

Butyrat – β -Hydroxybutyrat

Leber → β Hydroxybutyrat

Darm → Butyrat

Inhalt

INHALT	1
1 EINLEITUNG	6
2 BUTYRAT - B HYDROXYBUTYRAT (BHB)	7
2.1 Gemeinsame Signalwege und Wirkungen	7
2.1.1 Beide aktivieren G Protein gekoppelte Rezeptoren (GPR41/43/109A)	7
2.1.2 Beide hemmen Histon Deacetylasen (HDAC)	7
2.1.3 Beide dienen als Energiequelle – aber in unterschiedlichen Geweben	7
2.1.4 Butyrat → BHB Achse – Übersicht	8
2.1.5 Beide beeinflussen das Gehirn	8
2.1.6 Chemische Verwandtschaft	8
2.2 Butyrat: Das Darm-Ketogen	9
2.3 β-Hydroxybutyrat: Das systemische Ketonsignal	10
2.3.1 Die Physiologie der Ketose	10
2.4 Funktioneller Zusammenhang	13
2.4.1 HDAC-Hemmung	13
2.4.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	13
2.4.3 Entzündungshemmung	13
2.4.4 Darm ↔ Leber: indirekte Achse	13
2.5 Butyrat–BHB Achse	17
2.5.1 Dysbiose, Low-Fiber-Ernährung	17
2.5.2 IBD - Inflammatory Bowel Disease	17
2.5.3 SIBO - Small Intestinal Bacterial Overgrowth	17
2.6 IBD (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)	18
2.7 Metabolisches Syndrom, Typ 2 Diabetes	18
2.7.1 Relevanz von LPS	19
2.7.1.1 Darmbarriere	19
2.7.1.2 IBD & LPS	19
2.8 Neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Alzheimer, Parkinson)	20
2.9 Fettleber (NAFLD/NASH)	20
2.10 Alterung / Frailty	21
3 MIKROGLIA & NEUROINFLAMMATION	23
3.1 Ausgangslage	23
3.2 β-Hydroxybutyrat (BHB): Direkter Mikroglia-Modulator	23
3.2.1 Hemmung des NLRP3-Inflammasoms	23
3.2.2 Schlüsselmechanismus gegen sterile Neuroinflammation: Epigenetische Reprogrammierung	23
3.2.3 Metabolischer Shift	23
3.2.4 Butyrat: Indirekter Neuro-Schutz	24
3.2.5 Ergebnis (vereinfacht)	24
4 EPIGENETISCHE EBENE	26
4.1 HDAC-Hemmung	26
4.2 Butyrat – lokale epigenetische Programmierung	26

4.3	β -Hydroxybutyrat – systemische epigenetische Anpassung.....	27
5	IMMUNOLOGISCHE EBENE.....	28
5.1	Butyrat – Immuntoleranz von innen.....	28
5.2	β -Hydroxybutyrat – Systemische Entzündungsbremse	28
5.3	Zusammenspiel: epigenetisch + immunologisch	29
6	HDAC.....	31
6.1	Klasse 1: HDACs (HDAC 1, 2, 3, 8)	31
6.2	Klasse 2a: HDACs (HDAC 4, 5, 7, 9)	31
6.3	Was Butyrat konkret macht.....	37
6.3.1	Epigenetisch.....	37
6.3.2	Rezeptor-vermittelt	37
6.3.3	Phänotyp-Shift	37
6.3.4	Wichtiges Detail.....	37
7	BALLASTSTOFF- VS. KETOGENE ERNÄHRUNG: DIREKTVERGLEICH.....	38
7.1	Ballaststoffreiche Ernährung	39
7.2	Ketogene Ernährung	39
7.2.1	Gesamtfazit.....	40
8	HDAC3 VS. NF-KB.....	42
9	MIKROGLIA & NEUROINFLAMMATION	43
9.1	Butyrat bei Depression / Parkinson / MS.....	43
9.1.1	Depression (v.a. Stress-/Entzündungs-Subtypen)	43
9.1.2	Parkinson	45
9.1.3	Multiple Sklerose	45
10	SUPPLEMENTE	46
10.1	Warum manche Menschen „kaum Butyrat produzieren“ (und wie man das pragmatisch angeht).....	46
10.2	Natriumbutyrat.....	46
10.3	Tributyrin (Glycerol-Tri-butyrat)	46
10.4	Endogen (Ballaststoffstrategie)	46
10.5	„Low-Butyrate-Producer“	47
10.5.1	Woche 1: Stabilisieren & Basis legen (Psyllium als Anker)	47
10.5.2	Woche 2: „Resistente Stärke hinzufügen“ (Butyrat-Pipeline füttern)	47
10.5.3	Woche 3: „Diversität statt Dosis“ (Butyrat-Producer unterstützen)	48
10.5.4	Woche 4: „Feintuning“ (Responder-Logik)	48
10.6	Keto ohne Mikrobiom-Crash.....	49
10.6.1	Woche 1: „Adaptation + Natrium zuerst“.....	49
10.6.2	Woche 2: β HB stabilisieren + Mikrobiom schützen.....	49
10.6.3	Woche 3: Fettqualität & Entzündungsprofil	49
10.6.4	Woche 4: Langfrist-Modus wählen (Crash vermeiden)	50
10.7	Checkliste	51
10.7.1	A) Low-Butyrate-Producer – 4-Wochen-Titration	51
•	Woche 2 – Resistente Stärke (RS).....	51
10.7.2	B) Keto ohne Crash – 4-Wochen-Leitplanke	52

10.7.3	Marker-Checkliste	53
10.7.3.1	Darm / SCFA / Barriere.....	53
10.7.3.2	Systemische Entzündung / Neuro-Achse.....	53
10.7.3.3	Ketose / β HB.....	53
10.7.3.4	Wie interpretieren?	53
10.8	Hybrid-Protokoll	54
10.8.1	Ballaststoff-reich + zyklische Ketose (Best-of-Both-Worlds)	54
11	HDAC3-SPEZIFISCHE MARKER & ZIELGENE	55
11.1	HDAC3-Expression und -Aktivität – Auswirkungen	55
11.2	Funktion.....	58
11.2.1	HDAC3-spezifisch.....	58
11.3	Krankheitsnahe Marker-Sets (Depression, MS, Parkinson)	59
11.4	Studien-Design-Skizzen.....	60
11.4.1	Design 1: N-of-1 (hochpraktisch, schnell, trotzdem sauber)	60
11.4.2	Design 2: Pilot-RCT (klassisch, publish-fähig)	60
11.4.3	Design 3: Mechanistik-Substudy (wenn man HDAC/Mikroglia-Achse zeigen will).....	61
11.4.4	Readouts:.....	61
11.5	Endpunkt-Hierarchie.....	62
	Explorativ (für neurodegeneratives Risiko – sinnvoll, aber nicht „kurzfristig beweisend“)	62
11.6	12-Wochen Hybrid-Protokoll.....	63
11.6.1	Grundlogik	63
11.6.1.1	Wochen 1–4: IBS-Sicherheit zuerst (Faser-Titration)	63
11.6.2	Wochen 5–12: β HB-Pulse einführen (ohne Faser auf Null).....	63
11.7	Minimal-Messplan	64
11.7.1	Täglich (2 Minuten)	64
11.7.2	Wöchentlich (10 Minuten)	64
11.7.3	Labore (3 Zeitpunkte)	64
11.8	Erwartbare Muster	64
12	ANHANG	65
12.1	HDAC.....	65
12.1.1	HDAC - Übersicht [52].....	65
12.1.2	HDAC - Wirkung.....	65
12.1.3	Biologisch Effekte	65
12.1.4	Wichtige Effekte	66
12.1.5	Relevanz allgemein	66
12.1.6	Klinische Relevanz	66
12.1.7	Typische HDAC-Hemmer (Beispiele)	66
12.2	Ballaststoff- vs. ketogene Ernährung.....	68
12.2.1	Ballaststoffreiche Ernährung	68
12.2.2	Ketogene Ernährung / Fasten.....	68
12.2.3	Die starke Kombination (physiologisch!).....	69
12.2.3.1	Evolutionäres Muster	69
12.2.4	Ernährung im Vergleich	73
12.3	Reines BHB Pulver	75
12.4	Treg Zellen	76
12.4.1	Wichtige Punkte	76

12.4.1.1	Zusammenfassung.....	77
12.4.2	Was machen Treg-Zellen genau	78
12.4.3	Woran erkennt man Treg-Zellen?.....	78
12.4.4	Wichtigkeit der Treg Zellen.....	78
12.4.5	Klinik	78
12.4.5.1	Autoimmunität	78
12.4.5.2	Onkologie	78
12.4.5.3	Transplantation	79
12.4.6	Unterschied: Treg-Zellen vs. T-Helfer- & Killer-T-Zellen	79
12.4.7	Rolle der Treg-Zellen bei Krebs, Allergien & Adipositas	79
12.4.8	Einfluss von Medikamenten & Lifestyle auf Treg-Zellen	80
12.4.8.1	Sport.....	80
12.4.8.2	Ernährung.....	80
12.4.8.3	Medikamente (Auswahl)	80
12.4.9	Treg-Zellen vs. Th17-Zellen (molekular & funktionell)	81
12.4.10	Biomarker: Treg-Aktivität im Menschen.....	82
12.4.10.1	Direkte Marker (Forschung / Speziallabore).....	82
12.4.11	Darm – Tregs – Stoffwechsel (das grosse Steuerzentrum).....	83
12.4.12	Epigenetische Kontrolle von FoxP3	84
12.4.12.1	Definition.....	84
12.4.12.2	Funktionsweise.....	84
12.4.12.3	Pathophysiologie	84
12.4.12.4	Klinik	84
12.4.13	Warum Tregs stabil oder instabil sind	86
12.4.13.1	FoxP3 = der Master-Schalter	86
12.4.13.2	Der epigenetische Kern	86
12.4.13.3	Butyrat als Gamechanger	86
12.4.14	Hormone, Peptide & Medikamente: Wer pusht oder killt Tregs?	92
12.4.14.1	GLP-1 / GIP / Tirzepatid.....	92
12.4.14.2	mTOR.....	92
12.4.14.3	Cortisol	92
12.4.15	Konkrete Laborstrategie: Was messen – was bringt wirklich was?	93
12.4.16	Tregs im ZNS und Neuroinflammation	95
12.4.17	Treg Schalter	95
12.4.18	Leptin–Insulin–Treg-Achse	96
12.4.19	Realistischer Interventionsplan	97
12.5	SCFAS	98
12.6	Ketogene Diät	102
12.7	Warum sollte man bei einer kohlenhydratreduzierten Diät goBHB einnehmen	104
12.7.1	goBHB	104
12.7.2	Warum goBHB bei einer kohlenhydratreduzierten Diät sinnvoll sein kann	104
12.7.3	Wissenschaftliche Erkenntnisse.....	105
12.8	goBHB - Das Premium-Beta-Hydroxybutyrat für saubere Energie	106
12.8.1	Vorteile von goBHB.....	106
12.8.1.1	Schnelle, saubere Energie	106
12.8.1.2	Unterstützt die geistige Klarheit.....	106
12.8.1.3	Verbesserte Ausdauer	106
12.8.1.4	Unterstützt Keto- und Low-Carb-Lebensstil	106
12.8.1.5	Unterstützt die Appetitkontrolle.....	106
12.8.2	Einnahme und Dosierung von goBHB	107
12.8.3	Wer sollte goBHB einnehmen?.....	107

12.8.3.1	Keto-Diätetiker	107
12.8.3.2	Sportler und Fitnessbegeisterte	107
12.8.3.3	Alle, die Kohlenhydrate reduzieren	107
12.8.4	Was vor der Einnahme von goBHB beachtet werden muss	107
12.8.5	Abschliessende Gedanken zu goBHB.....	108
13	TABELLENVERZEICHNIS	109
14	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	110
15	LITERATUR	112

1 Einleitung

Butyrat (Buttersäure) und β -Hydroxybutyrat (BHB) sind kurzkettige Fettsäuren bzw. ketonkörperähnliche Moleküle mit wichtiger Bedeutung für Darmgesundheit, Stoffwechsel und Zellfunktion.

Butyrat entsteht hauptsächlich durch die mikrobielle Fermentation von Ballaststoffen im Dickdarm und dient dort als zentrale Energiequelle für Darmepithelzellen. Es wirkt entzündungshemmend und unterstützt die Integrität der Darmbarriere.

β -Hydroxybutyrat wird dagegen vor allem in der Leber während Fasten, ketogener Ernährung oder intensiver körperlicher Belastung gebildet. Es fungiert als alternativer Energieträger, insbesondere für Gehirn und Muskeln, und besitzt zusätzlich signalgebende Eigenschaften, etwa in der Regulation von Entzündungen und Genexpression.

Beide Moleküle spielen somit eine Schlüsselrolle in der metabolischen Anpassung und immunologischen Regulation, wirken jedoch in unterschiedlichen physiologischen Kontexten.

2 Butyrat - β Hydroxybutyrat (BHB)

[36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,51,53,54,55,56,82,84]

Butyrat = Kurzkettige Fettsäure (SCFA), entsteht durch bakterielle Fermentation von Ballaststoffen im Kolon.

β -Hydroxybutyrat (BHB) = Ketonkörper, entsteht in der Leber aus Fettsäuren bei Fasten, Low-Carb, Sport oder Kaloriendefizit.

2.1 Gemeinsame Signalwege und Wirkungen

2.1.1 Beide aktivieren G Protein gekoppelte Rezeptoren (GPR41/43/109A)

- Butyrat bindet stark an GPR41/43 und GPR109A im Darm
- BHB kann ebenfalls GPR109A aktivieren, allerdings schwächer
 - Entzündungshemmung
 - Stärkung der Darmbarriere
 - Senkung systemischer Entzündungsmarker

2.1.2 Beide hemmen Histon Deacetylasen (HDAC)

- Butyrat ist ein sehr starker HDAC-Inhibitor
- BHB ist ein moderater HDAC-Inhibitor

Folge: Epigenetische Effekte wie: -verbesserte antioxidative Kapazität
 -reduzierte NF- κ B-Aktivität (weniger Entzündung)
 -verbesserte metabolische Flexibilität

2.1.3 Beide dienen als Energiequelle – aber in unterschiedlichen Geweben

- Butyrat ist der Hauptbrennstoff für Kolonozyten (Darmepithel)
- BHB ist ein systemischer Brennstoff für Gehirn, Herz, Muskeln

Wenn Butyrat fehlt (z. B. bei Dysbiose), wird die Darmbarriere schwächer → Entzündungen steigen → die Leber produziert mehr BHB, was teilweise kompensiert.

2.1.4 Butyrat → BHB Achse – Übersicht

- Butyrat hoch**
- Darmbarriere stabil
 - Weniger systemische Entzündung
 - Weniger Leberstress
 - Weniger Bedarf an BHB als antiinflammatorisches Signal

Butyrat niedrig, z. B. Low Fiber, Antibiotika, Dysbiose

- Butyrat niedrig**
- Kolonozyten hungern
 - Tight junctions werden durchlässiger
 - Endotoxine (LPS) gelangen ins Blut
 - Entzündung steigt
 - Leber kompensiert durch erhöhte BHB-Produktion

BHB wirkt dann als systemischer Ersatz für fehlendes Butyrat

2.1.5 Beide beeinflussen das Gehirn

- Butyrat wirkt über den Vagusnerv und epigenetisch
- BHB ist ein direkter Energieträger und wirkt neuroprotektiv
- Beide reduzieren neuroinflammatorische Prozesse

2.1.6 Chemische Verwandtschaft

- Butyrat (C4) und BHB (C4) sind strukturell eng verwandt: Butyrat = Buttersäure
BHB = hydroxyliertes Butyrat

Evolutionär logisch: Beide benutzen ähnliche Rezeptoren und Signalwege.

- Butyrat ist das lokale Darm-Signal und Energiesubstrat
- BHB ist das systemische Fasten-Signal
- Beide nutzen ähnliche molekulare Mechanismen, um Entzündung zu senken, Energie bereitzustellen und Stoffwechselwege zu regulieren

Tabelle 1 Butyrat & β -Hydroxybutyrat – ein Überblick

Merkmal	Butyrat (Darm)	β -Hydroxybutyrat (Blut)
Entstehung	Darmbakterien (Ballaststoffe → SCFA)	Leber (Fettsäuren → Ketonkörper)
Hauptort	Dickdarm	Blut, Gehirn, Muskeln
Energiequelle	Kolonozyten	Viele Organe
Signalwirkung	Stark HDAC-Hemmung, Entzündung ↓	Stark HDAC-Hemmung, Entzündung ↓

2.2 Butyrat: Das Darm-Ketogen

- Entsteht durch **mikrobielle Fermentation von Ballaststoffen**
- Hauptenergiequelle für **Darmepithelzellen**
- **Fördert:** Tight Junctions
Schleimhaut-Integrität
Treg-Zellen (anti-entzündlich)

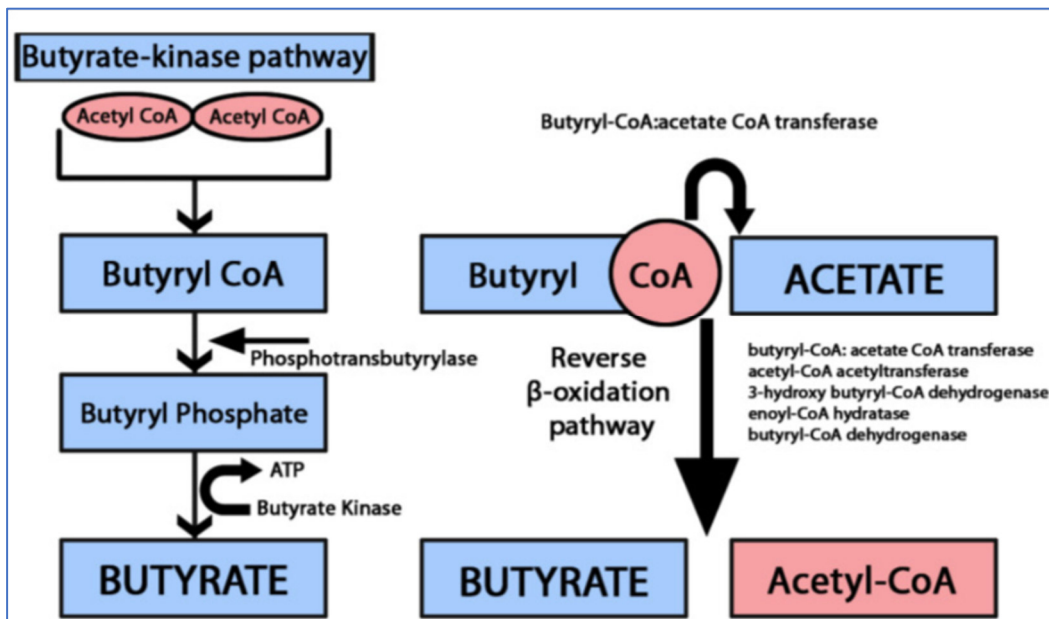


Abbildung 1 Grafische Darstellung der Butyrat-Synthesewege [78]

- Im Butyratkinase-Stoffwechselweg verbinden sich zwei Moleküle Acetyl-CoA zu Butyryl-CoA
- Anschliessend katalysiert Phosphotransbutyrylase die Umwandlung von Butyryl-CoA in Butyrylphosphat
- Schliesslich wird Butyrat durch die Aktivität der Butyratkinase aus Butyrylphosphat gebildet
- Der Butyryl-CoA-Acetat-CoA-Transferase-Stoffwechselweg wandelt Butyryl-CoA und Acetat durch eine Reihe von β-Oxidations-Enzymreaktionen in Butyrat und Acetyl-CoA um [Zitat,78]

2.3 β -Hydroxybutyrat: Das systemische Ketonsignal

- **Entsteht bei:** -Fasten
 -Ketogener Ernährung
 -Längerem Sport
 - **Ist wichtigster Ketonkörper im Blut**
- Wirkt:** -Neuroprotektiv
 -Anti-entzündlich
 -Metabolisch regulierend

2.3.1 Die Physiologie der Ketose

[107]

Nach einigen Tagen Fasten oder einer drastisch reduzierten Kohlenhydratzufuhr (unter 20 g pro Tag) reichen die Glukosereserven des Körpers nicht mehr aus, um Oxalacetat für die normale Fettoxidation im Krebszyklus und für die Versorgung des Zentralnervensystems (ZNS) mit Glukose zu produzieren.

Was den ersten Punkt betrifft, so ist Oxalacetat bei Körpertemperatur relativ instabil, weshalb es notwendig ist (für eine optimale Funktion des Krebszyklus ist eine minimale Menge an Oxalacetat erforderlich), den Tricarbonsäurezyklus mit Oxalacetat aus Glukose zu versorgen, das durch ATP-abhängige Carboxylierung von Brenztraubensäure durch Pyruvatcarboxylase gewonnen wird.

Was den zweiten Punkt betrifft, so kann das ZNS Fettsäuren nicht als Energiequelle nutzen (da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren), sodass Glukose normalerweise der einzige Brennstoff für das menschliche Gehirn ist. Nach 3–4 Tagen Fasten oder einer sehr kohlenhydratarmen Ernährung benötigt das ZNS eine alternative Energiequelle, die aus der Überproduktion von Acetyl-CoA stammt, was zur Bildung sogenannter Ketonkörper (KB) führt: Acetoacetat (AcAc), β -Hydroxybuttersäure (BHB) und Aceton. Dieser Prozess wird als Ketogenese bezeichnet und findet hauptsächlich in der mitochondrialen Matrix der Leber statt]. Es ist wichtig zu betonen, dass die Leber zwar Ketonkörper produziert, diese jedoch nicht verwerten kann, da ihr das Enzym 3-Ketocyl-CoA-Transferase fehlt das für die Umwandlung von Acetoacetat in Acetoacetyl-CoA erforderlich ist [Zitat,107].

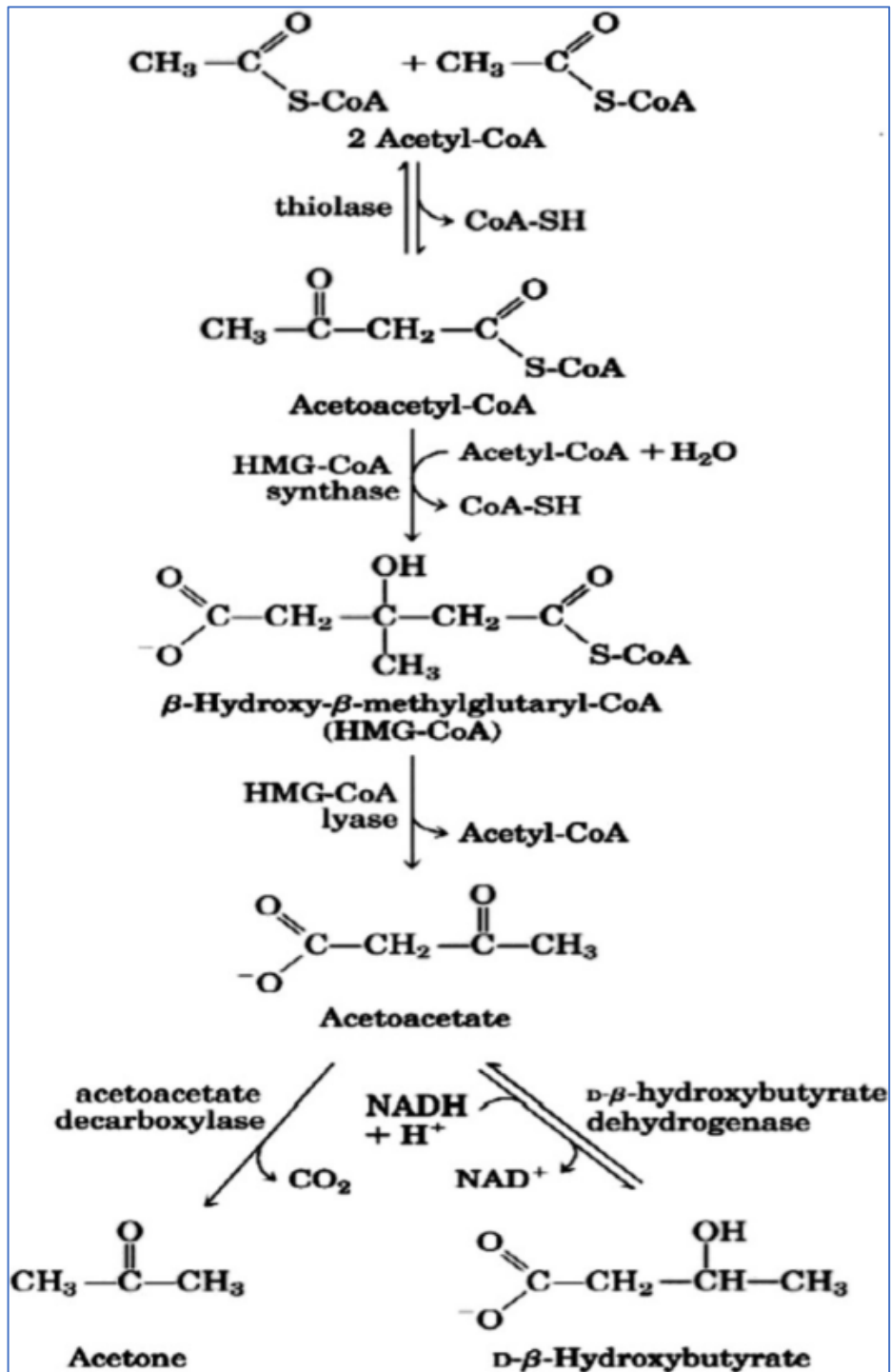


Abbildung 2 Die Physiologie der Ketose

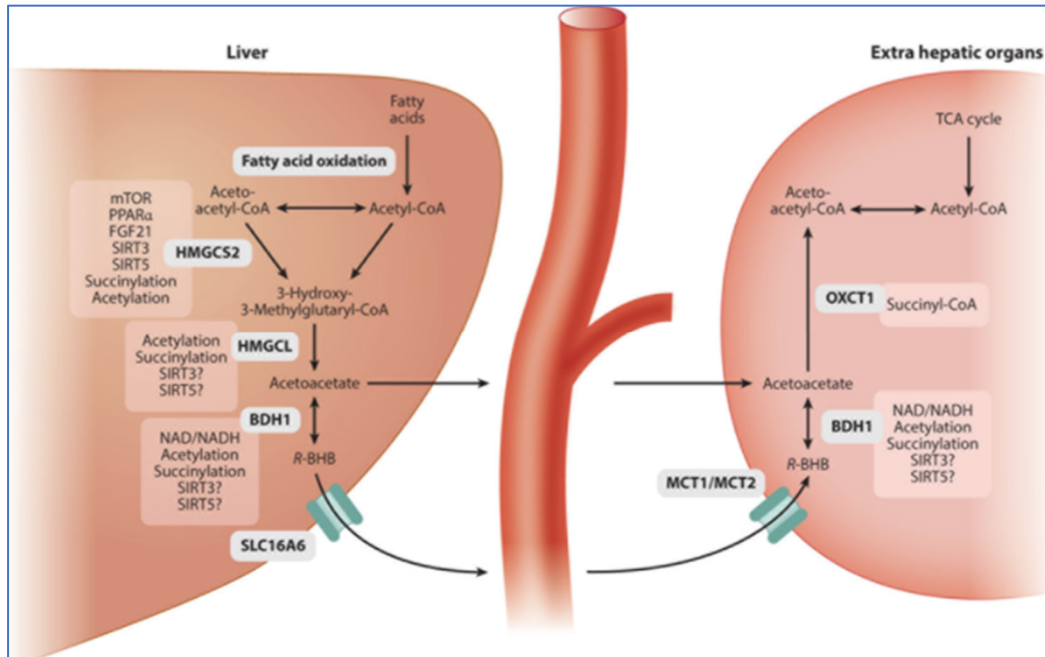


Abbildung 3 Stoffwechselwege von BHB und die Regulation wichtiger Enzyme [37]

Einige der Moleküle, zu denen BHB metabolisiert wird, wie beispielsweise Acetyl-CoA, haben ebenso wie viele der am BHB-Stoffwechsel beteiligten Cofaktoren, beispielsweise NAD, eigene Signalaktivitäten [Zitat,37].

Abkürzungen:

BHB	β-Hydroxybutyrat
BDH	β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
CoA	Coenzym A
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
HMGCS	HMG-CoA-Synthase
MCT	Monocarbonsäuretransporter
mTOR	mechanistisches Ziel von Rapamycin
NAD	Nicotinamadenindinukleotid
PPARα	Proliferator-aktivierter Rezeptor Alpha
SIRT	Sirtuin
TCA	Tricarbonsäure
VGLUT	vesikulärer Glutamatttransporter

2.4 Funktioneller Zusammenhang

Obwohl **chemisch verschieden**, teilen Butyrat und BHB mehrere **Signalmechanismen**:

2.4.1 HDAC-Hemmung

Beide hemmen Histon-Deacetylasen → epigenetische Aktivierung entzündungshemmender Gene

2.4.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

- Butyrat: GPR41 / GPR43
- BHB: GPR109A
→ Immunmodulation, Stoffwechselkontrolle

2.4.3 Entzündungshemmung

- Hemmung von NF-κB
- Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine

2.4.4 Darm ↔ Leber: indirekte Achse

Es gibt Hinweise auf eine **metabolische Kommunikation**:

- **Viel Butyrat im Darm** → bessere Darmbarriere
→ weniger endotoxische Belastung
→ effizientere Ketogenese in der Leber
- **Ketose / Fasten** → verändertes Mikrobiom
→ ↑ butyratbildende Bakterien

Synergie, keine direkte Umwandlung: Butyrat wird **nicht** zu β-Hydroxybutyrat
BHB entsteht **nicht** aus Darm-Butyrat

Merke

- Beide sind kurzkettige Fettsäure-Signalmoleküle mit paralleler Biologie
- Butyrat ist das „lokale Ketonsignal“ des Darms
- β-Hydroxybutyrat das „systemische Ketonsignal“ des Körpers

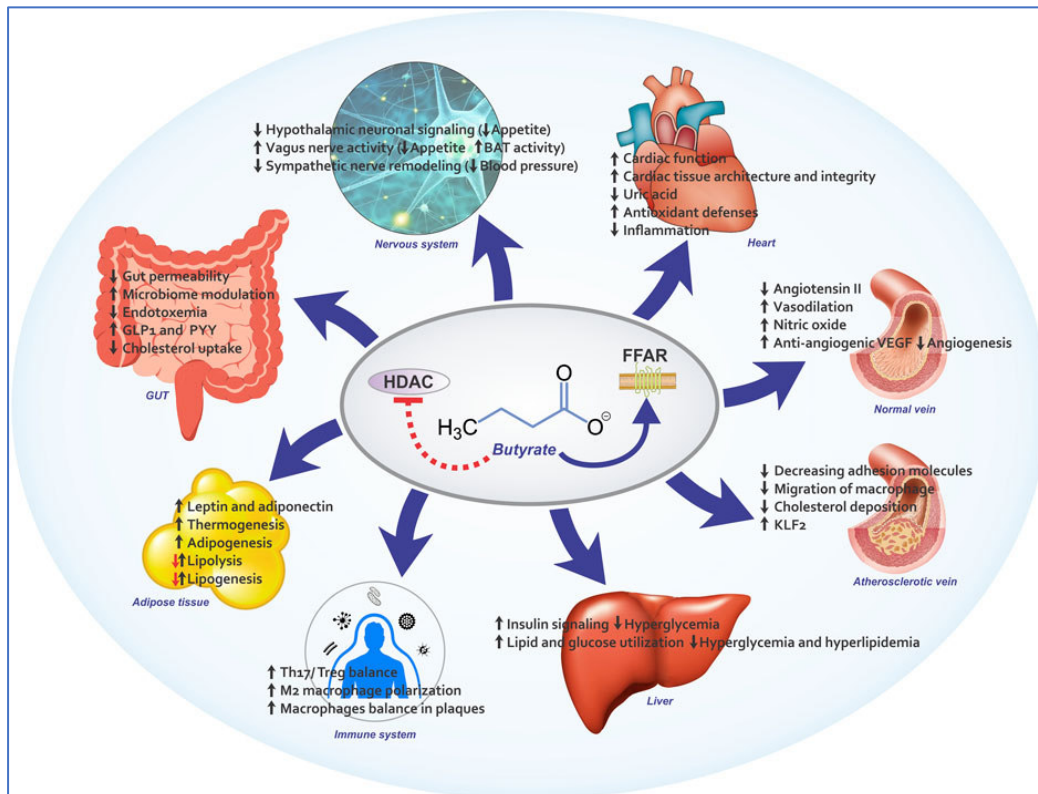


Abbildung 4 Überblick über die schützende Wirkung von Butyrat bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Risikofaktoren [Zitat,50]

Abkürzungen

- FFAR Freie Fettsäure-Rezeptor
 HDAC Histon-Deacetylase,
 KLF2 Kruppel-ähnlicher Faktor 2
 VEGF Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
 GLP-1 Glucagon-ähnliches Peptid 1
 PYY Peptid YY

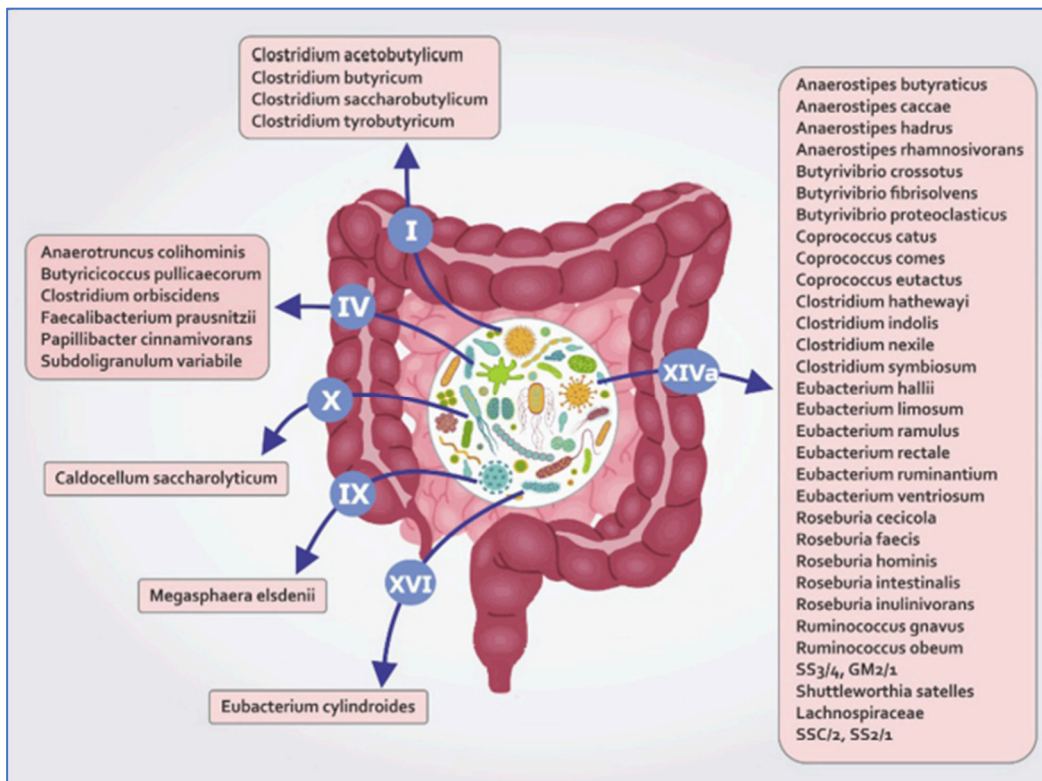


Abbildung 5 Alle Butyrat produzierenden Bakterien in verschiedenen Clostridien-Clustern [50].

