UPPSALA
UNIVERSITET

Hur den ketogena dieten påverkar hjärnan

Malin Pettersson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hur den ketogena dieten påverkar hjärnan

Malin Pettersson

Självständigt arbete i biologi 2012

Sammandrag

Syftet med denna översiktsartikel är att beskriva hur en ketogen diet påverkar hjärnan. Den ketogena dieten är sammansatt av en extremt stor del fett, dagsbehovet av protein och minimalt med kolhydrater. Avsaknaden av glukostillförsel gör att kroppens celler måste gå över från att förbränna glukos till att bryta ner fettsyror för att få ut energi. Detta nya metaboliska läge kallas ketos och innebär att levern omvandlar fettsyror till ketonkroppar, vilka kroppens celler får tillgång till. Dieten har länge används som behandling vid epilepsi och det har nu även visat sig att den har vissa positiva effekter på neurodegenerativa sjukdomar och hjärncancer. Detta är ett bevis på att den ketogena dieten påverkar nervsystemet och hjärnan. Ketonkropparna tas in i hjärnan via blod-hjärnbarriären som blir mer genomsläpplig för ketonkroppar då en ketogen diet hålls. Några effekter som forskningen hittat av en ketogen diet på hjärnan hos gnagare och människor är: 1) Förändrade glutamat-GABA-förhållanden då mindre excitatoriskt glutamat och mer inhibitoriskt GABA bildas i nervcellerna. 2) Lägre mängd serotonin till följd av mindre insulin i blodet. 3) Ett visst skydd mot reaktiva syreföreningar i hjärnan genom ökad mängd antioxidanter. 4) Förhöjda nivåer av extracellulärt adenosin i hippocampus vilket ger en hyperpolariserande effekt på närliggande nervceller. 5) Olika effekter på LTP i hippocampus. 6) Ökade koncentrationer av kynurensyra i hippocampus och striatum. 7) Ökad inhibering i kortex, vilket delvis kan bero på ökad GABA-produktion. 8) Förändrat innehåll i blod-hjärnbarriären och cellmembranen. Hur alla dessa mekanismer på cellnivå påverkar hjärnans fysiologi och själva individen finns det idag mycket lite forskning och kunskap om.

Inledning

Idag är det populärt att äta dieter med lågt kolhydratinnehåll och högt fettinnehåll, så kallade LCHF-dieter (low-carb, high-fat), både för att må bra och för att gå ner i vikt. Ett syfte med dieterna är att kroppen ska ta av det egna fettet istället för att använda glukos från kosten som bränsle. Dieterna fungerar ur viktminskningssyfte (Brinkworth m fl. 2009) men det finns endast lite forskning om långtidseffekter och hur nervsystemet påverkas av en sådan extrem diet. Forskning inom området har nästan uteslutande gjorts på den så kallade ketogena dieten som främst används i medicinskt syfte. Den här översiktsartikeln kommer att kartlägga vilka förändringar som sker i hjärnan till följd av den ketogena dieten, vilket är ett område där det finns mycket kvar att ta reda på.

Mycket av den kunskap som finns idag, om vilka effekter den ketogena dieten har på hjärnan kommer ifrån undersökningar av dietens effekter vid olika sjukdomar och vilka mekanismer som ligger bakom effekterna. Den mesta av forskningen har gjorts på gnagare. Om dessa effekter och bakomliggande mekanismer också gäller för friska människor kan vara svårt att dra några säkra slutsatser om. Däremot kan det möjligen vara en fingervisning om hur vår hjärna kan påverkas.

Den ketogena dieten har sedan 1920-talet använts för att motverka epileptiska anfall hos barn med svårbehandlad epilepsi och där har den dokumenterade effekter (Vining m fl. 1998). Relativt ny forskning visar att den ketogena dieten även kan skydda mot en rad olika neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons och Alzheimers men också mot mer akuta

skador på hjärnan. Dessa effekter på hjärnan har fått flera föreslagna förklaringar som ökade extracellulära nivåer av adenosin, förskjutningar i glutamin-glutamat-GABAförhållandena och ökade energinivåer i hjärnan, vilka bland andra kommer att redovisas i artikeln (GABA står för gamma-aminobutyric acid) (Gaisor m fl. 2006).

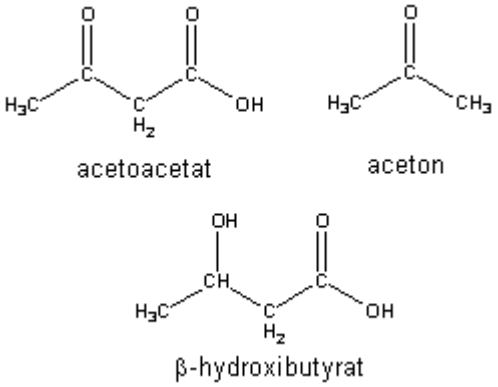
Viktiga frågor att söka svar på är om det kan vara farligt att äta en kolhydratsfattig diet och vilka som kan ha nytta av den. Det är också intressant vad vi kan ha för medicinsk nytta av dieten. I den här översiktsartikeln försöker jag sammanfatta hur hjärnan kan påverkas av en ketogen diet och vad det kan få för konsekvenser för personen.

Ketogen diet

En ketogen diet innebär att kroppen oavbrutet hålls i ketos. Det är en extremt kolhydratssnål och extremt fettrik diet, ofta med förhållandet 4:1 mellan fett och kolhydrater, medan proteinintaget hålls på en nivå som precis motsvarar grundbehovet (Sinha och Kossoff 2005). Detta kan jämföras med svenska livsmedelsverkets rekommendationer på att omkring 30% av det dagliga energiintaget ska komma från fett. Eftersom fett är omkring dubbelt så energirikt som kolhydrater och protein per gram innebär det att endast 18% av kostens vikt ska bestå av fett (Livsmedelsverket 2012) Detta kan jämföras med den ketogena dietens fettinnehåll på 80-90% (Gaisor m fl. 2006). Livsmedelsverkets rekommenderar att proteinintaget ska vara 10-20% av totalintaget (Livsmedelsverket 2012). Det finns olika typer av ketogena dieter och den skillnad som görs i denna översiktsartikel är om dieten har ett begränsat antal kalorier eller om den är obegränsad eftersom det är just denna skillnad som verkar kunna påverka vissa resultat. Ursprungligen är den ketogena dieten utformad för att härma den metabolism som uppstår vid svält, men det ska vara möjligt att hålla fast vid den en längre tid, vilket inte är möjligt med fasta eller svält (Kossoff och Wang 2013). Även en variant av den kända Atkinsdieten gör att kroppen hamnar i ketos och har en anfallsskyddande effekt vid epilepsi (Kossoff 2003). Då kroppen har minimal tillgång till kolhydrater måste cellerna gå över till ett nytt metaboliskt läge där de istället för glukos förbränner fettsyror i form av ketonkroppar. Då kroppen till större del förbränner ketonkroppar kallas det ketos. De tre vanligaste ketonkropparna är betahydroxybutyrat, acetoacetat och aceton och de blidas i levern. Då de oxideras bildas acetylkoenzym A som används i citronsyracykeln för att generera energi (Gaisor m fl. 2006).

Ketonkroppar och ketos

Normalt är koncentrationen ketonkroppar i blodet mycket låg men genom att äta en ketogen diet ökar mängden kraftigt (Dahlin m fl. 2012; Zhong m fl. 2006). Samtidigt sänks glukosmetabolismen (LaManna 2009). Ketonkropparna betahydroxybutyrat, acetoacetat och aceton (Figur 1) är en alternativ men viktig energikälla för hjärnan. Alternativ är den för att hjärnan i första hand förbränner glukos och i andra hand, då glukos inte finns i tillräckligt höga koncentrationer i blodet, använder ketonkroppar istället. Låga glukosnivåer i blodet kan bero på fasta eller på att man äter en låg kolhydrat-hög fettdiet som den ketogena dieten (Morris 2005). De effekter på hjärnan som uppkommer genom en förändrad metabolism kan bero på flera komponenter av den ketogena dietens effekter. Det kan bero enbart på den låga kolhydrathalten och därmed en kraftigt minskad glukosmetabolism, den förhöjda metabolismen av ketonkroppar, den höga fetthalten i dieten eller en kombination av dessa. Själva minskningen av glukosmetabolismen har visat sig vara avgörande för förändringarna i hjärnan eftersom tillförsel av glukos vid ketos både tar personen ur det metaboliska läget ketos och tar bort dess anfallsskyddande effekt vid epilepsi (Huttenlocher 1976).



