

„More die in the United States of too much food than of too little.“ - John Kenneth Galbraith

## Die ketogene Diät: Plädoyer für einen Paradigmenwechsel

Heinz Reinwald

Die ketogene Diät hat als therapeutisches Konzept in der komplementären Onkologie einen schweren Stand. Sei es aus Unkenntnis der Materie, sei es aus Bewahrung überlieferter Vorurteile: das Gros des medizinischen Establishments steht der Methode skeptisch bis feindlich gegenüber. Ob die Veröffentlichungen ernährungswissenschaftlicher Richtlinien, die DGE, DACH, DKG und vergleichbare Institutionen periodisch vornehmen, eher Ursache oder eher Folge dieser unberechtigten Diskreditierung sind, bleibt dahingestellt. Wichtig ist an dieser Stelle die Feststellung, dass es sich bei der ketogenen Diät um eine schlüssige und konsequente Ernährungstherapie handelt, die Fundament jeder Krebstherapie sein sollte. Die folgende Arbeit tritt die Beweisführung an und plädiert für einen dringend notwendigen Paradigmenwechsel bei der Beurteilung der ketogenen Diät: damit wir – im Sinne des Patienten – endlich dem Denkgefängnis der Ernährungsideologie entfliehen können.

Gerade jüngst ist eine Reihe von dogmatischen Thesen (Heart-Lipid-Hypothese, Cholesterin-Hypothese, High-Carb-Low-Fat-These), die bis dato den offiziellen Ernährungsempfehlungen als wissenschaftlicher Wertekanon zugrunde lagen, durch gerade jenes publizistische Organ demontiert worden, das selbst wesentlich zur Zementierung eben dieser Dogmen in den letzten 40 Jahren beigetragen hatte: die New York Times. Eingeleitet wurde die Demontage im Jahre 2002 durch den wegweisenden Aufsatz von Gary Taubes: *What if It's All Been a Big Fat Lie?* Endgültig begraben aber wurde der institutionalisierte Unsinn am 23. Juni 2014 mit dem bahnbrechenden Aufsatz von Bryan Walsh im NYT Magazin: *Eat Butter. Scientists labeled fat the enemy. Why they were wrong.*

Die Kosten dieser jahrzehntelangen kollektiven Irreführung und Fehlleitung in Sachen Ernährung für die Gesundheit von Millionen Menschen können an der pandemischen Entwicklung von Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Krebs erahnt werden. Wenn es uns gelänge, die ernährungstherapeutisch beeinflussbaren Prozesse des Krebsgeschehens klar und überprüfbar herauszuarbeiten, könnten wir sinnvolle Therapieansätze nicht nur für den Bereich Ernährung herleiten, sondern auch für eine zukünftige biologische, nicht zuletzt auch schulmedizinische Krebstherapie.

### Die Wurzel chronischer Erkrankungen

Die überwiegende Mehrzahl der chronischen und chronisch-degenerativen Erkrankungen, zu denen auch Krebs gehört, hat meiner Ansicht nach ihre Hauptursachen in folgender Trias: 1. Westlicher Ernährungs- und Lebensstil, 2. Umwelttoxine, 3. Emotionaler Stress.<sup>1</sup> *Overfeeding* und Vergiftungen, nicht zuletzt auch iatrogen verursacht, spielen die zentrale Rolle bei chronischen Prozessen. Es sei an dieser Stelle erinnert, dass Waltraud Fryda im Zusammenhang mit Diabetes und Krebs bereits in den frühen achtziger Jahren auf die Rolle von Adrenalin als Insulinantagonist hingewiesen hat. Anhaltende Stressbelastung führt zur Erschöpfung des Adrenalinpools und damit zunächst zu dem von ihr so bezeichneten Symptom eines dekompensierten Adrenalin-Mangel-Diabetes. In der Folge steht auch hier eine Entgleisung des Zuckerstoffwechsels als möglicher Ausgangspunkt für maligne Erkrankungen.<sup>2</sup> Dagegen zeigen zahlreiche Studien, dass lediglich 5–10 % der Tumorgeschehen genetisch bedingt sind.<sup>3</sup> Doch selbst hier muß die Frage gestellt werden, ob solche Genschädigungen nicht schon eine Folge von Trias-Schädigungen aus früheren Generationen sind.