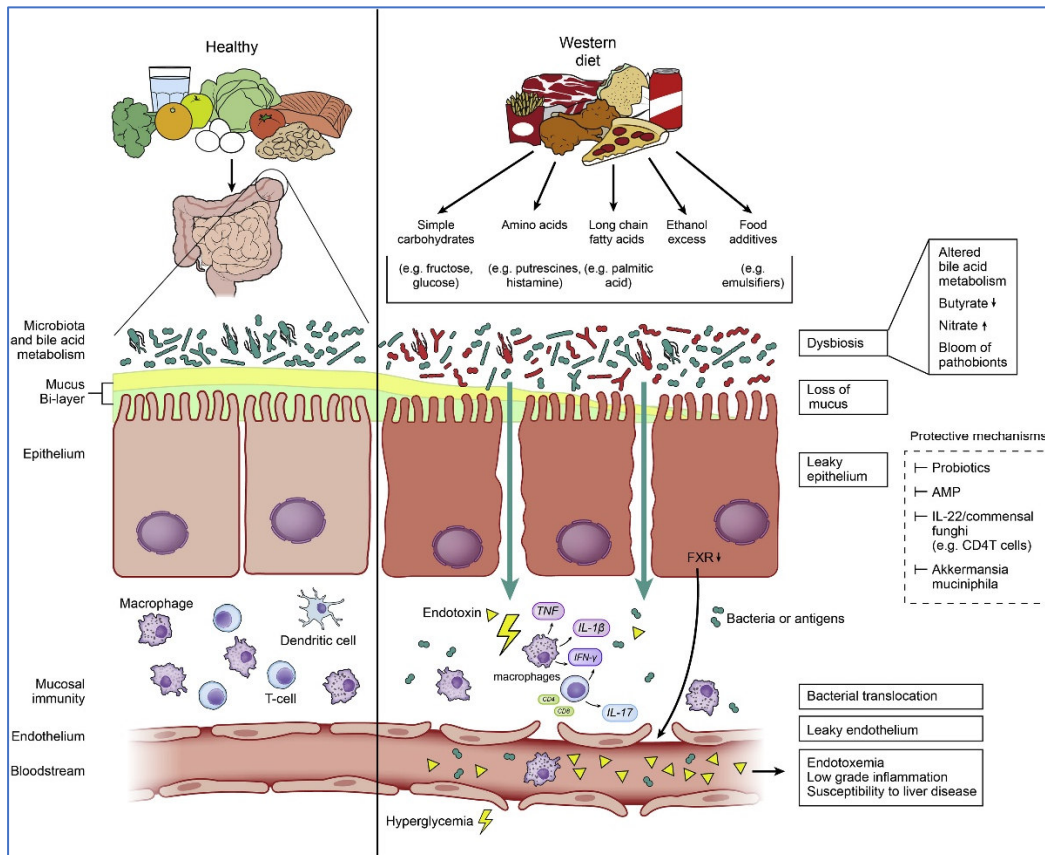


Abbildung 6 Zusammenhang gesunde und „westliche“ Ernährung

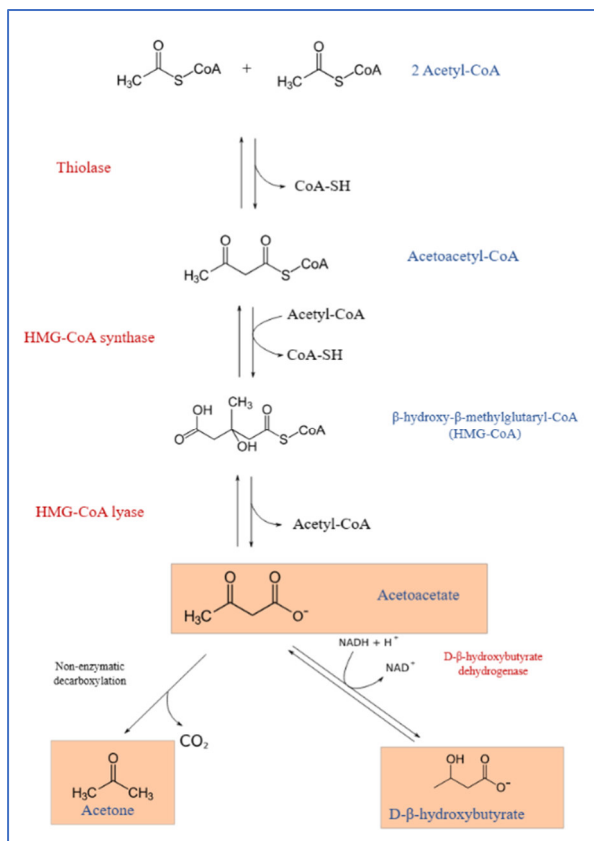


Abbildung 7 Acetyl-CoA Metabolismus

2.5 Butyrat–BHB Achse

2.5.1 Dysbiose, Low-Fiber-Ernährung

→ Butyratmangel → Leber kompensiert mit β Hydroxybutyrat (BHB)

Wenn die Butyratproduktion im Darm sinkt (z. B. durch Antibiotika, westliche Ernährung, IBD, SIBO, Alterung), passiert Folgendes:

- Kolonozyten verlieren ihre Hauptenergiequelle
- Tight Junctions werden schwächer
- LPS gelangt vermehrt ins Blut
- Systemische Entzündung steigt
- Die Leber reagiert mit erhöhter Ketogenese → mehr BHB

BHB wirkt dann als Notfall-Anti-Inflammatorium und Energiequelle, aber es ersetzt die lokale Darmbarrierefunktion von Butyrat nicht vollständig.

2.5.2 IBD - Inflammatory Bowel Disease

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Meist lebenslang, mit Schüben

Dazu gehören vor allem: -Morbus Crohn
-Colitis ulcerosa

Kernpunkte:

- Chronische Entzündung des Darms
- Immunvermittelt (Autoimmun-/Fehlregulation)
- Typische Symptome: Durchfall (oft blutig), Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit

2.5.3 SIBO - Small Intestinal Bacterial Overgrowth

Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms: -Zu viele (oder falsche) Bakterien im Dünndarm
-Führt zu Gärung von Kohlenhydraten

Typische Symptome:

- Blähungen, Gasbildung, Völlegefühl
- Durchfall oder Verstopfung
- Nährstoffmangel (z. B. Vitamin B12)

SIBO ist **keine Entzündung**, sondern eine **funktionelle Störung** – kann aber z. B. bei IBD, Reizdarm oder nach OPs auftreten.

Tabelle 2 Vergleich IBD - SIBO

IBD	SIBO
Entzündlich	Nicht entzündlich
Autoimmunbedingt	Bakterielle Fehlbesiedelung
Strukturelle Darmschäden möglich	Keine strukturellen Schäden
Dauererkrankung	Oft reversibel

2.6 IBD (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

Bei IBD ist die Butyratproduktion oft massiv reduziert.

Konsequenzen: -Kolonozyten sind energetisch unterversorgt
 -Barriere ist durchlässig
 -Entzündung perpetuiert sich
 -BHB steigt oft leicht an (kompensatorisch)

Therapeutische Implikation (allgemein)

- Ballaststoffzufuhr (resistente Stärke, Inulin)
- Butyrat Suppositorien oder orale Butyratsalze
- Ketogene Ernährung kann systemische Entzündung senken, ersetzt aber die lokale Butyratfunktion nicht

2.7 Metabolisches Syndrom, Typ 2 Diabetes

Hier ist die Butyratproduktion häufig niedrig, während BHB nur in Fastenphasen steigt.

- Weniger Butyrat → mehr LPS¹ → Insulinresistenz
- BHB (z. B. durch Fasten) senkt Entzündung und verbessert mitochondriale Funktion

Klinische Bedeutung: - Fasten/Ketose kann metabolische Parameter verbessern
 -Aber ohne ausreichende Butyratproduktion bleibt die Darmbarriere ein Schwachpunkt

¹ Lipopolysaccharide, Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien, extrem entzündungsaktiv

2.7.1 Relevanz von LPS

2.7.1.1 Darmbarriere

- „Leaky Gut“ → LPS gelangt ins Blut
 - Aktiviert TLR4 → NF- κ B → Zytokine
- systemische Low-Grade-Inflammation

2.7.1.2 IBD & LPS

Erhöhte LPS-Exposition bei aktiver Entzündung verstärkt: -TNF- α , IL-6, IL-1 β
-Schübe & Extraintestinal-Symptome

2.8 Neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Alzheimer, Parkinson)

[63,64,86,87,88]

Butyrat und BHB wirken beide neuroprotektiv, aber auf unterschiedlichen Wegen:

Butyrat: Epigenetisch, vagal², antiinflammatorisch

BHB: Energiequelle, antioxidativ, HDAC-Hemmung

Klinische Interpretation: -Ketogene Ernährung → erhöht BHB → verbessert Energieversorgung des Gehirns
 -Butyratmangel (Dysbiose) kann neuroinflammatorische Prozesse verstärken
 -Kombination aus guter Darmflora + Ketose ist oft synergistisch

Vagusnerv

- Ist Teil des parasympathischen Nervensystems (Ruhe, Regeneration, Sicherheit)
- Seine Aktivität beeinflusst Stressreaktionen, Entzündungen, Herzfrequenz, Verdauung usw
- Diese Zustände können wiederum epigenetische Prozesse verändern, z. B.
 - DNA-Methylierung
 - Histon-Modifikationen
 - Regulation von Stress- und Entzündungsgenen

Wenn also in epigenetischen oder biopsychologischen Texten von „**vagalen Effekten**“ die Rede ist, bedeutet das meist:

Signale des Vagusnervs wirken auf Zellen und können langfristig beeinflussen, **welche Gene stärker oder schwächer abgelesen werden** – besonders Gene, die mit Stress, Immunsystem und Emotionen zu tun haben.

2.9 Fettleber (NAFLD/NASH)

Butyratmangel → mehr LPS → Leberentzündung → NAFLD

BHB steigt oft leicht an, aber nicht genug, um die Entzündung zu bremsen.

Klinische Bedeutung: -Butyrat (über Ballaststoffe) reduziert LPS-Last
 -Ketose (BHB) verbessert mitochondriale Funktion und Fettverbrennung
 -Beide zusammen wirken stärker als einzeln

² In der Epigenetik meint „vagal“ nicht ein einzelnes Gen, sondern alles, was mit der Aktivität des Vagusnervs zusammenhängt – vor allem, wie er Genexpression indirekt beeinflussen kann.

2.10 Alterung / Frailty

Mit dem Alter sinkt die Butyratproduktion durch: -weniger Ballaststoffe
 -weniger Diversität im Mikrobiom
 -weniger SCFA-Produzenten

BHB steigt nur bei Fasten oder Kaloriendefizit.

Klinische Interpretation: -Niedriges Butyrat → chronische Entzündung („inflammaging“)
 -BHB (z. B. durch Fasten) wirkt antiinflammatorisch
 -Aber ohne Butyrat bleibt die Darmbarriere anfällig

Zentrale klinische Essenz

- Butyrat schützt lokal den Darm und verhindert, dass Entzündung überhaupt entsteht.
- BHB schützt systemisch, wenn Entzündung bereits entstanden ist oder Energie knapp wird.

Beide Moleküle sind keine Konkurrenten, sondern zwei Ebenen desselben Schutzsystems.

Tabelle 3 Praktische klinische Ableitungen

Bei Dysbiose/IBD:	Butyrat erhöhen ist zentral
Bei metabolischen Erkrankungen:	BHB erhöhen (Fasten/Ketose) ist hilfreich
Bei neurodegenerativen Erkrankungen:	Kombination aus Butyrat-Produktion + BHB ist ideal
Bei Alterung:	Fokus auf SCFA-Produktion + intermittierende Ketose
Bei NAFLD³:	Butyrat reduziert LPS-Last, BHB verbessert Fettverbrennung

- Wenn Butyrat fehlt, übernimmt BHB viele seiner systemischen Aufgaben
- Wenn Butyrat hoch ist, braucht der Körper weniger BHB als antiinflammatorisches Signal

³ Nicht alkoholische Fettleber

Tabelle 4 Vergleich: Butyrat vs. β -Hydroxybutyrat (BHB)

	Butyrat (Darm)	β-Hydroxybutyrat (BHB) (Leber)
Chemische Klasse	kurzkettige Fettsäure (SCFA)	Ketonkörper
Chemische Struktur	C4-Fettsäure	C4-Ketonkörper (hydroxyliertes Butyrat)
C-Atome	C4	C4
Hauptquelle	bakterielle Fermentation von Ballaststoffen im Kolon	hepatische Ketogenese
Entstehung	Fermentation von Ballaststoffen durch Darmbakterien	Ketogenese aus Fettsäuren in der Leber
Ort der Wirkung	Lokal im Kolon, teilweise systemisch	Systemisch (Gehirn, Herz, Muskeln)
Primärer Zielort	Darmepithel (Kolonozysten)	Gehirn, Muskel, Herz
Primäre Funktion	Energie für Kolonozyten, Barriereerhalt	Energie im Fasten, Signalstoff
Hauptfunktion	Energie für Kolonozyten + Barriere	systemische Energiequelle
Rezeptoren	GPR41, GPR43, GPR109A	GPR109A (schwächer)
Energiebeitrag	lokal (Darm)	systemisch
Physiologischer Zustand	ballaststoffreiche Ernährung	Fasten, Ketose, Low-Carb
HDAC-Hemmung	Sehr stark	Moderat
Einfluss auf Entzündung	Senkt Darm- und Systementzündung	Senkt Systementzündung
Wirkung auf Darmbarriere	sehr stark Stärkt Tight Junctions	schwach/indirekt
Einfluss auf Mikrobiom	fördert Diversität	kein direkter Effekt
Tight Junctions	↑↑ (Claudin, Occludin)	kaum direkt
TLR4 / LPS-Signalweg	↓ TLR4-Expression	↓ Entzündung indirekt
NF-κB	direkte Hemmung	indirekte Hemmung
HDAC-Hemmung	ja (stark)	ja (moderat)
		Indirekt, kompensiert bei Butyratmangel
Einfluss auf Gehirn	Vagus-Signal, epigenetisch	Direkte Energiequelle, neuroprotektiv
Immunwirkung	↑ Treg, ↓ Th17	antiinflammatorisch, aber unspezifischer
Abhängigkeit voneinander	Niedriges Butyrat → mehr BHB nötig	Hohe BHB-Spiegel können Butyratmangel teilweise kompensieren

Das Zusammenspiel zwischen Butyrat (aus dem Darm) und β -Hydroxybutyrat (aus der Leber) ist eines der elegantesten Beispiele dafür, wie Mikrobiom und Stoffwechsel direkt miteinander kommunizieren. Beide Moleküle sind chemisch verwandt, wirken auf ähnliche Signalwege – aber entstehen an völlig unterschiedlichen Orten.

3 Mikroglia & Neuroinflammation

[45,47,54,58,59,85]

β -Hydroxybutyrat dominiert klar – Butyrat spielt indirekt mit

3.1 Ausgangslage

- **Mikroglia** sind die residenten Immunzellen des ZNS
- Problematisch wird es bei **chronischer Aktivierung**
→ Low-Grade-Neuroinflammation (Alterung, Depression, Alzheimer, Parkinson)

3.2 β -Hydroxybutyrat (BHB): Direkter Mikroglia-Modulator

Zentrale Mechanismen:

3.2.1 Hemmung des NLRP3-Inflammasoms

- BHB blockiert: -Kalium-Efflux
-ASC-Oligomerisierung
- ↓ Caspase-1-Aktivierung
- ↓ IL-1 β , ↓ IL-18

3.2.2 Schlüsselmechanismus gegen sterile Neuroinflammation: Epigenetische Reprogrammierung

- HDAC-Hemmung in Mikroglia
- ↑ antioxidative & neuroprotektive Gene
- ↓ pro-inflammatorische M1-Signatur

Mikroglia wechseln von „Angriff“ → „Wartung & Reparatur“

3.2.3 Metabolischer Shift

- Mikroglia nutzen BHB effizient
- ↓ Glykolyse-Abhängigkeit
- ↓ ROS-Produktion

energieeffizient + entzündungsarm

3.2.4 Butyrat: Indirekter Neuro-Schutz

Butyrat erreicht das Gehirn kaum direkt, wirkt aber über die **Darm-Hirn-Achse**:

- ↓ Darmpermeabilität
- ↓ systemisches LPS
- ↓ periphere Zytokine (IL-6, TNF- α)
- ↓ Mikroglia-Priming

→ weniger „Entzündungsinput“ ans Gehirn

3.2.5 Ergebnis (vereinfacht)

Tabelle 5 Wirkung auf Mikroglia

Molekül	Wirkung auf Mikroglia
BHB	Direkt, stark, schnell
Butyrat	Indirekt, stabilisierend

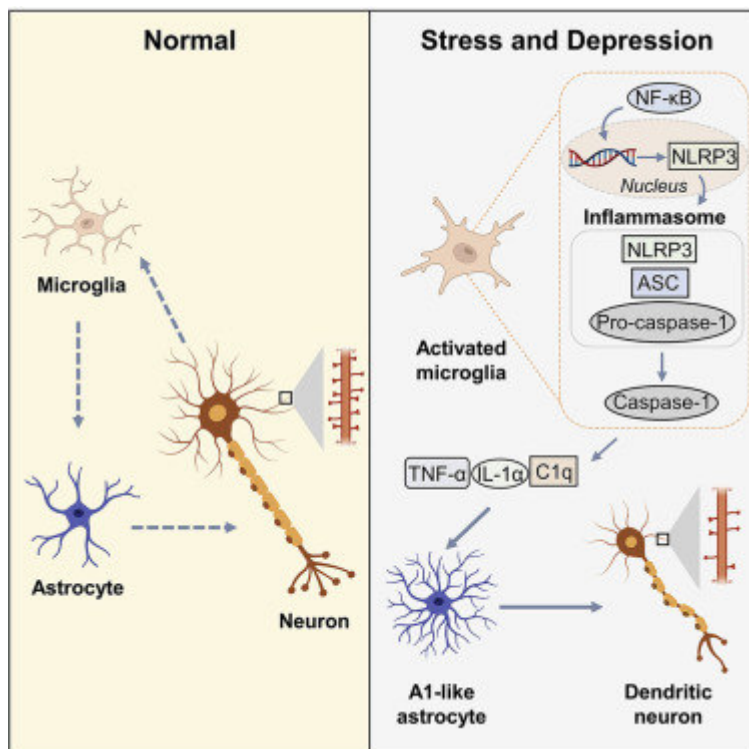


Abbildung 8 Neuro-Überblick: Normal vs Stress und Depression

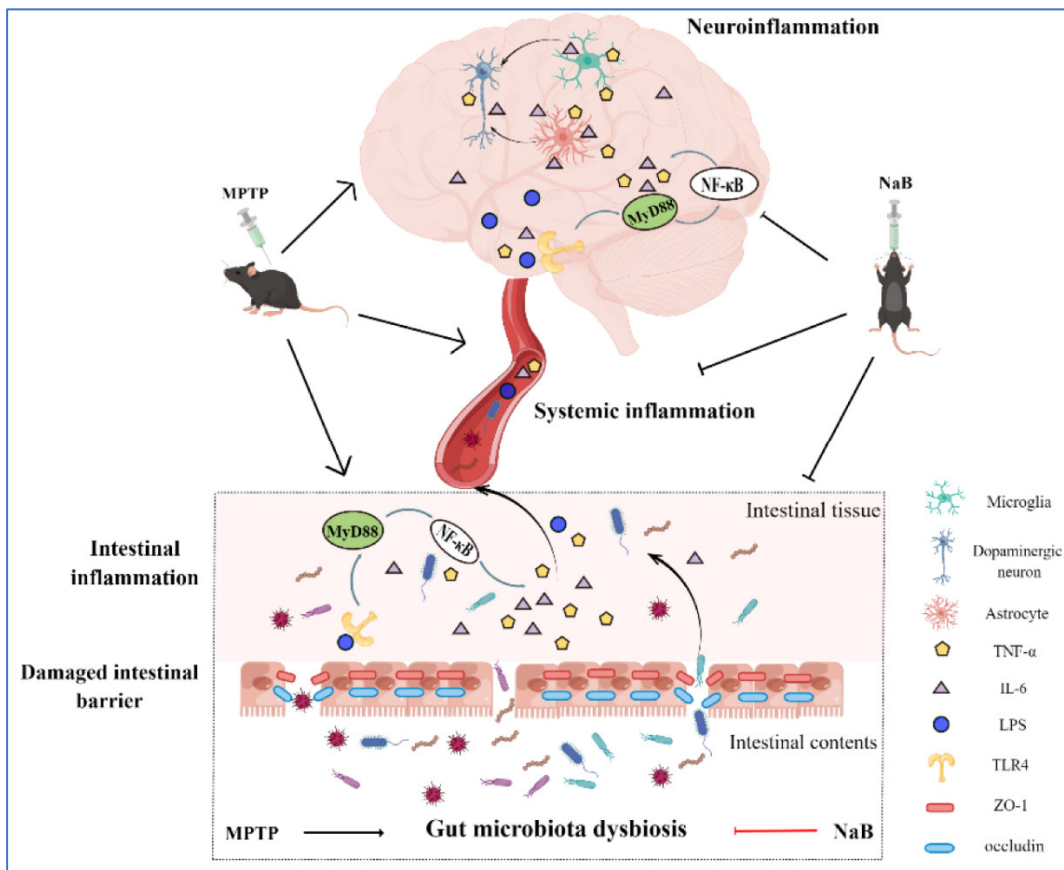


Abbildung 9 Neuroinflammation

4 Epigenetische Ebene

Butyrat (Darm) und β -Hydroxybutyrat (BHB, systemisch) wirken beide als **HDAC-Inhibitoren** – aber in unterschiedlichen Kompartimenten und mit leicht anderer Zielgen-„Signatur“.

4.1 HDAC-Hemmung

- Histon-Deacetylasen (HDACs) entfernen Acetylgruppen von Histonen
→ Chromatin wird dichter
→ Gene werden **stummgeschaltet**

Butyrat & BHB hemmen HDACs → Chromatin öffnet sich → Genexpression ↑

4.2 Butyrat – lokale epigenetische Programmierung

- **Hauptwirkung in:** -Darmepithelzellen
-Darmassoziierten Immunzellen (GALT)
- **Aktivierte Programme:**
 - ↑ Tight-Junction-Gene (z. B. Claudine, Occludin)
 - ↑ Mucin-Produktion
 - ↑ anti-entzündliche Zytokine (IL-10)
 - ↑ FOXP3-Expression → **Treg-Differenzierung**⁴

→ epigenetische Stabilisierung der Darmbarriere

⁴ Treg-Zellen (kurz für regulatorische T-Zellen) sind eine spezielle Untergruppe der T-Lymphozyten und wirken wie die Bremse des Immunsystems

4.3 β -Hydroxybutyrat – systemische epigenetische Anpassung

- **Wirkt in:** -Gehirn
-Leber
-Muskel
-Immunzellen im Blut
- **Aktivierte Programme:** \uparrow antioxidative Gene (FOXO3A, SOD2)
 \uparrow mitochondriale Biogenese
 \downarrow Stress- und Entzündungsgene
- **Neuroprotektive Genexpression**

→ epigenetischer Fasten-/Überlebensmodus

Tabelle 6 Epigenetischer Vergleich

Merkmal	Butyrat	β -Hydroxybutyrat
Reichweite	Lokal (Darm)	Systemisch
Hauptziel	arriere & Toleranz	Stress- & Energieanpassung
HDAC-Potenz	Hoch lokal	Moderat, breit
Effekt	Stabilität	Flexibilität

5 Immunologische Ebene

Spannend, weil **beide dieselbe Richtung**, aber **unterschiedliche Hebel** nutzen.

5.1 Butyrat – Immuntoleranz von innen

Mechanismen:

- Aktiviert GPR41 / GPR43
- Fördert: -Treg-Zellen
-Tolerogene dendritische Zellen
- Hemmt: -Th17-Antworten
-Darmassoziierte Entzündung

Ergebnis:

- Weniger „Fehlalarm“ im Darm
- Geringere systemische Endotoxinlast (LPS ↓)

→ Immunruhe durch Barriere & Toleranz

5.2 β -Hydroxybutyrat – Systemische Entzündungsbremse

Mechanismen:

- Aktiviert GPR109A
- **Direkte Hemmung des NLRP3-Inflammasoms**
- ↓ IL-1 β , ↓ IL-18
- ↓ NF- κ B-Aktivierung

Ergebnis:

- Weniger sterile Entzündung
- Schutz vor: -Insulinresistenz
-Neuroinflammation
-chronischer Low-Grade-Inflammation

→ Immunruhe durch Inflammasom-Kontrolle

Tabelle 7 Immunologischer Vergleich

Ebene	Butyrat	BHB
Schwerpunkt	Darm-Immunität	Systemische Immunität
Hauptzellen	Tregs, DCs	Monozyten, Makrophagen
Entzündungsziel	Barrierschäden	Inflammasom
Wirkungstyp	Präventiv	Akut & adaptiv

5.3 Zusammenspiel: epigenetisch + immunologisch

Hier schliesst sich der Kreis

Ballaststoffe → Butyrat: Epigenetisch: Stabile Darmbarriere
Immunologisch: Toleranz

Fasten / Ketose → BHB: Epigenetisch: Stress-Resilienz
Immunologisch: Inflammasom⁵-Hemmung

→ Weniger Darmleckage → weniger systemische Entzündung → effizientere Ketose
→ Ketose → günstigeres Mikrobiom → mehr Butyrat
→ positive Rückkopplungsschleife

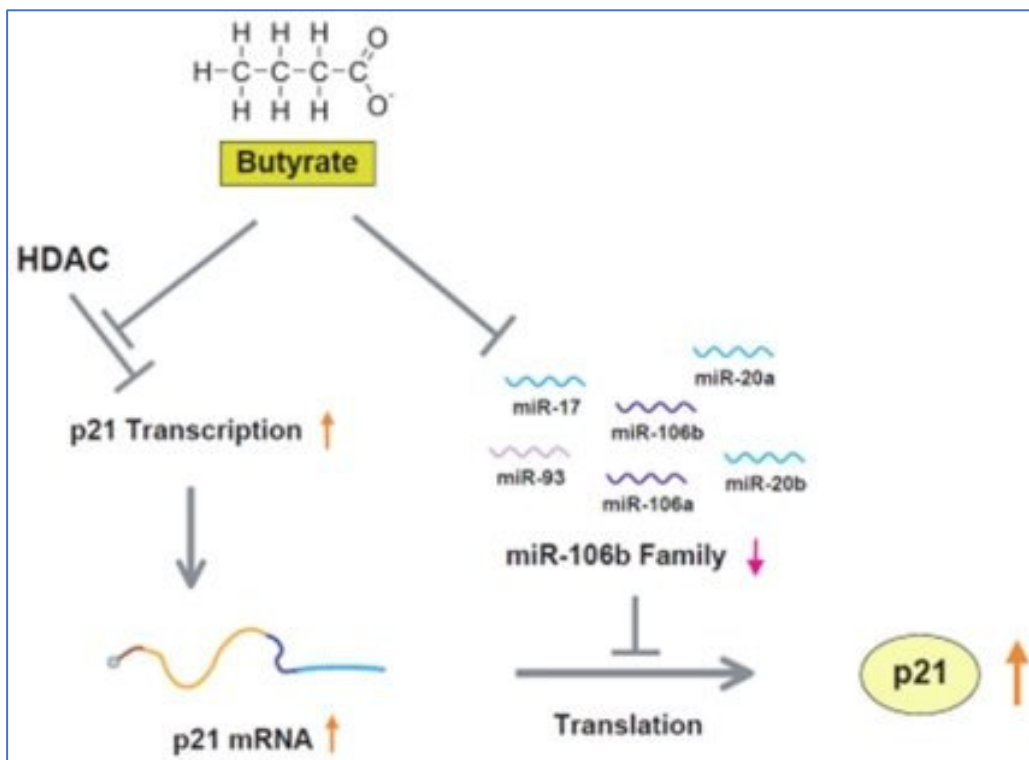


Abbildung 10 Überblick: Signalachsen 1

⁵ Als Inflammasom wird ein eukaryotischer Proteinkomplex bezeichnet, der sich innerhalb des Zytoplasmas nach inflammatorischen Signalen bildet. Er ist Teil der angeborenen Immunreaktion und führt zur Aktivierung von entzündungsspezifischen Interleukinen. Der Begriff ist an das Apoptosom angelehnt [103]

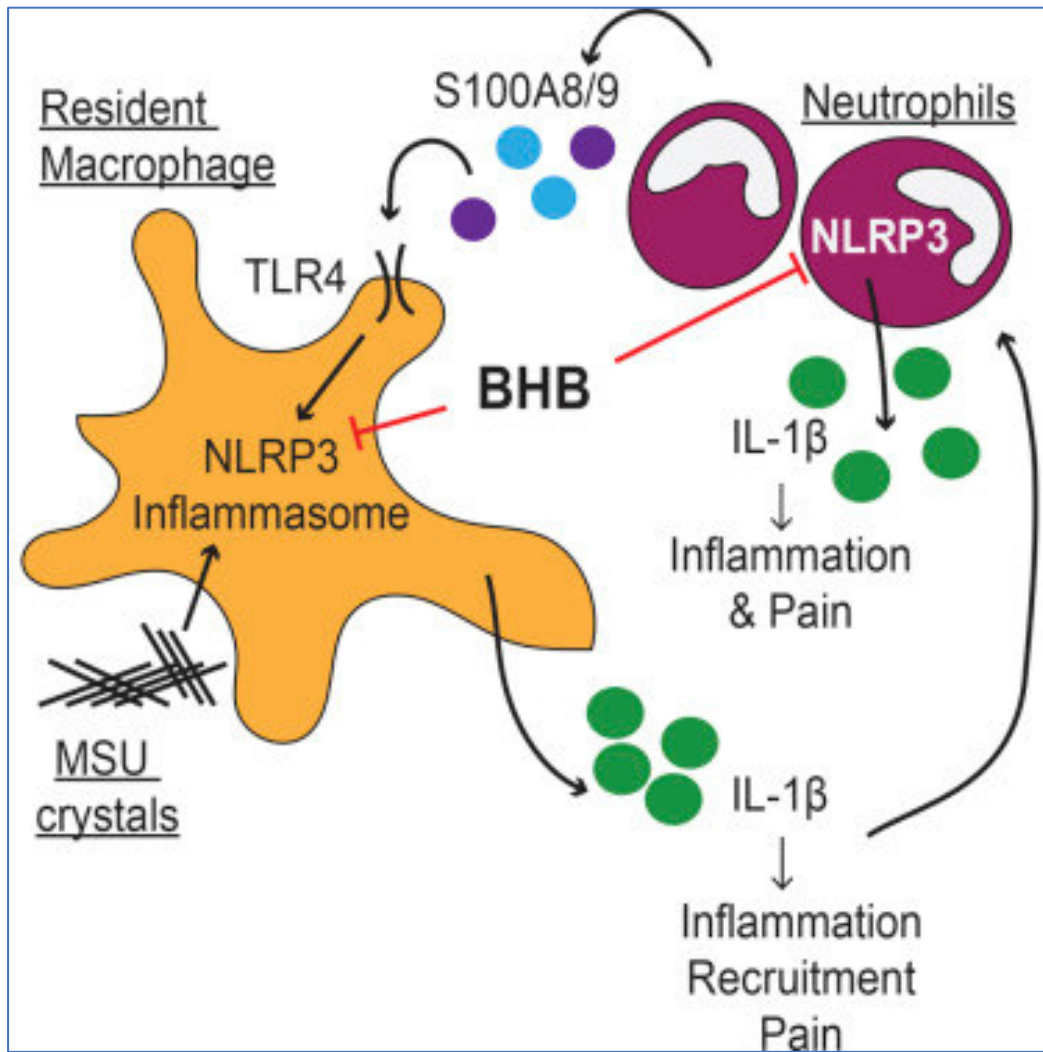


Abbildung 11 Überblick: Signalachsen 2

Merksatz (beide Ebenen zusammen)

- Butyrat programmiert Ruhe an der Grenze (Darm)
- β -Hydroxybutyrat Ruhe im System
- beide sprechen dieselbe epigenetische Sprache

6 HDAC

[45,47,58,59,60,61,62]

Histondeacetylasen (HDACs) entfernen Acetylgruppen → Chromatin wird dichter → **Genexpression ↓**.
Butyrat wirkt als **HDAC-Inhibitor**, aber **nicht gleichmässig auf alle Klassen**.

