackfleischpizza mit italienischem Gemüse
- „Bratkartoffeln“ aus Sellerie oder Rettich
- LowCarb Pfannkuchen – mit z.B. Käse-Schinken Sauce
- Lachssteak mit Spinat in Gorgonzola-Sahnesoße

Ideen ketogenes Abendessen

- „kalte Platte“ mit fetter Wurst, fettem Käse, Fisch, Gurke, Paprika, Oliven…
- Avocado mit Kräutercreme
- Thunfischsalat mit Ei und Öl
- Antipasti in Öl
- Griechischer Salat
- Feldsalat mit gebratenen Champignons und viel Fett

Berechnung der ketogenen Diät

Gewichtsverhältnis:

Fettmenge / Menge aus (Eiweiß+Kohlenhydraten)

= 2:1 [= 2 g Fett + 1g (EW+KH)]

bis 4:1 [= 4 g Fett + 1g (EW + KH)]

Energieverhältnis (z.B. 2:1 Diät):

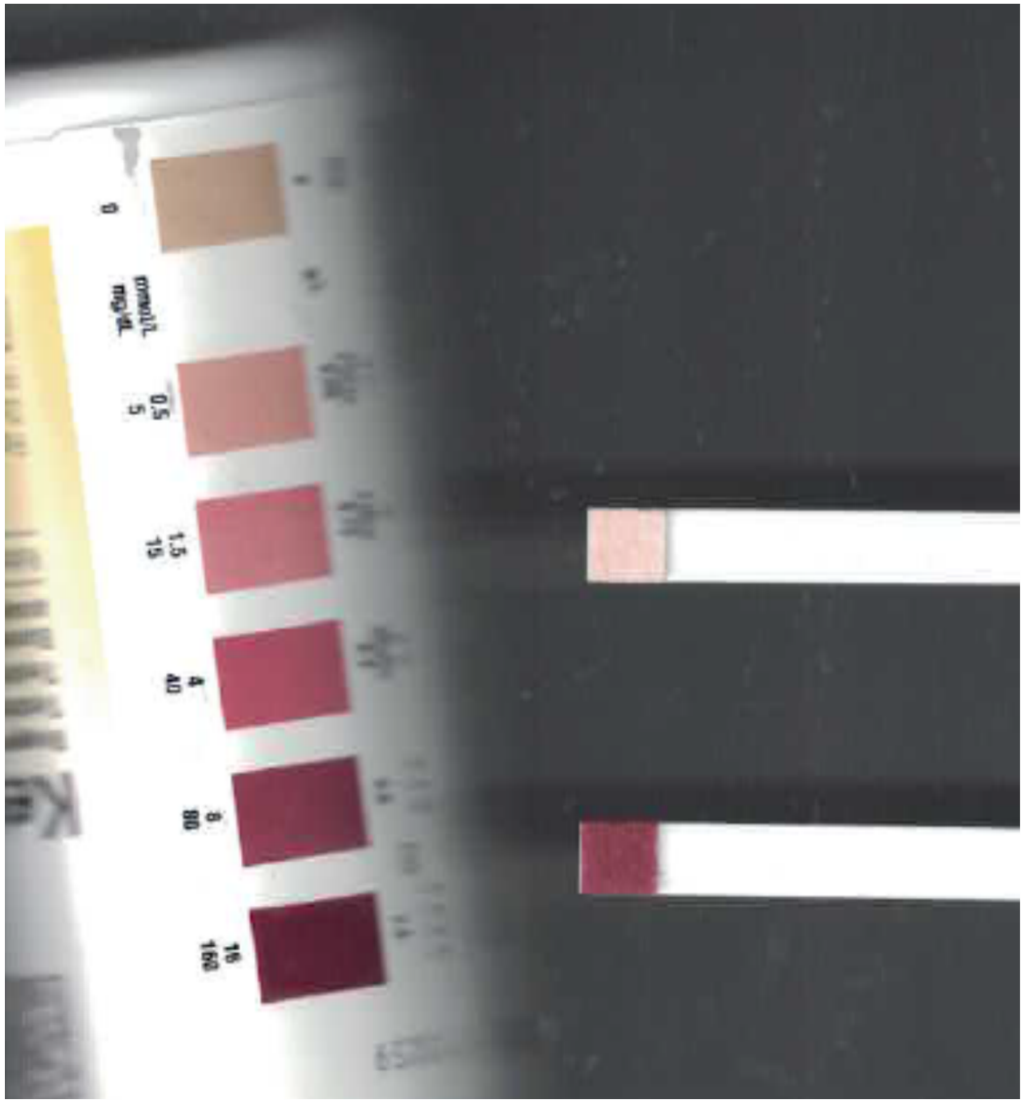
2x9 kcal + 1x4kcal= 22 kcal mit 81% Fettkalorien

Sehr fettreich, sehr kohlenhydratarm

→ Energie stammt überwiegend aus Fett,

→ WICHTIG: nicht „nur“ LowCarb!!!!

Erfolgskontrolle



Einfach mal ausprobieren!

Weiterführende Infos: viele, viele Bücher

Fachgesellschaft: www.ketomed.de

Epilepsie: https://charliefoundation.org/
hier gibt's viele Rezepte, sehr spannende Infos und vor allem auch unter „about" (https://charliefoundation.org/about-us/) die Geschichte von Charlie, die zur Gründung der Stiftung geführt hat und zwei sehr empfehlenswerte kurze Videos

Parkinson:
Zwar nur ein Einzelfall, abe extrem beeindruckend wie schnell und gut Ketone wirken können: William Curtis (https://www.youtube.com/watch?v=riGYq5iD2SM)

Alzheimer: https://www.youtube.com/watch?v=Dvh3JhsrQ0w
Mary Newport Vortrag von 2013 in dem sie mit wissenschaftlichen Hintergrund beschreibt, wie sie anhand ihres Mannes gelernt hat, wie effektiv Kokosöl die Lage verbessern kann. Und wie Sie um medizinische Studien und Anerkennung darum gekämpft hat.

Krebs:
www.keto-bei-krebs.de