In den letzten Jahrzehnten ist das Interesse am Tumorstoffwechsel exorbitant gestiegen, besonders am Zuckerstoffwechsel von Tumoren. Wissenschaft und Pharmaindustrie sehen den Stoffwechsel von Tumoren als neuen Ansatzpunkt für eine *targeted therapy*, nachdem andere Angriffspunkte wie etwa Zellteilung, Angiogenese oder Oberflächenrezeptoren bislang nicht den erwünschten Erfolg zeitigten. Der Schwerpunkt dieser Forschungen liegt dabei auf drei Ebenen: der Hemmung der wichtigsten Stoffwechselwege in Tumorzellen (Glykolyse, Pentosephosphatweg, Glutaminolyse), dem besseren Verständnis der Signalwege zur Regulation der genannten Stoffwechselwege (PI3K/AKT, mTOR, TIGAR, LKB1/AMPK, HIF-1, Hexokinasen, c-Myc usw.) sowie dem Mikromilieu der Krebszelle (pH, O<sub>2</sub>, Antioxidative Kapazität, Toxinbelastung, ROS, immunologische Nische usw.), Stichwort: Nischendruck.

### Fine tuning der Warburg-Hypothese

Ein wichtiger Ausgangspunkt einer auf den Zuckerstoffwechsel des Tumors und seiner Signalwege zielenden Forschung ist natürlich die Warburg-Hypothese. Ihr zufolge erleiden Mitochondrien einen Funktionsverlust, die betroffenen Zellen werden deshalb in einen forcierten Gärungsstoffwechsel gezwungen (aerobe Glykolyse). Die erworbene Mitochondriopathie wäre demnach ein entscheidender Grund, wenn nicht gar die Ursache für die Entstehung einer Krebserkrankung. Die Nachkriegsentwicklung und das vernichtende Diktum von Robert Weinberg, US-amerikanischer Molekulargenetiker und bekannt für seine sechs (später sieben) Kennzeichen (*hallmarks*) von Krebs, haben eine breitere Rezeption der Erkenntnisse Warburgs im angelsächsischen Raum lange verhindert. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten, und nicht zuletzt aufgrund modernerer Analysemethoden, die Warburgs Thesen in weiten Teilen bestätigen, hat sich diese Situation geändert. Diagnostisch hat sich die Abhängigkeit von Krebszellen von einer erhöhten Glukoseaufnahme als nützlich für die Detektion von Tumoren und deren Verlaufskontrolle mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie erwiesen, wie in Abb. 1 sichtbar wird. Infundiert wird radioaktiv markierte (18F)-Fluorodeoxyglukose (FDG), ein Zucker, der zwar im Tumorgewebe akkumuliert, von diesem aber nicht weiter abgebaut werden kann (FDG-PET).<sup>4</sup> Therapeutische Konsequenzen hat man daraus bisher nicht gezogen, zumindest nicht in Deutschland, von wenigen Ausnahmen wie dem Uniklinikum Würzburg einmal abgesehen. Im Gegenteil: noch immer werden in erster Linie Glukoseinfusionen bei Tumorkranken als therapeutisch zielführend für deren Ernährung bevorzugt.

### Fine Tuning

Bei aller Begeisterung über die lange fällige Renaissance der Warburg-Hypothese dürfen wir aber eine konstruktive Kritik an Warburgs Erkenntnissen nicht außen vorlassen, wenn wir uns dem allgemeinen Skeptizismus fachlich entgegenstellen wollen. Jüngste Erkenntnisse erfordern ein *fine tuning* seiner Hypothesen, was der Pionierleistung seiner bahnbrechenden Arbeiten allerdings keinen Abbruch tut. Viele der neueren Erkenntnisse sind erst durch die explosionsartige Entwicklung in der Durchdringung biochemischer Details in den letzten Jahrzehnten möglich geworden. So bemerkt Heine zu Recht, dass Warburg nicht genügend zwischen aerober und anaerober Glykolyse unterschieden hat.<sup>5</sup> Warburg differenzierte aber nicht nur nicht ausreichend mit Blick auf die Fermentierung, sondern irrte auch in anderen Details, was der Kritik der DKG teilweise ihre Berechtigung verleiht.