6.1 Klasse 1: HDACs (HDAC 1, 2, 3, 8)

- **Nukleär**
- Stark in **Mikroglia & Neuronen**
- Regulieren: NF-κB-abhängige Gene
 TNF-α, IL-1β, IL-6
 iNOS, COX-2

→ **Butyrat: Potente Hemmung**

Konsequenz: → anti-inflammatorische Genexpression
 → reduzierte Mikroglia-Aktivierung
 → neuroprotektiv

Aktivierte Mikroglia (M1-ähnlich)

- NF-κB ↑
- Zytokine ↑ (IL-1β, TNF-α)
- ROS / NO ↑
- Synaptische Dysfunktion

6.2 Klasse 2a: HDACs (HDAC 4, 5, 7, 9)

- **Shuttlen** zwischen Zytosol ↔ Nukleus
- Wichtig für: neuronale Plastizität
 Stress- & Aktivitätsantwort
- **geringe intrinsische Deacetylase-Aktivität**
- **Butyrat hemmt sie kaum direkt**

→ Wirkung eher **indirekt** (über Signalwege, nicht über Enzymblockade)

Merksatz

Butyrat = funktionell ein Klasse 1-HDAC-Inhibitor

→ relevant für Entzündung, nicht primär für Aktivitäts-abhängige Plastizität

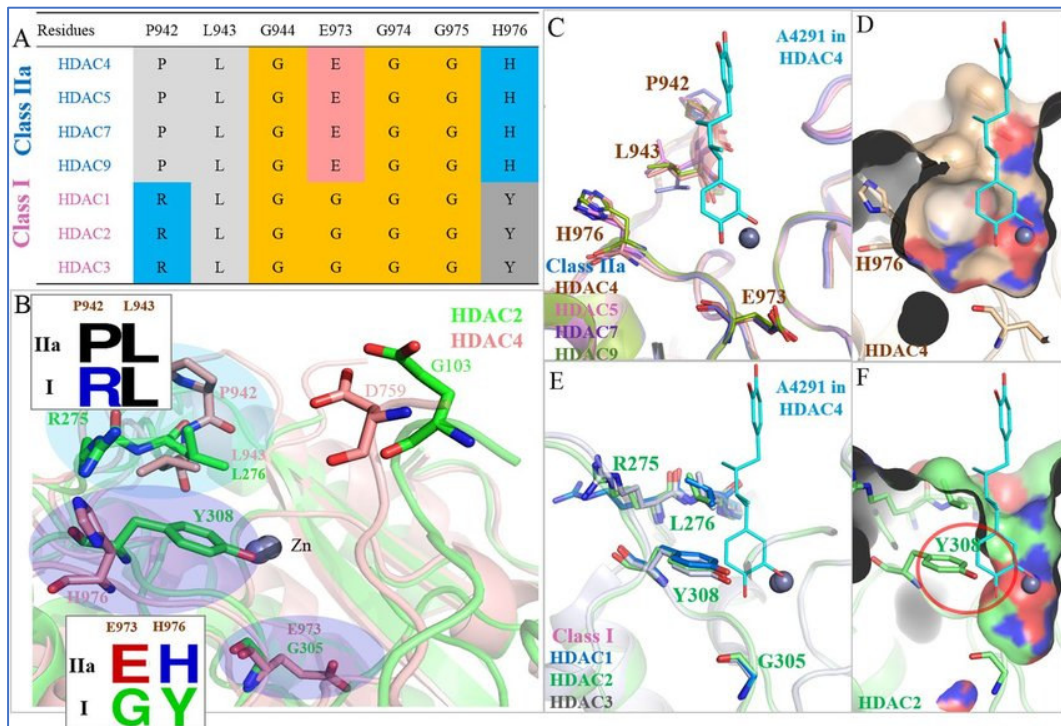


Abbildung 12 HDAC-Isoformen: Class I vs. Class IIa (Butyrat als HDAC-Inhibitor)

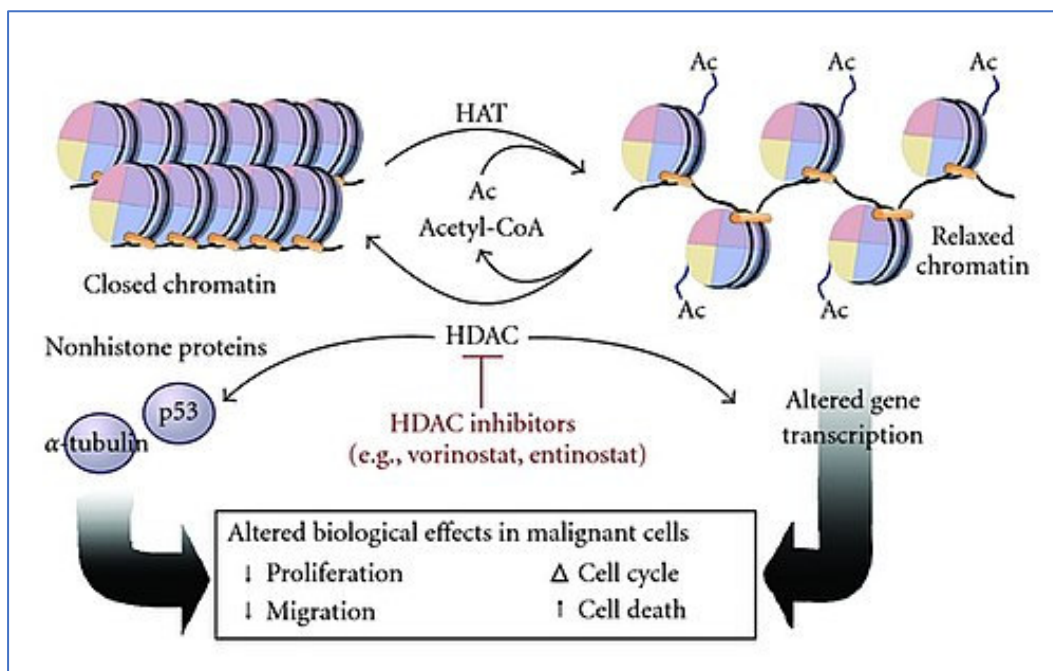


Abbildung 13 Veränderte biologische Effekte in Zellen

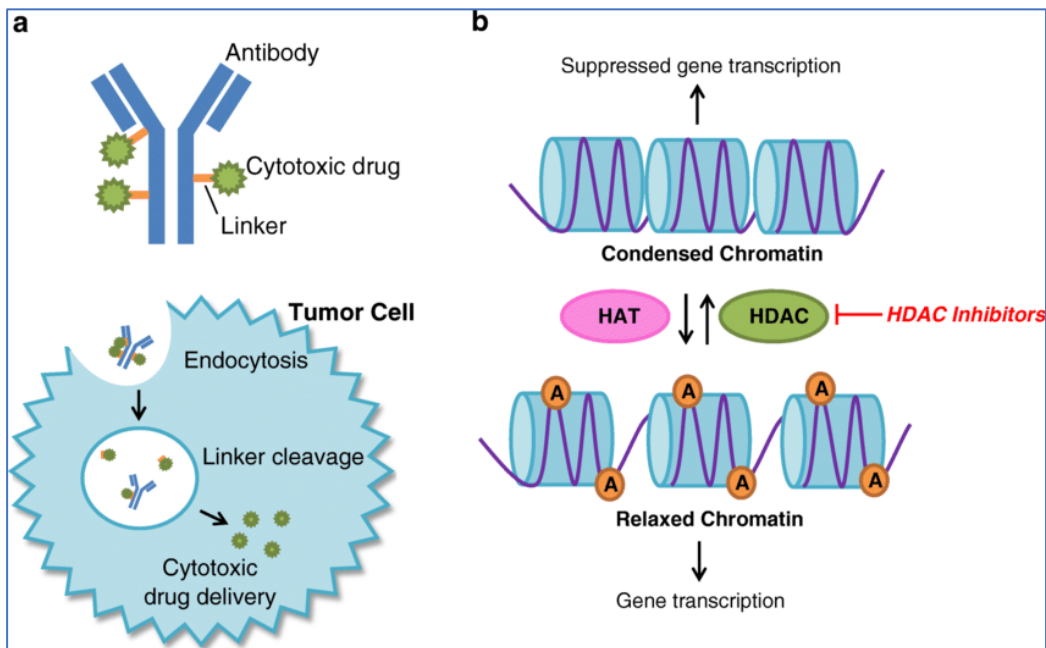


Abbildung 14 HAT - HDAC

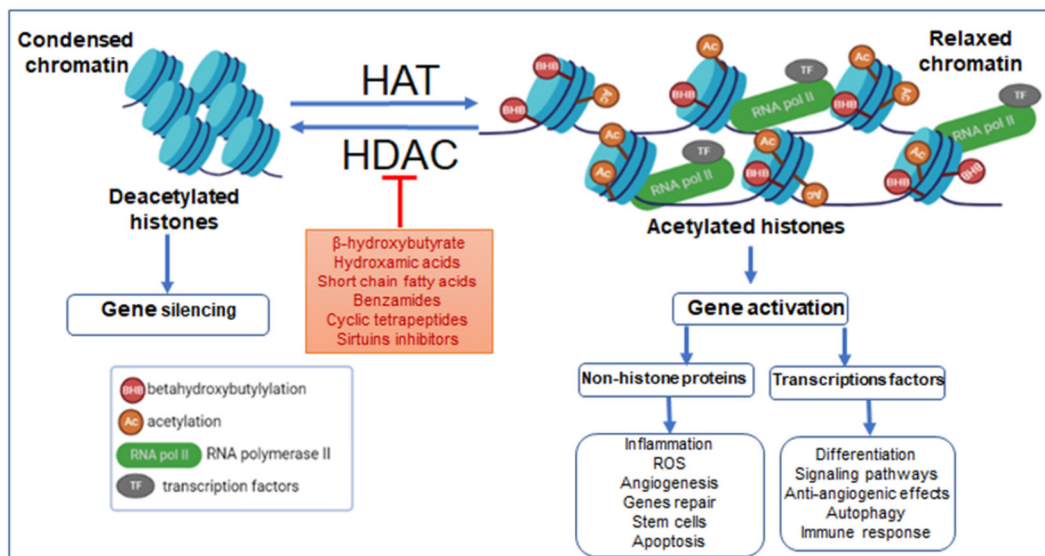


Abbildung 15 Wechselwirkung HAT - HDAC

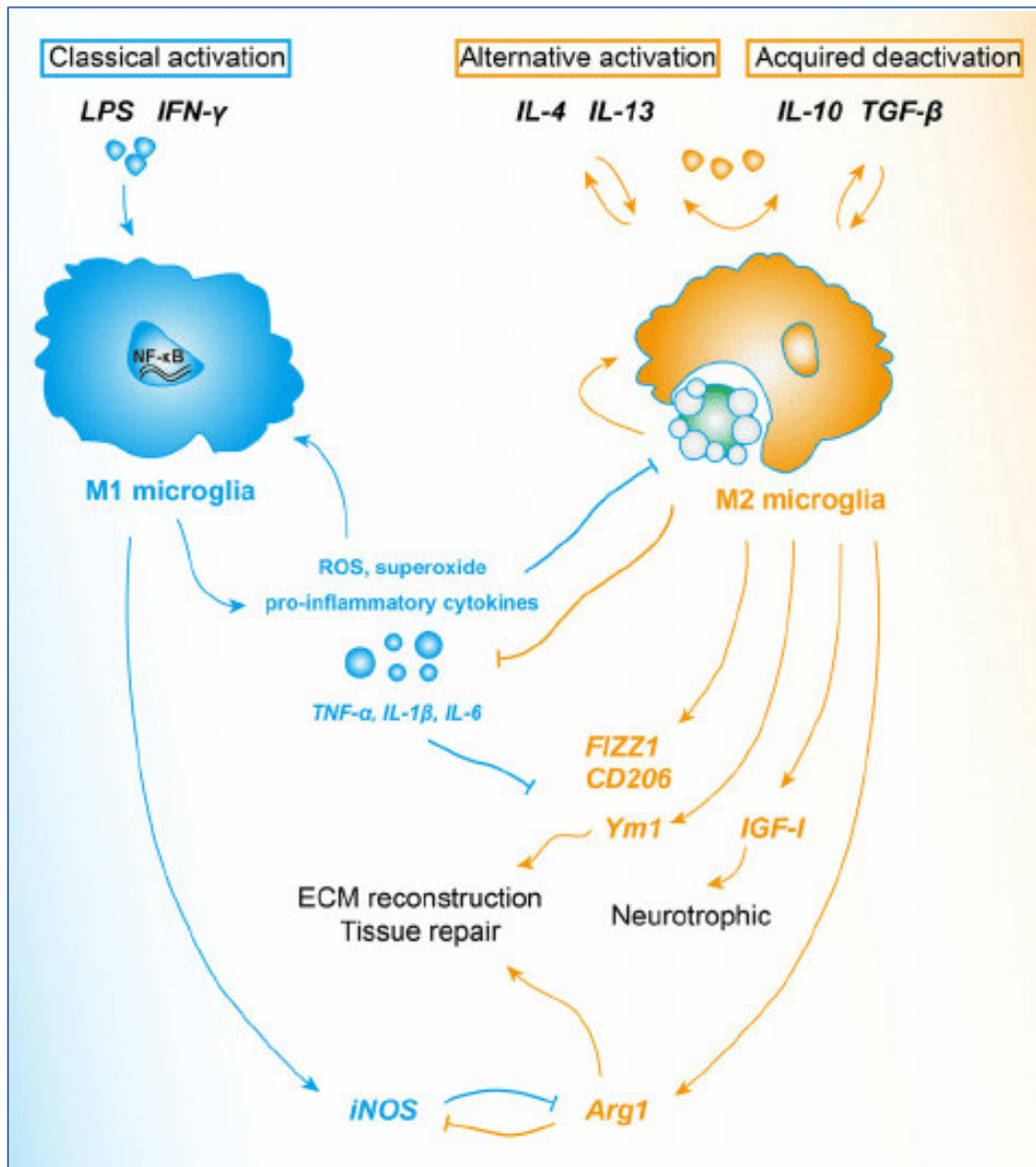


Abbildung 16 Mikroglia (M1 / M2) & Neuroinflammation (Butyrat im ZNS)

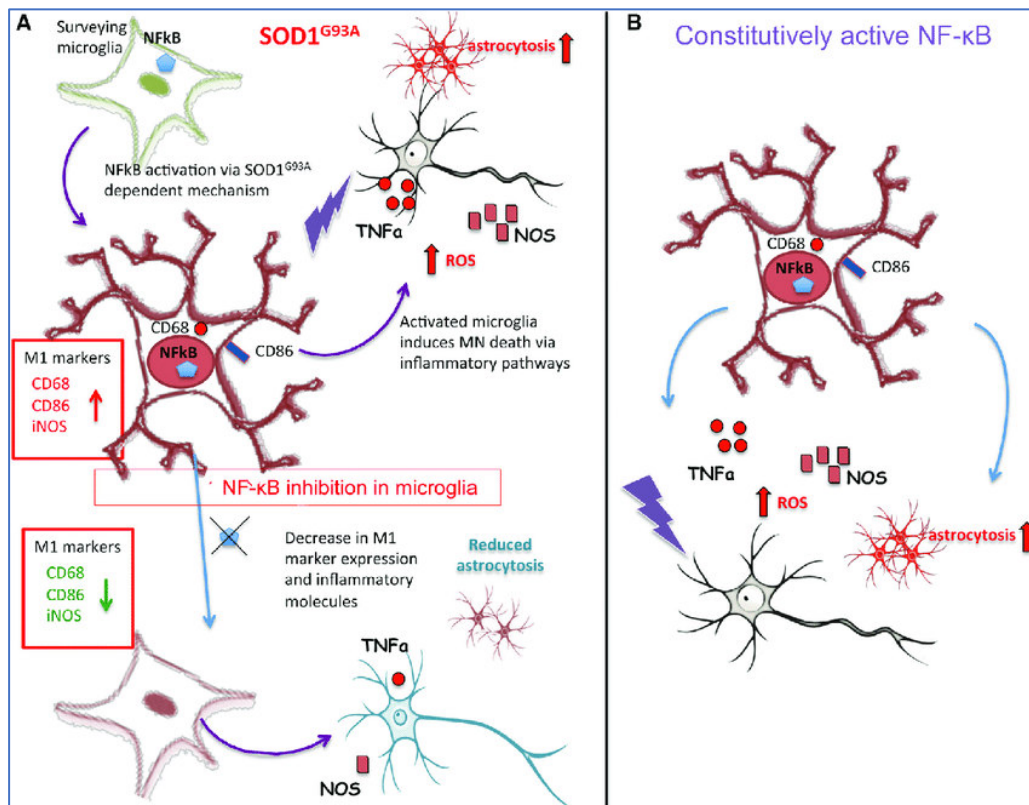


Abbildung 17 M1 Markers

Abbildung 18 Zusammenhang Ballaststoffe-Darm Mikrobiom-Vagusnerv-Hirn

6.3 Was Butyrat konkret macht

Direkt & indirekt:

6.3.1 Epigenetisch

- Hemmt **HDAC 1/2/3**
- ↑ Acetylierung von: $\text{-I}\kappa\text{B}\alpha$ → NF- κ B blockiert
-anti-inflammatorischen Promotoren

6.3.2 Rezeptor-vermittelt

- Aktiviert **GPR41 / GPR43**
- ↓ p38-MAPK, ↓ JNK

6.3.3 Phänotyp-Shift

- M1 → **M2-ähnlich**
- ↑ IL-10, TGF- β
- ↑ synaptische Stabilität

6.3.4 Wichtiges Detail

Butyrat: Muss nicht in grossen Mengen die BHS passieren
Darm → Mikrobiom → Vagus → Immun-Achse reicht oft aus

7 Ballaststoff- vs. ketogene Ernährung: Direktvergleich

[44,48,67,68,69,70,71,72,73,74,75]

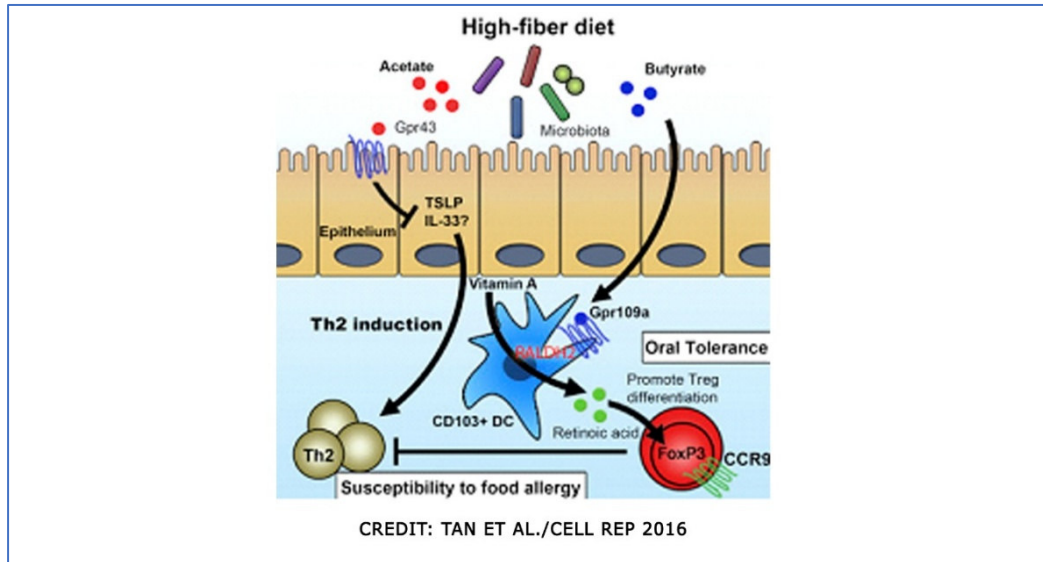


Abbildung 19 Ballaststoffreiche Ernährung

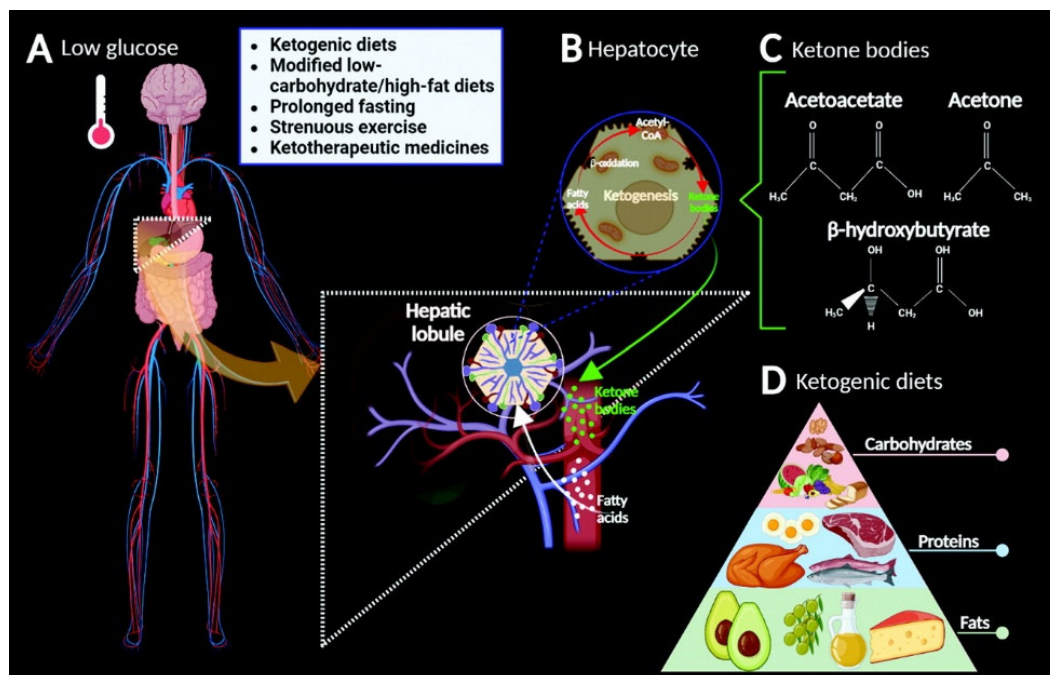


Abbildung 20 Ketogene Ernährung

7.1 Ballaststoffreiche Ernährung

Mechanismus:

- Fermentation → **Butyrat** ↑
- Ziel: Colon, Immunzellen, Mikroglia

Effekte:

- ✓ starke HDAC-I-Hemmung
- ✓ Mikroglia-Beruhigung
- ✓ Darmbarriere ↑
- ✓ systemische Entzündung ↓

Limitierung: Abhängig von Mikrobiom-Kompetenz

7.2 Ketogene Ernährung

Mechanismus:

- β -Hydroxybutyrat (β HB) ↑
- β HB = **schwacher HDAC-Inhibitor (Class I)**

Effekte:

- ✓ direkte Energie fürs Gehirn
- ✓ NLRP3-Inflammasom ↓
- ✓ epilepsie- & neuroprotektiv

Limitierung:

- kaum GPR-Signalwege
- ↓ Mikrobiom-Diversität (oft)

Tabelle 8 Direkter Vergleich: Ballaststoffe / Butyrat vs. Ketogen / β HB

Aspekt	Ballaststoffe / Butyrat	Ketogen / β HB
HDAC-I-Hemmung	++++	++
Mikroglia-Modulation	++++	++ – +++
Darm-Hirn-Achse	++++	+
Akute Neuroenergie	+	++++
Langfristige Immunbalance	++++	++

7.2.1 Gesamtfazit

- **Neuroinflammation & Mikroglia-Dämpfung** → Ballaststoffe/Butyrat überlegen
- **Akute neuronale Stabilität & Energie** → Ketogen stark
- **Epigenetisch:** Butyrat = „echter“ Klasse 1-HDAC-Inhibitor
βHB = milder, situativer Effekt

Strategie (wenn metabolisch möglich): → ballaststoffreich + **periodische Ketose**
→ oder gezielt: **Butyrat + MCT / Fastenfenster**

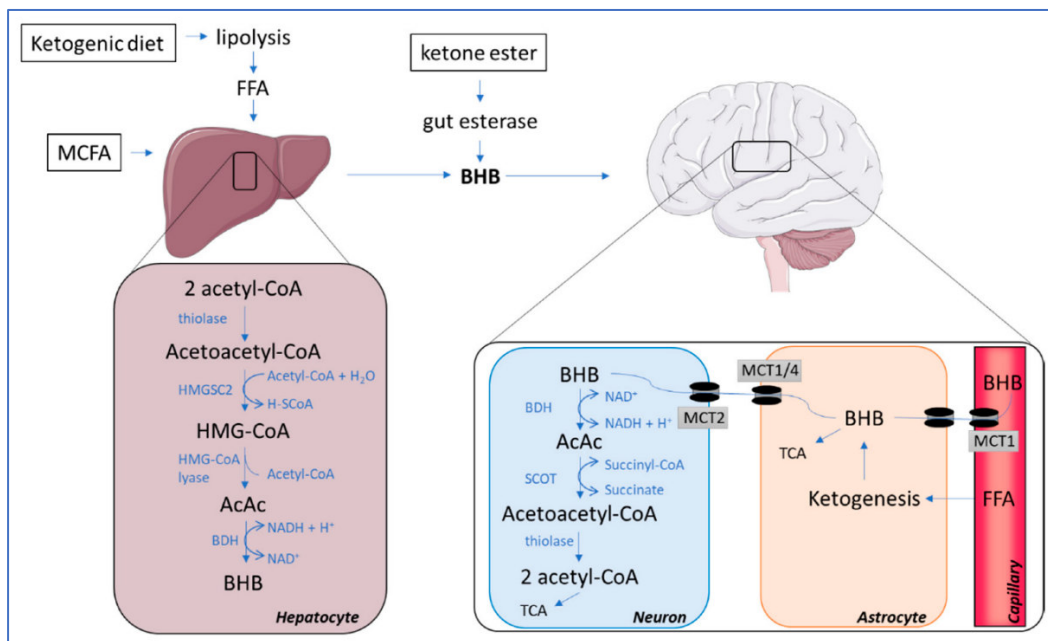


Abbildung 21 Ketogene Ernährung

Tabelle 9 Ballaststoff/Butyrat vs. Ketogen/βHB

Dimension	Ballaststoffreich / SCFA-Butyrat-Achse	Ketogen / β-Hydroxybutyrat-Achse
Primäre „Treiber“	Fermentation löslicher Faser + resistenter Stärke → SCFAs (v. a. Butyrat)	KH-Restriktion/Fasten → Ketonkörper (βHB)
Epigenetik	HDAC-Hemmung (funktionell v. a. Class-I-HDAC-Signaturen); Genprogramme für Barriere/Entzündungsresolution [46,53].	βHB als Signalmetabolit: (a) HDAC-Hemmung in bestimmten Settings, (b) β-Hydroxybutyrylation (Kbhb) als eigene Histon-Markierung [39].
Immun-/Entzündungs-Kernpfad	GPCR-Signalwege + HDAC-Effekte → meist anti-inflammatorisch, aber kontextabhängig [49,54].	βHB bremst NLRP3-Inflammasom (IL-1β-Achse) in mehreren Modellen [75].
Mikroglia/Neuroinflammation	SCFAs regulieren Mikroglia-Reifung/Homöostase; FFAR2-Achse als Teilmechanismus [45,47].	KD/βHB: Hinweise auf Dämpfung entzündlicher Mikroglia-Antworten + neurogliale Effekte [50,51].
Darmbarriere	Butyrat stärkt Tight Junctions/Mucus/AMP-Programme; Barriere- und Entzündungseffekte in Reviews gut konsolidiert [48,55].	KD kann Barriere/Mikrobiom teils verbessern oder verschlechtern – stark abhängig von Fettqualität, Ballaststoff-„Begleitung“, individueller Mikrobiomlage [51].
Erwartbare Marker (Richtung)	↑ Stuhl-Butyrat/SCFA, ↑ Diversität/Butyrat-Produzenten; ggf. ↓ fäkales Calprotectin (bei entzündlicher Komponente), ↓ systemische Entzündungsmarker <i>variabel</i> [44]	↑ Blut-βHB (nutritional ketosis), oft ↓ Triglyzeride/Glukosevariabilität; bei IL-1-lastigen Mustern ggf. ↓ IL-1β-Signatur [75].
Häufige Stolpersteine	„Non-Responder“ (fehlende Butyrat-Produzenten), IBS/FODMAP-Limit, zu schnelle Steigerung → Gas/Schmerz [44]	Schlaf/Stress, Elektrolyt-/Faserarmut, LDL-Anstieg bei manchen; Mikrobiom-Diversität kann sinken, wenn Faser extrem niedrig bleibt [51].
Praxis-Hebel (low risk)	„Titration“: Flohsamenschalen + resistente Stärke langsam hoch; Vielfalt an löslicher Faser; ggf. Tributyrin als Brücke [48].	„Saubere KD“: Protein ausreichend, Omega-3/ungesättigte Fette betonen; Elektrolyte; Faser-Beigabe (nicht null), wenn verträglich; zyklisch statt dauerhaft bei Problemen [51].
Wann tendentiell überlegen?	Wenn Ziel Barriere + systemische Immun-Tonisierung + Mikroglia-Homöostase ist [47,48].	Wenn Ziel metabolische Stabilität + NLRP3/IL-1-Bremse + Keton-Signalwege ist [39,40].

Fazit

Butyrat/Faser ist die robustere „Ökosystem-Intervention“ (Mikrobiom+Barriere+Immuntonus), **βHB/Ketose** die stärkere „metabolisch-signalende“ Intervention (Energie/NLRP3/ketonabhängige Epigenetik) – in der Praxis funktionieren Kombis oft am besten, wenn man Faser nicht auf Null fährt.

8 HDAC3 vs. NF-κB

[79]

Warum Klasse 1-HDAC-Hemmung (Butyrat, teils βHB) Entzündung hemmt

Kernlogik (zellenübergreifend, auch in Mikroglia):

- **NF-κB** (v. a. p65/RelA) treibt Transkription proinflammatorischer Gene: TNF, IL-1β, IL-6, iNOS, COX-2
- **HDACs** modulieren das an zwei Stellen:
 1. **Chromatin-Zugänglichkeit** an Promotoren/Enhancern (Histon-Acetylierung ↑ → Transkription leichter).
 2. **Nicht-Histon-Targets** (z. B. NF-κB-p65 selbst wird acetyliert/deacetyliert → Aktivität/Verweildauer im Kern ändert sich).

Warum HDAC3 besonders „entzündungsrelevant“ ist:

- HDAC3 ist Class I und stark in Immun-/Gliazellprogrammen eingebunden.
- In der Praxis sieht man häufig: **Class-I-HDAC-Inhibition** verschiebt das Gleichgewicht weg von „Alarm“ (NF-κB-dominant) hin zu **Resolution/Regulation** (mehr IL-10/TGF-β-Tendenz, weniger iNOS/COX-2).

Butyrat vs. βHB:

- **Butyrat:** Klassischer, gut belegter **Class-I-HDAC-Inhibitor** (zellulär meist mM-Bereiche).
- **βHB:** Wurde als **endogener, relativ selektiver Class-I-HDAC-Inhibitor** beschrieben (Signal-/Epigenetikrolle v. a. in Fasten/Ketose)

9 Mikroglia & Neuroinflammation

[45,47,49,58,59,60,61,62,66]

a) SCFAs/Butyrat-Achse

- Mikrobiom-abgeleitete **SCFAs** sind wichtige Regulatoren der **Mikroglia-Reifung und -Funktion**; SCFA-Signalwege (u. a. über FFAR2) hängen damit zusammen.
- Praktisch heisst das: ein „SCFA-armes“ Setting (z. B. sehr wenig fermentierbare Faser + dysbiotisches Mikrobiom) kann Mikroglia **„fehlkalibrieren“**.

b) β HB/Ketose-Achse

- β HB wirkt in Immunzellen anti-inflammatorisch u. a. über **NLRP3-Inflammasom-Hemmung** (wichtig bei IL-1 β -getriebenen Prozessen).
- Es gibt neuere Maus-/Zelllinien-Daten, dass β HB/keto ähnliche Signaturen auch **Mikroglia-Entzündung** dämpfen können; das Feld ist aktiv, aber nicht „klinisch endgültig“.

Merksatz für den Direktvergleich:

- Ballaststoff \rightarrow SCFA/Butyrat: **Stärkere Darmbarriere + systemische Immun-Tonisierung + Mikroglia-Homöostase.**
- Ketose \rightarrow β HB: **Stärker metabolisch/energetisch + NLRP3-Bremse + keton-abhängige Epigenetikmarken.**

9.1 Butyrat bei Depression / Parkinson / MS

Sinnvolle Einordnung - Mechanismen + Evidenz-Typ:

9.1.1 Depression (v.a. Stress-/Entzündungs-Subtypen)

- Plausible Pfade: Darmbarriere, Immunmodulation, Mikroglia-Aktivierung, epigenetische Stressantworten.
- Evidenzlage: Viele präklinische Daten, beim Menschen eher indirekt (Faser/Mikrobiom/Entzündungsmarker). Für „Butyrat als Medikament“ ist es noch nicht sauber klinisch etabliert

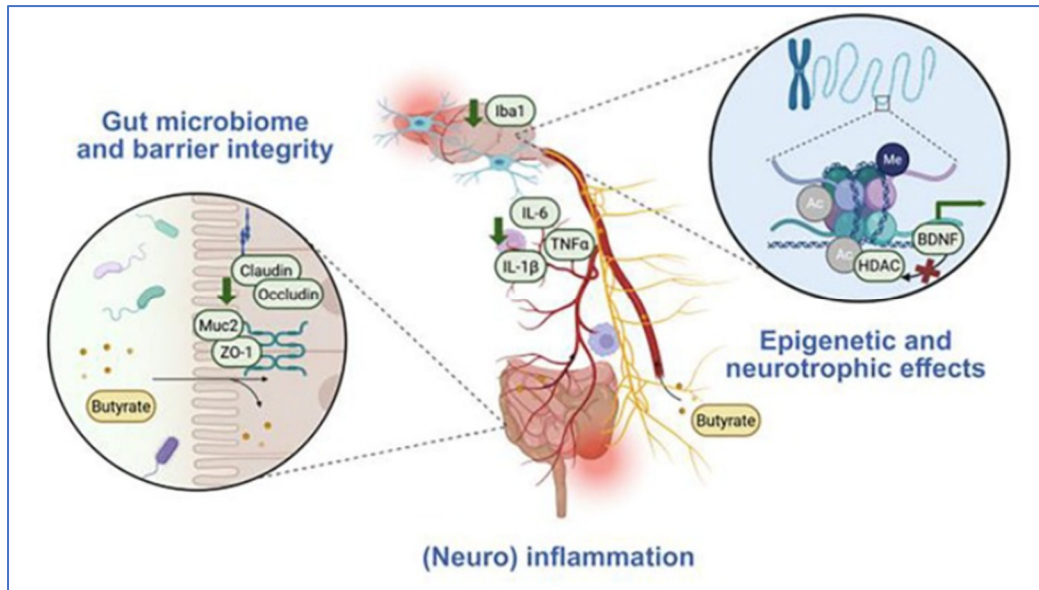


Abbildung 22 Übersicht über die vorgeschlagenen Mechanismen, über die Butyrat antidepressive Wirkungen entfalten kann [82]

Übersicht über die vorgeschlagenen Mechanismen, über die Butyrat antidepressive Wirkungen entfalten kann. Dazu gehören die Wiederherstellung der Integrität der Darmbarriere, die Verringerung von Entzündungen im Darm, im Kreislauf und im Zentralnervensystem, die Modulation der Genzugänglichkeit durch epigenetische Regulation sowie eine erhöhte Expression und ein erhöhter Proteingehalt neurotropher Faktoren [Zitat,82].

Abkürzungen

Ac	Acetylase
BDNF	aus dem Gehirn stammender neurotropher Faktor
HDAC	Histon-Deacetylase
Iba1,	ionisiertes Calcium-bindendes Adaptermolekül 1
IL	Interleukin
Me	Methylgruppe
Muc2	Mucin 2
TNF	Tumornekrosefaktor
ZO-1	Zona occludens

9.1.2 Parkinson

[78,80]

- Plausible Pfade: Darm-Hirn-Achse, Entzündungs-/Mikroglia-Komponente, ggf. Barriereeffekte.
- Evidenz: Gemischt/entstehend. Eher Hypothesen-getrieben

9.1.3 Multiple Sklerose

[76,77]

- Plausible Pfade: T-Reg-Förderung, Entzündungstonus, Mikroglia/Makrophagen-Polarisation.
- Es gibt Tier-/Modell- und erste human-nahe Hinweise; aber „was ist Ursache, was Effekt?“ bleibt oft offen

10 Supplemente

Natriumbutyrat vs. Tributyrin vs. „endogen pushen“

10.1 Warum manche Menschen „kaum Butyrat produzieren“ (und wie man das pragmatisch angeht)

Typische Gründe

1. **Zu wenig fermentierbares Substrat** (wenig resistente Stärke, wenig lösliche Faser).
2. **Mikrobiom-Ökologie**: geringe Diversität/Verlust von Butyrat-Produzenten (z. B. nach AB-Kuren).
3. **Transitzeit/Verstopfung** oder sehr schneller Transit (beides kann SCFA-Profil verschieben).
4. **IBS/FODMAP-Probleme**: Betroffene meiden oft genau die Lebensmittel, die Butyrat fördern würden.

Pragmatische Strategie (oft gut verträglich)

- Langsam steigern: z.B. **resistente Stärke** (abgekühlte Kartoffeln/Reis, grüne Banane) + **lösliche Faser** (z. B. Flohsamenschalen) → Dosierung nach Verträglichkeit
- „Zwiebelprinzip“: nicht 5 neue Ballaststoffe auf einmal
- Wenn's gar nicht geht: **Temporär Tributyrin** + parallel „Faser-Rehab“ in Minischritten

10.2 Natriumbutyrat

- **Pro**: Direkt, günstig
- **Contra**: Geruch, im oberen GI-Trakt teils schon resorbiert → nicht immer „Colon-targeted“

10.3 Tributyrin (Glycerol-Tri-butyrat)

- **Pro**: Oft bessere Verträglichkeit/Pharmakokinetik, eher „Prodrug“-Charakter
- **Contra**: Teurer. Produktqualität schwankt

10.4 Endogen (Ballaststoffstrategie)

- **Pro**: Trifft das ganze SCFA-System + Mikrobiom-Ökologie; oft nachhaltiger
- **Contra**: „Responder vs. Non-Responder“ (Mikrobiom-Kapazität) + Verträglichkeit bei IBS/FODMAP-Sensitivität

10.5 „Low-Butyrate-Producer“

4-Wochen Titrationsplan (Fokus: Verträglichkeit + SCFA)

Ziele & Messpunkte (einfach, alltagstauglich)

- **Ziel:** mehr fermentierbares Substrat → mehr SCFA/Butyrat (prinzipiell) [44]
- **Tracke 3 Dinge täglich** (0–10 Skala): Blähung, Schmerz/Cramping, Stuhlform (Bristol).
- **Regel:** Wenn Symptome $\geq 7/10$ an 2 Tagen → **letzten Schritt zurück**, 3–5 Tage stabilisieren, dann langsamer

Grundprinzipien (damit's nicht scheitert)

1. **Nur 1 neue Faser pro Woche** (sonst weiss man nicht, was triggert)
2. **Psyllium** ist oft „IBS-freundlicher“, weil es Gasbildung/Distension unter bestimmten Bedingungen reduzieren kann [67]
3. **Resistente Stärke (RS)** liefert häufig gute SCFA-Effekte, ist aber dosisabhängig – in Studien oft 20–40 g/Tag, Toleranz individuell [73]
4. **Hydration:** mehr Faser ohne Flüssigkeit = Ärger

10.5.1 Woche 1: Stabilisieren & Basis legen (Psyllium als Anker)

- **Psyllium (Flohsamenschalen):** Tag 1–3: 1×/Tag ½ TL in viel Wasser
Tag 4–7: 1×/Tag 1 TL
- **Warum Psyllium zuerst?** Es ist viskös/löslich, wird oft besser vertragen als stark gasbildende Präbiotika, und kann IBS-Beschwerden unterstützen [67,72].

Wenn Verstopfung → besser auf 2 kleinere Dosen splitten (morgens/abends) + mehr trinken

Wenn Durchfall → Psyllium ist häufig hilfreich, aber langsamer steigern

10.5.2 Woche 2: „Resistente Stärke hinzufügen“ (Butyrat-Pipeline füttern)

Wähle **eine** RS-Quelle (nicht alle):

- RS-Food: abgekühlte Kartoffeln/Reis, Overnight-Oats, Hülsenfrüchte in kleinen Portionen **oder**
- RS2 (z. B. Kartoffelstärke/Green banana flour): sehr langsam

Titration (typisch gut verträglich):

- Tag 1–3: **1 TL** RS2/Tag
- Tag 4–7: **2 TL**/Tag

Evidenz: RS-Supplementation wurde in vielen Studien insgesamt toleriert; Dosen 20–40 g/Tag sind häufig, aber **das Ziel ist Verträglichkeit**, nicht „Maximaldosis“ [73].

Für IBS-Kontext gibt es Daten, dass RS2 bis etwa 20 g/Tag meist nur milde Symptome macht, aber individuell [74].

10.5.3 Woche 3: „Diversität statt Dosis“ (Butyrat-Producer unterstützen)

Nicht weiter aggressiv steigern, sondern Substrate diversifizieren:

- 1 Portion/Tag extra aus: **Hülsenfrüchte, Nüsse/Samen, Gemüse** (lösliche Faser), **Hafer/Gerste** (β -Glucane)
- Psyllium beibehalten (wie Woche 1–2 toleriert).
- RS beibehalten (Woche-2-Dosis) oder minimal erhöhen, wenn gut.

Rational: Gesamtfaserqualität/-mix beeinflusst Barriere/SCFA-Profil stärker als ein einzelnes Supplement [44]

SCFA = Short-Chain Fatty Acids (kurzkettige Fettsäuren)

Gemeint sind vor allem Acetat (C2), Propionat (C3) und Butyrat (C4).

Sie entstehen hauptsächlich im Darm durch bakterielle Fermentation von Ballaststoffen und spielen eine wichtige Rolle für Darmgesundheit, Energiehaushalt und Immunregulation.