Figur 1. Strukturformler över ketonkropparna acetoacetat, aceton och β-hydroxybutyrat (Bild från Wikipedia).

Ketonkropparna bildas i levern genom att fettsyror först bryts ner till acetylkoenzym A via betaoxidation och därefter konverteras till aceton, acetoacetat och betahydroxybutyrat. Ketonkropparna kan sedan transporteras i blodet till andra vävnader i kroppen för att fullfölja rollen som bränsle. Då de ska förbrännas omvandlas de åter till acetylkoenzym A och inträder i citronsyracykeln för att generera energi. För betahydroxybutyrat sker denna omvandling till acetylkoenzym A via acetoacetat och acetoacetylkoenzym A (Nelson och Cox 2008). Fettsyrorna tas antingen från kroppens fettvävnader eller från fett direkt från kosten. Naturligt förekommer förhöjda nivåer av ketonkroppar i blodet vid svält och vid diabetes mellitus. I båda dessa förhållanden lider cellerna i kroppen brist på glukos. Vid svält beror det på att glukos inte tillförs via kosten och vid diabetes mellitus eftersom cellerna inte förmår ta upp tillräckligt med glukos på grund av en insulindefekt. Höga nivåer av ketonkroppar i blodet kan skapa tillståndet ketoacidos, då blodets pH sjunker under det normala, vilket kan bli livshotande (Nelson och Cox 2008). Forskning visar dock att pH inte sjunker i hjärnan om kroppen försätts i ketos som konsekvens av att en ketogen diet följs (Al-Mudallal m fl. 1996). Under mitt arbete med denna artikel har jag inte hittat någon förklaring till varför ketoacidos inte uppträder till följd av en ketogen diet.

Ketonkroppars transport över blod-hjärnbarriären och cellmembran

Under den postnatala perioden är ketonkroppar en viktig energikälla för hjärnan vilket har visat sig genom en stor ökning av monokarboxylattransportörer - MCT-receptorer - i hjärnans celler hos möss (Pellerin m fl. 1998). Permeabiliteten för ketonkroppar och glukos över blod-hjärnbarriären och neuronernas cellmembran ökar till följd av en ketogen diet hos vuxna. För att hjärnans celler ska få tillgång till ketonkropparna måste de passera den mycket selektiva blod-hjärnbarriären som utgörs av endotelceller. Precis som glukos har ketonkropparna sitt eget system med transportproteiner för upptag i cellerna. Huvudtransportproteinet för glukos är GLUT-1 (glucose transporter 1) och för ketonkroppar MTC-1 som finns både för transport över blod-hjärnbarriären och över cellmembran hos nerv- och gliaceller (Morris 2005; Pellerin m fl. 1998). Puchowicz med kollegor undersökte inflödet av ketonkroppar, blodflöde, reglering av MCT-1 och GLUT-1 i råtthjärnor under dietinducerad ketos. Inflödet av betahydroxybytyrat över blod-hjärnbarriären ökade 40 gånger under ketos jämfört med i råttor på standarddiet med låg fetthalt och högt kolhydratinnehåll. Antalet MCT-1 hade ökat tre gånger i ketosgruppen och antalet GLUT-1 hade ökat med 40%. Resultaten visade också på att tätheten av blodkärl och kapillärer runt blod-hjärnbarriären hade ökat. Däremot hade blodflödet runt blod-hjärnbarriären inte ökat (Puchowicz m fl. 2007). En annan studie som är överensstämmande med Puchowicz m fl. har gjorts av Leino med kollegor. Där visade

resultaten att antalet MCT-1 ökade i endotelceller, cellagret som utgör blodkärlens insida och i neuropil (Leino m fl. 2001), som utgörs av det områden där kopplingen mellan nervceller sker, i hjärnan (Purves m fl. 2012). Efter att råttorna hade ätit en ketogen diet i 4 veckor hade antalet MCT-1 ökat 8 gånger i ovan nämnda celler. Till följd av ketosen fick råttorna även en större mängd glukostransportörer (GLUT-1) i endotel och neuropil i hjärnan. Dessa förändringar innebär att både upptaget av ketonkroppar och glukos underlättas vid ketos (Leino m fl. 2001).

Den ketogena dietens effekt på några sjukdomar i hjärnan

Epilepsi
Epilepsiforskningen står för en stor del av den kunskap vi har idag om den ketogena dietens effekter på hjärnan och det är främst barn med epilepsi som faktiskt äter en ketogen diet. Denna kunskap har erhållits genom att man har studerat de mekanismer som ligger bakom dietens skyddande effekt mot epileptiska anfall. En allmänt sänkt aktivitet i hjärnan och ökade energireserver i cellerna tros vara två viktiga skyddande mekanismer som beskrivs mer utförligt nedan (Yudkoff m fl. 2008; Bough m fl. 2006). Ett epileptiskt anfall uppstår på grund av en störning i den elektriska aktiviten i hjärnan vilket leder till en okontrollerad signalering från ett antal neuroner. Detta innebär att den excitatoriska aktiviteten snabbt ökar i det drabbade området och det kan gälla hela eller en del av hjärnan. Idag finns det verksamma mediciner mot epilepsi som påverkar samma mekanismer i hjärnan som den ketogena dieten (Dichter 1997). Mer om den ketogena dietens anfallsskyddande mekanismer finns att läsa huvudsakligen i avsnitten om glutamat, glutamin och GABA, kynurensyra, elektrofysiologiska effekter samt i diskussionen.

Alzheimers sjukdom
Ett relativt nytt och ännu inte helt utforskat fält inom Alzheimersforskningen är ketonkroppars skyddande effekter mot sjukdomen (Henderson 2008). Det är ett intressant område eftersom den ketogena dieten har visat sig förbättra nervcellernas överlevnad i hippocampus, vilket är det område där sjukdomen ofta börjar (Bough m fl. 2006). Det finns förslag på att den ketogena dieten kan skydda mot Alzheimers genom att minska mängden amyloid beta 40 och 42, vilka är de peptider som bildar plack i hjärnan på personer med Alzheimers (Van der Auwera m fl. 2005). Hög andel mättat fett och kolesterol i en annars kolhydratinnehållande kost, har tidigare ansetts öka risken för Alzheimers (Lorenzo m fl. 2000). Den ketogena dieten innehåller mycket fett men också mycket lite kolhydrater vilket ger en förändrad metabolism och kan vara orsaken till att den skyddar mot amyloid plack (van der Auwera m fl. 2005).

Amylotrofisk lateralskleros (ALS)
Den ketogena dieten verkar även kunna skydda motorneuroner vid sjukdomen amylotrofisk lateralskleros (ALS) (Zhao m fl. 2006), en allvarlig neurodegenerativ sjukdom där motorneuroner gradvis bryts ner (Rowland och Shneider 2001). I en studie av Zhao med kollegor jämfördes motorförmågan hos ALS-sjuka möss som åt en ketogen diet med en grupp ALS-sjuka möss på standarddiet. Forskarna tittade på den tid det tog för hälften av den ursprungliga motorförmågan att gå förlorad och det visade sig att tidpunkten för detta inföll 25 dagar senare för den ketogena gruppen än för kontrollgruppen. Vid studiens slut hade mössen på ketogen diet fler motorneuroner kvar i ryggmärgen än kontrollgruppen vilket visar att en ketogen diet skyddar mot celldöd även för motorneuroner i ryggmärgen. En förklaring till uppkomsten av ALS är enligt författarna att det finns en defekt på proteinkomplex 1 i mitokondriernas andningskedja. Vid rotenoninhibering av proteinkomplex 1 kunde beta-

hydroxybutyrat förhindra celldöd genom att på något vis kringgå komplex 1. Att så var fallet kunde bevisas genom att mössen på ketogen diet hade en högre ATP-produktion (ATP är en förkortning av adenosintrifosfat, vilket är en slags energibärare) än kontrollgruppen. (Zhao m fl. 2006).