Warburg ging von einer Schädigung der Atmungskette als Ursache maligner Prozesse aus (Entdifferenzierung verursacht durch eine erworbene Mitochondriopathie). Das aber ist nur ein Fall von mehreren möglichen Ursachen, da der maligne Prozess und damit die Einleitung der aeroben Glykolyse auch durch die Krebszelle selbst verursacht sein können. Die Mitochondriopathie ist dann die Folge, nicht die Ursache der bösartigen Transformation.<sup>7</sup> Insgesamt können wir die Komplexität des Warburg-Effekts auf drei Ursachen zurückführen:

- die von der Tumorzelle ausgehende Entkoppelung von Gärung und Oxidation mit aerober Glykolyse
- die von der TZ gesteuerte Blockade des Zitratzyklus
- Mitochondriopathie als Störung der OxPhos-Kette

Ich möchte an dieser Stelle die Verwendung des Begriffs der Mutation bewusst vermeiden, denn kaum ein Mediziner, Biologe oder Biochemiker weiß heutzutage noch, dass Mutation als Kampfbegriff des niederländischen Biologen Hugo Marie de Vries gegen die Entdeckungen der Pleomorphisten ins Spiel gebracht wurde, die zumindest bis Ende der 1930er Jahre die Biologie-Szene mitbeherrschten. Die dem Sozialdarwinismus anhängenden Monomorphisten betrieben mit dem Begriff der „Entartung“ (Mutation) damals gegen Andersdenkende eine wissenschaftliche Neutralisierungsstrategie im Stile Weinbergs. Das Fehlen von Dogmengeschichte an Universitäten führt leider zur unhinterfragten und gewohnheitsmäßigen Verwendung solcher Begriffe. Sehr viel richtiger spricht daher m. E. Heine von der „genetischen Fixierung des Warburg-Effekts in Tumorzellen“.<sup>6</sup> Dieses „Verhalten“ der Tumorzelle ist demzufolge eine der Krebsstammzelle inhärente Voraussetzung, sich zur Überlebenssicherung an veränderte Milieubedingungen (Nischendruck) anpassen zu können und hat mit „Entartung“ nichts zu tun. Sie entspricht dem, was Enderlein als „antartisches Gesetz“ (Milieusicherungsstreben) von Mikroben bezeichnet hat.

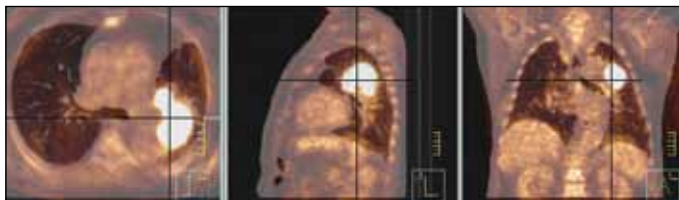


Abb. 1: Fusionsbild eines FDG-PET und einer Computertomographie (CT), die für die Planung der Strahlungsbehandlung eines Patienten mit Lungenkrebs verwendet wurde. Der Tumor in der linken Lunge ist eindeutig durch seine hohe FDG-Aufnahme identifiziert.<sup>5</sup>

### Metabolic Tumor Typing

Ein weiterer Aspekt wurde von Warburg noch zu Lebzeiten aufgrund der hohen Ammoniakfreisetzung selbst bemerkt und in den 1950er Jahren offen diskutiert.<sup>8</sup> Er ist von nicht unerheblicher Bedeutung für die Differenzierung von Tumoren über deren Stoffwechselweg – respektive für eine daraus abzuleitende therapeutische Strategie. Warburg ging anfangs davon aus, dass die von ihm festgestellten großen Mengen an Laktat ausschließlich durch die Gärung anfallen. Später aber stellte er fest, dass ein nicht unerheblicher Teil der anfallenden Milchsäure das Abfallprodukt aus dem Abbau von Glutamin war. Die Glutaminolyse liefert im Vergleich zur Gärung wesentlich mehr Energie und stellt zudem Substrate zur Synthese von Nuklein- und Fettsäuren bereit. Dies wirft natürlich die Frage auf, warum eine Tumorzelle dann überhaupt gärt. Die Lösung des Rätsels liegt im grundlegenden Vorteil der Gärung als ursprünglichste und primitivste Form des Energiestoffwechsels gegenüber der Glutaminolyse: ihre absolute Robustheit und Genügsamkeit. Sie funktioniert selbst unter hypoxischen Bedingungen, während die Glutaminolyse immer Sauerstoff und Mitochondrien benötigt. Die aus Sicht einer Tumorstammzelle überlebensrettende Letztinstanz ist daher immer die Gärung.