10.5.4 Woche 4: „Feintuning“ (Responder-Logik)

- **Wenn Gas/Blähungen dominieren:**
 - RS-Dosis **runter**, Psyllium eher halten. Psyllium kann fermentationsbedingte Gas-/Distension-Effekte abmildern (ohne Fermentation „abzustellen“) [67]
- **Wenn Verstopfung:**
 - Psyllium splitten + mehr Flüssigkeit, RS moderat, Bewegung.
- **Wenn alles stabil:**
 - RS langsam weiter erhöhen (kleine Schritte, 2–3×/Woche Anpassung) [73]

Optional: „Brücke“, wenn Faser kaum toleriert wird

- **Tributylin / Butyrat-Formen** können als Übergang helfen, während du Faser mikro-dosierst; therapeutische Einsatzfelder werden diskutiert, aber die grosse klinische „Standard-Guideline“ ist noch nicht da [48].

10.6 Keto ohne Mikrobiom-Crash

4-Wochen Protokoll (βHB + Elektrolyte + minimale Faser)

Ziele & Minimalstandards

- **βHB erreichen** (nutritional ketosis) und dabei:
 - **Elektrolyte** stabil halten (Keto-Diurese → Natrium/Kalium/Magnesium sinken können) [69]
 - **Faser nicht auf Null** (Mikrobiom/SCFA schützen) – die Literatur betont genau diese Schnittstelle zunehmend [55,70].

10.6.1 Woche 1: „Adaptation + Natrium zuerst“

Makros grob (praktisch):

- sehr wenig KH, ausreichend Protein, Fett nach Hunger (keine Zwangs-Fettorgie).

Elektrolyt-Priorität: Natrium

- Ziel ist nicht „viel“, sondern **genug**, um Kopfweg/Schläppheit/Herzklopfen („Keto-Flu“) zu vermeiden. Elektrolytverschiebungen sind ein bekannter Mechanismus in Low-Carb-Starts. [69]
- Praktisch: salzen, Brühe, mineralstoffreich trinken; Supplemente nur, wenn nötig.

Faser-Minimalpaket (keto-kompatibel):

- täglich 1–2 Portionen aus: **Blattgemüse, Avocado, Chiasamen/Leinsamen**
- optional: **Psyllium** (klein starten) – kann auch auf Keto helfen, Faserlücke zu schliessen [72]

10.6.2 Woche 2: βHB stabilisieren + Mikrobiom schützen

- **Wenn du messen willst:** Blut-βHB (optional, nicht Pflicht).
- **Faser leicht erhöhen**, aber keto-tauglich:
 - Psyllium beibehalten/leicht steigern
 - ggf. kleine Portion **resistente Stärke** ist auf strikter Keto oft schwierig (mehr KH), daher eher über low-carb Faserquellen gehen

Wichtig:

VLCKD/KD verändert das Mikrobiom messbar. Meta-Analysen/Reviews diskutieren teils sinkende Diversität bei sehr niedriger Faser und betonen Formulierung/Komposition [68,75].

10.6.3 Woche 3: Fettqualität & Entzündungsprofil

- Fette eher aus: **Olivenöl, Nüsse, Fisch/Omega-3**, weniger „nur Butter/Sahne“.
- Ziel: metabolische Vorteile ohne unnötige Lipid-Nebenwirkungen (LDL kann bei manchen steigen; das ist individuell und braucht ggf. Monitoring).

Neuro/Inflammation-Mechanik: βHB ist ein **Signalmetabolit** (u. a. NLRP3-Bremse) [40]

10.6.4 Woche 4: Langfrist-Modus wählen (Crash vermeiden)

Wähle einen der stabilen Modi:

1. **Moderate Keto mit Faser-Fokus** (für viele am nachhaltigsten): -Keto-kompatible Faserquellen
-täglich, Psyllium optional
2. **Zyklisch** (z. B. 5 Tage low-carb, 2 Tage mehr KH aus Vollwert-Quellen) – wenn
Leistung/Schlaf/LDL/IBS kippt.

Warum zyklisch oft Sinn macht:

Langzeit-KD-Effekte auf Mikrobiom/Gut sind nicht einheitlich.

Reviews betonen, dass „KD ≠ KD“ ist (Formulierung, Fasergehalt). Ein 2025er Nature-Communications-Paper zeigt in Maus-Modellen explizit, dass **Faseranteil innerhalb ketogener Diäten** starke mikrobiomische/Outcome-Unterschiede erzeugen kann [71].

10.7 Checkliste

Butyrat-Aufbau & Ketose ohne Mikrobiom-Crash

10.7.1A) Low-Butyrate-Producer – 4-Wochen-Titration

Ziel: SCFA/Butyrat ↑ bei maximaler Verträglichkeit

Grundregeln

- **Nur 1 neue Faser/Woche**
- Steigern **alle 3–5 Tage**, nicht täglich
- Bei Symptomen $\geq 7/10$ → **1 Schritt zurück**, 3 Tage stabilisieren
- Viel trinken

Woche 1 – Basis

- Psyllium ½ TL/Tag → nach 3–4 Tagen 1 TL/Tag
- Tracke: Blähung, Schmerz, Stuhl (Bristol)
- **Woche 2 – Resistente Stärke (RS)**
- **Eine** RS-Quelle wählen: -RS-Food (abgekühlte Kartoffeln/Reis, Hülsenfrüchte)
-oder RS2 (Kartoffelstärke/Green-banana-flour)
- Start: 1 TL/Tag → max. 2 TL/Tag (wenn verträglich)

Woche 3 – Diversität

- Psyllium beibehalten
- RS-Dosis halten
- 1 zusätzliche Faserquelle/Tag (Gemüse, Hafer, Nüsse/Samen)

Woche 4 – Feintuning

- Bei Gas/Blähung: RS ↓, Psyllium halten
- Bei Verstopfung: Psyllium splitten + Flüssigkeit ↑
- Bei Stabilität: RS langsam weiter steigern

Optional (Brücke)

- Tributyrin/Butyrat **temporär**, falls Faser kaum toleriert wird

10.7.2B) Keto ohne Crash – 4-Wochen-Leitplanke

Ziel: β -Hydroxybutyrat \uparrow + Elektrolyte & Mikrobiom schützen

Nicht verhandelbar

- **Natrium zuerst** (salzen/Brühe)
- **Faser nicht auf Null**
- Fettqualität > Fettmenge

Woche 1 – Adaptation

- KH stark \downarrow , Protein ausreichend
- Natriumzufuhr bewusst (Keto-Flu vermeiden)
- Faser-Minimalpaket: Blattgemüse, Avocado, Chia/Lein

Woche 2 – Stabilisieren

- Optional: β HB messen
- Psyllium niedrig dosiert ergänzen

Woche 3 – Qualität

- Fette: Olivenöl, Fisch, Nüsse
- Elektrolyte prüfen (Mg/K bei Bedarf)

Woche 4 – Nachhaltiger Modus

- Moderate Keto **oder** zyklisch
- Faser täglich beibehalten

Stop-Regeln (beide Protokolle)

- Anhaltende starke GI-Beschwerden
- Schwindel, Herzrhythmus, ausgeprägte Schwäche
- Bekannte Nieren-/Elektrolytprobleme \rightarrow ärztlich klären

10.7.3 Marker-Checkliste

Was messen, wann sinnvoll, wie interpretieren – evidenznah, nicht „Biohacker-Overkill“

10.7.3.1 Darm / SCFA / Barriere

Optional – sinnvoll bei GI-/Entzündungsthemen

- **Stuhl-SCFAs (Butyrat)**
→ niedrig = Substrat/Mikrobiom-Limit wahrscheinlich
- **Fäkales Calprotectin**
→ hilfreich bei entzündlicher Komponente
- **Stuhl-pH** (falls verfügbar)
→ indirekter Fermentations-Proxy

10.7.3.2 Systemische Entzündung / Neuro-Achse

Basis (praxisnah):

- **hsCRP**
- **IL-6** (falls verfügbar)
- ggf. **Ferritin** (Akut-Phase-Mitläufer)

10.7.3.3 Ketose / β HB

Nur wenn keto-fokussiert

- **β -Hydroxybutyrat (Blut)**
→ Zielbereich: *nutritional ketosis*, nicht „maximal“
- **Elektrolyte** (Na, K, Mg) bei Symptomen

[39,69]

10.7.3.4 Wie interpretieren?

- **Butyrat niedrig + Symptome** → Substrat *oder* Producer fehlen
- **β HB hoch + GI-Probleme** → Faser zu niedrig / Mikrobiomstress
- **hsCRP ↓ bei beiden Strategien** → Immun-„Tonisierung“ gelungen

10.8 Hybrid-Protokoll

10.8.1 Ballaststoff-reich + zyklische Ketose (Best-of-Both-Worlds)

Aus mechanistischer Sicht oft eleganteste Lösung, wenn man:

- Mikroglia beruhigen **und**
- metabolisch/epigenetisch von β HB profitieren will

Wochenrhythmus (Beispiel)

- **5 Tage ballaststoffreich, nicht-ketogen:** -Psyllium + RS + Gemüse
-Ziel: SCFA/Butyrat \uparrow , Barriere stabil
- **2 Tage Low-Carb/Keto-ähnlich:** -Fokus: β HB-Signal, NLRP3-Bremse
-Faser **nicht** null (Psyllium/Blattgemüse!)

Rational:

- SCFA-Achse stabilisiert Mikroglia-Grundtonus [47]
- β HB wirkt als Signalmetabolit & Inflammasom-Modulator [75]
- Neuere Arbeiten zeige [71]

Take-home

- **Butyrat/SCFAs** = Langfrist-Stabilität (Barriere, Immun, Mikroglia)
- **β HB** = situative Signal- & Energieeffekte

Hybrid > Dogma (für die meisten Menschen)

11 HDAC3-spezifische Marker & Zielgene

Verletzungen wie Rückenmarksverletzungen und ischämische Schlaganfälle induzieren nicht nur die HDAC3-Expression, sondern fördern auch die HDAC3-Aktivität durch Phosphorylierungsmodifikation über den LRRK2/MAPK/ERK-Signalweg [85].

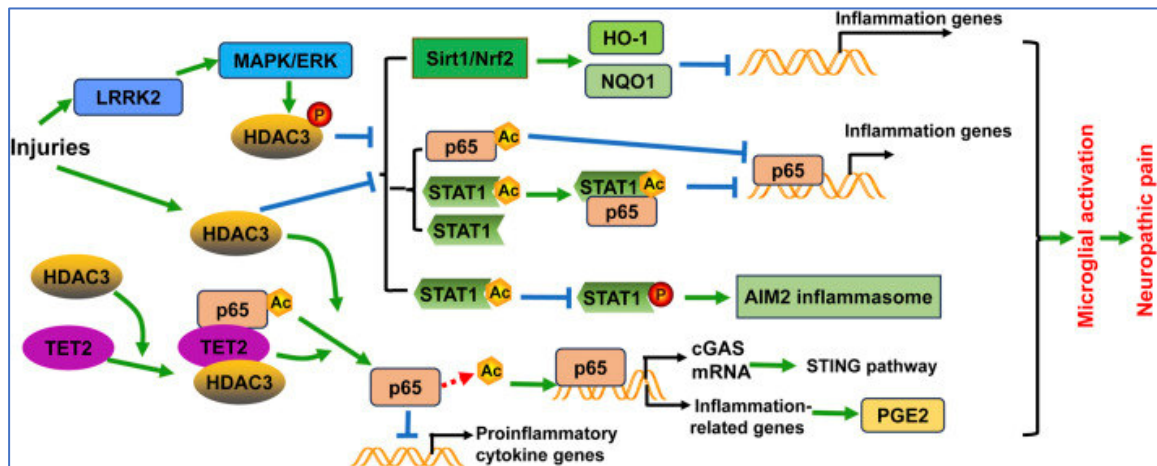


Abbildung 23 Schematische Darstellung der möglichen Mechanismen von HDAC3 bei der Mikrogliaaktivierung und/oder neuropathischen Schmerzen [85].

11.1 HDAC3-Expression und -Aktivität – Auswirkungen

1. Sie hemmen den Sirt1/Nrf2-Signalweg, um die Expression von Häm-Oxygenase-1 (HO-1) und NAD(P)H-Chinon-Oxidoreduktase 1 (NQO1) zu verringern, was zur Transkription von entzündungsbezogenen Genen führt.
 2. Sie verringern die STAT1-Expression und -Acetylierung sowie die NF-κB p65-Acetylierung. Acetyliertes NF-κB p65 und der mit acetyliertem STAT1 und NF-κB p65 gebildete Komplex unterdrücken beide die Transkriptionsaktivität von NF-κB p65 und reduzieren so die Neuroinflammation.
 3. Sie induzieren die Bildung des AIM2-Inflammasoms, indem sie die STAT1-Acetylierung verringern und anschliessend die STAT1-Tyrosinphosphorylierung und -Aktivierung in Mikroglia verstärken.
- Darüber hinaus fördert HDAC3 die Deacetylierung und nukleäre Lokalisierung von NF-κB p65 und trägt so zur Aktivierung des cGAS-STING-Signalwegs und der Neuroinflammation bei.
 - Die Deacetylierung von NF-κB p65 verstärkt auch die Aktivierung von nachgeschalteten NF-κB-Zielgenen, die mit Entzündungen in Verbindung stehen, wie Cox1 und Cox2, bei denen es sich um Enzyme handelt, die an der PGE2-Synthese beteiligt sind.
 - Darüber hinaus kann TET2 HDAC3 und acetyliertes NF-κB p65 rekrutieren und mit ihnen interagieren, was zur Deacetylierung von p65 und folglich zur Herunterregulierung der Transkription führt [Zitat,85].

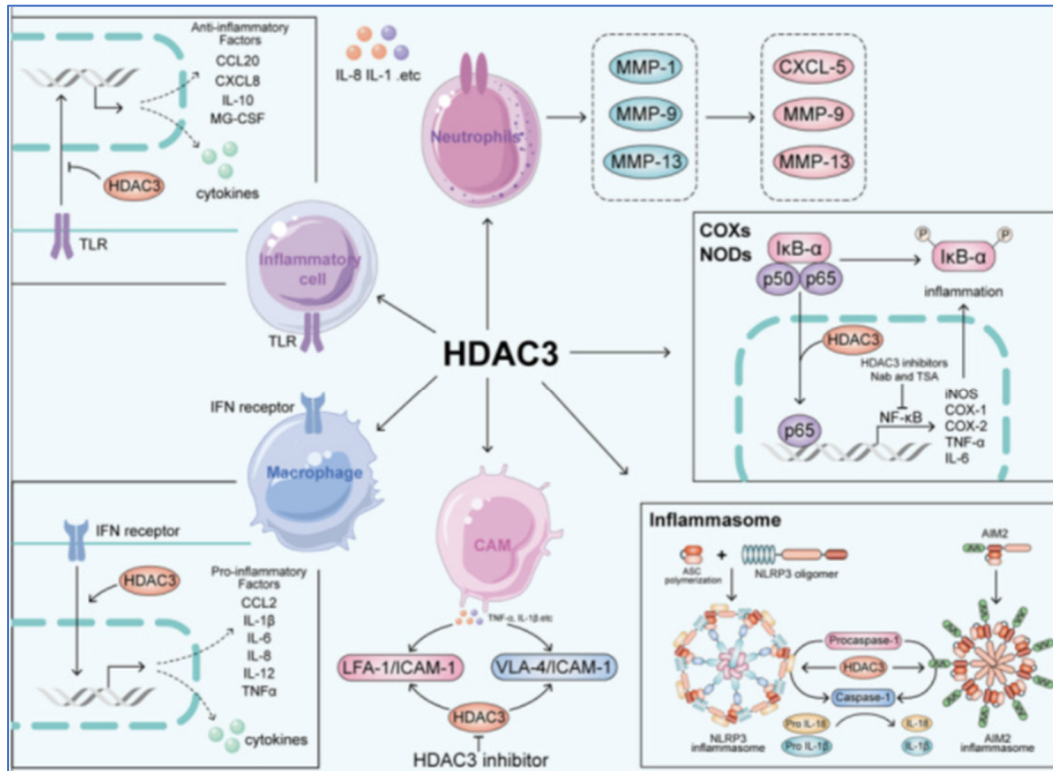


Abbildung 24 HDAC3 reguliert verschiedene Entzündungsmediatoren und Enzyme wie Zytokine, CAMs, Inflammasome, COXs, NOs und MMPs, beeinflusst die damit verbundene nachgeschaltete Genexpression und spielt eine entscheidende regulierende Rolle bei der Entzündungsreaktion [Zitat,79]

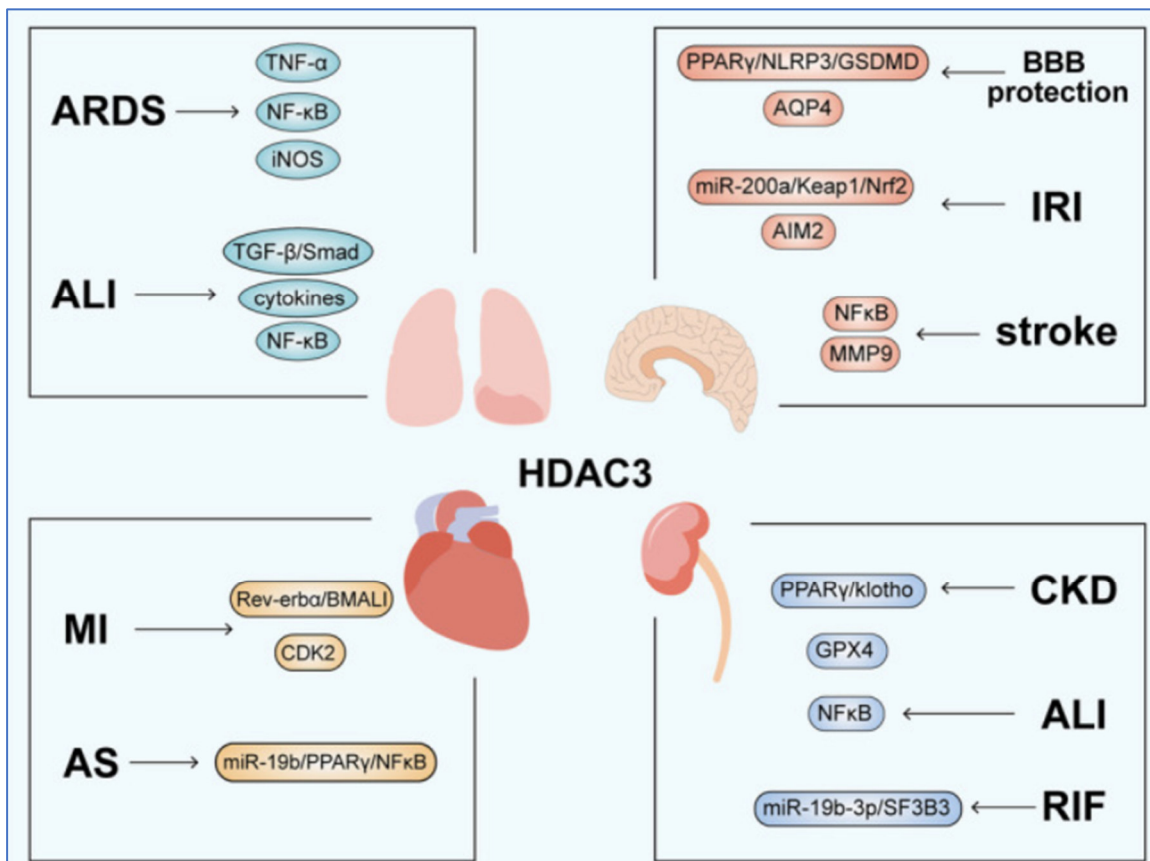


Abbildung 25 Regulatorische Rolle von HDAC3 in Nrf2 und NF- κ B

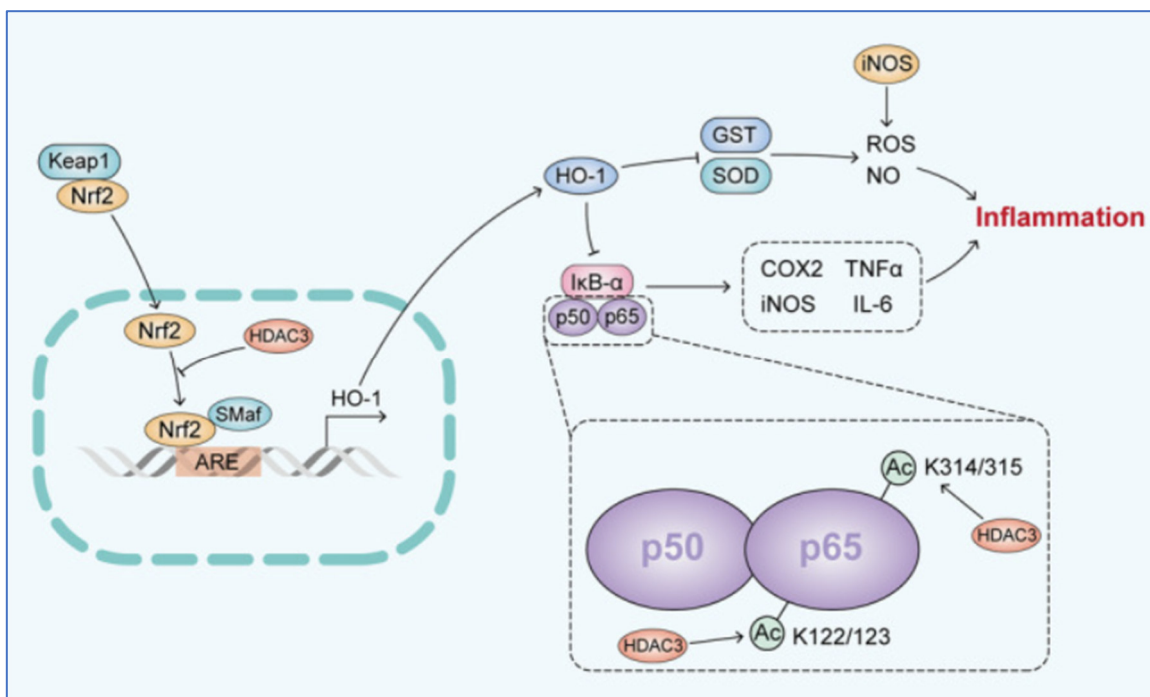


Abbildung 26 Die Rolle der Histon-Deacetylase 3 (HDAC3) bei einigen entzündlichen Erkrankungen [79]

11.2 Funktion

11.2.1 HDAC3-spezifisch

Marker, Zielgene, „Readouts“ (v.a. Mikroglia/NF-κB-Achse)

Was HDAC3 in Mikroglia typischerweise „sichtbar“ macht:

- In Mikroglia ist HDAC3 eng mit **entzündlichen Transkriptionsprogrammen** gekoppelt
- Inhibition/Knockdown verändert Histon-Acetylierung an Promotoren/Enhancern und verschiebt funktionelle Outputs (z. B. NO-Freisetzung, Phagozytose, Zytokinprofile)

A) Primäre Transkript-Marker (qPCR/RNA-seq-Signatur)

Pro-inflammatorisch (NF-κB/„M1-like“):

- *TNF, IL1B, IL6*
- *NOS2 (iNOS), PTGS2 (COX-2)*
- *NFKBIA (IκBα)* als Feedback-Readout

Anti-inflammatorisch/Resolution (Gegenpol):

- *IL10, TGFβ1*
- (Kontextabhängig) Gene für Phagozytose/„homeostatic microglia“

→ In der Praxis beachten, ob ein Stimulus (z. B. LPS) diese Module hochzieht und ob Butyrat/HDAC3-Targeting **die pro-inflammatorischen Module dämpft** und/oder **protektive Funktionen** begünstigt.

B) Epigenetische Readouts (direkter HDAC-Bezug)

- **H3K27ac / H3K9ac** (global oder an Promotoren/Enhancern entzündlicher Gene)
- **ChIP-qPCR/ChIP-seq** an *Nos2, Il1b, Tnf*-Loci (wenn man's „hart“ zeigen will)

Begründung: HDAC3 ist ein zentraler Histon-Deacetylator in Immun-Transkriptionsprogrammen

C) Funktionelle Outputs (die in Mikroglia besonders „ehrlich“ sind)

- **NO-Freisetzung** (Griess-Assay; iNOS-Achse)
- **Phagozytose-Assays**
- Zytokin-Panels (TNF/IL-1β/IL-6 vs. IL-10)

→ Solche Outputs werden in HDAC3-Mikroglia-Arbeiten als zentrale Endpunkte genutzt.

11.3 Krankheitsnahe Marker-Sets (Depression, MS, Parkinson)

A) Depression (insb. inflammatorischer/Stress-Subtyp)

Minimal sinnvoll:

- PHQ-9 (oder HADS-D) als Symptomscore
- hsCRP, ggf. IL-6 (wenn verfügbar)

Tiefer (mechanistisch): -Schlaf/HRV (weil stark mit Entzündung/Stressphysio gekoppelt)
-Bei GI-Komponente: **Stuhl-SCFAs**, ggf. Calprotectin (wenn klinisch plausibel)

Evidenz-Einordnung: -Ein systematischer Review (Dez 2025) fand nur **zwei RCTs**; Effekte sind heterogen (z. B. keine Effekte in gesunden Männern nach 1 Woche; Reduktion von Depressions-/Angstsymptomen in UC-Patienten nach 12 Wochen oralem Butyrat)

B) Multiple Sklerose (MS)

Minimal sinnvoll: -Klinische Routine-Marker (je nach Setting): Symptom-/Schub-Tracking, ggf. EDSS (wenn klinisch geführt)
-**Stuhl-SCFAs** (wenn man explizit die Darm-Achse explizit)

Tiefer (immunologisch): -**Treg/Teff-Balance** (Flow-Cytometry, wenn Forschungssetting)
-Zytokin-Signaturen (IL-10/IL-17-Achse; stark settingabhängig)

Evidenz-Einordnung: SCFAs werden in MS-Kontext stark als Immunmodulatoren diskutiert; Human-Kohortendaten berichten Veränderungen in SCFAs/Mikrobiom bei MS (und Reviews bündeln das).

c) Parkinson

Minimal sinnvoll: -**Stuhl-SCFAs** / Butyrat-Produzenten (wenn möglich)
-GI-Symptome (Obstipation etc.) als klinisch relevanter Darm-Proxy

Tiefer (krankheitsnah): -Marker/Skalen (UPDRS etc.) nur, wenn klinisch geführt
-Entzündungsmarker + ggf. Barriere-Proxies (kontextabhängig)

Evidenz-Einordnung: Aktuelle Reviews fassen zusammen, wie SCFAs/Butyrat über Darm-Hirn-Achsen, Neuroinflammation und α -Synuclein-Prozesse relevant sein könnten.

11.4 Studien-Design-Skizzen

3 Designs, je nach Anspruch: *N-of-1*, *Pilot-RCT*, *Mechanistik-Substudy*

11.4.1 Design 1: N-of-1 (hochpraktisch, schnell, trotzdem sauber)

Fragestellung: Verbessert Faser/Butyrat-Aufbau vs. keto- β HB (oder Hybrid) Symptome/Marker

- **A-Phase (2 Wochen):** Low-Butyrate-Titration
- **Washout (1 Woche):** stabil, keine neuen Schritte
- **B-Phase (2 Wochen):** Keto-ohne-Crash (mit Mindestfaser)
- optional **C-Phase (2 Wochen):** Hybrid (5+2 Tage)

Outcomes:

- Tägliche Scores: GI-Symptome, Stimmung (kurzer Score), Schlaf
- Wöchentlich: Gewicht/Glukosevariabilität (wenn vorhanden)
- Start/Ende jeder Phase: hsCRP (optional), Stuhl-SCFAs (wenn machbar)

Begründung aus Literatur:

Butyrat-Evidenz bei Depression ist noch dünn/heterogen → N-of-1 ist hier oft sinnvoller als „Glauben“.

11.4.2 Design 2: Pilot-RCT (klassisch, publish-fähig)

Population: z. B. IBS-Subgruppe, UC-Remission, „low fiber eaters“, oder neuroinflammatorisches Risikoprofil

8–12 Wochen:

1. Faser-Titration (Psyllium+RS)
2. Keto-ohne-Crash (Mindestfaser + Elektrolytprotokoll)
3. Hybrid (optional)

Primär: Symptomscore (krankheitsspezifisch)

Sekundär: Stuhl-SCFAs, hsCRP/IL-6, ggf. mikrobiomische Profile

Rational

Keto-Mikrobiom-Outcomes hängen stark von Diätzusammensetzung/Faser ab. Neuere Arbeiten betonen diese Abhängigkeit.

11.4.3 Design 3: Mechanistik-Substudy (wenn man HDAC/Mikroglia-Achse zeigen will)

In vitro/ex vivo:

- humane Monozyten/Makrophagen oder Mikroglia-ähnliche Zellen
- Stimulation (LPS) ± Butyrat ± selektiver HDAC3-Modulator (wenn vorhanden)

11.4.4 Readouts:

- RNA-Signaturen (TNF/IL1B/IL6/NOS2 vs IL10)
- Histon-Acetylierung (H3K27ac/H3K9ac)
- NO-Release + Phagozytose

Rational:

HDAC3 wird als Regulator von Mikroglia-Funktion/Inflammation dargestellt.

HDAC-Thematik in Mikroglia wird 2025–2023 in Reviews breit zusammengefasst.

11.5 Endpunkt-Hierarchie

Primär (das sind die „Wichtigsten“, täglich/mehrmals pro Woche messbar)

- A. Stimmung & Brain fog:** -PHQ-9 wöchentlich (oder HADS-D, wenn man Angst+Depression zusammen will)
 -Brain-fog-Score täglich (0–10)
 -Schlafqualität täglich (0–10) + Schlafdauer

- B. IBS:** -IBS-SSS wöchentlich (IBS Severity Scoring System)
 -Stuhlform (Bristol) + Stuhlfrequenz täglich

Warum diese? → Sie sind sensitiv für Veränderung und bilden „die Realität“ ab.

Sekundär (biologisch plausibel und klinisch üblich)

- C. Entzündungsmarker:** -sCRP (Baseline, Woche 6, Woche 12)
 -optional: IL-6, wenn verfügbar (gleiche Zeitpunkte)

- D. Leistung:** -2–3×/Woche ein standardisiertes Performance-Proxy:

 Zone-2-Test (gleiche Strecke/Leistung, mittlere HF/RPE)
 oder 5-min Power / 2-km Run (wenn du läufst)
 oder Reaktionszeit-Test (gleiches Tool, gleicher Zeitpunkt)

Explorativ (für neurodegeneratives Risiko – sinnvoll, aber nicht „kurzfristig beweisend“)

- E. Neurodegeneratives Risiko (Proxy-Ebene):** -Kognitive Kurztests 1×/Monat (z. B. Trail Making A/B, Digit Symbol – wenn man standardisiert arbeiten will)
 -Optional: ApoE (einmalig; eher für Interpretation als Intervention)

Begründung:

Neurodegeneration verändert sich langsam. Kurzfristig sind eher **Energie/Entzündung/Schlaf** die Stellhebel.

11.6 12-Wochen Hybrid-Protokoll

SCFA-Base + β HB-Pulse: Das ist der pragmatische Sweet Spot für 5 Ziele

11.6.1 Grundlogik

- **5 Tage/Woche:** ballaststoff-/butyrat-freundlich → Barriere + Mikroglia-Homöostase + IBS-Stabilität [47]
- **2 Tage/Woche:** keto-ähnlich („ β HB-Puls“) → metabolische Stabilität + NLRP3-Bremse + potenziell klarerer Kopf bei manchen [40]

11.6.1.1 Wochen 1–4: IBS-Sicherheit zuerst (Faser-Titration)

- **Woche 1:** Psyllium klein starten, langsam steigern
→ Psyllium kann in IBS die Gas-/Symptomantwort auf Inulin senken [67]
- **Woche 2:** Resistente Stärke (oder RS-Foods) in Mini-Dosen
- **Woche 3:** Diversität (nicht Dosis!)
- **Woche 4:** Feintuning nach deiner Symptomantwort

→ In diesen 4 Wochen **noch keine harten Keto-Tage**, maximal „lower carb light“, damit die IBS-Achse nicht gleichzeitig gestresst wird.

11.6.2 Wochen 5–12: β HB-Pulse einführen (ohne Faser auf Null)

- **2 Tage/Woche** „keto-ähnlich“: KH deutlich runter
Faser Minimum behalten (Blattgemüse + Psyllium/Chia)
Salz/Elektrolyte aktiv managen (Keto-Diurese)
- **5 Tage/Woche** weiter SCFA-Base: Psyllium + tolerierte RS + vielfältige lösliche Faser

Wichtig: Keto-Tage sind kein „Null-Faser-Experiment“. Damit schützt man IBS & Mikrobiom.

11.7 Minimal-Messplan

Maximaler Erkenntnisgewinn bei wenig Aufwand

11.7.1 Täglich (2 Minuten)

- Brain fog 0–10
- Stimmung 0–10
- IBS: Schmerz 0–10 + Blähung 0–10
- Bristol + Frequenz
- Schlafdauer + Schlafqualität

11.7.2 Wöchentlich (10 Minuten)

- PHQ-9
- IBS-SSS
- 1 Performance-Test (immer gleicher Tag/Zeit)

11.7.3 Labore (3 Zeitpunkte)

- **Woche 0 / 6 / 12:** hsCRP (\pm IL-6)
- Optional, wenn man tiefer in die Mechanik will: -**Stuhl-SCFAs** (Butyrat) zu Woche 0 und 12
-**Fäkales Calprotectin**, wenn Entzündung/GI klinisch relevant erscheint

11.8 Erwartbare Muster

Wenn alles gut läuft:

- IBS-Scores sinken zuerst (Woche 1–4), dann Brain fog stabiler
- Schlaf stabilisiert → Leistung steigt
- hsCRP sinkt (nicht immer, aber häufig, wenn Entzündungstreiber da war)

Warnmuster:

- Keto-Puls triggert IBS (Blähung/Schmerz \uparrow) → Keto-Tage reduzieren oder Faser/Elektrolyte anpassen
- Brain fog \uparrow trotz Ketose → oft Elektrolyte/Schlaf/zu wenig Energie/zu wenig KH für Trainingslast

12 Anhang

12.1 HDAC

Histon-Deacetylasen [52,83]

12.1.1 HDAC - Übersicht [52]

HDACs werden anhand ihrer Sequenzhomologie und Co-Faktor-Abhängigkeit in vier Hauptklassen eingeteilt.

Die Klassen I, II und IV sind Zink-abhängige Deacetylasen, während die Klasse III (Sirtuine) NAD⁺-abhängig ist.

Tabelle 10 HDAC Klassen – Übersicht [52]

Klasse	Vertreter	Lokalisation
Klasse I	HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8	vorwiegend nukleär
Klasse IIa	HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9	Zellkern und Zytoplasma ("shuttle")
Klasse IIb	HDAC6, HDAC10	hauptsächlich zytoplasmatisch
Klasse III (Sirtuine)	SIRT1 –SIRT7	Zellkern, Mitochondrien , Zytoplasma
Klasse IV	HDAC11	Zellkern und Zytoplasma

12.1.2 HDAC - Wirkung

HDACs entfernen Acetylgruppen von Histonen → die DNA wird dichter gepackt

→ Gene werden **weniger** abgelesen.

HDAC-Hemmer machen das Gegenteil

→ **blockieren** HDACs → Histone bleiben acetyliert

→ Chromatin öffnet sich → **Genexpression steigt**.

Die Histonacetylierung führt zu einer Auflockerung der Chromatinstruktur, wodurch Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen besser an die DNA binden können. HDACs wirken diesem Prozess entgegen, indem sie die Acetylgruppen wieder entfernen [Zitat,52].

12.1.3 Biologisch Effekte

→ Offenes Chromatin → Gene sind besser zugänglich

→ Reaktivierung stillgelegter Gene, z. B. Tumorsuppressoren

→ Effekte auch auf Nicht-Histon-Proteine (p53, NF-κB, HSP90)

12.1.4 Wichtige Effekte

- Zellzyklus-Stopp
- Apoptose (programmierter Zelltod)
- Differenzierung von Zellen
- Entzündungshemmung (je nach Kontext)

12.1.5 Relevanz allgemein

Medizin: -**Krebstherapie** (v. a. T-Zell-Lymphome)
 - Neurodegenerative Erkrankungen (experimentell)
 - Entzündung & Autoimmunität (Forschung)

Epigenetik: HDAC-Hemmung = **epigenetische Modulation** → DNA-Sequenz bleibt gleich, aber ihre Nutzung ändert sich

12.1.6 Klinische Relevanz

Eine Fehlregulation der HDAC-Aktivität ist bei vielen Erkrankungen nachweisbar, u.a. bei

- **Krebserkrankungen:**
 Überexpression bestimmter HDACs kann zur epigenetischen Repression von Tumorsuppressorgenen führen; besonders HDAC1, HDAC2 und HDAC3 sind in verschiedenen Tumorarten (z.B. Kolonkarzinom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom) überrepräsentiert.
- **Neurodegenerative Erkrankungen:**
 Fehlregulierte Deacetylierungsprozesse tragen zur Aggregatbildung und zum neuronalen Zelltod bei (z.B. Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson).
- **Entzündliche und metabolische Erkrankungen:**
 HDACs modulieren die Aktivität von NF-κB und beeinflussen damit Entzündungsreaktionen und Insulinsensitivität. [Zitat,52]

12.1.7 Typische HDAC-Hemmer (Beispiele)

- **Kurzketten-Fettsäuren:** *Butyrat* (auch aus Ballaststoff-Fermentation im Darm)
- **Hydroxamsäuren:** z. B. Vorinostat (Klasse 1 und 2 Inhibitor)
- **Benzamide, zyklische Peptide** (je nach HDAC-Klasse)

Merksatz: HDAC-Hemmung = mehr Acetylierung = mehr Genaktivität.