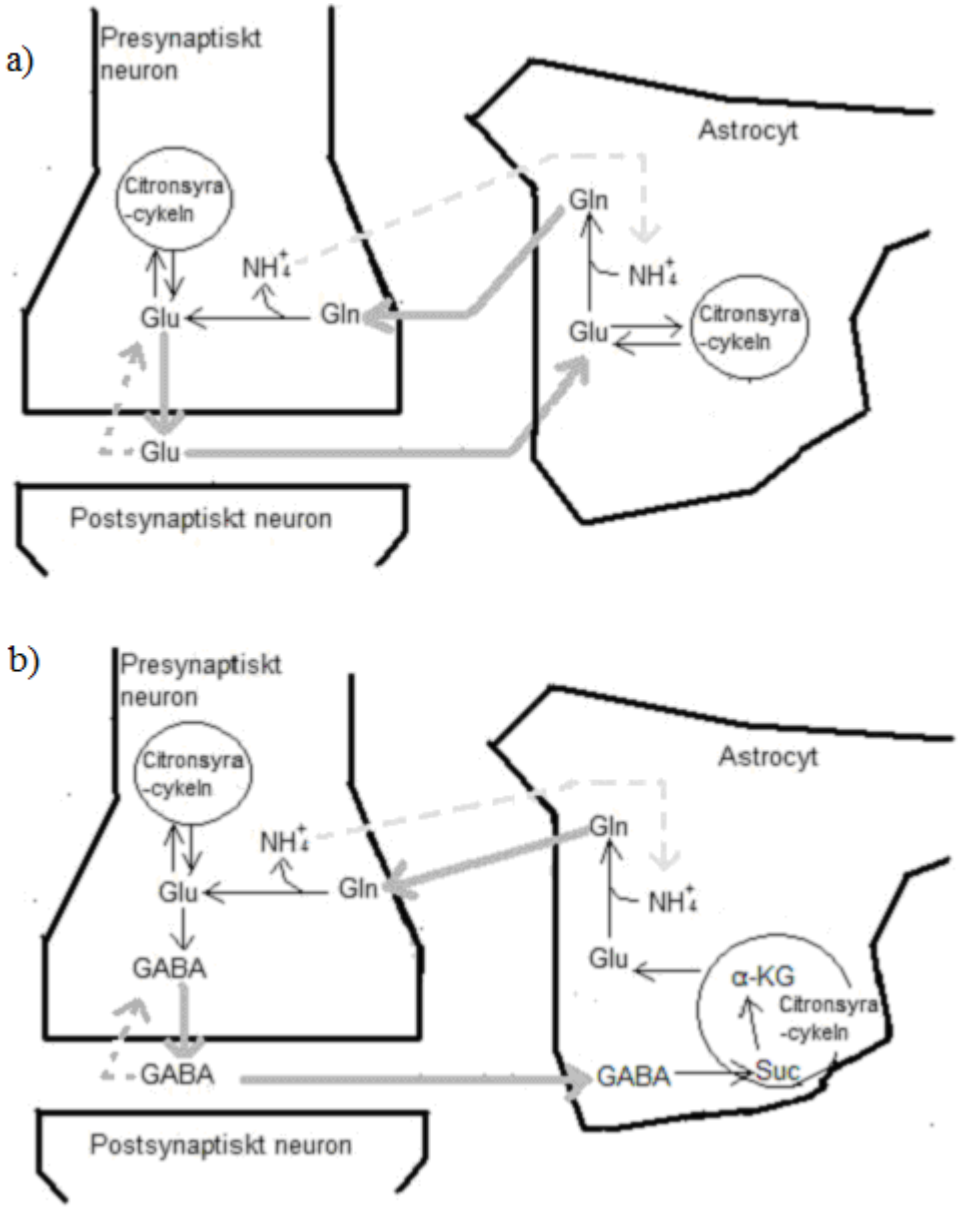
Hjärncancer
Den ketogena dieten har även visat sig ha dämpande effekter på tumörer i hjärnan. En anledning till detta kan vara att cancerceller visat sig vara sämre på att metabolisera ketonkroppar än vanliga hjärnceller. Denna oförmåga kan bero på att tumörceller har lägre genuttryck för mitokondrieenzymer, som är till för att metabolisera ketonkroppar (Zhou m fl. 2007). I en studie från 2007 visade Zhou m fl. att den ketogena dieten KetoCal® kunde ha en hämmande effekt på hjärntumörer i möss. De inplanterade musastrocytom och humant malignt gliom i hjärnan på möss. Mössen delades sedan in i fyra grupper som fick äta fyra olika dieter där en kaloribegränsad KetoCal®-diet var en av dem. Tillväxten av tumörerna var snabb i samtliga möss men den var 65% respektive 35% långsammare hos mössen på den kaloribegränsade KetoCal®-dieten. Mössen på kaloribegränsad KetoCal®-diet hade även en längre överlevnad än övriga dietgrupper. I studien mättes blodkärlstillväxten i tumören. Gruppen möss som åt en kaloribegränsad KetoCal®-diet hade märkbart färre blodkärl i tumörerna än grupperna som åt de andra dieterna. Att tumörerna växte sämre med en kaloribegränsad KetoCal®-diet kan bero på att dessa tumörceller är sämre på att använda ketonkroppar som energi än vanliga hjärnceller. En viktig slutsats av denna studie är att det är den kraftiga glukosbristen som erhålls till följd av den kaloribegränsade KetoCal®-dieten som ger den största skyddande effekten (Zhou m fl. 2007).

I en annan studie på malignt gliom i råttor mättes mängden reaktiva syreföreningar i cancercellerna och det visade sig att de minskat. Den ketogena dieten förändrade genuttrycket som reglerade reaktiva syreföreningar. Studien visade också att tumörtillväxten hade minskat, vilket betyder att en ketogen diet kan ha skyddande effekter mot cancer i hjärnan. I denna studie verkade dock den skyddande effekten uteslutande bero på den förändrade metabolismen snarare än en kaloribegränsning. Det framgår inte av artikeln att dieten i studien skulle vara kaloribegränsad (Stafford m fl. 2010). En tidigare studie som också undersökte den ketogena dietens effekter på maglint astrocytom i möss visade att den hämmande effekten på tumören till största delen berodde på en kalorirestriktion snarare än om dieten var ketogen eller en standarddiet (Seyfried m fl. 2003). Detta motsäger Staffords och delvis Zhous studier som båda poängterar att det är glukosbristen som är den viktigaste skyddande faktorn.

Den ketogena dietens effekt på glutamat, glutamin och GABA

Glutamat-glutamincykeln
Ketos förändrar hjärnans sammansättning av aminosyror (Bak m fl. 2006; Yudkoff m fl. 2008). När den excitatoriska neurotransmittorn glutamat har utsöndrats i synapsklyftan tas den upp av astrocyter (en slags gliacell) för att avbryta signaleringen. Där görs glutamat om till glutamin via glutaminsyntetas, ett enzym som bara finns i gliaceller. Samtidigt adderas en ammoniakmolekyl. Glutamin släpps sedan ut i det extracellulära utrymmet och tas därifrån upp av neuronerna, där det åter hydrolyseras till glutamat. Glutamat är även förstadiet till den inhibitoriska neurotransmittorn γ-aminobutyric acid (GABA). Även för GABAerga neuroner (neuroner som använder GABA som neurotransmittor) är det astrocyter som tar upp neurotransmittorn från synapsklyftan. GABA transformeras där till succinat, vilket sedan, via

citronsyracykeln görs om till glutamin som vidare kan tas upp av neuroner (Figur 2). En skillnad mellan glutamaterga och GABAerga neuroner är att de GABAerga neuronerna verkar vara mindre beroende av glutamintillförseln från astrocyterna än vad glutamatneuronerna är, eftersom de GABAerga neuronerna verkar ha ett större återupptag av signalsubstansen direkt från synapsklyftan. För varje varv i glutamat- eller GABA-cykeln bildas en molekyl ammoniak i nervcellen. Den behöver transporteras in i astrocyten där den görs ofarlig genom att användas i återbildandet av glutamin (Bak m fl. 2006).