Florian Schilling hat mit Blick auf Nischendruck, Stoffwechsel- und Signalwege von Tumorzellen eigens einen diagnostischen Werkzeugkasten erarbeitet, in dem er das bereits bekannte *Tumor Typing*, also die Frage nach der Ursprungspopulation der Tumorzellen und deren Differenzierung über antigene und genetische Merkmale, zum *Metabolic Tumor Typing* weiterentwickelt hat.<sup>7</sup> Dabei ist er folgenden Fragen nachgegangen: Welcher Tumortyp hat welchen Nährstoffbedarf? Welche Signalwege werden dadurch beeinträchtigt bzw. zugunsten des Tumors verändert? Welche Milieubedingungen liegen dem spezifischen Tumorgeschehen zugrunde? Und last but not least: Welchen Ursprungstyps ist der Tumor? Anders ausgedrückt: Welche Art des Stammzellentumors (omni-, multi-, pluripotent) und welchen Anteil an der Gesamtfraktion des Tumors haben sie, respektive wie hoch ist demgegenüber der Anteil an klonalen Tochterzellen?

Betrachtet man die Klassifizierung der Tumorstoffwechseltypen näher, so lassen sich aus dieser Perspektive erfahrungsgemäß vier Stoffwechseltypen unterscheiden und von der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt differenzieren:

- Aerobier (etwa 5 %)
- milde Gärer (*Warburg-light*: Gärung in Kombination mit Glutaminolyse, etwa 60 %)
- massive Gärer (klassischer Warburg-Typ, etwa 20 %)
- Glutaminolyse (etwa 15 %)

Beide Subklassen der aeroben Gärer zusammen erreichen immerhin rund 80 % der Tumore gegenüber den 20 % der sauerstoffabhängigen. Bevor man hier aber wegen 20 % vorschnell von Warburg und der Glukosefrage weg argumentiert, sollte man sich die Frage stellen, ob diese Art des durchaus verlockenden Stoffwechsels für die Tumorzelle wirklich von Vorteil ist. Immerhin hat sie durch oxidative Phosphorylierung Zugriff auf alle Nährstoffklassen (Eiweiße, Fette, Kohlenhydrate). Aber zum einen braucht auch der „Aerobier“ immer noch die Gärung. Weil aber für proliferierende Zellen der Gärungsmodus zwingend ist, müssen aerobe Tumore an dieser Stelle erhebliche Abstriche hinsichtlich ihrer Teilungsrate und Resistenz machen. Das wiederum macht sie leichter angreifbar als die Gärer.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass alle proliferationsfähigen Stammzellen – und somit auch Tumorstammzellen – bereits im Ruhemodus physiologisch stärker gären, da sie in dem von Wachstumsfaktoren vermittelten Zellteilungsprozess ihren Sauerstoffradikalen produzierenden aeroben Stoffwechsel runterfahren und in den Gärungsmodus wechseln, um die DNA vor anfallenden ROS zu schützen und gleichzeitig über den Wechsel in den Pentosephosphatweg (PPW) entsprechende Intermediärsubstrate für die Nukleotidsynthese bereitzustellen. Je höher die Stammzellenfraktion eines Tumors, desto gärungslastiger ist dieser. Und da nur die zuckerhungrige und maligne Stammzellenfraktion eines Tumors zur Emigration und Metastasenbildung, mitunter zur Neubildung von Tumoren in der Lage ist, spielt Zucker in malignen Prozessen generell eine Schlüsselrolle.<sup>8</sup> Häufig wird ein extremer Spezialfall aerober Tumore als Argument gegen die KD ins Feld geführt, wie er bei nicht-soliden malignen Zellen (z. B. Leukämiezellen) vorkommen kann. Hier nutzt der Tumor in der Tat auch Fette, gleichwohl dienen diese über die teilweise entkoppelte Verbrennung überwiegend nicht zur Synthese von ATP, sondern zur Gewinnung von Wärmeenergie in der Cytochrom-Oxidase.