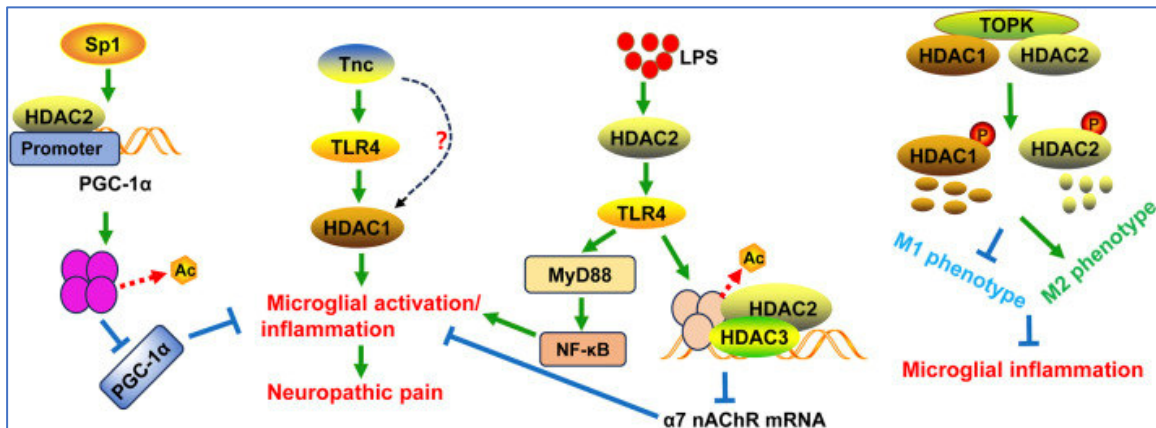


Abbildung 27 Schematische Darstellung der potenziellen Mechanismen von HDAC1 und HDAC2 bei der Mikrogliaaktivierung und/oder neuropathischen Schmerzen [85].

- Tnc kann die HDAC1-Expression und -Aktivität in Mikroglia stimulieren, zumindest teilweise auf TLR4-abhängige Weise.
- Das Spezifitätsprotein 1 (Sp1) induziert die Histon-Deacetylierung im PGC-1α-Promotor und hemmt die PGC-1α-Expression mit Hilfe von HDAC2, was zu neuropathischen Schmerzen und Entzündungen sowie zu mitochondrialen Dysfunktionen führt.
- Die T-LAK-Zell-abgeleitete Proteinkinase (TOPK) kann an HDAC1 und HDAC2 binden und deren Phosphorylierung und Abbau regulieren, wodurch die Polarisierung von Mikroglia/Makrophagen in Richtung des M2-Phänotyps verschoben wird.
- Diese Wirkung kann die Entzündung der Mikroglia hemmen. LPS kann über den HDAC2/TLR4/MyD88/NF-κB-Signalweg eine Neuroinflammation induzieren.
- Darüber hinaus reguliert die TLR4-Aktivierung durch LPS die Expression von α7-nAChR-mRNA durch Histon-H3-Deacetylierung herunter, die durch HDAC2 und HDAC3 vermittelt wird [Zitat,85].

12.2 Ballaststoff- vs. ketogene Ernährung

(nicht entweder–oder, sondern zeitlich & funktionell komplementär)

12.2.1 Ballaststoffreiche Ernährung

Primäres Signal: Butyrat

Vorteile:

- ↑ Mikrobielle Diversität
- ↑ Butyratproduktion
- ↑ Darmbarriere
- ↑ Tregs
- ↓ endotoxininduzierte Entzündung

Limitationen:

- Kein starker Effekt auf: -akute Neuroinflammation
-Inflammasom-getriebene Prozesse
- Wirkung langsam, strukturell

Ziel: «Grundrauschen» senken

12.2.2 Ketogene Ernährung / Fasten

Primäres Signal: β -Hydroxybutyrat

Vorteile:

- Direkte NLRP3-Hemmung
- Neuroprotektiv
- ↑ mitochondriale Effizienz
- ↓ systemische Entzündung
- Rascher Effekt

Limitationen:

- Mikrobiom-Diversität ↓ (bei schlechter Umsetzung)
- Bei Ballaststoffmangel: ↓ Butyrat

Ziel: Entzündung akut abschalten

12.2.3 Die starke Kombination (physiologisch!)

Der menschliche Stoffwechsel ist **zyklisch** gedacht:

12.2.3.1 Evolutionäres Muster

- **Essenszeiten:** → Ballaststoffe → Butyrat → Barriere & Toleranz
- **Essenspausen / Fasten:** → Ketone → BHB → Reparatur & Reset

Tabelle 11 Vergleichstabelle Ballaststoffe - Ketose

Aspekt	Ballaststoffe	Ketose
Hauptsignal	Butyrat	BHB
Zeitraumen	Langfristig	Kurz-mittel
Darm	++++	++
Gehirn	++	++++
Entzündung	Präventiv	Therapeutisch
Epigenetik	Stabilität	Anpassung

Merksatz

- **Ballaststoffe bauen Frieden auf.**
Ketone löschen Brände.
Beides zusammen hält das System ruhig

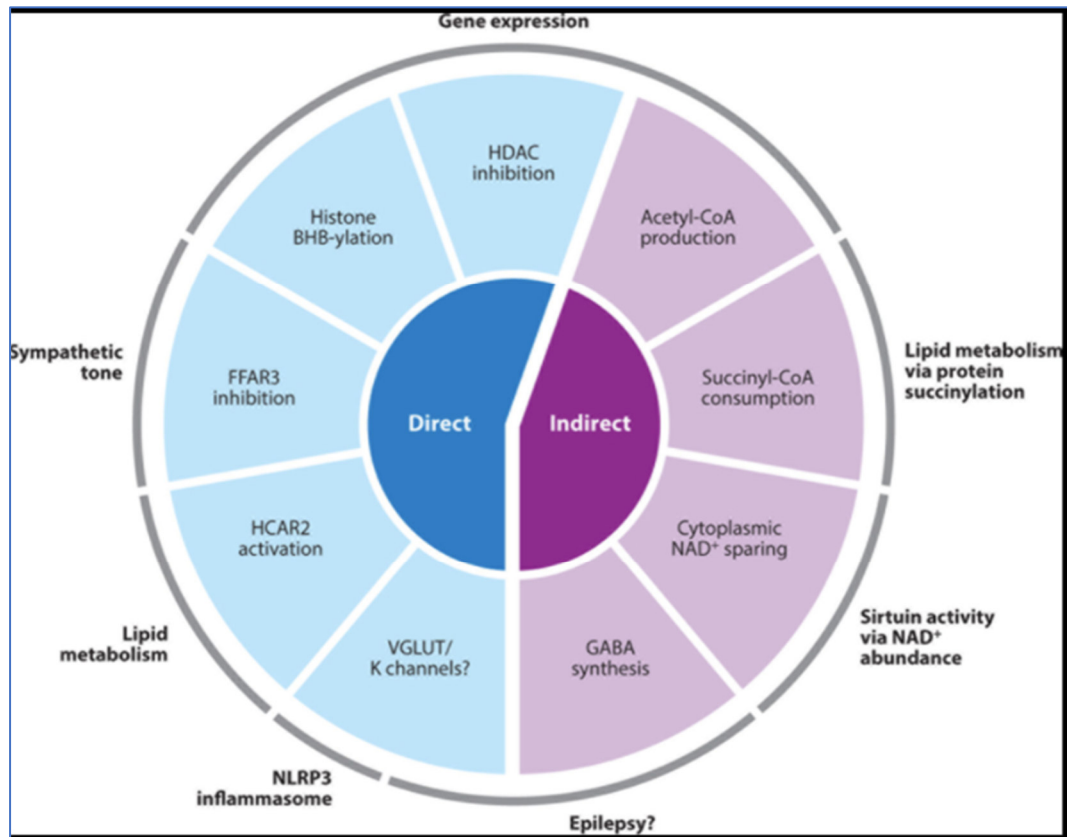


Abbildung 28 Schematische Darstellung der direkten und indirekten Signalfunktionen des Ketonkörpers BHB [37]

Indirekte Signalfunktionen erfordern den Abbau zu anderen Molekülen, während direkte Signalfunktionen durch BHB selbst ausgelöst werden. Die wichtigsten nachgelagerten Auswirkungen der Signalfunktionen sind angegeben.

Abkürzungen

BHB	β-Hydroxybutyrat
CoA	Coenzym A
FFAR3	Freie-Fettsäure-Rezeptor 3
GABA	γ-Aminobuttersäure
HDAC	Histon-Deacetylase
HCAR2	Hydroxycarbonsäure-Rezeptor 2
NAD	Nicotinamadenindinukleotid
VGLUT	Vesikulärer Glutamat-Transporter [Zitat,37]

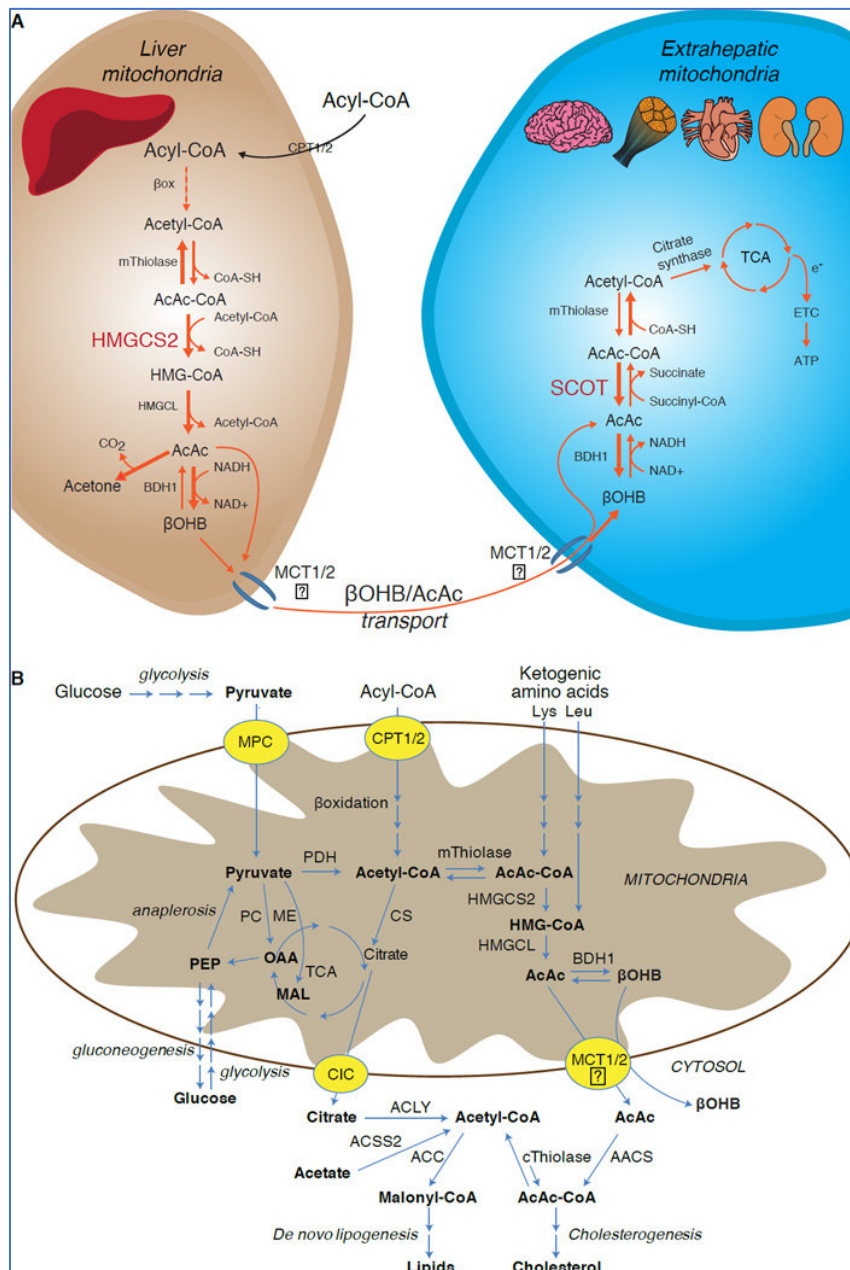


Abbildung 29 Bewertung der Konzentrationen extrahepatischer Ketonkörper [38]

(A) Eine erhöhte Steady-State-Konzentration von Ketonkörpern in einem biologischen Zustand im Vergleich zu einem anderen kann auf eine lokale Ketogenese hindeuten, aber auch andere Interpretationen sind möglich, darunter eine selektive Beeinträchtigung der Ketonoxidation oder eine globale Beeinträchtigung der mitochondrialen Oxidationsfunktion. Experimente, bei denen isoto­penmarkierte Ketonkörper und Fettsäuren verwendet werden, um speziell den Verbleib der markierten Zwischenprodukte zu verfolgen, sind oft zuverlässige Ansätze zum Nachweis der Ketogenese. Pseudoketogenese ist eine isotopische Verdünnung ohne echte Ketonproduktion, gestrichelte elliptische Linie. Die SCOT-Funktion kann durch verminderte Expression oder PTM selektiv gehemmt werden. Die SCOT- und Thiolase-Reaktionen sind reversibel und können daher entweder echte Ketogenese oder Pseudoketogenese unterstützen. Nur die HMGCS2-abhängige Ketogenese kann eine millimolare Ketonakkumulation unterstützen (dicke elliptische Linie). Ergebnisse, die durch diese Analyse nicht eindeutig umschrieben sind, deuten wahrscheinlich darauf hin, dass ein Unterschied in der Ketonkonzentration im Gewebe auf Schwankungen der hepatischen Ketogenese zurückzuführen ist.

(B–E) Die Ketonkonzentrationen im extrahepatischen Gewebe überschreiten nicht die Konzentrationen im Blutkreislauf. Zehn Wochen alten weiblichen C57BL/6-Mäusen wurde Blut abgenommen und die Nieren wurden im zufällig gefütterten und 24 Stunden fastenden Zustand entnommen. Alle Messungen ($n = 3/\text{Gruppe}$) wurden blind durchgeführt. (B) Die βOHB -Konzentrationen wurden im Serum unter Verwendung von standardmässigen biochemischen Enzymreagenzien in Verbindung mit einem spektrophotometrisch gekoppelten Substrat (Wako) quantifiziert. Die βOHB -Konzentrationen wurden auch in den Nieren von gefütterten oder 24 Stunden fastenden Mäusen durch (C) LC/MS2 oder (D) ^1H NMR. Für LC/MS2 wurden zwei Milligramm lyophilisiertes und homogenisiertes Nierenpulver unter Verwendung eines optimierten Protokolls in kaltem ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) 2:2:1 Methanol: Acetonitril: Wasser extrahiert, das Natrium- β -[U- ^{13}C]hydroxybutyrat als internen Standard enthält. Die Quantifizierung wurde auf einem Dionex 3000 RS-Flüssigchromatographie-Stack durchgeführt, der an ein Thermo Q Exactive Plus-Massenspektrometer gekoppelt war. Die Trennung wurde auf einer Phenomenex Luna NH_2 -Säule im hydrophilen Interaktions-Flüssigchromatographie-Modus optimiert. Das Spektrometer wurde im negativen Parallelreaktionsmodus betrieben und die MS-Auflösung wurde auf 17.500 eingestellt. βOHB und sein interner Standard wurden unter Verwendung der erwarteten m/z -Übergänge von (E) $103,0401 \rightarrow 59,0133$ bzw. $107,0535 \rightarrow 61,0200$ (Übergang des internen Standards nicht gezeigt) mit einer Massengenauigkeit von weniger als 10 ppm quantifiziert. Die NMR-Spektren wurden bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ in D_2O aus Perchlorsäure-Extrakten einer einzelnen, schnellgefrorenen Niere von gefütterten (unten) und 24 Stunden lang fastenden (oben) Mäusen aufgenommen. Die Daten wurden unter quantitativen Steady-State-Bedingungen mit einer Kryosonde bei 14,1 T (Bruker) unter Verwendung von Trimethylsilylpropionat als internem chemischen Shift und Konzentrationsreferenz erfasst. Es werden die chemischen Shifts für renales Alanin, Laktat und βOHB gezeigt. Die berechneten mittleren βOHB -Konzentrationen in der Niere betrugen 0,08 nmol/mg Nassgewebe im gefütterten Zustand und 0,93 nmol/mg Nassgewebe im 24 Stunden fastenden Zustand. Es ist zu beachten, dass durch die Verwendung von trockenem gegenüber nassem Nierengewebe höhere scheinbare βOHB -Konzentrationen mittels LC/MS2 quantifiziert wurden als durch NMR [Zitat,38].

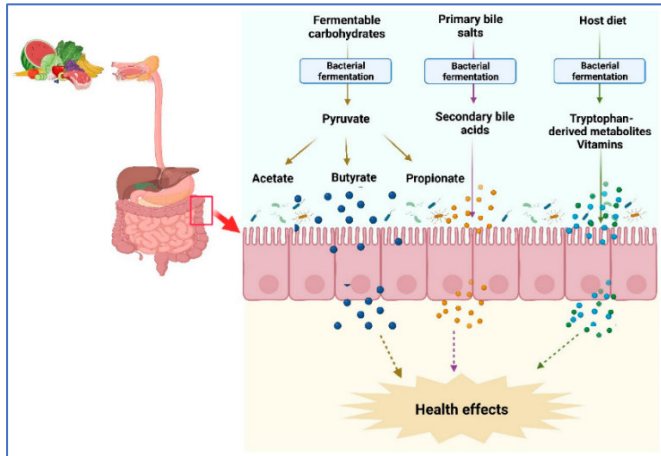


Abbildung 32 Gesundheitliche Aspekte

12.3 Reines BHB Pulver

Pulver, welches nur Beta-Hydroxybutyrat (BHB) enthält, meist als Mineralsalz:

- Natrium BHB
- Kalium BHB
- Magnesium BHB
- manchmal Calcium BHB

Diese Mischung entspricht dem klassischen goBHB™ Rohstoff, der von vielen Herstellern verwendet wird.

Vorteile von reinem BHB-Pulver

- Keine Zusatzstoffe (kein Koffein, keine Aromen, keine Füllstoffe)
- Beste Preis Leistung aller BHB Formen
- Sehr flexible Dosierung
- Ideal für Fasten, Keto Boost, Training, Fokus
- Schnellere Wirkung als Kapseln

Reines BHB-Pulver schmeckt

- salzig
- leicht metallisch
- etwas wie Elektrolyte

Mit Zitrone oder in einem Elektrolyt-Drink ist es gut trinkbar.

Liste verfügbarer Produkte

- Supersmart goBHB™ (150 g, reines Pulver)
- Bulk™ Ketone Salts (unflavoured)
- Ketosource r BHB (bioidentisch, aber teurer)
- Real Ketones Unflavoured Powder (je nach Verfügbarkeit)



Eine alternative Energiequelle für den Organismus

- eine Beta-Hydroxybutyrat (BHB) Zufuhr
- ideal, um eine Schlankheitskur zu unterstützen
- kann zur Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeiten beitragen
- könnte neuronenschützende Effekte aufweisen

12.4 Treg Zellen

[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,31,33,57,93,95,100]

Synonyme : T-Suppressorzelle, Treg

Englisch: suppressor T cells, regulatory t cells

Regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen) sind eine spezialisierte Untergruppe der T-Lymphozyten und spielen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz. Sie verhindern überschüssige Immunreaktionen, indem sie die Aktivierung anderer Immunzellen kontrollieren, und schützen so vor Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungen. Treg-Zellen sind besonders wichtig für das Gleichgewicht zwischen effektiver Immunabwehr und Immuntoleranz.

→ Treg-Zellen (kurz für regulatorische T-Zellen) sind eine spezielle Untergruppe der T-Lymphozyten und wirken wie die *Bremse* des Immunsystems.

→ Treg-Zellen sorgen dafür, dass das Immunsystem nicht überreagiert. Sie verhindern, dass Abwehrreaktionen aus dem Ruder laufen und eigenes Gewebe angegriffen wird.

12.4.1 Wichtige Punkte

[93]

Regulatorische T-Zellen (T_{Reg}-Zellen) sind für die Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz, die Verhinderung von Autoimmunität und die Begrenzung chronischer Entzündungskrankheiten unerlässlich. Sie schränken jedoch auch positive Reaktionen ein, indem sie die sterilisierende Immunität unterdrücken und die Anti-Tumor-Immunität begrenzen.

T_{Reg}-Zellen verfügen über mehrere Mechanismen, um ihre unterdrückende Wirkung zu entfalten. Diese lassen sich in vier grundlegende „Wirkungsweisen“ einteilen: Unterdrückung durch inhibitorische Zytokine, Unterdrückung durch Zytolyse, Unterdrückung durch Störung des Stoffwechsels und Unterdrückung durch Modulation der Reifung oder Funktion dendritischer Zellen (DC).

Unterdrückung durch inhibitorische Zytokine: Interleukin-10 (IL-10), transformierender Wachstumsfaktor- β (TGF β) und das neu identifizierte IL-35 sind wichtige Mediatoren der T_{Reg}-Zellfunktion. Obwohl sie alle inhibitorisch sind, unterscheiden sie sich in ihrem Einsatz in bestimmten pathogenen oder homöostatischen Umgebungen, was auf eine sich nicht überschneidende Funktion hindeutet.

Unterdrückung durch Zytolyse: Sowohl bei Mäusen als auch beim Menschen wurde gezeigt, dass T_{Reg}-Zellen die Zytolyse über Granzym A und/oder Granzym B und Perforin *in vitro* und *in vivo* vermitteln.

Suppression durch Stoffwechselstörung: Kürzlich wurde eine Reihe interessanter Mechanismen entdeckt, die entweder die Zielzelle unterdrücken oder abtöten. Die durch Cytokin-Entzug vermittelte Apoptose wird durch den schnellen Verbrauch von IL-2 durch CD25⁺ T_{Reg}-Zellen vermittelt, während die perizelluläre Bildung von Adenosin und der intrazelluläre Transfer von zyklischem AMP durch Membran-Gap-Junctions die Zielzelle zwei stark inhibitorischen Molekülen aussetzen.

Unterdrückung durch Modulation der DC-Reifung oder -Funktion: Es wurden zwei Mechanismen vorgeschlagen. Erstens induzieren Wechselwirkungen zwischen zytotoxischem T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA4) und CD80/CD86 die Freisetzung von Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), einem starken regulatorischen Molekül, das den Abbau von Tryptophan zu proapoptotischen Metaboliten induziert. Zweitens hemmt die Bindung des Lymphozytenaktivierungsgens 3 (LAG3) an MHC-Klasse-II-Moleküle die Reifung und Funktion von DC.

Bei der Bewertung der Bedeutung dieser verschiedenen Mechanismen sollten mehrere komplizierende Faktoren berücksichtigt werden. Erstens gilt die Funktion von T_{Reg} -Zellen als kontaktabhängig, doch ist unklar, wie einige Mechanismen ihre Funktion auf diese Weise vermitteln könnten (z. B. Zytokine). Zweitens ist bei vielen dieser Mechanismen unklar, ob die primäre Zielzelle die Effektor-T-Zellen und/oder DCs oder andere Antigen-präsentierende Zellen sind.

Eine wichtige Frage ist, wie viele Mechanismen T_{Reg} -Zellen benötigen. Es könnte einen einzigen primären Mechanismus, mehrere redundante Mechanismen oder mehrere nicht redundante Mechanismen geben. Aktuelle Daten sprechen für Letzteres, aber dies muss noch vollständig definiert werden und kann je nach Art der beteiligten T_{Reg} -Zellen und dem Kontext, in dem sie ihre regulatorische Funktion vermitteln, variieren.

Wir stellen die Hypothese auf, dass Effektor-T-Zellen in diesem Suppressionsprozess möglicherweise keine „unschuldigen“ Parteien sind und tatsächlich die Funktion der T_{Reg} -Zellen potenzieren könnten.

12.4.1.1 Zusammenfassung

Regulatorische T-Zellen (T_{Reg} -Zellen) sind für die Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz, die Vorbeugung von Autoimmunerkrankungen und die Begrenzung chronischer Entzündungskrankheiten unerlässlich. Sie schränken jedoch auch nützliche Reaktionen ein, indem sie die sterilisierende Immunität unterdrücken und die Antitumorimmunität begrenzen. Da T_{Reg} -Zellen sowohl nützliche als auch schädliche Wirkungen haben können, besteht großes Interesse daran, ihre Wirkmechanismen zu bestimmen. In dieser Übersicht beschreiben wir die grundlegenden Mechanismen, mit denen T_{Reg} -Zellen die Suppression vermitteln, und diskutieren, ob einer oder mehrere dieser Mechanismen für die Funktion der T_{Reg} -Zellen entscheidend sein könnten. Darüber hinaus stellen wir die Hypothese auf, dass Effektor-T-Zellen in diesem Suppressionsprozess möglicherweise keine „unschuldigen“ Parteien sind und tatsächlich die Funktion der T_{Reg} -Zellen verstärken könnten [Zitat,93].

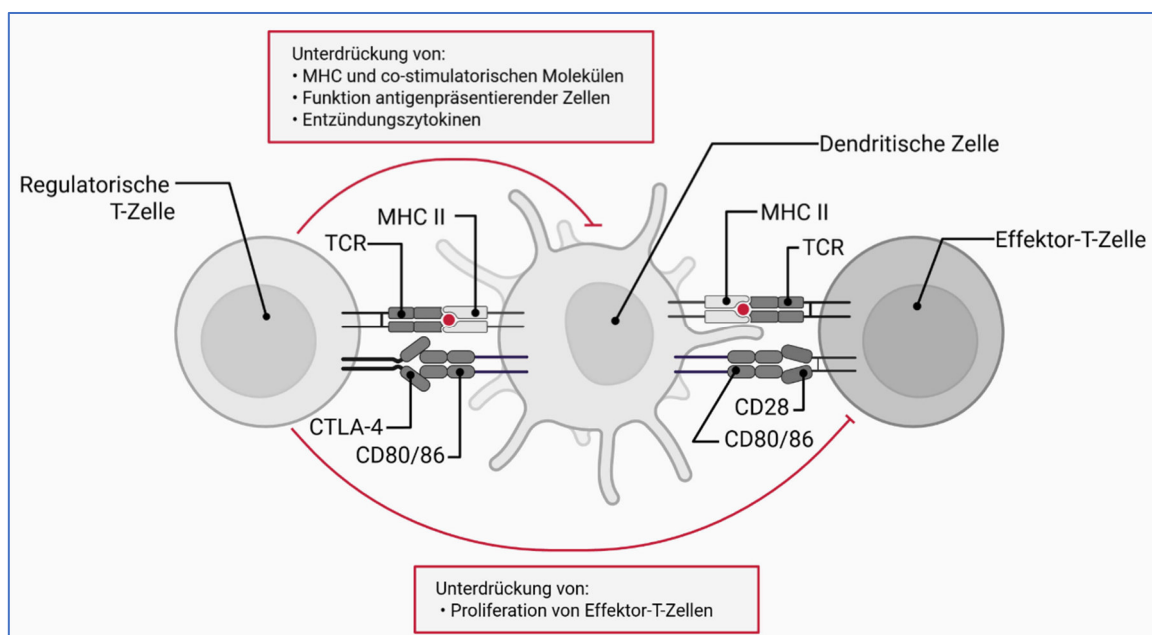


Abbildung 33 Einfluss von regulatorischen T-Zellen auf dendritische Zellen und Effektor-T-Zellen [57]

12.4.2 Was machen Treg-Zellen genau

Treg-Zellen sind die Friedenswächter des Immunsystems

- **Verhindern Autoimmunreaktionen**
→ schützen vor Krankheiten wie Typ-1-Diabetes, MS oder rheumatoider Arthritis
- **Dämpfen Entzündungen**
→ wichtig bei Infektionen, nach Verletzungen und bei chronischen Entzündungen
- **Erhalten Immuntoleranz**
→ das Immunsystem lernt: „*Das gehört zu mir, das greife ich nicht an.*“
- **Regulieren andere Immunzellen**
→ bremsen z. B. aggressive T-Helferzellen

12.4.3 Woran erkennt man Treg-Zellen?

Typische Marker sind:

- **CD4⁺**
- **CD25⁺**
- **FoxP3** (der zentrale Steuerfaktor – ohne ihn funktionieren Tregs nicht richtig)

12.4.4 Wichtigkeit der Treg Zellen

- **Zu wenige / defekte Tregs** → Autoimmunerkrankungen
- **Zu viele / zu starke Tregs** → Immunsystem wird zu schwach (z. B. bei Krebs können Tumoren sie ausnutzen)

12.4.5 Klinik

12.4.5.1 Autoimmunität

Ein Mangel oder eine Funktionsstörung der Treg-Zellen steht im Zusammenhang mit Erkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Multipler Sklerose und systemischem Lupus erythematoses. Mutationen im FOXP3-Gen führen beim Menschen zum IPEX-Syndrom – einer letalen Autoimmunerkrankung im Kindesalter.

12.4.5.2 Onkologie

Treg-Zellen infiltrieren Tumore und unterdrücken antitumorale Immunantworten. Therapeutisch wird an Strategien gearbeitet, die tumorumgebenden Treg-Zellen gezielt zu blockieren, z.B. über CCR8-Antikörper.

12.4.5.3 Transplantation

Treg-Zellen fördern die Transplantationstoleranz und werden in klinischen Studien zur Verlängerung der Organüberlebenszeit untersucht [Zitat,57]

12.4.6 Unterschied: Treg-Zellen vs. T-Helfer- & Killer-T-Zellen

[1,89,91,96]

Tabelle 12 Rollenverteilung im Immunsystem

Zelltyp	Hauptaufgabe	Bildlich gesprochen
T-Helferzellen (CD4⁺)	Aktivieren & steuern andere Immunzellen	Der Einsatzleiter
Killer-T-Zellen (CD8⁺)	Töten infizierte & entartete Zellen	Der Scharfschütze
Treg-Zellen (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺)	Bremsen Immunreaktionen	Die Polizei

- **Ohne Tregs:** Chaos & Autoimmunität
- **Ohne Helfer/Killer:** Infekte & Krebs gewinnen

12.4.7 Rolle der Treg-Zellen bei Krebs, Allergien & Adipositas

Krebs

- Tumore **locken Treg-Zellen an**
- Tregs unterdrücken Killer-T-Zellen
- Ergebnis: Tumor bleibt „unsichtbar“

Deshalb: → **Immuntherapien** versuchen oft, Tregs **im Tumor zu blockieren**, aber nicht im ganzen Körper

Allergien

- Allergien = **zu wenig Treg-Kontrolle**
- Harmlose Reize → überschüssende Immunantwort

- Mehr Tregs = mehr Toleranz
- Weniger Tregs = Heuschnupfen, Asthma, Neurodermitis

Adipositas & Stoffwechsel

- Fettgewebe ist immunologisch aktiv

- Bei Übergewicht: ▼ Treg-Zellen im Fettgewebe
▲ chronische Entzündung
▲ Insulinresistenz

→ Schlanke Menschen haben **mehr Tregs im Fettgewebe** → entzündungshemmender Stoffwechsel

12.4.8 Einfluss von Medikamenten & Lifestyle auf Treg-Zellen

12.4.8.1 Sport

- **Regelmässige Bewegung:** ↑ Treg-Zellen
↓ entzündliche Th17-Zellen
- **Besonders effektiv:** Ausdauertraining
moderates Krafttraining

Achtung: Zu extremes Training → Gegenteil möglich

12.4.8.2 Ernährung

Fördert Tregs:

- **Ballaststoffe** → Darmflora → kurzkettige Fettsäuren
- **Omega-3-Fettsäuren** (EPA/DHA)
- **Polyphenole** (Beeren, grüner Tee, Kakao)

Schadet Tregs:

- Ultra-verarbeitete Lebensmittel
- Dauerhaft hoher Zucker- & Insulinspiegel

12.4.8.3 Medikamente (Auswahl)

- **Kortison** → ↑ Tregs (unspezifisch)
- **Immunsuppressiva** → oft Treg-fördernd
- **GLP-1-Agonisten** (z. B. Tirzepatid): Indirekt anti-inflammatorisch
Verbesserung des Treg-/Entzündungs-Gleichgewichts (noch starkes Forschungsfeld)

Take-home-Message:

Gesundheit = Balance: Treg-Zellen entscheiden, ob das Immunsystem schützt, übertreibt oder versagt.

12.4.9 Treg-Zellen vs. Th17-Zellen (molekular & funktionell)

Entscheidender Punkt: Beide entstehen aus **derselben naiven CD4⁺-T-Zelle**.

- TGF- β allein \rightarrow Treg
- TGF- β + IL-6 / IL-21 \rightarrow Th17

\rightarrow Entzündung „kippt“ das System **von Treg \rightarrow Th17**

Klinisch wichtig bei: -Autoimmunerkrankungen
 -Chronischer Adipositas-Entzündung
 -Neuroinflammatorischen Prozessen

Tabelle 13 Treg – Th17: Ein echtes Yin-&-Yang-System

Merkmal	Treg	Th17
Funktion	Immundämpfung	Entzündungsverstärkung
Schlüssel-TF	FoxP3	RORyt
Leitzytokine	IL-10, TGF- β	IL-17A/F, IL-22
Effekt	Toleranz	Gewebsentzündung

12.4.10 Biomarker: Treg-Aktivität im Menschen

12.4.10.1 Direkte Marker (Forschung / Speziallabore)

- **CD4⁺ CD25^{high} FoxP3⁺** (Flowzytometrie)
- FoxP3-Methylierungsstatus (sehr spezifisch)

Tabelle 14 Funktionelle Marker (praxisnäher)

Marker	Bedeutung
IL-10 ↑	aktive Treg-Funktion
IL-17 ↑	Th17-Dominanz
CRP, IL-6 ↑	entzündliches Milieu
TNF-α ↑	hemmt Treg-Stabilität

→ Nicht die Anzahl allein zählt, sondern ob Tregs funktionell stabil sind.

Typisch: Adipositas: Treg ↓, IL-6 ↑, IL-17 ↑
 Metabolisch Gesunde: Treg ↑, IL-10 ↑

12.4.11 Darm – Tregs – Stoffwechsel (das grosse Steuerzentrum)

Darm = Treg-Fabrik

Bestimmte Darmbakterien induzieren aktiv Treg-Zellen, v. a. im Kolon.

Schlüsselmechanismus:

Ballaststoffe → SCFAs (Butyrat, Propionat)
→ Epigenetische Stabilisierung von FoxP3

Verbindung zum Stoffwechsel

Tregs im Fettgewebe: ↓ Insulinresistenz
↓ Leberentzündung
↓ systemische Low-Grade-Inflammation

Bei Dysbiose:

- ▼ SCFAs
- ▼ Tregs
- ▲ Th17 / TNF- α
- ▲ metabolisches Risiko

Systemblick

Darmflora → SCFAs → FoxP3 ↑
↓
stabile Tregs
↓
↓ Entzündung / ↑ Insulinsensitivität

→ **Der Darm entscheidet, ob das Immunsystem beruhigt oder aggressiv ist.**

12.4.12 Epigenetische Kontrolle von FoxP3

Forkhead-Box-Protein P3

[1,6,7,8,27,90,91,92,96,99]

12.4.12.1 Definition

Das Forkhead-Box-Protein P3 (FOXP3) ist ein Makromolekül, welches sich im Zellkern von Säugetieren befindet und dort als wichtiger Transkriptionsfaktor Einfluss auf die Expression von Genen nimmt. Dabei kommt dieser Art von FOX-Protein eine regulatorische Funktion bezüglich der Bereitstellung von Proteinen für das Immunsystem zu [Zitat,65].