Figur 2. Glutamat-glutamincykeln a) Reaktionsvägar för substanser i ett glutamatergt neuron. Glutamat som utsöndras i synapsklyftan tas upp av astrocyten till höger. Där omvandlas det till glutamin genom reaktion med ammoniak. Glutamin tas sedan upp av neuronet till vänster där ammoniak avspjälkas och det återbildas till glutamat. b) Reaktionsvägar för substanser i ett GABAergt neuron. GABA som utsöndras i synapsklyftan tas upp av astrocyten till höger. Det omvandlas via succinat och alfa-ketoglutarat till glutamat som genom reaktion med ammoniak omvandlas till glutamin. Glutamin tas därefter upp av neuronet till vänster och genom avspjälkning av ammoniak bildas glutamat. Glutamat omvandlas sedan till GABA som ka utsöndras i synapsklyftan (Bild omritad efter Bak m fl. 2006).

Glutamat-, glutamin- och GABAförhållanden under en ketogen diet
Yudkoff med kollegor har under många år ägnat sig åt forskning som undersöker förändringar i glutamat-glutamin-GABAdynamiken under ketos, huvudsakligen i syfte att förstå de bakomliggande mekanismerna som skyddar mot epileptiska anfall. De anger som hypotes i en översiktsartikel att en förändring av dynamiken i glutamat-glutamincykeln kan vara en betydande komponent av den skyddande effekten mot epileptiska anfall. Ketos gör till exempel att reaktionsvägen för bildandet av glutamin i astrocyterna samt bildandet av GABA i neuronerna intensifieras. Glutamat tas snabbare upp från synapsklyftan och därmed avslutas också signalöverföringen snabbare. Samtidigt blir mer glutamin tillgängligt för GABAerga neuroner vilket gör att syntesen av GABA underlättas. Resultatet blir att det bildas mindre glutamat och mer GABA under ketos, vilket minskar mängden excitatorisk neurotransmittor och ökar mängden inhibitorisk neurotransmittor. Där detta inträffar minskar antalet aktionspotentialer (nervsignaler) i hjärnan (Yudkoff m fl. 2008). Även en studie gjord på synaptosomer (isolerade synapsändar) visade att produktionen av GABA ökade i närvaro av ketonkroppar (Erecinska m fl. 1996). Denna minskade elektriska aktivitet i delar av hjärnan kan vara en av orsakerna till att den ketogena dieten skyddar mot epileptiska anfall (Yudkoff m fl. 2008). Observationen att en ökad inhiberande aktivitet uppkommer har också stärkts av elektrofysiologiska mätningar på cerebrala kortex (hjärnbarken) där aktiviteten har varit sänkt vid en ketogen diet (Cantello m fl. 2007). Det finns även mediciner mot epileptiska anfall som ökar GABA-signaleringen vilket ytterligare stärker just denna mekanisms effekt på epilepsi (Dichter 1997)

Förklaringar till hur dessa förskjutningar i glutamat- glutamin- och GABAförhållanden sker vid en ketogen diet har föreslagits av Yudkoff m fl. Dels aktiverar ketos mitokondriemetabolism och ökar också flödet genom citronsyracykeln. Det beror på att en del av det glukos som används till energi, då det finns tillgängligt, förutom att gå in i citronsyracykeln till en viss del också konsumeras anaerobt i cytosolen. Anaerob konsumtion innebär att energi utvinns ur glukos genom att det ombildas till laktat, utan inblandning av syre. Detta kan inte ske med ketonkroppar som bränsle, utan de måste gå in i citronsyracykeln direkt för att energi ska kunna utvinnas ur dem. (Yudkoff m fl. 2005). Ketonkropparna oxideras i gliacellerna, till exempel i astrocyter och inte i neuronerna (Waniewski och Martin 1998). Resultatet av denna ökade metaboliska aktivitet i astrocyternas citronsyracykler i mitokondrierna ger en snabbare bildning av glutamin från glutamat och GABA (Yudkoff m fl. 2008).

Det finns ytterligare mekanismer för förändringar i glutamat- glutamin- och GABAsystemet som observerats och som sänker utsöndringen av glutamat från nervceller. VGLUT (vesicular glutamate transporter) är glutamattransportören för intag av glutamat i de synaptiska vesiklarna och den reglerar lagrandet av glutamat i vesiklarna. Cl^- har visat sig binda allosteriskt till VGLUT och aktivera transportproteinet att föra glutamat igenom cellmembranet. I en studie på hippocampus visade det sig att ketonkroppar, speciellt acetoacetat, är en allosterisk modulator som också kan binda till VGLUT och inhibera genomfarten av glutamat in i vesiklarna. Som ett resultat av det inhiberas utsöndringen av glutamat i den synaptiska klyftan och därmed också den excitatoriska signaleringen. Denna effekt uppnås vid koncentrationer av acetoacetat som uppnås vid en ketogen diet (Juge m fl. 2010).

Den ketogena dieten sänker nivåerna av serotonin och dopamin

Det noradrinerga systemets funktion verkar vara av betydelse för att den ketogena dieten ska ge den epileptisk anfallsskyddande effekten (Szot m fl. 2001). Hur detta hänger ihop med andra epilepsiskyddande mekanismer är dock oklart. Den ketogena dieten i sig påverkar inte nivåerna av noradrenalin men däremot sänks nivåerna av serotonin och dopamin. Detta visade sig då några forskare mätte mängden metaboliter till de tre neurotransmittorerna i cerebrospinalvätskan 3 månader efter starten på en ketogen diet. Resultaten jämfördes med nivåerna av metaboliter vid starten på den ketogena dieten och skillnader hittades. Detta experiment utfördes på barn med epilepsi (Dahlin m fl. 2012). I studien nämns inte vilka psykiska effekter detta skulle kunna få.

Den ketogena dietens effekter på antioxidanter

Den ketogena dieten verkar höja nivåerna av antioxidanten glutation i nervceller i hippocampus hos råttor och därmed förbättra mitokondriernas redoxstatus. Det innebär att det sker en minskning av reaktiva syreradikaler och därmed erhålls ett skydd för mDNA (mitokondriell deoxyribonukleinsyra). Det är möjligt att denna förändring kan vara en av orsakerna till de skyddande effekterna på neurodegenerativa sjukdomar, som den ketogena dieten har visats ha (Jarrett m fl. 2008). En annan studie på råttor visar att nivåerna av glutationperoxidas ökar i hippocampus. Glutationperoxidas är ett enzym som måste finnas tillgängligt för att glutation ska kunna reagera med syreradikalerna och oskadliggöra dem (Ziegler m fl. 2003). Den ketogena dieten har i ytterligare en studie visat sig skydda celler i neokortex (yttersta delen av kortex) och dess mitokondrier mot oxidativ stress, orsakad av väteperoxid och tioloxidanten tiamid. Detta sker genom att ketonkropparna betahydroxybutyrat och acetoacetat sänker mängden reaktiva syreföreningar i dessa områden. Den ketogena dieten skyddar också mitokondrierna genom att den ger ett ökat tröskelvärde för ”mitochondrial permeability transition” (en ökning av permeabiliteten genom mitokondriemembranet) i isolerade mitokondrier, antagligen sker även detta genom en reducering av mängden reaktiva syreföreningar (Kim m fl. 2007).

Den ketogena dietens effekt på cellernas energireserver

Bough med kollegor har undersökt hur hjärncellernas energireserver påverkas av en ketogen diet. I friska råttor jämfördes förändringar i hippocampus mellan en grupp på ketogen diet och en grupp på standarddiet och flera skillnader upptäcktes. De fann att en kaloribegränsad ketogen diet gav en uppreglering av metaboliska gener som kodar för oxidativ fosforylering (bildning av ATP i andningskedjan) och andra mitokondriella proteiner. De fann också en ökad nybildning av mitokondrier och förhöjda fosfokreatin:kreatinförhållanden vilket innebär förhöjda energireserver. Ökningen av mitokondrier innebär troligen en högre kapacitet för ATP-bildning. Till förändringarna hörde också förändrade glutamat- och glutaminnivåer vilket stämmer överens med de förskjutningar i glutamat- glutamin- GABAsystemet som beskrivits ovan. De skriver också att glutamat och glutamin, som bildas från citronsyracykeln utgör en viktig sekundär energikälla som tillsammans med fosfokreatin kan användas för att upprätthålla nödvändiga ATP-nivåer under metabolisk eller fysiologisk stress. Hos råttorna på ketogen diet kunde neurotransmittorer utsöndras 60% längre från synapser i förbindelsen mellan kortex och hippocampus (perforant path terminals) än hos kontrollgruppen. Detta tros bero på de förhöjda energireserverna. En viktig slutsats av studien är att den ketogena dieten drastiskt kan öka energireserverna hos neuronerna i hippocampus (Bough m fl. 2006).