### Vorläufiges Fazit

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass man sich in der Vergangenheit allzu sehr auf bis dato sieben angestiegenen hallmarks des Tumors konzentriert hat (self-sufficiency in growth signals, insensitivity to antigrowth signals, evasion of apoptosis, limitless replicative potential, sustained angiogenesis, tissue invasion and metastasis, avoidance of immunosurveillance). Dabei wurde m. E. das bedeutsamste und inzwischen als achttes hallmark anerkannte Kennzeichen lange Zeit übersehen – nicht zuletzt auch dank der Weinbergischen Neutralisierungsstrategie der Warburg-Hypothese: nämlich der Tumorstoffwechsel selbst. Die metabolische Heterogenität des Tumorstoffwechsels und die Komplexität des Warburg-Effekts dürfen in diesem Kontext aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Fermentation nach wie vor die „biologische Signatur des Tumors ist.“<sup>9</sup> Es ist die allzu offensichtliche Rückkehr der Krebszelle in den ursprünglichsten, primitivsten und zugleich stabilsten aller Energiestoffwechsel. Er sichert ihr das Überleben. Diese Abhängigkeit von Zucker aber ist zugleich die entscheidende Achillesferse des Tumors. Und warum in aller Welt sollte man einen Nährstoff, der für die Tumorgenese eine solche Schlüsselrolle spielt, nicht in die therapeutischen Überlegungen mit einbeziehen?

Dankbar nehme ich den von Heine vorgeschlagenen Begriff der genetischen Fixierung des Warburg-Effekts in Tumorzellen als durchaus kompatibel mit den Beobachtungen des Pleomorphismus auch bei den Veränderungen der Signalwege im Stoffwechsel von Krebszellen auf, da er uns das Geschehen als ein prädisponiertes Reagieren der Tumorzelle und nicht als eine wilde Entartung verstehen lässt. Alle Signalwegeveränderungen deuten auf ein einziges Ziel: die Vorherrschaft des sauerstoffunabhängigen Zuckermodus als archaischen, das Überleben und Wachsen des Tumors sichernden Stoffwechselweg. Dass Tumore gleichzeitig auch anders können, ändert nichts an dieser fundamentalen Einsicht. Auch im Fall der Aerobier oder jenen Tumoren, die überwiegend Glutaminolyse betreiben, vollzieht die Krebszelle den Rückzug in den archaischen Gärungsmodus als Überlebensreaktion auf Nischendruck (Toxine, Hypoxie, ROS usw.). Machen wir ihm doch das Leben schwer und begrenzen ihm seinen wichtigsten Treibstoff: Zucker – und zwar mit Hilfe der ketogenen Diät.

Autor:

Dr. Heinz Reinwald, Friedrich-Luber-Straße 29, 90592 Schwarzenbruck  
E-Mail: heinz.reinwald@dreinwald.de, www.dreinwald.de

**Hinweis:** Die ketogene Ernährung kann als therapeutisch nutzbare, fundamentale Kehrtwende zurück zur artgerechten Ernährung des Menschen verstanden werden. Dies in wenigen Zeilen darzustellen, ist nahezu unmöglich. Eine ausführliche, in die Tiefe gehende Erläuterung des Konzeptes sowie den neuesten Stand der Forschung können Sie auf dem *World Congress on Biological Cancer Treatment – The SWISS Protocol: GcMAF, MAP Nutrition and Ketogenic Diet* vom 22.11.–23.11.2014 in Frankfurt/Main erfahren. Informationen unter E-Mail: [seminare@dreinwald.de](mailto:seminare@dreinwald.de) oder unter Tel.: 09128-739770

#### Literatur

- 1 Vgl. hierzu: Mutter J (2012): Grün essen!: Die Gesundheitsrevolution auf Ihrem Teller. VAK Verlag
- 2 Fryda W (1980): Diagnose: Krebs. Selbstverlag, Neuauflage 2003/4
- 3 Pfetzer N (2011): Identifizierung und Testung spezifischer Inhibitoren des Energiestoffwechsels von Tumorzellen. Dissertation, Julius-Maximilian-Universität Würzburg
- 4 Cairns R et al. (2011): Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews*
- 5 Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Rainer Klement. Klement R (2014): Kalorien, Kohlenhydrate und Krebs. Spezialausgabe, Carb Smart Magazine
- 6 Heine H (2013): Von der Entzündung zum Krebsgeschehen. Teil II: Der Warburg-Effekt – Voraussetzung zum Verständnis des Tumorstoffwechsels. *Die Naturheilkunde* 2013, Heft 6. (Heine 2013)
- 7 Schilling F (2014): Tumorstoffwechsel – Metabolic Tumor Typing Internes unveröffentlichtes Arbeitsmanuskript. (Schilling 2014)
- 8 Schilling F (2013): Biologische Tumorthherapie, Teilnehmerskript zum Tumorseminar in Zypern (Schilling 2013)
- 9 Seyfried T (2012): Cancer as a Metabolic Disease. On the Origin, Management, and Prevention of Cancer. Wiley Verlag