12.4.12.2 Funktionsweise

Wie alle FOX-Proteine hat auch FoxP3 die Möglichkeit, über eine monomere Bindedomäne fest an die DNA zu binden. Seine Funktion als Transkriptionsfaktor besteht nun darin, die Expression von bestimmten Proteinen zu stimulieren, die von den regulatorischen T-Zellen zur Immunabwehr benötigt werden. Daher kommt FOXP3 auch spezifisch in peripher produzierten T-Zellen vor, was als guter Nachweisindikator für diese Zellen fungieren kann. Nicht nur auf die Synthese der Proteine kann FoxP3 einwirken, es ist auch der Transkriptionsfaktor für die Neubildung der T-Zellen selber [Zitat,65].

12.4.12.3 Pathophysiologie

Liegt eine Mutation in der für das menschliche FOXP3 codierenden Forkhead-Box vor, kann es zur Ausbildung des IPEX-Syndroms kommen. Regulatorische T-Zellen haben u. a. die wichtige Aufgabe, im Organismus sporadisch auftretende Autoimmunprozesse zu supprimieren. Durch die Mutation im FOXP3-Gen liegen aber nur ungenügend, oder schlicht keine funktionierenden T-Zellen vor, die diese Prozesse aufhalten können [Zitat,65].

12.4.12.4 Klinik

Lupus erythematoses: Bei dieser Autoimmunerkrankung ist die Ausscheidung von FOXP3 pathologisch erhöht.

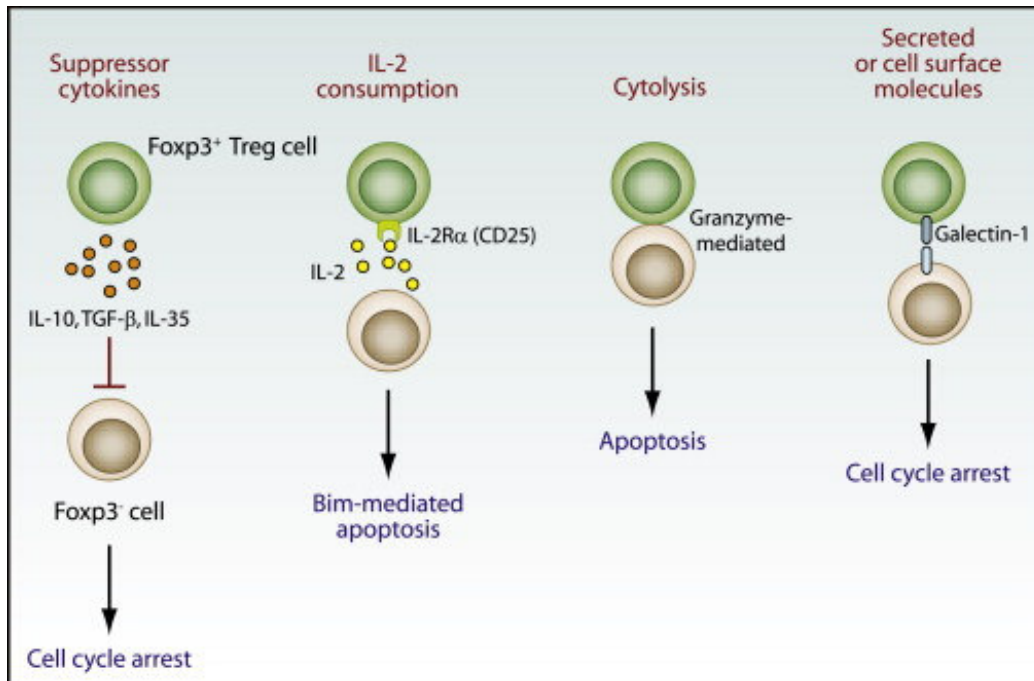


Abbildung 34 Wichtige Mechanismen, durch die Treg-Zellen Responder-Foxp3--T-Zellen direkt unterdrücken können [92]

Treg-Zellen können Suppressor-Zytokine sekretieren, die die Funktion von Responder-T-Zellen und myeloischen Zellen direkt hemmen können. Treg-Zellen exprimieren hochgradig CD25, die IL-2-Rezeptor- α -Kette, und sind in der Lage, mit Effektor-T-Zellen um IL-2 zu konkurrieren, was zu einer Zytokin-vermittelten Deprivation der Effektorzellen und einer Bim-vermittelten Apoptose führt. Aktivierte Foxp3+-Treg-Zellen können als zytotoxische Zellen fungieren und Effektorzellen auf ähnliche Weise wie CD8+-zytotoxische Zellen direkt abtöten. Aktivierte Treg-Zellen können bekannte (z. B. Galectin-1) oder unbekannte Moleküle auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, die mit Rezeptoren auf Effektor-T-Zellen interagieren können, was zu einem Stillstand des Zellzyklus führt.

Alle diese Mechanismen können auch von Treg-Zellen genutzt werden, um die Funktion von Antigen-präsentierenden Zellen oder anderen Zellen des angeborenen Immunsystems zu hemmen [Zitat,92].

CTLA-4 auf der Oberfläche von Treg-Zellen reguliert die Hochregulation von CD80 und CD86, den wichtigsten kostimulatorischen Molekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen, herunter oder verhindert sie. In ähnlicher Weise kann LAG-3 auf Treg-Zellen mit MHC Klasse II auf Antigen-präsentierenden Zellen interagieren, und die Bindung von LAG-3 an MHC Klasse II-Moleküle, die von unreifen DCs exprimiert werden, führt zu einem inhibitorischen Signal, das die DC-Reifung und die immunstimulierende Kapazität unterdrückt. Extrazelluläres ATP fungiert als Indikator für Gewebeerstörung und übt entzündliche Wirkungen auf DCs aus. Die katalytische Inaktivierung von extrazellulärem ATP durch CD39 stellt einen entzündungshemmenden Mechanismus dar, der von Treg-Zellen genutzt werden kann, um die schädlichen Auswirkungen von ATP auf die Funktion von Antigen-präsentierenden Zellen zu verhindern. Im Gegensatz dazu fördert Nr1p lange Interaktionen zwischen Treg-Zellen und unreifen DCs und schränkt den Zugang der Effektorzellen zu Antigen-präsentierenden Zellen ein. Einige dieser Mechanismen können auch von Treg-Zellen genutzt werden, um responder T-Zellen zu unterdrücken [Zitat,92].

12.4.13 Warum Tregs stabil oder instabil sind

12.4.13.1 FoxP3 = der Master-Schalter

- FoxP3 entscheidet **nicht nur**, ob eine Zelle Treg wird
- sondern auch, **ob sie Treg bleibt**

12.4.13.2 Der epigenetische Kern

- FoxP3-Locus enthält eine **TSDR** (Treg-specific demethylated region)
- Nur **demethylierte TSDR** → **stabile, suppressive Tregs**
- Methylierte TSDR → „Pseudo-Tregs“ (kippen leicht zu Th17)

12.4.13.3 Butyrat als Gamechanger

Kurzkettige Fettsäuren (v. a. Butyrat):

- hemmen **HDACs**
- erhöhen Histon-Acetylierung
- stabilisieren FoxP3-Expression

Konsequenz → Ballaststoffmangel = epigenetisch instabile Tregs

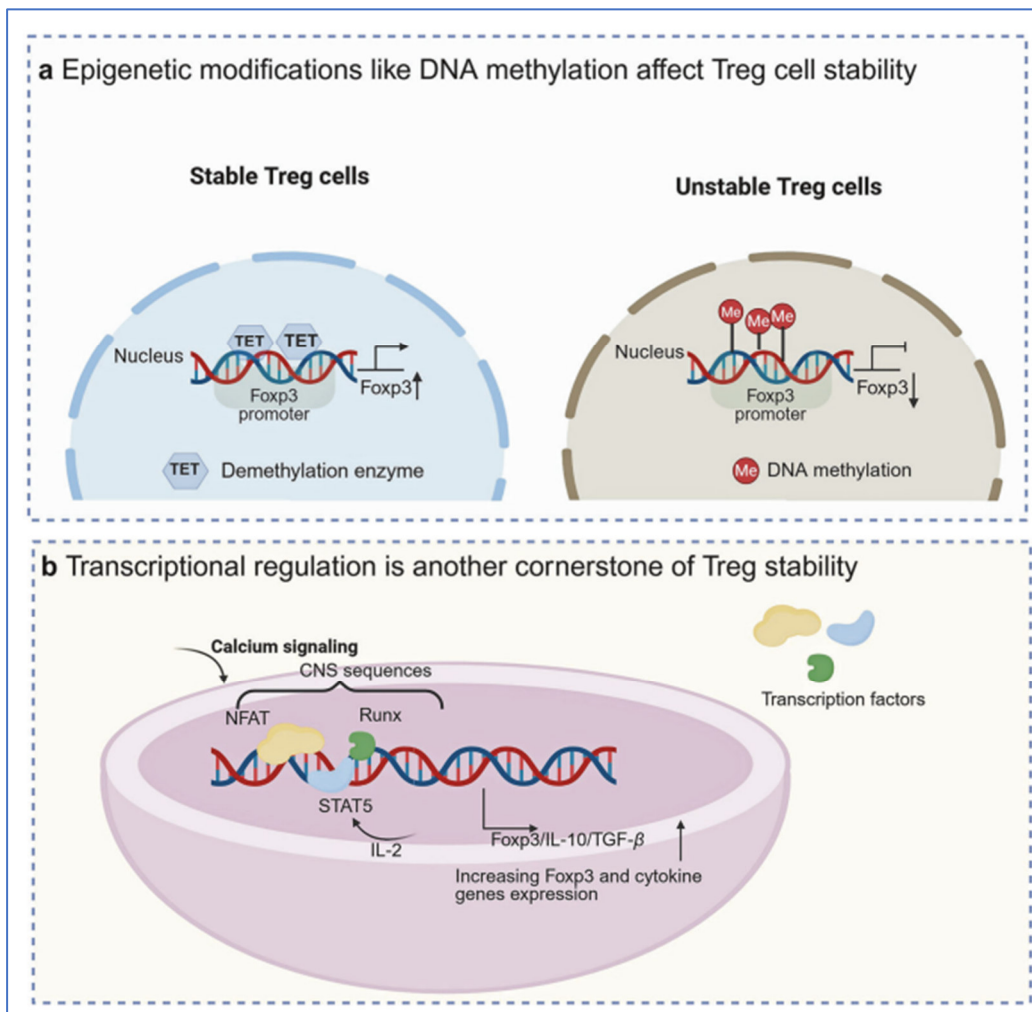


Abbildung 35 Regulationsmechanismen für die Stabilität von Treg-Zellen [100]

- a) Die Stabilität von Treg-Zellen kann durch epigenetische Modifikationen wie DNA-Methylierung beeinflusst werden. Beispielsweise wird der Promotor von Foxp3 normalerweise demethyliert, um die Foxp3-Expression zu aktivieren.
- b) Die Expression von Foxp3 und anderen für Treg-Zellen spezifischen Genen, wie TGF- β und IL-10, wird durch wichtige Transkriptionsfaktoren, darunter NFAT, STAT5 und RUNX, präzise reguliert. [Zitat,100].

NFAT

Als NFAT wird eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren bezeichnet, welche die Genexpression in eukaryotischen Zellen reguliert. Diese Proteine spielen u.a. eine entscheidende Rolle für die T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung [102].

STAT5

STAT5 wird als eine Gruppe von zwei eng verwandten Proteinen definiert, STAT5A und STAT5B, die die Zellproliferation, das Überleben und die Apoptose insbesondere in Immun- und Krebszellen regulieren und durch verschiedene Zytokine über Tyrosinphosphorylierung aktiviert werden können. Es spielt eine wichtige Rolle für die Nierengesundheit und bei Nierenerkrankungen, indem es zelluläre Reaktionen vermittelt, die an Entzündungen und der Gewebereparatur beteiligt sind [101].

RUNX

Runx-verwandte Transkriptionsfaktoren (RUNX) sind eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die für normale und maligne hämatopoetische Prozesse essenziell sind.

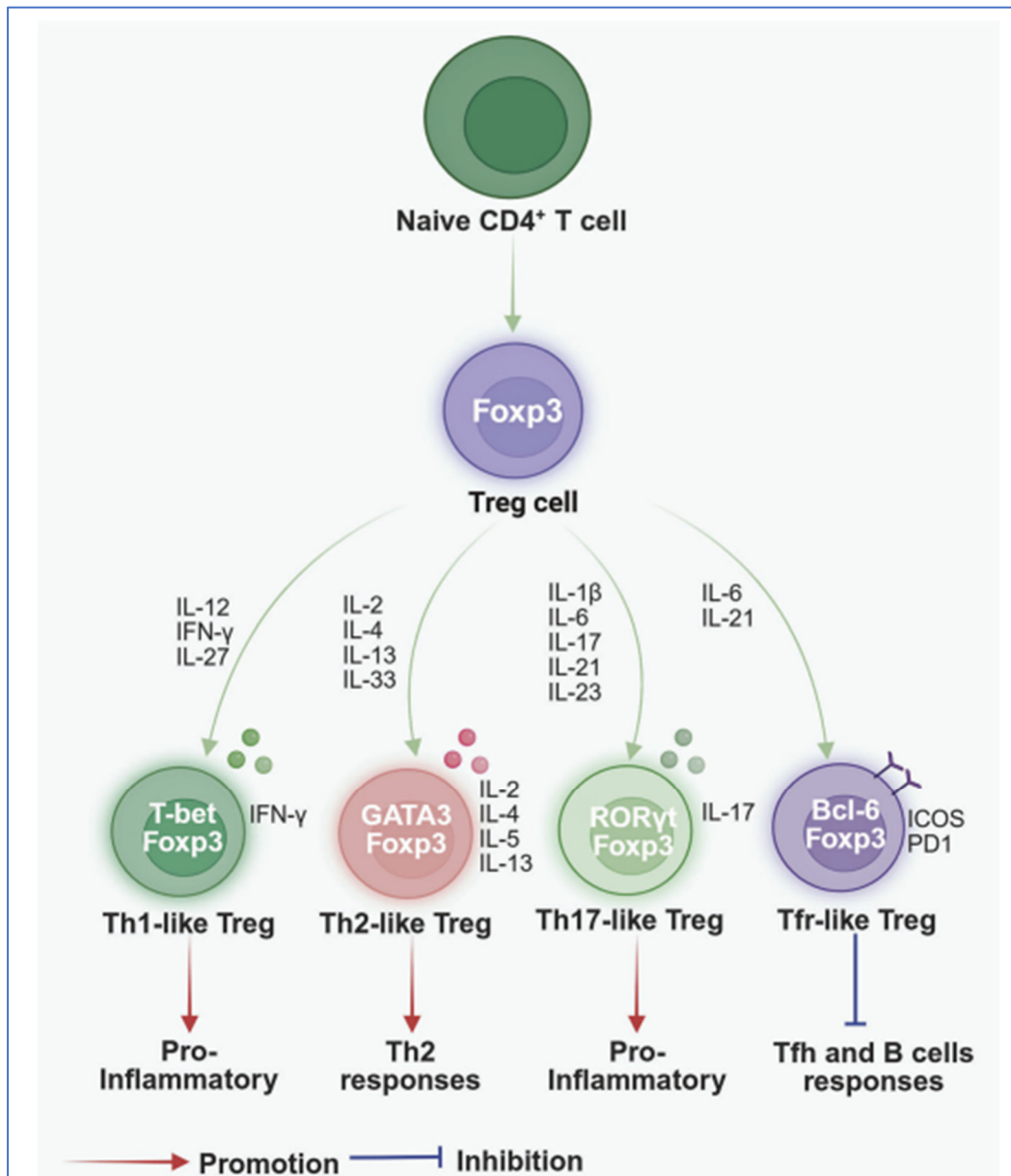


Abbildung 36 Plastizität von Treg-Zellen [100]

- Tregs werden als Reaktion auf verschiedene Zytokine zu Th-ähnlichen Tregs umprogrammiert
- Th1-ähnliche Tregs werden durch IL-12, IL27 und IFN- γ induziert
- Th2-ähnliche Tregs werden durch IL-2, IL-4, IL-13 und IL-33 induziert
- Th17-ähnliche Tregs werden durch IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21 und IL-23 induziert
- Tfr-ähnliche Tregs werden durch IL-6 und IL-21 induziert.544 [Zitat,100]

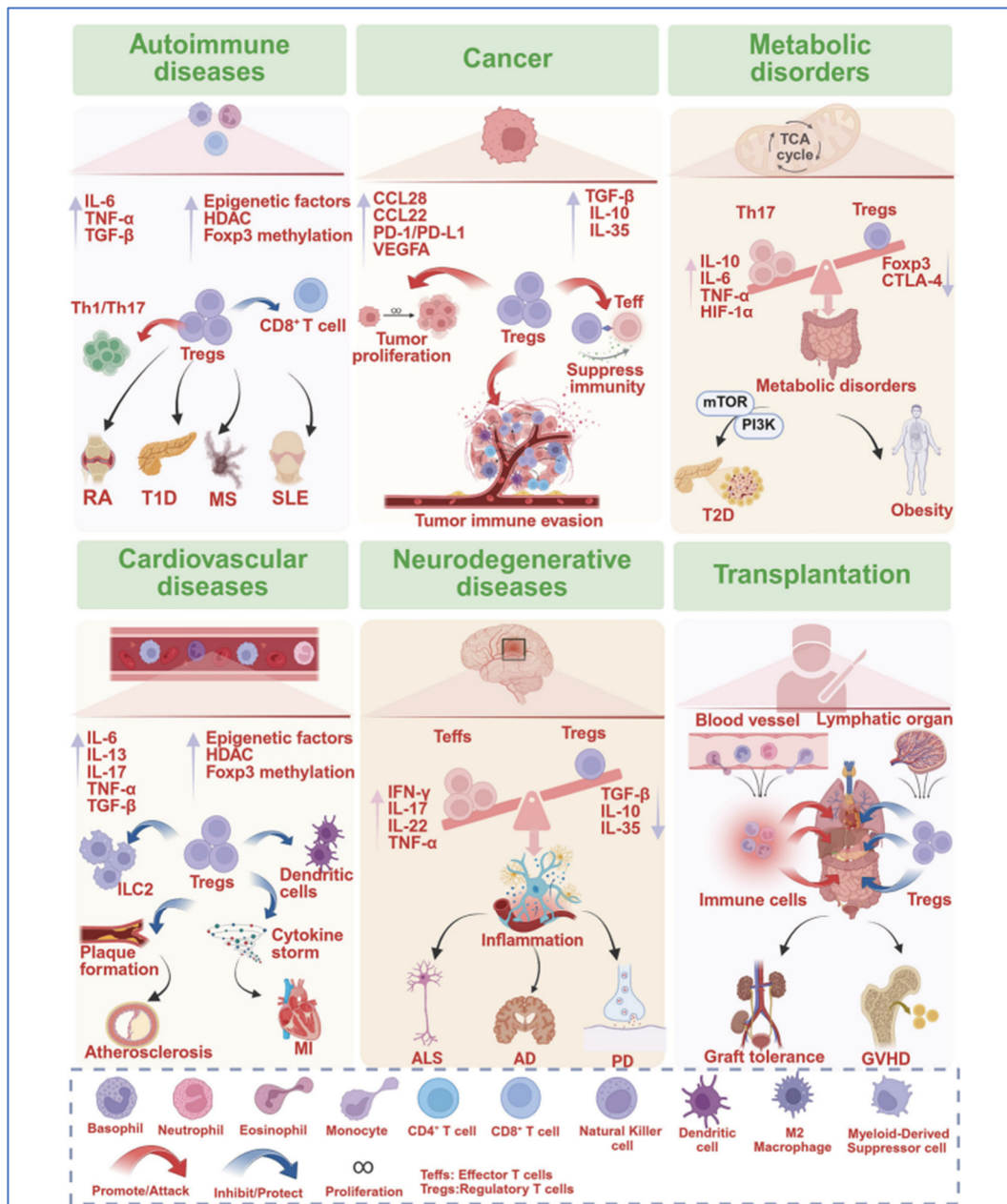


Abbildung 38 Rolle von Tregs bei der Homöostase und bei Erkrankungen [100]

- Tregs sind dysfunktional oder in ihrer Anzahl reduziert, was zu einer verminderten Immuntoleranz und dem Ausbruch von Autoimmunerkrankungen führt.
- Tregs hemmen die Antitumorimmunität, fördern das Tumorwachstum und erleichtern die Immunumgehung bei der Krebsimmuntherapie.
- Eine Treg-Dysfunktion führt zu chronischen Entzündungen und Insulinresistenz und beschleunigt die Entwicklung von T2D und Adipositas.
- Tregs scheiden entzündungshemmende Faktoren aus und unterdrücken proinflammatorische Zellen, oxidativen Stress und die Plaqueprogression, wodurch sie die Immunaktivierung bei Atherosklerose und Myokardinfarkt begrenzen.
- Eine Dysfunktion oder Verringerung der Tregs bei neurologischen Erkrankungen stört das Th17/Treg-Gleichgewicht, was zu Neuroinflammation führt und das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigt.
- Tregs mildern die Immunabstoßung während einer Transplantation, indem sie Abstoßungsreaktionen unterdrücken und Nebenwirkungen minimieren [Zitat,100].

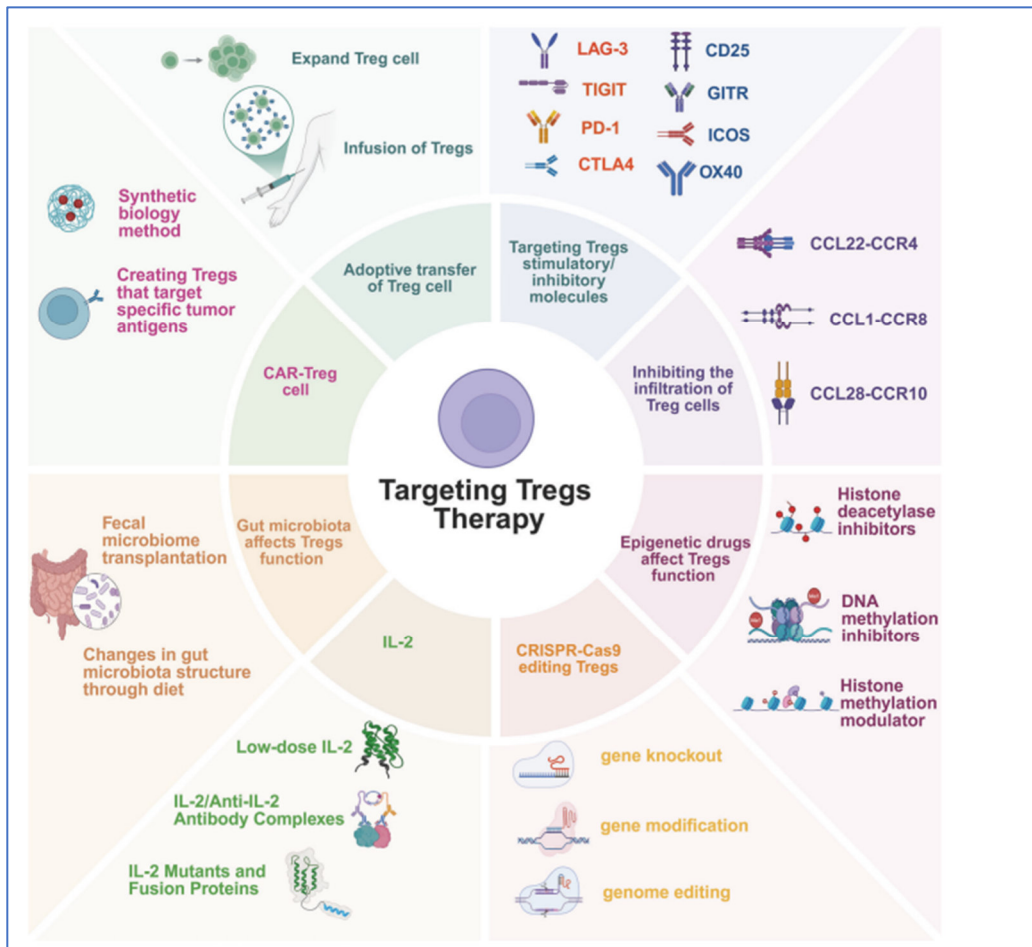


Abbildung 39 Anwendung von Treg-Zelltherapien [100]

- Treg-Zellen weisen bei menschlichen Erkrankungen eine Vielzahl von Targeting-Strategien auf.
- Die Abbildung zeigt die Anwendung von Treg-Zelltherapien, wie beispielsweise die Infusion von Tregs bei Erkrankungen.
- Darüber hinaus können inhibitorische Moleküle wie CTLA4 und stimulierende Moleküle wie GITR die Antitumorwirksamkeit verbessern und haben sich als vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen erwiesen.
- Eine gezielte Modulation wird durch Signalwege wie CCL22-CCR4, CCL1-CCR8 und CCL28-CCR10 sowie durch Strategien zur Förderung der Proliferation und Funktion von Treg-Zellen durch die Verwendung niedriger Dosen von IL-2 und IL-2-Derivaten erreicht.
- Darüber hinaus werden die Auswirkungen des Darmmikrobioms, epigenetischer/Histon-Deacetylase-Inhibitoren, der Transplantation von Fäkalmikrobiota, der CRISPR-Cas9-Geneditierung, synthetischer Biologiemethoden und Ernährungsumstellungen, die die Struktur der Darmmikrobiota verändern, auf die Treg-Funktion diskutiert [Zitat,100].

12.4.14 Hormone, Peptide & Medikamente: Wer pusht oder killt Tregs?

Die wichtigsten Regler

12.4.14.1 GLP-1 / GIP / Tirzepatid

- ↓ IL-6, ↓ TNF- α
- indirekt:
 - ↑ Treg/Th17-Ratio
 - ↓ metabolische Entzündung
- Effekte sind **systemisch + im Fettgewebe**

→ Kein klassisches „Immunmedikament“, aber **starker Immun-Modulator**

12.4.14.2 mTOR

- **mTOR hoch** → Effektor-T-Zellen (Th1/Th17)
- **mTOR niedrig** → Treg-Differenzierung

Einflussfaktoren: Kalorienüberschuss → mTOR ↑
 Fasten / Metformin → mTOR ↓ → Treg ↑

12.4.14.3 Cortisol

- akut: ↑ Tregs
- chronisch:
 - Treg-Dysfunktion
 - Immunsuppression ohne Toleranz

→ Chronischer Stress ≠ gesunde Treg-Aktivität

12.4.15 Konkrete Laborstrategie: Was messen – was bringt wirklich was?

Realistisch & sinnvoll (klinisch)

Tabelle 15 Basis (hoher Nutzen)

Marker	Warum
hsCRP	Low-grade inflammation
IL-6	Treg-Feind Nr. 1
TNF- α	Treg-Instabilität
Nüchterninsulin	mTOR-Aktivität
Triglyzeride	metabolische Entzündung

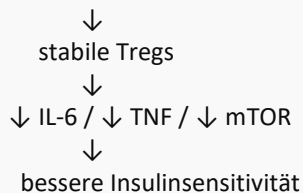
Tabelle 16 Erweiterung (wenn verfügbar)

Marker	Aussage
IL-10	funktionelle Tregs
IL-17A	Th17-Dominanz
Leptin	hemmt Tregs im Fettgewebe
Adiponektin	fördert Tregs

→ Flowzytometrie allein reicht nicht, wenn das Milieu falsch ist.

Das vollständige Steuerungsmodell

Ernährung → Darmflora → SCFAs → FoxP3 (epigenetisch)



→ Tregs sind kein Zelltyp – sie sind ein Zustand.

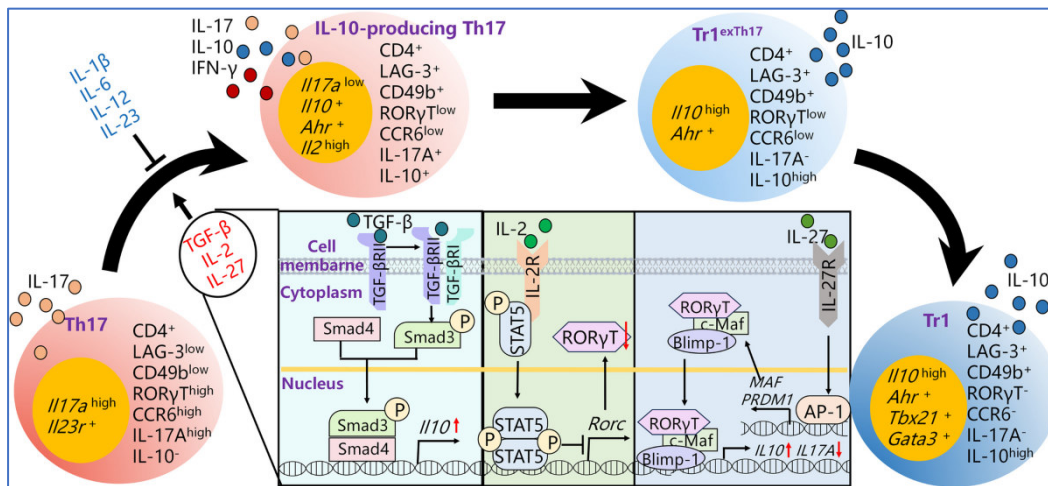


Abbildung 40 Regulierung der IL-10-produzierenden Th17-Differenzierung [31]

- Th17-Zellen können sich in IL-10-produzierende Th17-Zellen umwandeln, die sowohl IL-10 als auch IL-17 A co-exprimieren.
- Anschliessend verlieren die IL-10-produzierenden Th17-Zellen ihre IL-17 A-Expression und produzieren ausschliesslich IL-10, was als -Tr1exTh17-Zellen bezeichnet wird.
- Tr1exTh17-Zellen können sich weiter zu Tr1-Zellen differenzieren.
- Es wurde gezeigt, dass TGF-β, IL-2 und IL-27 die IL-10-produzierende Th17-Differenzierung induzieren, während IL-1β, IL-6, IL-12 und IL-23 die IL-10-produzierende Th17-Differenzierung hemmen können [Zitat,31].

12.4.16 Tregs im ZNS und Neuroinflammation

Im Gehirn läuft Immunregulation anders: Es gibt **Mikroglia** (hirneigene Immunzellen) und eine sehr feingetunte Entzündungssteuerung.

Was Tregs dort machen

- Bremsen Mikroglia-Aktivierung → weniger neurotoxische Entzündungsprogramme
- Fördern Reparatur/Remyelinisierung indirekt (über antiinflammatorische Milieusignale)
- Dämpfen autoreaktive T-Zell-Angriffe (relevant bei MS-ähnlichen Mechanismen)

Wichtig:

- Wenn das System in Richtung Th17/IL-17 kippt, steigt das Risiko für barrierestörende Entzündung (Blut–Hirn-Schranke wird „durchlässiger“).
- Ein Treg-stabiles Milieu ist meist neuroprotektiv (nicht „alles aus“, sondern „kontrolliert“).

12.4.17 Treg Schalter

A) Schlüssel-Metabolite (die eigentlichen Treg-Schalter)

- **Butyrat / Propionat / Acetat (SCFAs)**
→ fördern FoxP3-Programme und Toleranz im Darm (Butyrat am stärksten „Treg-typisch“).
- **Sekundäre Gallensäuren** (durch Mikrobiom umgebaut)
→ können Treg-Programme modulieren (Kontext-abhängig).
- **Tryptophan-Metabolite** (Indole)
→ über AhR-Signale oft toleranzfördernd (auch Balance zu Th17).

B) Typisch Treg-freundlich sind Ökosysteme mit:

- hoher **Faserfermentation** (viel SCFA-Produktion)
- stabiler Schleimhautbarriere (weniger „Leaky Gut“-Signale)
- niedriger Dauerentzündung (weniger IL-6/TNF)

Wichtig

Probiotika sind oft **zu schwach**, wenn die Ernährung/der Substratfluss (Ballaststoffe, resistente Stärke) nicht passt. Der Darm „füttert“ die Funktion.

12.4.18 Leptin–Insulin–Treg-Achse

Warum Adipositas Tregs im Fettgewebe drückt

Leptin (aus Fettgewebe)

- Steigt mit Fettmasse
- Wirkt immunologisch eher wie ein **“Entzündungs-Verstärker”**
- Hohe Leptinspiegel sind häufig verbunden mit:
 - **weniger Treg-Funktion im Fettgewebe**
 - **mehr Effektor-T-Zell-Drive** (u. a. Th1/Th17-Tendenz)

Insulin / mTOR

- Chronisch hohes Insulin + Nährstoffüberschuss → **mTOR hoch**
- **mTOR hoch** unterstützt Effektorprogramme, erschwert Treg-Dominanz
- Umgekehrt: weniger Insulinspitzen / bessere Insulinsensitivität → häufig **Treg-freundlicheres Milieu**

Merksatz: Adipositas ist oft nicht „nur“ Gewicht, sondern ein **Leptin-/Insulin-/IL-6-Dauer-Signal**, das Tregs aus dem **“Beruhigungsmodus”** drängt.

12.4.19 Realistischer Interventionsplan

Tregs praktisch erhöhen

Schritt 1: Entzündungs-Milieu senken (das ist die Basis)

- **Ziel: IL-6/TNF runter**, Insulinspitzen runter
- **Praxis:**
 - 80–90% unverarbeitet essen (nicht „perfekt“, nur konsequent)
 - Protein sinnvoll (Sättigung, Muskelerhalt)
 - Zucker/ultra-processed deutlich reduzieren

Schritt 2: Darm-Substrat erhöhen (Treg-Futter)

- **Ballaststoffe** steigern (langsam, sonst Darmstress)
- **Besonders effektiv:**
 - Hülsenfrüchte (wenn verträglich)
 - Hafer/Gerste
 - Gemüsevielfalt
 - **resistente Stärke** (z. B. abgekühlte Kartoffeln/Reis)
- **Zielbild:** regelmässige, gut verträgliche Fermentation → **SCFAs rauf**

Schritt 3: Training als Immun-Regulator

- **3–5×/Woche Bewegung:**
 - 2–3× Kraft (Ganzkörper)
 - 1–3× Zone-2 Ausdauer (zügiges Gehen/Rad)
- **Vermeiden:** dauerhaft „zu hart, zu viel“ → kann Entzündung pushen

Schritt 4: Schlaf & Stress (weil Cortisol *chronisch* trickreich ist)

- 7–9 h Schlaf so oft wie möglich
- Stressreduktion ist nicht Wellness, sondern **Zytokinmanagement** (IL-6 reagiert stark)

Schritt 5: Medikamentöse Modulatoren (nur als Konzept, keine Selbstmedikation)

- GLP-1/GIP (z. B. Tirzepatid): oft **metabolisch entzündungsdämpfend**, indirekt Treg/Th17 günstiger
- Metformin (bei passender Indikation): mTOR/AMPK-Richtung kann immun-metabolisch hilfreich sein
- Hauptpunkt: Medikamente wirken am besten, wenn Schritte 1–4 wenigstens „ok“ sind

12.5 SCFAS

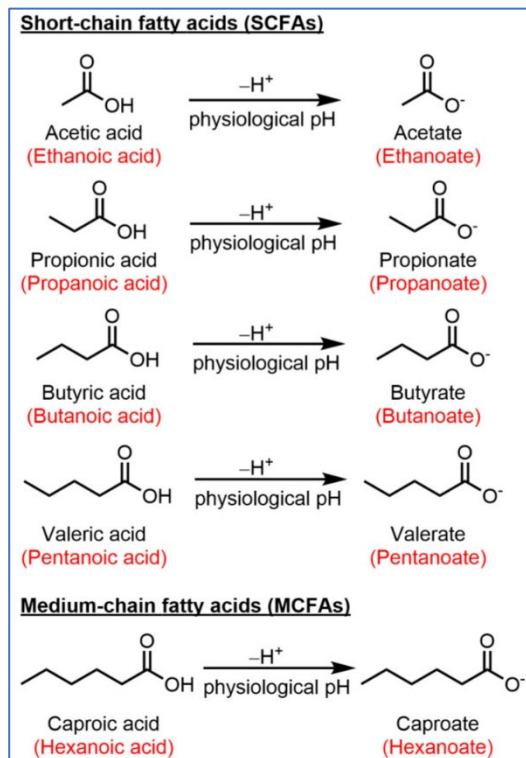


Abbildung 41 Chemische Strukturen wichtiger SCFAs und Capronsäure sowie ihrer konjugierten Basenform.

Gebräuchliche Namen sind schwarz, die Bezeichnungen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) rot dargestellt [Zitat,78].