Den ketogena dietens effekt på extracellulärt ATP och adenosin

Adenosin är en purin som inhiberar neuronal excitabilitet i flera hjärnregioner via adenosin 1-receptorer (A1-receptorer), vilka är G-proteinkopplade receptorer med adenosin som ligand (Gouder m fl. 2003). ATP är en nukleotid med adenosin som bas. ATP och adenosin utgör tillsammans en autokrin reglering av nervsignaleringen i en epileptiskt anfallsbenägen del av hippocampus. Då de extracellulära nivåerna av glukos sänks runt CA1-pyramidneuroner, en region i hippocampus, induceras ett utsläpp av ATP från cellerna genom en pannexin-1-hemikanal. Då ATP kommer utanför cellerna defosforyleras det till adenosin och adenosin A1-receptorer aktiveras. Detta leder i sin tur till en aktivering av ATP-känsliga kaliumjonkanaler och en hyperpolarisering av nervcellen sker. Hyperpolariseringen innebär att den elektriska aktiviteten hålls längre ifrån ett utlösande av ett epileptiskt anfall (Kawamura 2010). Det verkar finnas ett sådant förhållande mellan adenosinreceptorer A2 och dopaminreceptorer D2 i basala ganglierna att förhöjda nivåer av extracellulärt adenosin kan resultera i förändringar i dopaminsignaleringen. Att sänka dopaminsignaleringen kan innebära att både motor- och belöningssignaler i hjärnan minskar. Att sätta in antagonister till A2-receptorerna skulle kunna vara ett sätt att medicinera Parkinsons sjukdom. Det finns möjligheter att jobba vidare utifrån dessa kunskaper (Fuxe m fl. 2007).

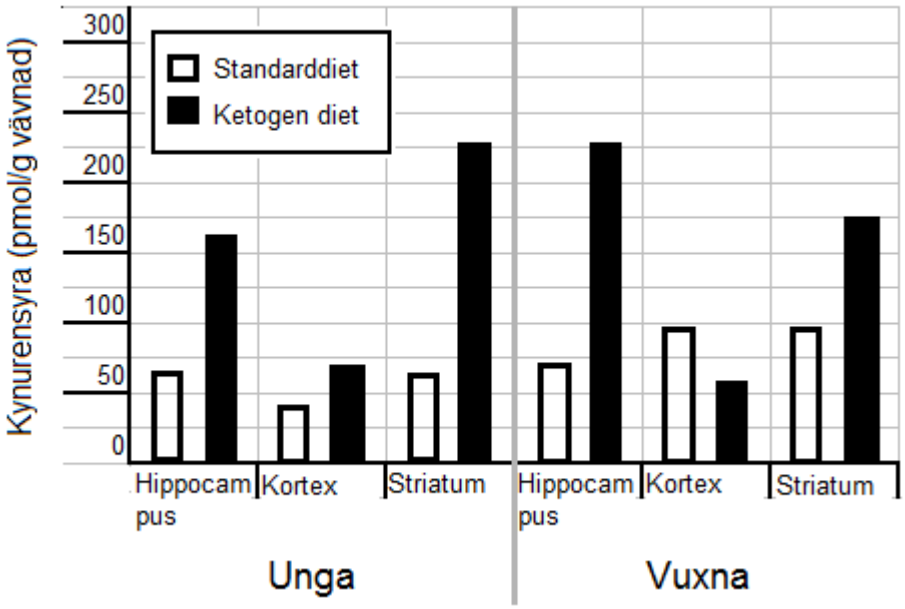
Ketonkroppars effekt på long-term-potentiation (LTP)

LTP står för long-term-potentiation och är en förstärkning av kopplingar mellan nervceller. Denna mekanism är viktig för att befästa nya minnen, speciellt i hippocampus (Lynch 2004). Den ketogena dieten har visat sig ha både positiva och negativa effekter på LTP beroende på hur studien utförs. Ketonkropparna acetoacetat och betahydroxybutyrat har visat sig ha positiva effekter på LTP-försvagningar orsakade av väteperoxid i CA1-neuroner i hippocampus i råttor. Möjligen beror det på att ketonkropparna inhiberar enzymet protein-seronin/treonin-fosfatas 2A, vilket är involverat i LTP-störning av oxidativ stress. De reaktiva syreföreningarna i cellerna sjönk med den ketogena dieten vilket visade sig bero på inhibering av protein-serotonin/treonin-fosfatas 2A. De reaktiva syreföreningarna kan skada cellernas nukleinsyror, proteiner och lipider (Maalouf m fl. 2008). Koranda med kollegor fann att en ketogen diet kan reducera LTP i friska råttor. Med hjälp elektroder som opererats in i gyrus dentatus i hippocampus kunde signaler genereras och sedan registreras. LTP mellan elektroderna kunde på så vis mätas och jämföras mellan råttor på ketogen diet med en kontrollgrupp. Båda grupperna klarade av att bilda LTP vilket visar på synaptisk plasticitet men råttorna på den ketogena dieten hade reducerad LTPbildning (Koranda m fl. 2011).

Den ketogena dietens effekt på mängden kynurensyra i hjärnan

Kynurensyra (KNYA) är en metabolit till tryptofan och den finns naturligt i hjärnan. Det finns forskning som visar på att KNYA har olika effekter på N-metyl-D-aspartat- (NMDA-) och α-amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propansyra- (AMPA-)receptorer, samt olika effekter på den excitatoriska/inhibitoriska aktiviteten, beroende på i vilka koncentrationer den finns. Dessa båda typer av receptorer har neurotransmittorer som ligander och kan föra en nervsignal vidare (Zadori m fl. 2009). KNYA har visat sig blockera exempelvis NMDA- och AMPA-receptorer i höga koncentrationer. Koncentrationen av KNYA har kopplats ihop med både neuropsykiatriska sjukdomar, epilepsi och neurodegenerativa sjukdomar (Zarnowski m fl. 2011) och dessa sjukdomar kan i sin tur påverkas av en ketogen diet (Gaisor m fl. 2006). Att dessa sjukdomar både kan kopplas till den ketogena dieten och KNYA kan bero på att den ketogena dieten höjer koncentrationerna av KNYA i flera hjärnstrukturer. Zarnowski m fl. mätte koncentrationerna av KNYA i striatum, kortex och hippocampus i råttor och jämförde

råttor på ketogen diet och standarddiet. Koncentrationerna av KNYA ökade i hippocampus och striatum med ketogen diet men inte i kortex (Figur 3). Detta kan vara ytterligare en bakomliggande mekanism för den ketogena dietens skyddande effekter både på epilepsi och neurodegenerativa sjukdomar (Zarnowski m fl. 2011). Det finns mediciner mot epilepsi som blockerar AMPA- och NMDA-receptorer (Dichter 1997). Detta stödjer teorin om att den koncentration av kynurensyra som uppnås med en ketogen diet verkligen har en skyddande effekt mot epilepsi. Författarna föreslår att den ojämna ökningen av KNYA i olika hjärnstrukturer kan bero på att olika hjärnstrukturer svarar olika på den ketogena dieten. De påpekar också att de nivåer av KNYA som uppnåddes inte borde kunna ge några beteendemässiga biverkningar (Zarnowski m fl. 2011).



Figur 3. Koncentrationen av kynurensyra ökade i hippocampus och striatum på råttor som åt en ketogen diet, jämfört med råttor på standarddiet, både för unga och vuxna individer. (Bild omritad efter Zarnowski m fl. 2011)

Elektrofysiologiska effekter av en ketogen dieten

I en studie från 2007 undersökte Cantello m fl. de elektrofysiologiska effekterna av en ketogen diet på hjärnbarken i friska, normalviktiga personer. Testgruppen bestod av 8 personer som fick äta en klassisk ketogen diet under två veckor. Effekterna i hjärnan studerades med hjälp av TMS (transcranial magnetic stimulation) och genom att mäta EEG-signaler (elektroencefalografisignaler). Efter två veckor erhölls resultat från TMS-analysen som visade signifikanta förändringar i primära motorkortex, där en ökning av kortikal inhibering kunde uppmätas. Forskarna hittade också en ökad beta-aktivitet med hjälp av EEG och där aktivitetscentrum fanns i sensoriska motorkortex. Då experimentet startade hade testpersonerna inga ketonkroppar i blodet medan de under den ketogena dieten hade höga ketonkroppsvärden. Cantello m fl. diskuterar att både ökningen av den kortikala inhiberingen och ökade beta-EEG-signaler kan bero på en ökning av GABA-produktion i hjärncellerna (Cantello m fl. 2007). I en tidigare studie på CA1-neuroner i hippocampus hittades inga skillnader i neurotransmission hos normala råttor mellan de som åt en vanlig diet och de som åt en ketogen diet. Däremot sänkte den ketogena dieten neurotransmissionen i hippocampus hos råttor med epilepsi jämfört med om de åt en standarddiet (Stafstrom m fl. 1999).

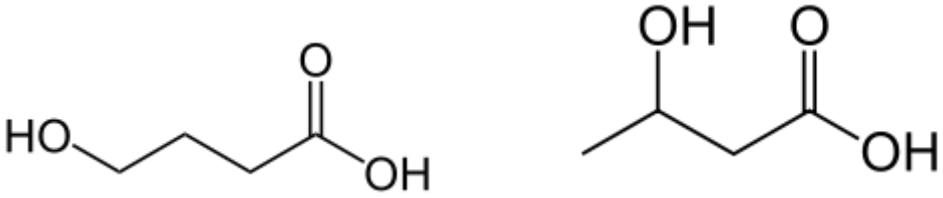
Resultatet måste inte nödvändigtvis motsäga Cantellos resultat eftersom aktiviteten inte mättes på samma ställe i hjärnan.

Psykologiska och kognitiva effekter av en ketogen dieten

Hur de ovan beskrivna förändringarna i hjärnan upplevs av en person i ketos är inte känt. Det har dock gjorts forskning på de psykiska och kognitiva upplevelserna hos personer som gått ner i vikt med en låg kolhydrat-diet och det är möjligt att vissa likheter finns. I en långtidsstudie visade det sig att personer som gick ner i vikt med en låg kolhydrat-diet (LC-diet) eller en låg fett-diet (LF-diet) mådde psykiskt bättre de första åtta veckorna oavsett vilken diet som följdes. De som åt LF-dieten fortsatte att må bättre under hela året som studien genomfördes medan de som åt LC-dieten gick tillbaka till sin ursprungliga sinnesstämning under resten av studien. Studien pågick i ett år. I diskussionen nämner forskarna att förändrade serotoninnivåer kan påverka sinnesstämningen. De båda testgrupperna hade liknande glukosnivåer i blodet, vilket visar på att glukoneogenesen i LC-gruppen var tillräcklig för att hålla kroppen ur ketos. Arbetsminnet verkade få bestående förbättringar med båda dieterna under året, men resultaten är för osäkra för att egentligen kunna säga så mycket om det. Testpersonerna i den här studien var inte i ketos och det går inte att säga om den ketogena dieten ger liknande effekter. Däremot kan denna studie ses som en idé om hur psyket kan påverkas av den ketogena dieten (Brinkworth m fl. 2009). Serotonin är en speciell neurotransmittor eftersom den bildade mängden beror på vad vi äter. Den bildas av tryptofan, en aminosyra, vars nivåer i hjärnan höjs vid ett högt proteinintag (Purves m fl. 2012). Låga serotoninnivåer är förknippade med exempelvis depression. Serotonin i sig kan inte passera över blod-hjärnbarriären men det kan dess förstadium tryptofan. Kolhydrater höjer insulinnivåerna i blodet, vilket i sin tur ökar tillgängligheten för tryptofan i centrala nervsystemet (Översiktsartikel av Shabbir m fl. 2012; Fernstrom och Wurtman 1971). I enighet med dessa mekanismer har den ketogena dieten visat sig sänka serotoninnivåerna i hjärnan (Dahlin m fl. 2012).

Koppling mellan beta-hydroxybutyrat och drogen GHB

Brown skriver i en artikel att det är vanligt att känna eufori av att vara i ketos. Han anger hypotesen att beta-hydroxybutyrat är så pass likt den kända drogen gamma-hydroxybutyrat (GHB) att de kan ge liknande effekter och att det är därför personer kan känna eufori av att fasta eller äta en ketogen diet (Brown 2007) (Figur 4). Jag har inte hittat någon studie som bekräftar eller motsäger denna hypotes.



Figur 4. Gamma-hydroxybutyrat och beta-hydroxybutyrat. Ämnena är isomerer och den enda skillnad som finns mellan dem är att OH-gruppen i gamma-hydroxybutyrat sitter på kol nummer 4 och i betahydroxybutyrat på kol nummer 3 (Bild från Wikipedia).

Diskussion

Genom att sammanställa forskning som gjorts på den ketogena dietens påverkan på hjärnan står det klart att det finns ett antal mekanismer som förändras. Jag har också kommit fram till

att den ketogena dieten har hämmande effekter på flera sjukdomar som kan uppstå i hjärnan, som epilepsi, Alzheimers sjukdom, ALS och hjärncancer. En viktig effekt av den ketogena dieten är att den ger mer GABA i förhållande till glutamat, vilket ger en ökad inhiberande aktivitet i hjärnan. Mängden serotonin i hjärnan påverkas också och minskar till följd av lägre nivåer av insulin i blodet. En positiv effekt är att mer antioxidanter bildas i hjärncellerna, vilket skyddar de biologiska molekylerna från reaktiva syreföreningar. Dieten ger också förhöjda nivåer av extracellulärt adenosin i hippocampus vilket ger en hyperpolariserande effekt på närliggande celler. Det uppstår dessutom olika effekter på LTP men det går inte att säkert säga vilka. Till följd av den ketogena dieten fås också ökade koncentrationer av kynurensyra i hippocampus och striatum. Även genuttryck förändras av den ketogena dieten vilket kan konstateras då innehållet av flera transportproteiner i blod-hjärnbarriären och cellmembranen förändras. En viktig slutsats är att flera av dessa olika effekter bidrar till en ökad inhibering i hjärnan, vilket innebär färre aktionspotentialer. Ytterligare en effekt som återkommer i forskningen är att den ketogena dieten ökar överlevnaden hos hjärnceller.

Förändrade glutamat-GABA-förhållanden där mer GABA och mindre glutamat bildas, förhöjda nivåer av extracellulärt adenosin samt de elektrofysiologiska effekter som uppmätts ger alla en sänkt aktivitet i exempelvis kortex och hippocampus (Yudkoff m fl. 2008; Kawamura m fl. 2010; Cantello m fl. 2007). Den sänkta aktiviteten anges ofta som förklaring till den skyddande effekten mot epilepsi (Yudkoff m fl. 2008). Hur denna sänkta aktivitet i hjärnan påverkar en persons kognitiva och psykiska tillstånd har inte kommit mig till känna. Det kan dock vara intressant att undersöka i framtiden. Stafstrom m fl. fann i en studie att en ketogen diet endast sänker aktiviteten i hippocampus CA1-neuroner hos råttor med epilepsi, men inte hos friska råttor (Stafstrom m fl. 1999). Det motsäger forskning som visar på förhöjd mängd GABA i förhållande till glutamat samt höjda nivåer av extracellulärt adenosin som också minskar chansen för att en aktionspotential ska inträffa i hippocampus (Yudkoff m fl. 2008; Kawamura 2010). Däremot behöver studien inte motsäga Cantellos studie eftersom de inte undersökte samma områden i hjärnan. Det finns exempel där den ketogena dietens effekter är olika i olika delar av hjärnan. Nivåerna av kynurensyra där en ökning sker i hippocampus och striatum men inte i kortex är ett sådant exempel (Zarnowski m fl. 2011).