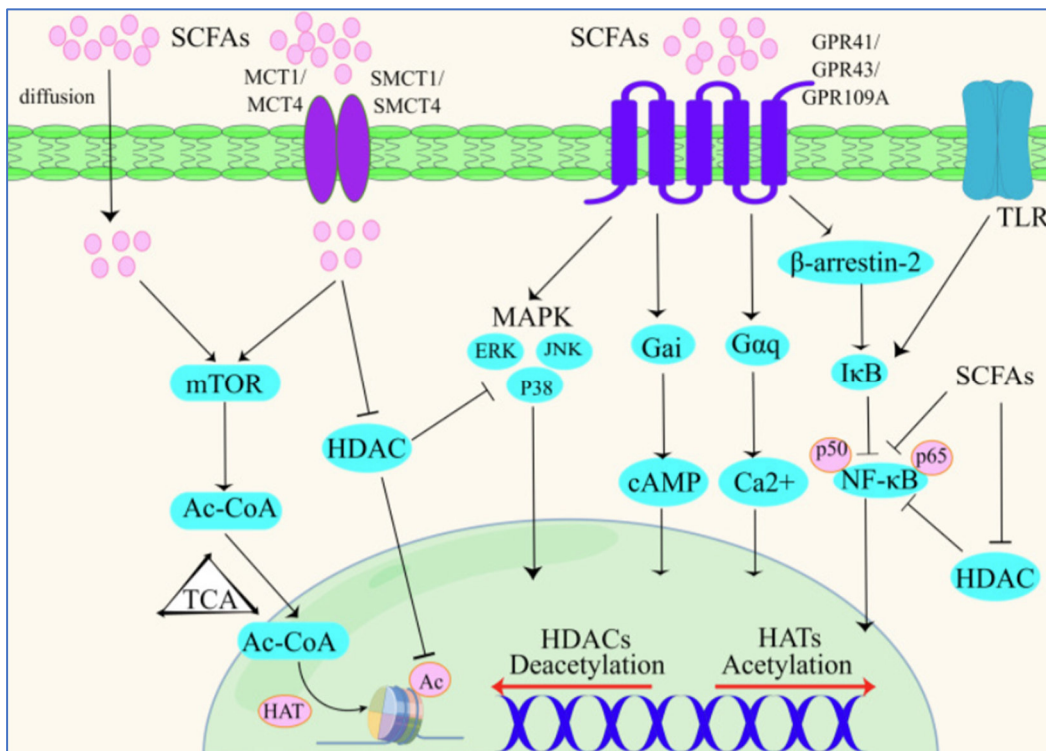


Abbildung 42 SCFAs beeinflussen die Immunantwort über verschiedene Signalwege, darunter auch die epigenetische Vererbung in Zellen [49].

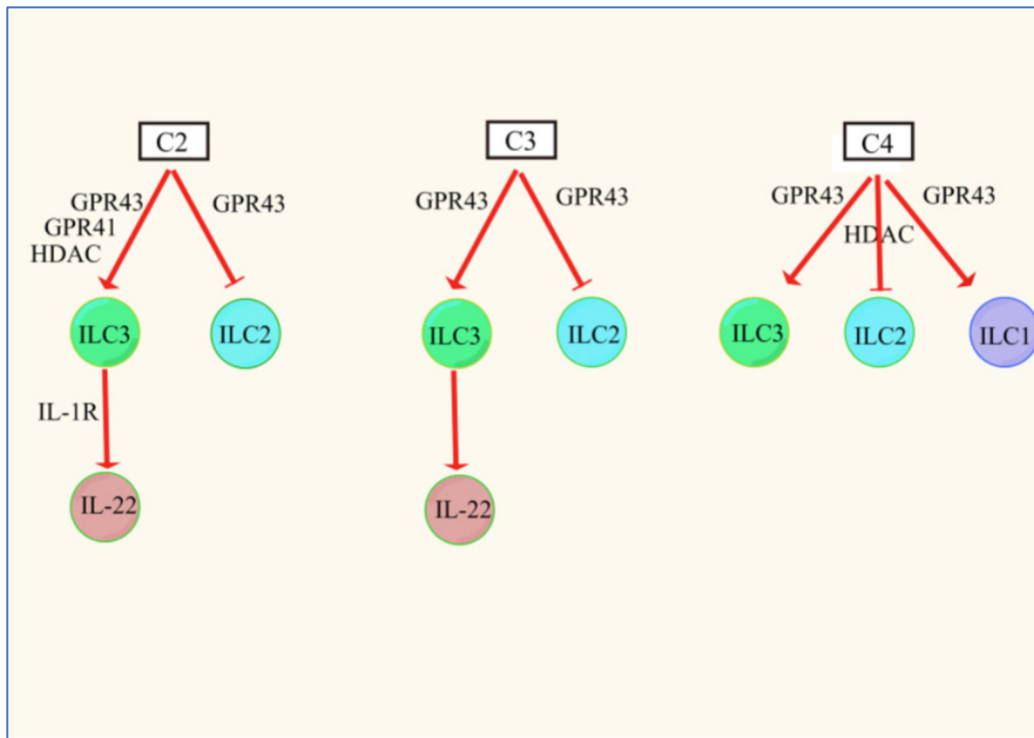


Abbildung 43 Auswirkungen von SCFAs auf ILCs [49]

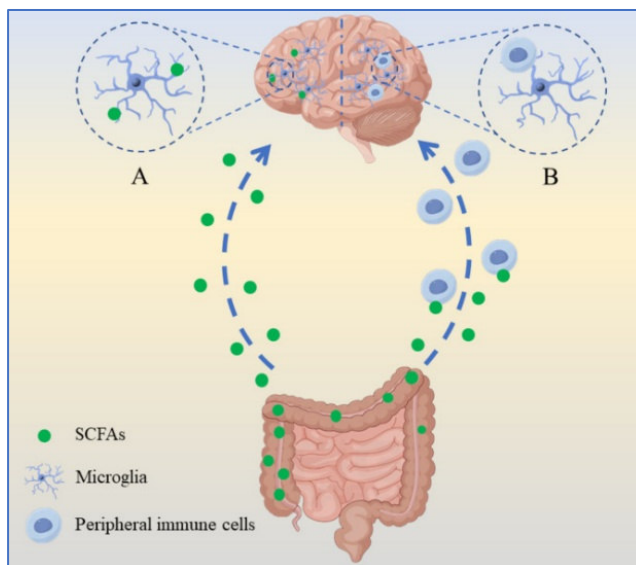


Abbildung 44 Kommunikationsweg zwischen SCFAs und Mikroglia [58]

Aus dem Darm stammende SCFAs beeinflussen die physiologische oder pathologische Aktivität von Mikroglia im Zentralnervensystem über zwei Hauptmechanismen:

- (A) Direkter Weg: SCFAs gelangen über den systemischen Kreislauf in das Hirnparenchym und wirken direkt auf Mikrogliazellen.
- (B) Indirekter Weg: SCFAs aktivieren periphere Immunzellen (z. B. Neutrophile, Monozyten), indem sie an spezifische Rezeptoren binden, wodurch die Freisetzung von Zytokinen induziert und die Migration von Immunzellen in das Gehirn gefördert wird, wo sie indirekt die Funktion der Mikroglia beeinflussen [Zitat,58].

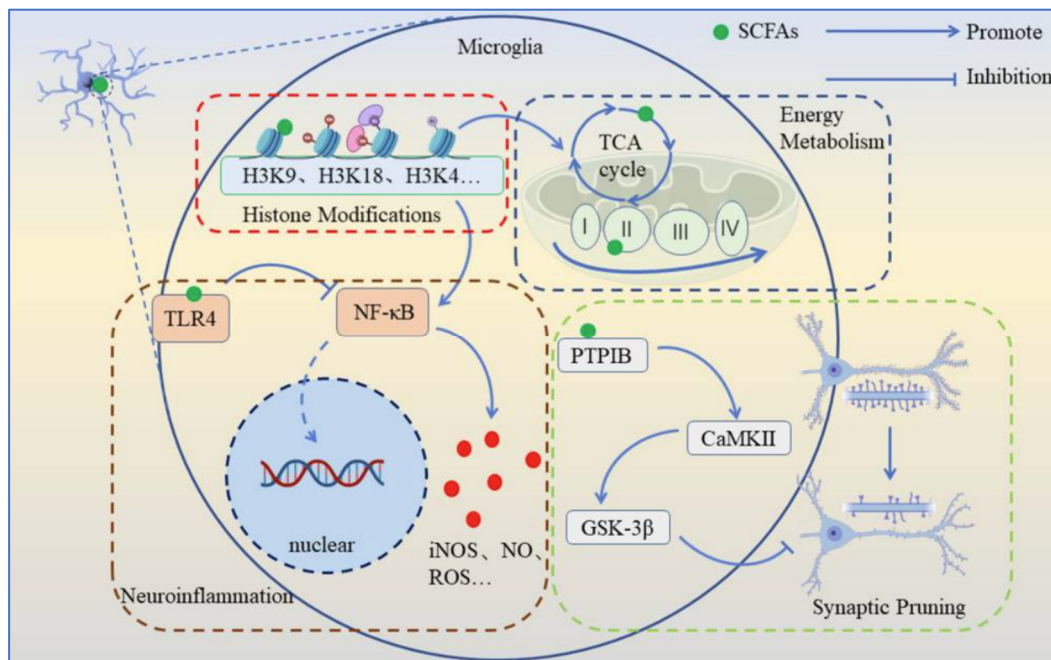


Abbildung 45 Vorgeschlagene Mechanismen, durch die SCFAs die Mikrogliafunktion modulieren [58]

- SCFAs regulieren die Mikrogliaaktivität durch epigenetische Modifikation, Modulation der Signalwege und metabolische Reprogrammierung und beeinflussen dadurch den Energiestoffwechsel, die Neuroinflammation und die synaptische Regulation.
- In Bezug auf die Histonmodifikation hemmen SCFAs die Histondeacetylierung an wichtigen Lysinresten wie H3K9, H3K18 und H3K4 und beeinflussen dadurch die metabolische und inflammatorische Genexpression in Mikroglia.
- Bei Neuroinflammation unterdrücken SCFAs die Aktivierung der TLR4/NF-κB-Signalübertragung und die nukleäre Translokation von NF-κB, was zu einer verringerten Produktion von proinflammatorischen Mediatoren wie ROS, NO und iNOS führt.
- In Bezug auf den Energiestoffwechsel tragen SCFAs zur Wiederherstellung der Funktion des mitochondrialen Komplexes II bei, stimulieren die Produktion von kurzkettigem Acyl-CoA und Acetyl-CoA und verbessern den TCA-Zyklusfluss, um das energetische Gleichgewicht und die immunologische Kompetenz der Mikroglia aufrechtzuerhalten.
- Im Zusammenhang mit der synaptischen Regulation modulieren SCFAs den PTP1B/CaMKII/GSK-3β-Signalweg, um eine übermäßige, durch Mikroglia vermittelte synaptische Umgestaltung abzuschwächen, und tragen so zur synaptischen Integrität und kognitiven Homöostase bei [Zitat,58].

12.6 Ketogene Diät

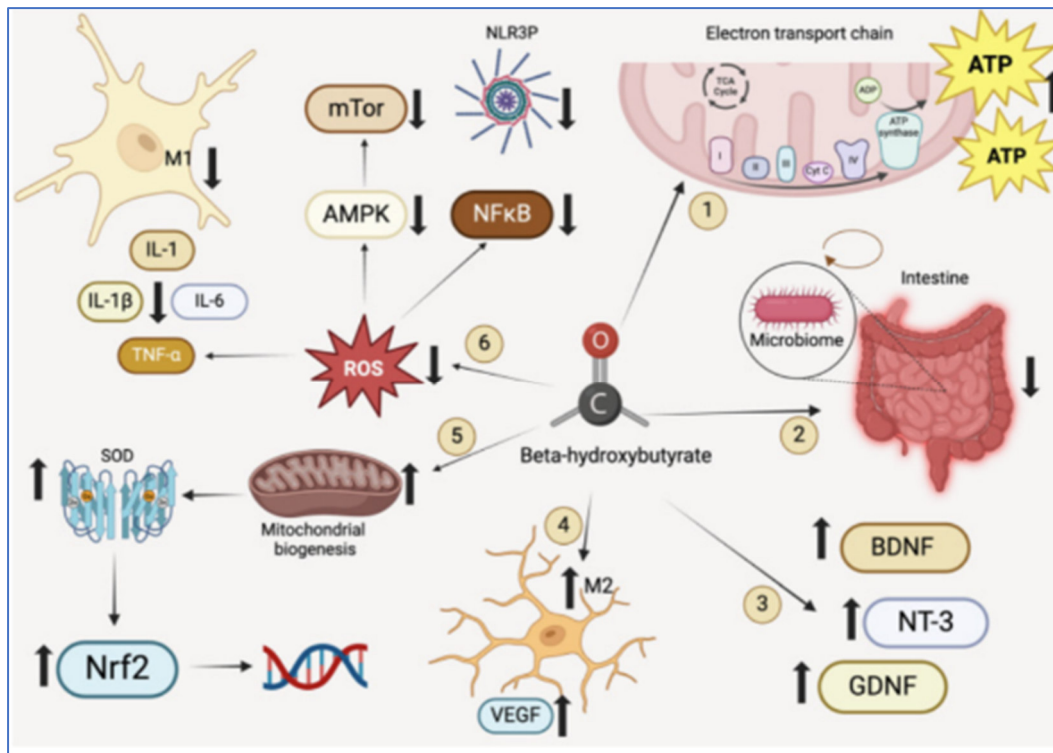


Abbildung 46 Auswirkungen der ketogenen Diät auf neurologische Erkrankungen [51]

1. Ketonkörper passieren die Blut-Hirn-Schranke über Monocarboxylat-Transporter.
 2. Beta-Hydroxybutyrat und Acetat gelangen in die Mitochondrien und fördern über den Krebszyklus die Produktion von NADH und damit von ATP über die Elektronentransportkette. Diese alternative Energieproduktion gleicht den bei neurologischen Erkrankungen vorhandenen Energiemangel aus.
 3. Sie ermöglicht die exzitatorisch-inhibitorische Regulation durch Modulation von Neurotransmittern, vor allem durch Regulierung von Glutamat über die Hemmung des vesikulären Glutamat-Transporters 1 und der AMPA-Rezeptoraktivität.
 4. Astrozyten nehmen am Glutamat-Glutamin-Zyklus teil, indem sie das in den postsynaptischen Raum freigesetzte Glutamat wieder aufnehmen und es über Glutaminsynthetase in Glutamin umwandeln, das dann freigesetzt und von präsynaptischen Enden wieder aufgenommen wird.
 5. Es erhöht die Expression von GABA_A-Rezeptoren und verbessert deren Aufnahme durch Glutamin-Transaminase, wodurch ein grösserer Cl⁻-Einstrom ermöglicht und eine Hyperpolarisation induziert wird.
 6. Es kommt zu einem deutlichen Anstieg der ATP-sensitiven Kaliumkanäle, wodurch die Anfallsschwelle weiter angehoben wird.
 7. Ketonkörper reduzieren die Typ-1-Mikrogliaaktivierung.
7. Es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Expression von Mikroglia vom Typ 2, was zu einer verminderten Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF α sowie von antiinflammatorischen Zytokinen wie TGF- β und proangiogenen Faktoren wie VEGF führt. Blut-Hirn-Schranke (BHS), Acetat (AcAc), reduziertes Nicotinamidadenindinukleotid (NADH), Adenosintriphosphat (ATP), vesikulärer Glutamat-Transporter 1 (VGLUT1), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA), Gamma-Aminobuttersäure Typ A (GABA_A), ATP-sensitive Kaliumkanäle (KATP), Mikroglia Typ 1 (M1), Mikroglia Typ 2 (M2), Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), transformierender Wachstumsfaktor beta (TGF- β), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) [Zitat,51].

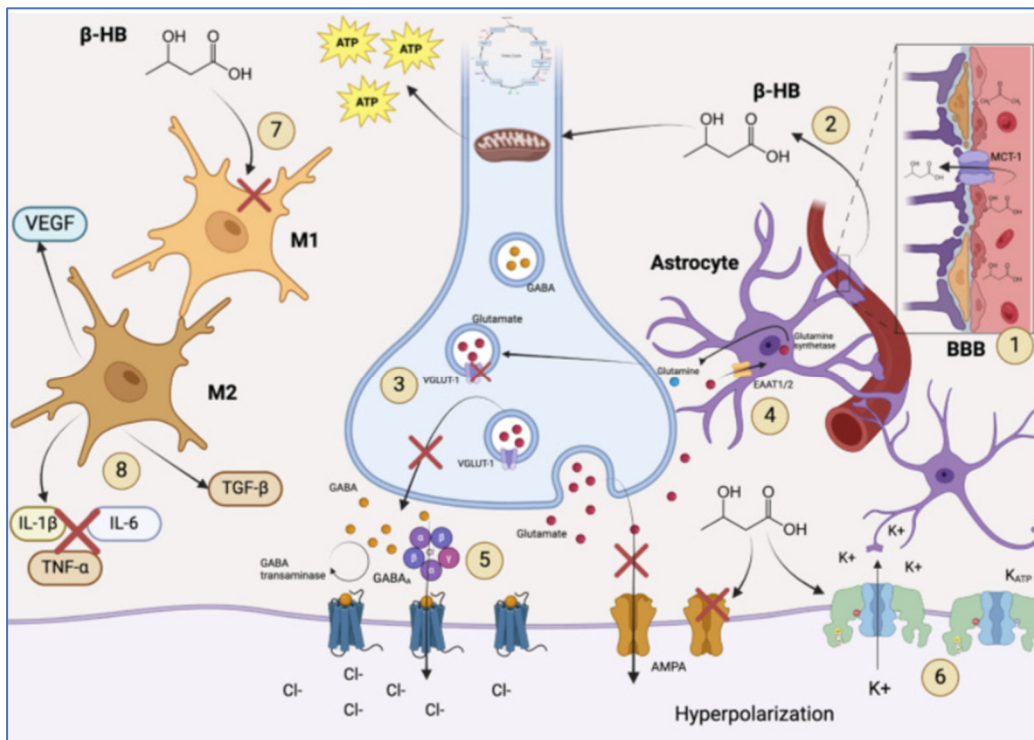


Abbildung 47 Auswirkungen der ketogenen Diät auf neurologische Erkrankungen [51]

1. Ketonkörper passieren die Blut-Hirn-Schranke über Monocarboxylat-Transporter.
2. Beta-Hydroxybutyrat und Acetat gelangen in die Mitochondrien und fördern über den Krebszyklus die Produktion von NADH und damit von ATP über die Elektronentransportkette. Diese alternative Energieproduktion gleicht den bei neurologischen Erkrankungen auftretenden Energiemangel aus.
3. Sie ermöglicht die exzitatorisch-inhibitorische Regulation durch Modulation von Neurotransmittern, vor allem durch Regulierung von Glutamat über die Hemmung des vesikulären Glutamatttransporters 1 und der AMPA-Rezeptoraktivität.
4. Astrozyten nehmen am Glutamat-Glutamin-Zyklus teil, indem sie das in den postsynaptischen Raum freigesetzte Glutamat wieder aufnehmen und es über Glutaminsynthetase in Glutamin umwandeln, das dann freigesetzt und von präsynaptischen Enden wieder aufgenommen wird.
5. Es erhöht die Expression von GABA_A-Rezeptoren und verbessert deren Aufnahme durch Glutamin-Transaminase, wodurch ein grösserer Cl⁻-Einstrom ermöglicht und eine Hyperpolarisation induziert wird.
6. Es kommt zu einem deutlichen Anstieg der ATP-sensitiven Kaliumkanäle, wodurch die Anfallsschwelle weiter angehoben wird.
7. Ketonkörper reduzieren die Typ-1-Mikrogliaaktivierung.
8. Es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Expression von Mikroglia vom Typ 2, was zu einer verminderten Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF α sowie von antiinflammatorischen Zytokinen wie TGF- β und proangiogenen Faktoren wie VEGF führt. Blut-Hirn-Schranke (BHS), Acetat (AcAc), reduziertes Nicotinamadenindinukleotid (NADH), Adenosintriphosphat (ATP), vesikulärer Glutamat-Transporter 1 (VGLUT1), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA), Gamma-Aminobuttersäure Typ A (GABA_A), ATP-sensitive Kaliumkanäle (KATP), Mikroglia Typ 1 (M1), Mikroglia Typ 2 (M2), Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), transformierender Wachstumsfaktor beta (TGF- β), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) [Zitat,51]

12.7 Warum sollte man bei einer kohlenhydratreduzierten Diät goBHB einnehmen

[104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114]

12.7.1 goBHB

- goBHB® ist ein patentiertes **Ketonsalz-Supplement** (BHB mit Mineralien wie Calcium, Magnesium und Natrium), das als externe Energiequelle dient, wenn der Körper **wenig Kohlenhydrate** hat.
- BHB gehört zu den **Ketonkörpern**, die der Organismus bei **Ketose** als Brennstoff nutzt.
- goBHB® wurde von einer Expertengruppe als **GRAS** (generally recognized as safe) bestätigt, also allgemein als sicher in Lebensmitteln betrachtet.

12.7.2 Warum goBHB bei einer kohlenhydratreduzierten Diät sinnvoll sein kann

1. Unterstützung der Ketose

Bei kohlenhydratarmer Ernährung produziert die Leber Ketonkörper aus Fettsäuren. Exogen zugeführtes BHB kann helfen, **den Blutketonspiegel zu erhöhen**

- erleichtert den Übergang in die Ketose
- reduziert „Keto-Grippe“-Symptome (Müdigkeit, Konzentrationsprobleme).

2. Alternative Energiequelle

Wenn Glukose knapp ist, dienen Ketone wie BHB als Brennstoff für Gehirn, Herz und Muskeln.

- Dies kann zu mehr Energie, besserer kognitiver Leistung und verringerter Müdigkeit führen, ohne Kohlenhydrate zu essen.

3. Potenzielle Unterstützung bei Hungergefühlen und Fasten

Exogene Ketone können Sättigung und Energie während Fastenphasen, Keto-Diät-Anpassung verbessern.

4. Performance & Ausdauer

Einige Anbieter sprechen von erhöhter Ausdauer und Leistungsfähigkeit bei sportlicher Aktivität in Low-Carb-Phasen. Die wissenschaftliche Evidenz ist hier jedoch noch begrenzt.

Zusammenfassung - Warum goBHB® bei Low-Carb

- Es kann helfen, **Ketose schneller zu erreichen** und Symptome der Umstellungsphase zu mildern.
- Es bietet eine **alternative Energiequelle**, wenn Glukose knapp ist.
- Es unterstützt möglicherweise **Energie & Fokus** während kohlenhydratarmer Ernährung.

12.7.3 Wissenschaftliche Erkenntnisse

Exogene Ketone wie goBHB® (Beta-Hydroxybutyrat) haben in der wissenschaftlichen Literatur nachgewiesene akute metabolische Effekte, insbesondere:

- signifikante Erhöhung der Blutketone nach Einnahme,
- mögliche Senkung des Blutzuckers,
- kurzfristige Energieversorgung unabhängig von Kohlenhydraten,
- Hinweise auf Sicherheit bei moderater Einnahme.

Die langfristigen Vorteile (z. B. Nachhaltigkeit von Gewichtsverlust oder metabolische Anpassungen durch chronische Einnahme) sind derzeit noch nicht eindeutig belegt und erfordern weitere Studien.

Interpretation aus der Literatur - Was die Evidenz unterstützt

- Exogene Ketone erhöhen **Blut-BHB-Konzentrationen** schnell nach Einnahme.
- Sie können **Blutzuckerspiegel senken** und den Stoffwechsel kurzfristig beeinflussen.
- Es gibt Hinweise auf **Sicherheit für Ketonsalze** bei täglicher Einnahme über Wochen/Monate.
- Exogene Ketone (Ketonsalze und -ester) erhöhen akut den Blut- β -Hydroxybutyrat-Spiegel und senken gleichzeitig den Blutglukosespiegel verglichen mit Placebo oder Vor-Einnahme. Die Effekte sind grösser bei Ketonen aus Ester-Formulierungen als bei Salzformen.
- Kann helfen, Übergangsprobleme (z. B. „Keto-Grippe“) beim Beginn einer ketogenen/Low-Carb-Ernährung zu mildern (indirekt aus Studien zu Wechselwirkungen).
- Exogene BHB-Supplementierung als Ergänzung zu kalorienreduzierter Diät → Innerhalb der BHB-Gruppe nahm die Fettmasse ab, die fettfreie Masse blieb erhalten, und Stoffwechselmarker verbesserten sich moderat ohne metabolische Nachteile
- In 30 Studien erhöhte exogene Ketone signifikant BHB im Blut und senkten Blutzuckerwerte bei gesunden Personen [108].
- Die Einnahme von 11.7 g β HB führte zu einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden β HB-Spiegel während der ersten Stunde, die innerhalb von 15 Minuten einen Wert von ~ 1 mmol/L erreichten, verglichen mit dem Placebo. Der Anstieg von β HB war vergleichbar mit dem, der in physiologischen ketogenen Situationen beobachtet wird, beispielsweise bei einer ketogenen Diät. Die Einnahme der halben Dosis β HB führte zu einem Anstieg der β HB-Spiegel zwischen der vollen Dosis und dem Placebo. Während der Studie wurden keine schweren gastrointestinalen Beschwerden beobachtet [114].

Einschränkungen / offene Fragen

- Der **langfristige Nutzen** beim Gewichtsmanagement oder Stoffwechsel ist nicht ausreichend belegt.
- Vergleichsstudien zwischen gesunder Ernährung vs. ketogener Ernährung mit/ohne exogene Ketone fehlen.
- Viele Studien untersuchen akute Effekte (Stunden) statt langzeitliche metabolische Veränderungen.
- Der langfristige Nutzen hinsichtlich Fettabbau oder Leistungssteigerung ist nicht klar belegt. Die meisten Studien zu Ketonen sind klein, kurz und oft industriefinanziert. Die Einnahme von goBHB® sollte daher **nur ergänzend** und nicht als Grundlage der Ernährung gesehen werden

12.8 goBHB - Das Premium-Beta-Hydroxybutyrat für saubere Energie

tigerfitness.com

26. August 2025

Ein Keton, das auf natürliche Weise entsteht, wenn der Körper in die Ketose übergeht, einen Stoffwechselzustand, in dem Fett anstelle von Kohlenhydraten als Brennstoff verbrannt wird.

goBHB liefert eine saubere Energiequelle, die der Körper und das Gehirn schnell verwerten können. Beliebtes Nahrungsergänzungsmittel für Leistungssteigerung, Energie, Keto und Gewichtsmanagement.

12.8.1 Vorteile von goBHB

12.8.1.1 Schnelle, saubere Energie

Im Gegensatz zu Kohlenhydraten oder Zucker verursachen Ketone keinen Insulinanstieg, und goBHB sorgt für einen gleichmässigen Energieschub ohne Nervosität, Angstzustände oder Abstürze.

12.8.1.2 Unterstützt die geistige Klarheit

Ketone sind ein bevorzugter Brennstoff für das Gehirn, und viele Menschen bemerken eine schärfere Konzentration, ein verbessertes Gedächtnis und eine besser anhaltende Konzentrationsfähigkeit.

12.8.1.3 Verbesserte Ausdauer

Sportler verwenden häufig BHB-Salze, um längere Trainingseinheiten zu unterstützen, insbesondere bei Ausdauersportarten, bei denen der Glykogenspiegel sinkt. Es ist besonders beliebt bei Langstreckenläufern und Radfahrern.

12.8.1.4 Unterstützt Keto- und Low-Carb-Lebensstil

goBHB erleichtert den Übergang in die Ketose und kann die Symptome der „Keto-Grippe“ lindern.

12.8.1.5 Unterstützt die Appetitkontrolle

Einige Anwender stellen fest, dass Ketone auf natürliche Weise helfen, das Hungergefühl zu reduzieren und es einfacher machen, die Kalorien- oder Kohlenhydrataufnahme zu kontrollieren.

12.8.2 Einnahme und Dosierung von goBHB

- Die ideale Dosis hängt vom Körpergewicht, den Zielen und der Verträglichkeit ab.
- Die meisten goBHB-Präparate enthalten zwischen 6 und 12 Gramm pro Portion und werden oft auf zwei Dosen pro Tag aufgeteilt.
- Für mehr Energie und Konzentration sollten Anwender eine Portion morgens vor der Arbeit oder dem Lernen einnehmen.
- Für Training und Leistung nehmen Sie goBHB 30 Minuten vor dem Training ein, zur Unterstützung der Ketose nach Bedarf.
- goBHB ist als aromatisierte Pulvermischung sowie in Kapselform erhältlich, und es gibt sogar einige RTD- oder Ready-to-Drink-goBHB-Produkte auf dem Markt.

12.8.3 Wer sollte goBHB einnehmen?

12.8.3.1 Keto-Diätetiker

Perfekt für diejenigen, die schneller in die Ketose kommen und gleichzeitig Energieeinbrüche vermeiden möchten.

12.8.3.2 Sportler und Fitnessbegeisterte

Saubere Energieunterstützung für Ausdauer, Konzentration und Erholung.
Vielbeschäftigte Berufstätige/Studenten/Unternehmer: Verbesserte geistige Leistungsfähigkeit für anhaltende Konzentration.

12.8.3.3 Alle, die Kohlenhydrate reduzieren

Unterstützt Ihren Körper beim Übergang zur Fettverbrennung ohne Trägheit.

12.8.4 Was vor der Einnahme von goBHB beachtet werden muss

- Wenn Sie mit der Einnahme von goBHB beginnen, achten Sie darauf, ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen, da goBHB eine leicht harntreibende Wirkung haben kann.
- Die Kombination mit Elektrolyten kann daher hilfreich sein.
- Es liefert zwar Energie und unterstützt die Fettverbrennung, wirkt jedoch am besten in Kombination mit einer ausgewogenen Ernährung und einem Trainingsprogramm.
- Wie bei jedem Nahrungsergänzungsmittel sollten Sie bei Vorliegen von Erkrankungen oder der Einnahme von Medikamenten vor der Einnahme Ihren Arzt konsultieren, da der Ketonstoffwechsel Wechselwirkungen mit bestimmten Gesundheitsproblemen und Medikamenten haben kann.

12.8.5 Abschliessende Gedanken zu goBHB

- goBHB ist mehr als nur ein weiterer Inhaltsstoff, es ist eine reine Premium-Form einer der effizientesten Energiequellen Ihres Körpers.
- Egal, ob Sie eine Keto-Diät machen, Sportler sind oder einfach nur nach gleichmässigerer Energie und mehr geistiger Klarheit suchen, die Einbindung von goBHB in Ihren Alltag kann Ihnen spürbare Vorteile bringen.

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Butyrat & β -Hydroxybutyrat – ein Überblick	8
Tabelle 2 Vergleich IBD - SIBO	17
Tabelle 3 Praktische klinische Ableitungen	21
Tabelle 4 Vergleich: Butyrat vs. β -Hydroxybutyrat (BHB)	22
Tabelle 5 Wirkung auf Mikroglia	24
Tabelle 6 Epigenetischer Vergleich.....	27
Tabelle 7 Immunologischer Vergleich	28
Tabelle 8 Direkter Vergleich: Ballaststoffe / Butyrat vs. Ketogen / β HB	39
Tabelle 9 Ballaststoff/Butyrat vs. Ketogen/ β HB.....	41
Tabelle 10 HDAC Klassen – Übersicht [52]	65
Tabelle 11 Vergleichstabelle Ballaststoffe - Ketose.....	69
Tabelle 12 Rollenverteilung im Immunsystem	79
Tabelle 13 Treg – Th17: Ein echtes Yin-&-Yang-System	81
Tabelle 14 Funktionelle Marker (praxisnäher)	82
Tabelle 15 Basis (hoher Nutzen).....	93
Tabelle 16 Erweiterung (wenn verfügbar).....	93

14 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Grafische Darstellung der Butyrat-Synthesewege [78]	9
Abbildung 2 Die Physiologie der Ketose	11
Abbildung 3 Stoffwechselwege von BHB und die Regulation wichtiger Enzyme [37]	12
Abbildung 4 Überblick über die schützende Wirkung von Butyrat bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Risikofaktoren [Zitat,50]	14
Abbildung 5 Alle Butyrat produzierenden Bakterien in verschiedenen Clostridien-Clustern [50].	15
Abbildung 6 Zusammenhang gesunde und „westliche“ Ernährung	16
Abbildung 7 Acetyl-CoA Metabolismus	16
Abbildung 8 Neuro-Überblick: Normal vs Stress und Depression	24
Abbildung 9 Neuroinflammation	25
Abbildung 10 Überblick: Signalachsen 1.....	29
Abbildung 11 Überblick: Signalachsen 2.....	30
Abbildung 12 HDAC-Isoformen: Class I vs. Class IIa (Butyrat als HDAC-Inhibitor)	32
Abbildung 13 Veränderte biologische Effekte in Zellen.....	32
Abbildung 14 HAT - HDAC.....	33
Abbildung 15 Wechselwirkung HAT - HDAC	33
Abbildung 16 Mikroglia (M1 / M2) & Neuroinflammation (Butyrat im ZNS)	34
Abbildung 17 M1 Markers	35
Abbildung 18 Zusammenhang Ballaststoffe-Darm Mikrobiom-Vagusnerv-Hirn	36
Abbildung 19 Ballaststoffreiche Ernährung.....	38
Abbildung 20 Ketogene Ernährung.....	38
Abbildung 21 Ketogene Ernährung.....	40
Abbildung 22 Übersicht über die vorgeschlagenen Mechanismen, über die Butyrat antidepressive Wirkungen entfalten kann [82].....	44
Abbildung 23 Schematische Darstellung der möglichen Mechanismen von HDAC3 bei der Mikrogliaaktivierung und/oder neuropathischen Schmerzen [85].....	55
Abbildung 24 HDAC3 reguliert verschiedene Entzündungsmediatoren und Enzyme wie Zytokine, CAMs, Inflammasome, COXs, NOSs und MMPs, beeinflusst die damit verbundene nachgeschaltete Genexpression und spielt eine entscheidende regulierende Rolle bei der Entzündungsreaktion [Zitat,79].....	56
Abbildung 25 Regulatorische Rolle von HDAC3 in Nrf2 und NF-κB	57
Abbildung 26 Die Rolle der Histon-Deacetylase 3 (HDAC3) bei einigen entzündlichen Erkrankungen [79].	57
Abbildung 27 Schematische Darstellung der potenziellen Mechanismen von HDAC1 und HDAC2 bei der Mikrogliaaktivierung und/oder neuropathischen Schmerzen [85].....	67
Abbildung 28 Schematische Darstellung der direkten und indirekten Signalfunktionen des Ketonkörpers BHB [37]	70
Abbildung 29 Bewertung der Konzentrationen extrahepatischer Ketonkörper [38]	71
Abbildung 30 Ballaststoffe.....	73
Abbildung 31 Ketogene Diät.....	73
Abbildung 32 Gesundheitliche Aspekte.....	74
Abbildung 33 Einfluss von regulatorischen T-Zellen auf dendritische Zellen und Effektor-T-Zellen [57].....	77
Abbildung 34 Wichtige Mechanismen, durch die Treg-Zellen Responder-Foxp3--T-Zellen direkt unterdrücken können [92]	85
Abbildung 35 Regulationsmechanismen für die Stabilität von Treg-Zellen [100]	87
Abbildung 36 Plastizität von Treg-Zellen [100]	88
Abbildung 37 Überblick über den Stoffwechsel von Tregs [100]	89
Abbildung 38 Rolle von Tregs bei der Homöostase und bei Erkrankungen [100]	90
Abbildung 39 Anwendung von Treg-Zelltherapien [100].....	91
Abbildung 40 Regulierung der IL-10-produzierenden Th17-Differenzierung [31]	94
Abbildung 41 Chemische Strukturen wichtiger SCFAs und Capronsäure sowie ihrer konjugierten Basenform.	98
Abbildung 42 SCFAs beeinflussen die Immunantwort über verschiedene Signalwege, darunter auch die epigenetische Vererbung in Zellen [49].	99

Abbildung 43 Auswirkungen von SCFAs auf ILCs [49]	100
Abbildung 44 Kommunikationsweg zwischen SCFAs und Mikroglia [58]	100
Abbildung 45 Vorgeschlagene Mechanismen, durch die SCFAs die Mikrogliafunktion modulieren [58] ..	101
Abbildung 46 Auswirkungen der ketogenen Diät auf neurologische Erkrankungen [51]	102
Abbildung 47 Auswirkungen der ketogenen Diät auf neurologische Erkrankungen [51]	103