Den ketogena dieten minskar bildandet av serotonin i hjärnan (Dahlin m fl. 2012) till följd av frånvaro av kolhydrattillförsel (Fernstrom och Wurtman 1971). Brinkworths studie på de psykiska och kognitiva effekterna av kolhydratsfattiga dieter var inte gjord på den ketogena dieten och personerna i studien var inte heller i ketos. Dessutom var studien gjord på överviktiga personer som ville gå ner i vikt. Trots detta kan resultaten möjligen ge en fingervisning om hur vi påverkas psykiskt av en diet där tillgängligheten på glukos är kraftigt reducerad. Studien visade att det psykiska välmåendet kan försämras hos en person som äter en kolhydratsfattig diet jämfört med en person som äter en fettsnål diet med kolhydrater i viktminskningssyfte (Brinkworth m fl. 2009). Troligen kan en minskad serotoninbildning vara orsaken till den lägre sinnesstämningen hos testpersonerna vilket också är en effekt av den ketogena dieten (Dahlin m fl. 2012). Detta samband, tillsammans med det faktum att det är den enda studie jag hittade rörande de psykiska och kognitiva effekterna är anledningen till att studien inrymdes i denna artikel.

En ytterligare intressant omständighet är att kynurensyra är en nedbrytningsprodukt till tryptofan, vilket, i sin tur är förstadiet till serotonin. Serotonin bildas i hjänan från det tryptofan som intas via kosten (Purves m fl. 2012). Till följd av en ketogen diet ökar bevisligen mängden kynurensyra medan mängden serotonin sjunker. Jag anser att det skulle kunna vara möjligt att någon mekanism som gör att tryptofan ombildas till kynurensyra skulle

kunna bidra till att nivåerna av serotonin sjunker. Istället för att det tryptofan som finns tillgänligt i hjärnan konverteras till serotonin så skulle alltså en förskjutning mot mer kynurensyra kunna ske i stället. Jag har inte sett någon kommentar eller forskning om detta möjliga samband och kan därför bara spekulera i om det kan finnas någon sanning i det.

Ett visst skydd mot reaktiva syreföreingar erhålls genom att äta en ketogen diet (Jarrett m fl. 2008; Ziegler m fl. 2003; Kim m fl. 2007), vilket skulle kunna vara en förklaring till att dieten verkar sakta ner tillväxten av tumörer i hjärnan. Den effekt den ketogena dieten har på kynurensyra i hippocampus och striatum verkar kunna vara en orsak till dietens skyddande effekter mot vissa neurodegenerativa sjukdomar (Zarnowski m fl. 2011). Att just koncentrationerna av kynurensyra förhöjs vid en ketogen diet verkar också vara av vikt att undersöka närmare då det kan ha kopplingar till vissa neurologiska sjukdomar.

Den ketogena dietens effekter på LTP (mekanismen där synapser förstärks för att minnen ska kunna befästas) har visat sig vara både positiva och negativa beroende på hur undersökningen genomförs. Dieten har visat sig skydda mot LTP-försvagningar orsakade av väteperoxid i råttors hippocampus (Maalouf m fl. 2008). Samtidigt finns en studie som visar att den ketogena dieten reducerar LTP i gyrus dentatus i friska råttor (Koranda m fl. 2011). Det är viktigt att belysa att väteperoxid är en starkt oxiderande förening vilket den ketogena dieten skyddar cellerna mot (Kim m fl. 2007). Detta kan vara en anledning till att den ketogena dieten ger skydd mot LTP-försvagningar orsakade av väteperoxid. I min undersökning av ämnet har jag aldrig sett något som pekar på att mängden väteperoxid i hippocampus skulle öka i friska personer eller till följd av några av de sjukdomar som den ketogena dieten skulle kunna användas för att lindra. Jag tolkar detta med att studien på friska råttor bäst motsvarar det resultat som överensstämmer med hur den ketogena dieten påverkar LTP i friska personer eller personer med epilepsi, Alzheimers, ALS eller hjärncancer. Det går dock inte att vara säker på om LTP förbättras eller försämras av en ketogen diet. Kanske vore det bra med ytterligare forskning på området, främst på barn som behandlar sin epilepsi med ketogen diet, eftersom LTP är en nödvändig process i inlärning och minne. Här ser jag en möjlig koppling mellan de ökade nivåerna av kynurensyra och försvagning av LTP. Vid höga koncentrationer inhiberar kynurensyra AMPA- och NMDA-receptorer (Zarnowski m fl. 2011) och dessa receptorers funktion är avgörande för att LTP ska kunna uppkomma. Om dessa blir blockerade av kynurensyran skulle en ökning av just detta ämne kunna vara en orsak till försvagningen av LTP i för övrigt friska råttor.

I forskningen på den ketogena dietens hämmande effekter på cancer i hjärnan har det uppkommit delvis motstridiga resultat. Alla studier som jag har sett visar att en kaloribegränsad ketogen diet har en bromsande effekt på cancertillväxt men om denna effekt beror på den förändrade metabolismen (ketos) eller på kaloribegränsningen finns det olika åsikter om. I Zhous studie framkom det att den skyddande effekten antagligen beror på cancercellernas oförmåga att metabolisera ketonkroppar och att glukosbristen därför är den betydande faktorn. Om en kaloribegränsad diet innebär en viss glukosbrist skulle detta kunna vara förklaringen till att även en sådan kost skulle kunna ha hämmande effekt på cancertillväxt. Slutsatsen måste bli att en kaloribegränsad, eller åtminstone kraftigt kolhydratsbegränsad ketogen diet ger den bästa cancerhämmande effekten.

Det finns artiklar som visar på både positiva och negativa effekter av den ketogena dieten, även fast de positiva verkar vara i majoritet. Effekter som kan ses som övervägande positiva borde vara ökad mängd antioxidanter i nervcellerna samt skyddet mot cancer i hjärnan. En effekt som är svår att avgöra om den är positiv eller negativ är den ökade inhiberingen och

sänkta aktiviteten i flera delar av hjärnan. En person med epilepsi kan bli hjälpt av den minskade aktiviteten men för en frisk person är det oklart vad det får för konsekvenser. En effekt som är övervägande negativ är att det finns en möjlighet att LTP försämras. Det skulle i så fall kunna ha negativa konsekvenser på minne och inlärning. Ytterligare negativa effekter av den ketogena dieten på människokroppen finns dokumenterade och det rör sig om höga kolesterolvärden, onormala fettvärden i blodet, vitamin- och mineralbrist och mag- och tarmproblem (Kossoff och Wang 2013; Sinha och Kossoff 2005). Höga kolesterolvärden borde kunna ge negativa effekter även på blodkärlen i hjärnan.

Mycket av forskningen om hur den ketogena dieten påverkar hjärnan är gjord på djurmodeller, främst gnagare. Hur väl dessa resultat stämmer överens med hur människohjärnan blir påverkad av dieten är omöjligt att säga. De mest studerade områdena tycks vara hippocampus och kortex, vilket skulle kunna bero på att de ofta är inblandade i epilepsi. Alternativt har forskningen inte kommit längre än till de områdena och det finns mer att upptäcka i andra delar av hjärnan. Ytterligare ett problem med studierna är att de sällan är gjorda på friska, normalviktiga individer, vare sig det rör sig om möss eller människor och det skulle kunna påverka resultaten. En mycket stor del av forskningen på den ketogena dietens påverkan på hjärnan har gjorts på individer med epilepsi och det har visat sig att effekten av den ketogena dieten kan skilja sig mellan en frisk person och en person med epilepsi. Ett exempel på det är Stafstroms studie där råttor med epilepsi fick en sänkning av neurotransmissionen när de åt en ketogen diet men den effekten uppnåddes inte hos friska individer (Stafstrom m fl. 1999).

På grund av begränsningarna i den forskning som har gjorts på ämnet blir det svårt att dra några generella slutsatser om hur den ketogena dieten påverkar hjärnan. Däremot finns det många effekter av den som kan vara intressanta att forska vidare på och möjligen kan många personer med neurologiska sjukdomar ha nytta av den. För friska, unga personer verkar dieten inte ha några större fördelar, däremot skulle det möjligen kunna vara ett alternativ att äta dieten tillfälligt för personer som vill låta sina nervceller få vila och återhämta sig. Då är det kanske möjligt att få de positiva effekterna av dieten som skydd mot reaktiva syreföreningar, amyloid plack och tumörer, ökad överlevnad hos cellerna, ökade energireserver och så vidare. Speciellt äldre personer borde kunna ha nytta av detta. Det finns idag personer som fastar i perioder för att få vissa av dessa effekter och för dem skulle en ketogen diet kunna vara ett alternativ. Som viktminskningsdiet under en längre period skulle jag avråda från den på grund bristande kunskaper om dietens långtidseffekter på hjärnan.

Tack

Tack till handledarna Henrik Viberg och Anna Rosling för engagerad handledning och många goda råd. Tack Aleksander Milenkovic och Daniel Goedkoop för era värdefulla synpunkter och tips. Tack till min sambo Gustav för att ha lyssnat på mina tankar och resonemang mycket tålmodigt.

Referenser

Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. 1996. Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. Epilepsia. 37:258-261

Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. 2006. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. Journal of neurochemistry. 98:641-653

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD och Dingledine RJ. 2006. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Annals of Neurology. 60:223-235

Brinkworth GD, Buckley JD, Moakes M, Clifron PM, Wilson CJ. 2009. Long-term effects of a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function. Archives of internal medicine. 169:1873-1880

Brown AJ. 2007. Low-carb diets, fasting and euphoria: Is there a link between ketosis and γ-hydroxybutyrate (GHB)? Medical Hypotheses. 68:268-271

Cantello R, Varrasi C, Tarletti R, Cecchin M, D'Andrea F, Veggiotti P, Bellomo G och Monaco F. 2007. Ketogenic Diet: Electrophysiological Effects on the Normal Human Cortex. Epilepsia. 48:1756-1763

Dahlin M, Månsson J-E, Åmark P. 2012. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. Epilepsy research. 99:132-138

Dichter MA. 1997. Basic mechanisms for epilepsy: Targets for therapeutic intervention. Epilepsia. 38:2-6

Erecinska M, Nelson D, Daikhin Y, Yudkoff M. 1996. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: Fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. Journal of neurochemistry. 67:2325-2334

Fernstrom JD, Wurtman RJ. 1971. Brain serotonin content: Increase following ingestion of carbohydrate diet. Science. 174:1023-1025

Fuxe K, Ferré S, Genedani S, Franco R, Agnati LF. 2007. Adenosine receptor-dopamine interactions in the basal ganliga and their relevance for brain function. Physiology and behavior. 92:210-217

Gaisor M, Rogawski MA, Hartman AL. 2006. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Behavioural Pharmacology. 17:431-439

Gouder N, Fritschy J-M, Boison D. 2003. Seizure Suppression by Adenosine A_1 Receptor Activation in a Mouse Model of Pharmacoresistant Epilepsy. Epilepsia. 44:877-885

Henderson ST. 2008. Ketone Bodies as a Therapeutic for Alzheimer's Disease. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 5:470-480

Huttenlocher PR. 1976. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. 10:536-540

Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. 2008. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. Journal of Neurochemistry. 106:1044-1051

Juge N,Gray JA,Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C, Uneyama H, Edwards RH, Nicoll RA, Moriyama Y. 2010. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. Neuron. 68:99-112

Kawamura M, Ruskin DN, Masino SA. 2010. Metabolic Autocrine Regulation of Neurons Involves Cooperation among Pannexin Hemichannels, Adenosine Receptors, and K_{ATP} Channels. 30:3886-3895

Kim DY, Davis LM, Sullivan PG, Maalouf M, Simeone, T, van Brederode J, Rho, JM. 2007. Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. Journal of neurochemistry. 101:1316-1326

Koranda JL, Ruskin DN, Masino SA, Blaise JH. 2011. A ketogenic diet reduces long-term potentiation in te dentate gyrus of freely behaving rats. Journal of neurophysiology. 106:662-666

Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. 2003. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. Neurology. 61:1789-1791

Kossoff EH, Wang H-S. 2013. Dietary therapies for epilepsy. Biomedical Journal. 36:2-8

LaManna JC, Salem N, Puchowicz M, Erokwu B, Koppaka S, Flask C, Lee Z. 2009. Ketones suppress brain glukose consumption. Avd. Exp. Med. Biol. 645:301-306
Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, Enerson BE, Drewes RL. 2001. Diet- induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. Neurochemistry International. 38:519-527
Livsmedelsverket. 2012. Rekomendationer om intaget av fett, kolhydrater och protein. WWW-dokument 2012-10-12: http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Svenska-narings-rekommendationer/Rekommendationer-om-intaget-av-fett-kolhydrater-och-protein. Hämtad 2013-05-06.
Lorenzo MR, Pappolla MA, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, Sambamurti K, Duff K. 2000. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer´s amyloid pathology in a transgenic mouse model. Neurobiology of disease. 7:690-691
Lynch MA. 2004. Long-term potentiation and memory. Physiological reviews. 84:87-136
Maalouf M, Rho JM. 2008. Oxidative impairment of hippocampal long-term potentiation involves action of protein phosphatase 2A and is prevented by ketone bodies. Journal of neuroscience research. 86:3322-3330
Morris AAM. 2005. Cerebral ketone body metabolism. Journal of inherited metabolic disease. 28:109-121
Nelson DL, Cox MM. 2008. Fatty acid catabolism. Lehninger Principles of Biochemistry. ss. 666-667. 5:e uppl. W.H.Freeman & Co Ltd, New York.
Pellerin L, Pellegri G, Martin J-L, Magistretti PJ. 1998. Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: Support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs. adult brain. Proceedings of the national academy of science. 95:3990-3995
Puchowicz MA, Xu K, Sun X, Ivy A, Emancipator D, och LaManna JC. 2007. Diet-induced ketosis increases capillary density without altered blood flow in rat brain. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. 292:1607–1615
Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, White LE. 2012. Neuroscience. ss 10, 130-131. 5:e upplagan. Sinauer associates inc, U.S.
Rowland LP, Shneider NA. 2001. Amyotrophic Lateral Sclerosis. New England journal of medicine. 344:1688-1700
Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbade MM, McGowan R, Mukherjee P. 2003. Brittish journal of cancer. 89:1375-1382
Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E, Sandhu S, Nel W, Rais A, Sandhu R, Ngu N, Sharma S. 1012. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. Neurochemistry international. 62:324-329
Sinha SR, Kossoff EH. 2005. The ketogenic diet. The neurologist. 11:161-170
Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. 2010. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. Nutrition and metabolism. 7:
Stafstroma CE, Wanga C, Jensen FE. 1999. Electrophysiological observations in hippocampal slices from rats treated with the ketogenic diet. Developmental neuroscience. 21:393-399
Szot P, Weinshenker D, Rho JM, Storey TW, Schartzkroin PA. 2001. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. Developmental Brain Research. 129:211-214
Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. 2005. A ketogenic diet reduceces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer´s disease. Nutrition and metabolism. 2

Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trevathan E, Wheless JW. 1998. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Archives of neurology. 55:1433-1437

Waniewski RA, Martin DL. 2998. Preferential utilization of acetate by astrocytes in attribute to transport. The journal of neuroscience. 18:5225-5233

Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, och Nissim I. 2008. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. Epilepsia, 49:73–75

Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Lazarow A, Luhovyy B, Wehrli S, Nissim I. 2005. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. Neurochemistry international. 47:119-128

Zadori D, Klivényi P, Vámos E, Fülöp F, Toldi J, Vécsei L. 2009. Kynurenines in chronic neurodegenerative disorders: future therapeutic strategies. Journal of neural transmission. 116:1403-1409

Zarnowski T, Choragiewicz T, Tulidowicz-Bielak M, Thaler S, Rejdak R, Zarnowska I, Turski WA, Gaisor M. 2011. Ketogenic diet increases concentrations of kynurenic acid in discrete brain structures of young and adult rats. Journal of Neural Transmission. 19:679-684

Zhao Z, Lange DJ, Voustianiouk A, MacGrogan D, Ho L, Suh J, Humala N, Thiyagarajan M, Wang och Pasinetti GM. 2006. A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amylotrophic lateral sclerosis. BMC Neuroscience 7:29

Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. 2007. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. Nutrition and metabolism. 4:5

Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, Siqueira IR, Araújo E, Torres ILS, Gottfried C, Netto CA, Goncalves CA. 2003. Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. Neurochemical Research 28:1793-1797