15 Literatur

1. Sakaguchi, Shimon. Naturally Arising Foxp3-Expressing CD25+CD4+ Regulatory T Cells in Immunological Tolerance to Self and Non-Self. *Nat Immunol.* 2005 Apr;6(4):345-52 [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785760/>
2. Sakaguchi, Shimon, Kajsia Wing, Makoto Miyara. Regulatory T Cells – A Brief History and Perspective. *Eur J Immunol.* 2007 Nov;37 Suppl 1:S116-23. [Internet]. [zitiert am 5. Januar 2025]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972355/>
3. Bettelli, Estelle, Yuanjie Carrier, Wenjie Gao, Takashi Korn, Terry B. Strom, Masahide Oukka, Howard L. Weiner, and Vijay K. Kuchroo. 2006. Reciprocal Developmental Pathways for the Generation of Pathogenic Effector TH17 and Regulatory T Cells. 2206. *Nature* 441 (7090): 235–38. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nature04753>
4. Veldhoen, Marc, Hiroaki Hocking, Colin J. Atkins, Richard M. Locksley, and Brigitta Stockinger. TGF β in the Context of an Inflammatory Cytokine Milieu Supports De Novo Differentiation of IL-17-Producing T Cells. *Immunity.* 2006 Feb;24(2):179-89. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16473830/>
5. Song Zhang. The Role of Transforming Growth Factor β in T Helper 17 Differentiation. *Immunology.* 2018 Sep;155(1):24-35. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682722/>
6. Udo Baron, Stefan Floess, Georg Wieczorek, Katrin Baumann, Andreas Grützkau, Jun Dong, Andreas Thiel, Tina J Boeld, Petra Hoffmann, Matthias Edinger, Ivana Türbachova, Alf Hamann, Sven Olek, Jochen Huehn. DNA Demethylation in the Human FOXP3 Locus Discriminates Regulatory T Cells from Activated FOXP3+ Conventional T Cells. *Eur J Immunol.* 2007 Sep;37(9):2378-89. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17694575/>
7. Bending, David, Rebecca P. De La Peña, Giuliana Veldhoen, and Lucy S. K. Walker. Hypomethylation at the regulatory T cell-specific demethylated region in CD25hi T cells is decoupled from FOXP3 expression at the inflamed site in childhood arthritis. *J Immunol.* 2014 Sep 15;193(6):2699-708. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092890/>
8. Lisa Schreiber, Beate Pietzsch, Stefan Floess, Carla Farah, Lothar Jänsch, Ingo Schmitz, Jochen Huehn. The Treg-Specific Demethylated Region Stabilizes Foxp3 Expression Independently of NF- κ B Signaling. *PLoS One.* 2014 Feb 5;9(2):e88318. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505473/>
9. Yukihiro Furusawa, Yuuki Obata, Shinji Fukuda, Takaho A Endo, Gaku Nakato, Daisuke Takahashi, Yumiko Nakanishi, Chikako Uetake, Keiko Kato, Tamotsu Kato, Masumi Takahashi, Noriko N Fukuda, Shinnosuke Murakami, Eiji Miyauchi, Shingo Hino, Koji Atarashi, Satoshi Onawa, Yumiko Fujimura, Trevor Lockett, Julie M Clarke, David L Topping, Masaru Tomita, Shohei Hori, Osamu Ohara, Tatsuya Morita, Haruhiko Koseki, Jun Kikuchi, Kenya Honda, Koji Hase, Hiroshi Ohno. Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature.* 2013 Dec 19;504(7480):446-50. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226770/>
10. Kugelberg, Emma. Bacteria Get T Reg Cells into Shape. *Nature Reviews Immunology* Published: 29 November 2013. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nri3583>
11. Saiyu Hang, Donggi Paik, Lina Yao, Eunha Kim, Jamma Trinath, Jingping Lu, Soyoung Ha, Brandon N. Nelson, Samantha P. Kelly, Lin Wu, Ye Zheng, Randy S. Longman, Fraydoon Rastinejad, A. Sloan Devlin, Michael R. Krout, Michael A. Fischbach, Dan R. Littman & Jun R. Huh. Bile Acid Metabolites Control TH17 and Treg Cell Differentiation. *Nature* 576 (7785): 143–48. Published: 27 November 2019. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1785-z>

12. Wei Li, Saiyu Hang, Yuan Fang, Sena Bae, Yancong Zhang, Minghao Zhang, Gang Wang, Megan D McCurry, Munhyung Bae, Donggi Paik, Eric A Franzosa, Fraydoon Rastinejad, Curtis Huttenhower, Lina Yao, A Sloan Devlin, Jun R Huh. A bacterial bile acid metabolite modulates Treg activity through the nuclear hormone receptor NR4A1. *Cell Host Microbe*. 2021 Sep 8;29(9):1366-1377.e9. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416161/>
13. Joshua S. Fleishman, Sunil Kumar. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic target. *Nature*. Published: 26 April 2024. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01811-6>
14. Bruno Lamas, Jane M. Natividad, Harry Sokol. Aryl Hydrocarbon Receptor and Intestinal Immunity. *Mucosal Immunology volume 11, pages1024–1038 (2018)*. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41385-018-0019-2>
15. Marco Gargaro, Giorgia Manni, Giulia Scalisi, Paolo Puccetti, Francesca Fallarino. Tryptophan Metabolites at the Crossroad of Immune-Cell Interaction via the Aryl Hydrocarbon Receptor: Implications for Tumor Immunity. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 28;22(9):4644. [Internet]. [zitiert am 2. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924971/>
16. Trevor W Stone, Richard O Williams. Modulation of T Cells by Tryptophan Metabolites in the Kynurenine Pathway. *Trends Pharmacol Sci*. 2023 Jul;44(7):442-456. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37248103/>
17. Markus Feuerer, Laura Herrero, Daniela Cipolletta, Afia Naaz, Jamie Wong, Ali Nayer, Jongsoon Lee, Allison B Goldfine, Christophe Benoist, Steven Shoelson, Diane Mathis. Lean, but Not Obese, Fat Is Enriched for a Unique Population of Regulatory T Cells That Affect Metabolic Parameters. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):930-9. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633656/>
18. Veronica De Rosa, Claudio Procaccini, Gaetano Cali, Giuseppe Pirozzi, Silvia Fontana, Serafino Zappacosta, Antonio La Cava, Giuseppe Matarese. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007 Feb;26(2):241-55. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307705/>
19. Maike Becker, Megan K Levings, Carolin Daniel. Adipose-tissue regulatory T cells: Critical players in adipose-immune crosstalk. *Eur J Immunol*. 2017 Nov;47(11):1867-1874. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849586/>
20. Greg M Delgoffe, Thomas P Kole, Yan Zheng, Paul E Zarek, Krystal L Matthews, Bo Xiao, Paul F Worley, Sara C Kozma, Jonathan D Powell. The mTOR Kinase Differentially Regulates Effector and Regulatory T Cell Lineage Commitment. *Immunity*. 2009 Jun 19;30(6):832-44. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19538929/>
21. Jonathan D Powell, Greg M Delgoffe. The Mammalian Target of Rapamycin: Linking T Cell Differentiation, Function, and Metabolism. *Immunity*. 2010 Sep 24;33(3):301-11. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870173/>
22. Zeng, Heng, Hongbo Chi. mTOR Signaling in the Differentiation and Function of Regulatory T Cells. *Curr Opin Immunol*. 2017 Jun;46:103-111. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535458/>
23. Tanaka, Akihiko, Sakaguchi, Shimon. Regulatory T Cells in Cancer Immunotherapy. *Cell Res*. 2017 Jan;27(1):109-11. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995907/>

24. Ashley L Harkins, Acadia L Kopec, Allison M Keeler. Regulatory T Cell Therapeutics for Neuroinflammatory Disorders. *Crit Rev Immunol*. 2022;42(2):1-27. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37017285/>
25. Jianing Shen, Ning Bian, Lu Zhao, Jingkuan Wei. The Role of T-Lymphocytes in Central Nervous System Diseases. *Brain Res Bull*. 2024 Apr;209:110904. [Internet]. [zitiert am 30. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38387531/>
26. Chamchoum E, Katrib N, Nassif N, Ratel Y, Rida MA. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Receptor Agonists for the Treatment of Rheumatic Diseases. *World J Exp Med*. Sep 20, 2025; 15(3): 107020. [Internet]. [zitiert am 02. JFebruar 2026]. https://www.wjnet.com/2220-315X/full/v15/i3/107020.htm?apgw_azwaf_jsc=BPk-478dWao9PqUsbMBHLbGD6iz58nVNI8FopodlGX5Hqv-tc3SdenjkGvqYBwPWRYkwVrWuGGgDiXa8BH31gPwhppyiLxJmbF1tM2Rd4ITqlsmA-ErcW942UcGft8TB842RNEUombaZkfKpqQq2Yvsv_HwahjdLEiLOgpClIDZg3qX-SdeijxrSRC1ckLksD_oLYSB-TanmpeHenDyHZv_55XOUIYg83E9CySFjSr9EQ0ygiLkP94Vo0zCYcR8MkBSX_rGotU_1oA59EmcDp4kHzsO36mjULK6MPCJFXUZbJPn8TTsElpeP16f8XsJo6giJWCPb82U9cOsnZ2OwJQ
27. Stefan Floess, Jennifer Freyer, Christiane Siewert, Udo Baron, Sven Olek, Julia Polansky, Kerstin Schlawe, Hyun-Dong Chang, Tobias Bopp, Edgar Schmitt, Stefan Klein-Hessling, Edgar Serfling, Alf Hamann, Jochen Huehn. *Epigenetic Control of the Foxp3 Locus in Regulatory T Cells*. **PLoS Biology** 5 (2): e38. Published: January 30, 2007. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0050038>
28. Anthony M. Joudi, Carla P. Reyes Flores, Benjamin D. Singer. *Epigenetic Control of Regulatory T Cell Stability and Function: Implications for Translation*. *Front. Immunol.*, 02 March 2022. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.861607/full>
29. Yukihiro Furusawa, Yuuki Obata, Shinji Fukuda, Takaho A. Endo, Gaku Nakato, Daisuke Takahashi, Yumiko Nakanishi, Chikako Uetake, Keiko Kato, Tamotsu Kato, Masumi Takahashi, Noriko N. Fukuda, Shinnosuke Murakami, Eiji Miyauchi, Shingo Hino, Koji Atarashi, Satoshi Onawa, Yumiko Fujimura, Trevor Lockett, Julie M. Clarke, David L. Topping, Masaru Tomita, Shohei Hori, Osamu Ohara, Hiroshi Ohno. *Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells*. *Nature* 504 (7480): 446–450. 2013. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nature12721>
30. Nicholas Arpaia, Clarissa Campbell, Xiyang Fan, Stanislav Dikiy, Joris van der Veeken, Paul deRoos, Hui Liu, Justin R Cross, Klaus Pfeffer, Paul J Coffey, Alexander Y Rudensky. *Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation*. *Nature* 2013 Dec 19; 504(7480):451-5. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226773/>
31. Huantian Cui¹, Ning Wang, Hanzhou Li, Yuhong Bian, Weibo Wen, Xiangying Kong, Fudi Wang. The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease: a crosstalk between ancient "Yin-Yang" theory and modern immunology. *Cell Communication and Signaling* (2024) 22:99. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12964-024-01505-0.pdf>
32. Xinyang Song, Ximei Sun, Sungwhan F Oh, Meng Wu, Yanbo Zhang, Wen Zheng, Naama Geva-Zatorsky, Ray Jupp, Diane Mathis, Christophe Benoist, Dennis L Kasper. *Microbial Bile Acid Metabolites Modulate Gut RORγ⁺ Regulatory T Cell Homeostasis*. *Nature*. 2020 Jan;577(7790):410-415. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875848/>

33. Francisco J. Quintana, Alexandre S. Basso, Antonio H. Iglesias, Thomas Korn, Mauricio F. Farez, Estelle Bettelli, Mario Caccamo, Mohamed Oukka & Howard L. Weiner. *Control of Treg and TH17 Cell Differentiation by the Aryl Hydrocarbon Receptor*. *Nature* volume 453, pages65–71 (2008) [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nature06880>
34. Bruno Lamas, Jane M. Natividad, Harry Sokol. *Aryl Hydrocarbon Receptor and Intestinal Immunity*. *Mucosal Immunology* volume 11, pages1024–1038 (2018). [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41385-018-0019-2>
35. Yvonne Dombrowski, Thomas O'Hagan, Marie Dittmer, Rosana Penalva, Sonia R Mayoral, Peter Bankhead, Samara Fleville, George Eleftheriadis, Chao Zhao, Michelle Naughton, Rachel Hassan, Jill Moffat, John Falconer, Amanda Boyd, Peter Hamilton, Ingrid V Allen, Adrien Kissenpfennig, Paul N Moynagh, Emma Evergren, Bernard Perbal, Anna C Williams, Rebecca J Ingram, Jonah R Chan, Robin J M Franklin, Denise C Fitzgerald. *Regulatory T Cells Promote Myelin Regeneration in the Central Nervous System*. *Nat Neurosci*. 2017 May;20(5):674-680. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288125/>
36. Newman, John C., and Eric Verdin. β -Hydroxybutyrate: Much More Than a Metabolite. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):173-81. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193333/>
37. Newman, John C, and Eric Verdin. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:51-76. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826372/>
38. Puchalska, Paulina, Peter A. Crawford. "Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:51-76. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178565/>
39. Tadahiro Shimazu, Matthew D Hirschey, John Newman, Wenjuan He, Kotaro Shirakawa, Natacha Le Moan, Carrie A Grueter, Hyungwook Lim, Laura R Saunders, Robert D Stevens, Christopher B Newgard, Robert V Farese Jr, Rafael de Cabo, Scott Ulrich, Katerina Akassoglou, Eric Verdin. Suppression of Oxidative Stress by β -Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):211-4. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223453/>
40. Yo Yun-Hee Youm, Kim Y Nguyen, Ryan W Grant, Emily L Goldberg, Monica Bodogai, Dongin Kim, Dominic D'Agostino, Noah Planavsky, Christopher Lupfer, Thirumala D Kanneganti, Seokwon Kang, Tamas L Horvath, Tarek M Fahmy, Peter A Crawford, Arya Biragyn, Emad Alnemri, Vishwa Deep Dixit, Yun-Hee. The Ketone Metabolite β -Hydroxybutyrate Blocks NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammatory Disease. *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):263-9. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686106/>
41. Zhongyu Xie, Di Zhang, Dongjun Chung, Zhanyun Tang, He Huang, Lunzhi Dai, Shankang Qi, Jingya Li, Gozde Colak, Yue Chen, Chunmei Xia, Chao Peng, Haibin Ruan, Matt Kirkey, Danli Wang, Lindy M Jensen, Oh Kwang Kwon, Sangkyu Lee, Scott D Pletcher, Minjia Tan, David B Lombard, Kevin P White, Hongyu Zhao, Jia Li, Robert G Roeder, Xiaoyong Yang, Yingming Zhao. Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β -Hydroxybutyrylation. *Mol Cell*. 2016 Apr 21;62(2):194-206. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105115/>
42. Mitsunori Nomura, Natalia Faraj Murad, Sidharth S Madhavan, Brenda Eap, Thelma Y Garcia, Carlos Galicia Aguirre, Eric Verdin, Lisa Ellerby, David Furman, John C Newman. A ketogenic diet reduces age-induced chronic neuroinflammation in mice Running title: ketogenic diet and brain inflammaging. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Dec 4:2023.12.01.569598. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38106160/>

43. Rita Polito, Maria Ester La Torre, Fiorenzo Moscatelli, Giuseppe Cibelli, Anna Valenzano, Maria Antonietta Panaro, Marcellino Monda, Antonietta Messina, Vincenzo Monda, Daniela Pisanelli, Francesco Sessa, Giovanni Messina, Chiara Porro. The Ketogenic Diet and Neuroinflammation: The Action of Beta-Hydroxybutyrate in a Microglial Cell Line. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 4;24(4):3102. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36834515/>
44. Knud Erik Bach Knudsen, Helle Nygaard Lærke, Mette Skou Hedemann, Tina Skau Nielsen, Anne Krog Ingerslev, Ditte Søvsø Gundel und Nielsen, Peter Kappel Theil, Stig Purup, Stine Hald, Anne Grethe Schioldan, Maria L Marco, Søren Gregersen, Kjeld Hermansen. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients.* 2018 Oct 13;10(10):1499. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322146/>
45. Boushra Dalile, Lukas van Oudenhove, Kristin Verbeke, Bram Vervliet. 2019. "Short Chain Fatty Acids: The Microbiome's Route to the Brain?" *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16: 461–78. PDF. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/file:///C:/Users/Eichhorn%20J%C3%BCrg/Desktop/Downloads/Verbeke_V2_for_PR_1526399095_92_13072018.pdf
46. Davie, James R. Inhibition of Histone Deacetylase Activity by Butyrate. *J Nutr.* 2003 Jul;133(7 Suppl):2485S-2493S. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12840228/>
47. Daniel Erny, Anna Lena Hrabě de Angelis, Diego Jaitin, Peter Wieghofer, Ori Staszewski, Eyal David, Hadas Keren-Shaul, Tanel Mählakoiv, Kristin Jakobshagen, Thorsten Buch, Vera Schwierzeck, Olaf Utermöhlen, Eunyoung Chun, Wendy S Garrett, Kathy D McCoy, Andreas Diefenbach, Peter Staeheli, Bärbel Stecher, Ido Amit, Marco Prinz. Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):965-77. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030851/>
48. Kendra Hodgkinson, Faiha El Abbar, Peter Dobranowski, Juliana Manoogian, James Butchera, Daniel Figeys, David Mack, Alain Stintzi. Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease. *Clinical Nutrition. Volume 42, Issue 2, February 2023, Pages 61-75* [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561422003843>
49. Xiao-Feng Liu, Jia-Hao Shao, Yi-Tao Liao, Li-Ning Wang, Yuan Jia, Peng-Jun Dong, Zhi-Zhong Liu, Dan-Dan He, Chao Li, Xian Zhang. Regulation of Short-Chain Fatty Acids in the Immune System. *Front Immunol.* 2023 May 5;14:1186892. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215145/>
50. Parichehr Amiri, Seyed Ahmad Hosseini, Samad Ghaffari, Helda Tutunchi. Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Frontiers in Pharmacology.* February 2022;12:837509. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. https://www.researchgate.net/publication/358782790_Role_of_Butyrate_a_Gut_Microbiota_Derived_Metabolite_in_Cardiovascular_Diseases_A_comprehensive_narrative_review
51. Carmen Rubio, Alejandro López-Landa, Hector Romo-Parra, Moisés Rubio-Osornio. Impact of the Ketogenic Diet on Neurological Diseases. *Life (Basel).* 2025 Jan 9;15(1):71. [Internet]. [zitiert am 02. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39860011/>
52. Frank Antwerpes, Leonhard Bamberg, Simon Schuckel, Dr. rer. nat. Janica Nolte, Dr. med. Helmut Hentschel, Julian Thomas. Histondeacetylase. DocCheck Flexikon. [Internet]. [zitiert am 02. Januar 2026]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Histondeacetylase>

53. Kosta Steliou, Michael S Boosalis, Susan P Perrine, José Sangerman, Douglas V Faller. Butyrate Histone Deacetylase Inhibitors. *Biores Open Access*. 2012 Aug;1(4):192–198. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3559235/>
54. Jian Tan, Craig McKenzie, Maria Potamitis, Alison N Thorburn, Charles R Mackay, Laurence Macia. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Adv Immunol*. 2014:121:91-119. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388214/>
55. Wang, Ruth, Lee, J. Scott, Campbell, Eric L, Colgan, Sean P. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proceedings of the National Academy of Sciences, Volume 117, Issue 21, p.11648-11657*.2020. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2020PNAS..11711648W/abstract>
56. Zhongyu Xie, Di Zhang, Dongjun Chung, Zhanyun Tang, He Huang, Lunzhi Dai, Shankang Qi, Jingya Li, Gozde Colak, Yue Chen, Chunmei Xia, Chao Peng, Haibin Ruan, Matt Kirkey, Danli Wang, Lindy M Jensen, Oh Kwang Kwon, Sangkyu Lee, Scott D Pletcher, Minjia Tan, David B Lombard, Kevin P White, Hongyu Zhao, Jia Li, Robert G Roeder, Xiaoyong Yang, Yingming Zhao. Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β -Hydroxybutyrylation. *Mol Cell*. 2016 Apr 21;62(2):194-206. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105115/>
57. Fabienne Reh, Fabienne Reh, Frank Antwerpes, Janica Nolte, Charlotte Braatz, Hoda Rezaie, Rene Laqua, Norbert Ostendorf, Sebastian Merz. Regulatorische T-Zelle. DocCheck Flexikon. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. https://flexikon.doccheck.com/de/Regulatorische_T-Zelle
58. Qingyu Cao, Mengmeng Shen, Ruoqiu Li, Yan Liu, Zhen Zeng, Jidong Zhou, Dejun Niu, Quancai Zhang, Rongrong Wang, Jingchun Yao, Guimin Zhang. Elucidating the specific mechanisms of the gut-brain axis: the short-chain fatty acids-microglia pathway. *J Neuroinflammation*. 2025 May 21;22:133. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12093714/>
59. Lisa-Marie Ney, Maximilian Wipplinger, Martha Grossmann, Nicole Engert, Valentin D Wegner, Alexander Mosig. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol*. 2023 Mar;13(3):230014. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36977462/>
60. Maria Elisa Caetano-Silva, Laurie Rund, Noah T. Hutchinson, Jeffrey A. Woods, Andrew J. Steelman, Rodney W. Johnson. Inhibition of Inflammatory Microglia by Dietary Fiber and Short-Chain Fatty Acids. *Scientific Reports* 13: 22300. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-27086-x>
61. Jianfei Sun, Liping Lu, Yingtao Lian, Song Xu, Ying Zhu, Yanping Wu, Qianhui Lin, Jing Hou, Yinping Li, Zhui Yu. Sodium butyrate attenuates microglia-mediated neuroinflammation by modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and microbiome-gut-brain axis in cardiac arrest mice. *Mol Brain*. 2025 Feb 17;18(1):13. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39962509/>
62. Ding Yi. Histone deacetylases: the critical enzymes for microglial activation involved in neuropathic pain. *Front. Pharmacol.*, 06 March 2025 [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1515787/full>

63. Alessio Vittorio Colombo, Rebecca Katie Sadler, Gemma Llovera, Vikramjeet Singh, Stefan Roth, Steffanie Heindl, Laura Sebastian Monasor, Aswin Verhoeven, Finn Peters, Samira Parhizkar, Frits Kamp, Mercedes Gomez de Agüero, Andrew J MacPherson, Edith Winkler, Jochen Herms, Corinne Benakis, Martin Dichgans, Harald Steiner, Martin Giera, Christian Haass, Sabina Tahirovic, Arthur Liesz. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition. *Elife*. 2021 Apr 13;10:e59826. [zitiert am 31. Januar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845942/>
64. Balaraman Kalyanaraman, Gang Cheng, Micael Hardy. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2024 May;71:103092. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38377788/> Bild
65. Jakob Thurnthaler, L. Moubayed, Bijan Fink, Frank Antwerpes, Eva Leonardy, Timo Freyer, Gunnar Römerd. Forkhead-Box-Protein P3. DocCheck Flexikon. 2026. [Internet]. [zitiert am 04. Februar 2026]. https://flexikon.doccheck.com/de/Forkhead-Box-Protein_P3
66. Jeongho Park, Myunghoo Kim, Seung G Kang, Amber Hopf Jannasch, Bruce Cooper, John Patterson, Chang H Kim. Short chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol*. 2014 Jun 11;8(1):80–93. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026].
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4263689/>
67. David Gunn, Zainab Abbas, Hannah C Harris, Giles Major, Caroline Hoad, Penny Gowland, Luca Marciani, Samantha K Gill, Fred J Warren, Megan Rossi, Jose Maria Remes-Troche, Kevin Whelan, Robin Spille. Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies. *Gut* 2022 May;71(5):919-927. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353864/>
68. Yuhan Jiang, Yili Chen, Y oumeng Chen, Xinrong Gong, Zhiyu Chen, Xin Zhang. Ketogenic Diet and Gut Microbiota: Exploring New Perspectives on Cognition and Mood. 2025. *Foods* 14 (7): 1215. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://www.mdpi.com/2304-8158/14/7/1215> bild
69. Carol F. Kirkpatrick, Julie P. Bolick, Penny M. Kris-Etherton, Geeta Sikand, Karen E. Aspry, Daniel E. Soffer, Kaye-Eileen Willard, Kevin C. Maki. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology* Volume 13, Issue 5, September–October 2019, Pages 689-711.e. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026].
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287419302673>
70. Chunlong Mu, Jong M Rho, Jane Shearer. The Interplay between the Gut and Ketogenic Diets in Health and Disease. *Adv Sci (Weinh)*. 2025 Sep;12(36):e04249. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40847749/>. bilder
71. Ezgi Özcan, Kristie B. Yu, Lyna Dinh, Gregory R. Lum, Katie Lau, Jessie Hsu, Mariana Arino, Jorge Paramo, Arlene Lopez-Romero & Elaine Y. Hsiao. Dietary fiber content in clinical ketogenic diets modifies the gut microbiome and seizure resistance in mice. *Nature Communications* 16. Published: 24 January 2025. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41467-025-56091-7>
72. Marcelina Radziszewska, Joanna Smarkusz-Zarzecka, Lucyna Ostrowska. Nutrition, Physical Activity and Supplementation in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2023 Aug 21;15(16):3662. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37630852/>

73. Mohamad Sobh, Joshua Montroy, Zeinab Daham, Stephanie Sibbald, Manoj Lalu, Alain Stintzi, David Mack, Dean A Fergusson. Tolerability and SCFA production after resistant starch supplementation in humans: a systematic review of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2022 Mar 4;115(3):608-618. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34871343/>
74. Daniel So, Chu K Yao, Peter R Gibson, Jane G Muir. 2022. Evaluating tolerability of resistant starch 2, alone and in combination with minimally fermented fibre for patients with irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled cross-over trial. *J Nutr Sci.* 2022 Feb 21;11:e15 [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291272/>
75. Shun Wang, Zihan Bao, Ziyang Li, Mengqi Zhao, Xunling Wang, Fenghu Liu. The Impact of Very-Low-Calorie Ketogenic Diets on Gut Microbiota in Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gut Microbes.* 2025 Oct 6;17(1):2566305. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12505515/>
76. Laura Iulia Barcutean. Farczadi Lenard. Ion Bogdan Mănescu. Short and Medium Chain Fatty Acids in a Cohort of Naïve Multiple Sclerosis Patients: Pre- and Post-Interferon Beta Treatment Assessment. *Biologics: Targets and Therapy.* November 2024.18:349-361. [Internet]. [zitiert am 02. Februar 2026]. https://www.researchgate.net/publication/386014857_Short_and_Medium_Chain_Fatty_Acids_in_a_Cohort_of_Naive_Multiple_Sclerosis_Patients_Pre-_and_Post-Interferon_Beta_Treatment_Assessment
77. Laura Barcutean, Smaranda Maier, Mihai Burai-Patrascu, Lenard Farczadi, Rodica Balasa. The Immunomodulatory Potential of Short-Chain Fatty Acids in Multiple Sclerosis . *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 11;25(6):3198. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542172/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38694925/>
78. Joshua D Elford, Nanette Becht, Johan Garssen, Aletta D Kraneveld, Paula Perez-Pardo. The Complex Role of Butyrate in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol.* 2024 Apr 17;15:1388401. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38694925/>
79. Ruyuan He, Zhuokun He, Tianyu Zhang, Bohao Liu, Minglang Gao, Ning Li, Qing Geng. HDAC3 in action: Expanding roles in inflammation and inflammatory diseases. *Cell Prolif.* 2025 Jan;58(1):e13731. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39143689/>
80. Balaraman Kalyanaraman, Gang Cheng, Micael Hardy. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2024 May;71:103092. [Internet]. [zitiert am 31. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38377788/>
81. Kim, Chang H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. *Cellular & Molecular Immunology.* Cellular & Molecular Immunology volume 20, pages341–350 (2023). [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41423-023-00987-1>
82. Vera Korenblik, Natalia K.M. Schilder, Ilke G.S. de Lange, Joost G. Daams, Claudi H. Bockting, Stanley Brul, Max Nieuwdorp, Anja Lok, Aniko Korosi. From Gut to Glee: Is Butyrate a Promising Antidepressant? A Systematic Review and Mechanistic Insights. *Brain, Behavior, and Immunity* Volume 132, February 2025, 106237. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159125004799>

83. Laura Meleady, Morgan Towriss, Jennifer Kim, Vince Bacarac, Vivien Dang, Megan E Rowland, Annie Vogel Ciernia. Histone deacetylase 3 regulates microglial function through histone deacetylation. *Epigenetics*. 2023 Dec;18(1):2241008. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37506371/#:~:text=Inhibition%20of%20histone%20deacetylase%203,microglia%20is%20not%20well%20understood.>
84. Miho Mizuno, Daisuke Noto, Naoko Kaga, Asako Chiba, Sachiko Miyake. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models. *PLOS ONE*. February 24, 2017. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173032>
85. Yi Ding. Histone Deacetylases: The Critical Enzymes for Microglial Activation involved in neuropathic pain. *Front Pharmacol*. 2025 Mar 6;16:1515787. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11922887/#:~:text=Researchers%20have%20identified%20the%20crucial,microglial%20function%20and%20neuropathic%20pain.>
86. Florence Baert, Christophe Matthys, Jarissa Maselyne, Christof Van Poucke, Els Van Coillie, Bruno Bergmans, Geertrui Vlaemynck. Parkinson's disease patients' short chain fatty acids production capacity after in vitro fecal fiber fermentation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 Aug 13;7(1):72. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389734/>
87. Mélanie Fortier, Christian-Alexandre Castellano, Valérie St-Pierre, Étienne Myette-Côté, Francis Langlois3, Maggie Roy, Marie-Christine Morin, Christian Bocti , Tamas Fulop, Jean-Philippe Godin, Carla Delannoy, Bernard Cuenoud, Stephen C Cunnane. A Ketogenic Drink Improves Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's & Dementia: Results of a 6-month RCT*. *Alzheimers Dement*. 2021 Mar;17(3):543-552.[Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103819/>
88. Liyang Rong, Yating Peng, Qi Shen, Keying Chen, Bangjiang Fan, Weirong Li. Effects of Ketogenic Diet on Cognitive Function of Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Systematic Review/Meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2024 Aug;28(8):100306. [Internet]. [zitiert am 03. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38943982/>
89. Sakaguchi, Shimon. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:531-62. [Internet]. [zitiert am 04. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032588/>
90. Hori, Shohei, Takashi Nomura, und Shimon Sakaguchi. 2003. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. 2003. *Science* 299 (5609): 1057–1061. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1079490>
91. Fontenot, Jason D, Marc A. Gavin, und Alexander Y Rudensky. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. 2003. *Nature Immunology* 4 (4): 330–336. [Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/ni904>
92. Shevach Ethan M. Mechanisms of foxp3⁺ T regulatory cell–mediated suppression. *Review. Volume 30, Issue 5p636-645May 22, 2009*. [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(09\)00197-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309001976%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(09)00197-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309001976%3Fshowall%3Dtrue)
93. Vignali Dario AA, Lydia W. Collison, J. Workman. How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology volume 8, pages523–532 (2008)*. [Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nri2343>

94. Josefowicz Simon Z, Lu-Fang Lu, Alexander Y. Rudensky. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Reviews*. Vol. 30:531-564 (Volume publication date April 2012. Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026].
<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623>
95. Panduro, Marta, Carla Benoist, und Diane Mathis. Treg cells limit IFN- γ production to control macrophage accrual and phenotype during skeletal muscle regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 13;115(11):E2585-E2593. Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476012/>
96. Buckner, Jane Hoyt. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology* volume 10, pages849–859 (2010). Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026].
<https://www.nature.com/articoytles/nri2889>
97. Nishikawa Hiroshi, Shimon Sakaguchi. 2014. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Current Opinion in Immunology*. Volume 27, April 2014, Pages 1-7. Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026].
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791513002239?via%3Dihub>
98. Wing, Kai, und Shohei Sakaguchi. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nature Immunology* volume 11, pages7–13 (2010). Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/ni.1818>
99. Campbell Daniel J, Michael A. Koch. Phenotypical and functional specialization of FOXP3⁺ regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology* volume 11, pages119–130 (2011). Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/nri2916>
100. Lingling Wang, Ying Liang, Chunxia Zhao, Peijun Ma, Shulin Zeng, Dongen Ju, Minggao Zhao, Min Yu & Yun Shi. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 10, Article number: 345 (2025). [Internet]. [zitiert am 05. Februar 2026]. <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02326-4?fromPaywallRec=true>
101. G. Ferbeyre, R. Moriggl. The role of Stat5 transcription factors as tumor suppressors or oncogenes. *BBA*. Volume 1815, Issue 1, January 2011, Pages 104-114. [Internet]. [zitiert am 06. Februar 2026].
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304419X10000673>
102. Frank Antwerpes, Vincent Just, Bijan Fink, Philippe Joss. NFAT. DocCheck Flexikon, 2025. [Internet]. [zitiert am 06. Februar 2026]. <https://flexikon.doccheck.com/de/NFAT>
103. Janica Nolte, Frank Antwerpes, Viet Chau Vu, Georg Wodarz. Inflammasom. DoCheck Flexikon. 2022. [Internet]. [zitiert am 06. Februar 2026]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Inflammasom>
104. Jeff S Volek, Stephen D Phinney, Cassandra E Forsythe, Erin E Quann, Richard J Wood, Michael J Puglisi, William J Kraemer, Doug M Bibus, Maria Luz Fernandez, Richard D Feinman. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009 Apr;44(4):297-309. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19082851/>
105. Pete J Cox. Tom Kirk, Tom Ashmore, Kristof Willerton, Rhys Evans, Alan Smith, Andrew J Murray, Brianna Stubbs, James West, Stewart W McLure, M Todd King, Michael S Dodd, Cameron Holloway, Stefan Neubauer, Scott Drawer, Richard L Veech, Julian L Griffin, Kieran Clarke. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metab*. 2016 Aug 9;24(2):256-68. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475046/>

106. Brianna J Stubbs, Pete J Cox, Rhys D Evans, Peter Santer, Jack J Miller, Olivia K Faull Snapper Magor-Elliott, Satoshi Hiyama, Matthew Stirling, Kieran Clarke. On the Metabolism of Exogenous Ketones in Humans. *Front Physiol.* 2017 Oct 30;8:848. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163194/>
107. Antonio Paoli. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014. Feb 19;11(2):2092-107. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557522/>
108. Kaja Falkenhain, Ali Daraei, Scott C Forbes, Jonathan P Little. Effects of Exogenous Ketone Supplementation on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr.* 2022 Oct 2;13(5):1697-1714. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35380602/>
109. Qian Yu, Kaja Falkenhain, Jonathan P Little, Ka Kit Wong, Jinlei Nie, Qingde Shi, Zhaowei Kong. Effects of ketone supplements on blood β -hydroxybutyrate, glucose and insulin: A systematic review and three-level meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2023 Aug;52:101774. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37327753/>
110. Matthew Stefan, Matthew Sharp, Raad Gheith, Ryan Lowery, Jacob Wilson. The Effect of Exogenous Beta-Hydroxybutyrate Salt Supplementation on Metrics of Safety and Health in Adolescents. *Nutrients.* 2021 Mar 5;13(3):854. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807731/>
111. N Dominique Turck, Torsten Bohn, Jacqueline Castenmiller, Stefaan De Henauw, Karen Ildico Hirsch-Ernst, Alexandre Maciuk, Inge Mangelsdorf, Harry J McArdle, Androniki Naska, Carmen Pelaez, Kristina Pentieva, Alfonso Siani, Frank Thies, Sophia Tsaouri, Marco Vinceti, Francesco Cubadda, Thomas Frenzel, Marina Heinonen, Miguel Prieto Maradona, Rosangela Marchelli, Monika Neuhäuser-Berthold, Morten Poulsen, Josef Rudolf Schlatter, Henk van Loveren, Océane Albert, Tilemachos Goumperis, Helle Katrine Knutsen. Safety of β -hydroxybutyrate salts as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *Efsa Journal.* 13 October 2022. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2022.7449>
112. Eliza J Roeth, Genevieve Parker, Ella F Cooper-Leavitt, Colson G Beus, Cameron R Braithwaite, Madeline D Morris, Asher P Reynolds, Ethan P Evans, Jack H Radford, Fischer D Davis, Paul R Reynolds, R Ryley Parrish, Benjamin T Bikman 1. Effect of Exogenous Ketones as an Adjunct to Low-Calorie Diet on Metabolic Markers. *Nutrients.* 2025 Nov 16;17(22):3582. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41305632/>
113. Kieran Clarke, Kirill Tchabanenko, Robert Pawlosky, Emma Carter, M Todd King, Kathy Musa-Veloso, Manki Ho, Ashley Roberts, Jeremy Robertson, Theodore B VanItallie, Richard L Veech. Kinetics, safety and tolerability of (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate in healthy adult subjects. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012 May 3;63(3):10.1016/j.yrtph.2012.04.008. [Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3810007/>
114. O'Connor A, Chang J, Brownlow M, Contractor N. Acute oral intake of beta-hydroxybutyrate in a pilot study transiently increased its capillary levels in healthy volunteers. *J Nutr Health Food Eng.* 2018;8(4):324-328.[Internet]. [zitiert am 12. Februar 2026]. <https://medcraveonline.com/JNHFE/JNHFE-08-00289.pdf>