



# Ketogen kost kan hjälpa vid svår epilepsi hos barn



I de fall av epilepsi hos barn där varken antiepileptika eller kirurgi hjälper bör man överväga ketogen diet, en kolhydratfattig och fettrik kost med noggrann kontroll av kaloriintaget. Ketogen diet har använts sedan 1920, men har fått förnyat intresse sedan 1990-talet. I Sverige ges denna behandling till barn i Göteborg, Lund, Umeå och Stockholm. Här ger överläkare **Maria Dahlin**, Astrid Lindgrens Barnklinik, en översikt över användningen av ketogen diet i dag.

**I Sverige finns cirka** 10 000 barn och ungdomar med aktiv epilepsi. Ungefär 70 procent av dessa blir anfallsfria efter att ha prövat 1–2 antiepileptika. Hos 20–30 procent av barnen uppnås inte anfallskontroll efter att ha prövat 2–3 epilepsiläkemedel i adekvata doser och dessa betraktas enligt gängse definition som farmakaresistent epilepsi.

I fall där rimlig mängd antiepileptika har prövats och epilepsikirurgi inte är möjlig bör man överväga behandling med så kallad ketogen diet. Det är en etablerad behandling vid farmakaresistent epilepsi som har använts sedan 1920-talet men fått ökat intresse sedan 1990-talet<sup>1</sup>. Behandlingscenter finns nu

i minst 34 länder. I Sverige ges behandling med ketogen diet för barn i Göteborg, Lund, Umeå och Stockholm.

En ketogen diet innebär en för varje barn individuellt kalkylerad kost både vad gäller antal kalorier och förhållandet mellan fett i relation till protein och kolhydrater. Grundprincipen är ett högt intag av fett, mycket lågt intag av kolhydrater och tillräckligt intag av protein. Kostupplägg beräknas av en dietist. Protokoll för start och upplägg av ketogen kost har varierat mellan olika center.

I ett försök att ge behandlingsrekommendationer har en internationell expertgrupp sammanställt vetenskaplig evidens och klinisk erfarenhet som ut-

mynnat i ett omfattande konsensusdokument om ketogen diet<sup>2</sup>.

Bakgrunden till intresset kring en fettrik kost vid epilepsi är att det sedan länge varit känt att fasta kan minska mängden epileptiska anfall. Fasta leder till förbrukning av kolhydratdepåer och nedbrytning av fettreserver till fria fettsyror och ketonkroppar som används i cellens mitokondrier för energiproduktion (ATP).

Tanken är att en fettrik diet med få kolhydrater skulle kunna imitera den metabola situationen i kroppen vid fasta. Vid detta metabola skifte sker omfattande biokemiska, metabola, hormonella och fysiologiska förändringar och hy-

potesen är att dessa kan bidra till minskad neuronal retbarhet och därmed bättre anfallskontroll.

#### OLIKA VERKNINGSMEKANISMER

Det är i dag oklart vilken eller vilka av den ketogena dietens möjliga verkningsmekanismer som är av betydelse för klinisk anfallskontroll. Kanske kan olika mekanismer ge effekt vid olika epilepsiformer.

Många hypoteser har lagts fram. En intressant forskningslinje som direkt kopplar metabol förändring till cellens excitabilitet rör påverkan på jonkanaler bland annat ATP-känsliga kaliumkanaler,  $K_{ATP}$ -kanaler. De är viktiga för hyperpolarisering av neuroner det vill säga de gör nervcellerna mindre retbara. Studier visar att ketogen diet ökar mängden adenosin, en hämmande neurotransmittor, som när den binds till sin receptor öppnar  $K_{ATP}$ -kanaler<sup>3</sup>. Det har också visats att långkedjiga fettsyror stimulerar/öppnar dessa  $K_{ATP}$ -kanaler<sup>4</sup>.

Långkedjiga fettsyror påverkar även spänningkänsliga natrium- och kaliumkanaler i nervceller med en hyperpolarisering som följd. I flera djurmodeller av inducerade anfall gav långkedjiga fleromättade fettsyror sänkt anfallströskel.

Även spänningsberoende kaliumkanaler, som också ger minskad retbarhet av neuron, kan påverkas av ketogen diet<sup>5</sup>.

Påverkan av ketogen diet på mitokondriefunktion visar en intressant koppling mellan cellenergi och neuronal excitabilitet. Flera studier talar för att ketogen diet via ketonkroppar och fettsyror förbättrar redoxläget i mitokondrien genom att uppreglera så kallade uncoupling-proteiner vilket kan ha en neuroprotektiv effekt<sup>6</sup>.

Betydelsen av ökad mängd ketonkroppar per se för anfallskontroll är oklar men något tydligt dos-respons samband finns inte. En annan väg för neuronal reglering är påverkan på neurotransmittorer. Djur och humanstudier talar för att ketogen diet inducerar förändringar av transmittornivåer med bland annat ökning av den hämmande transmittorn GABA (gammaaminosyra)<sup>7</sup>.

En annan spännande hypotes till antikonvulsiv och antiepileptogen effekt av ketogen diet är påverkan på en signaleringsväg i cellen, mTOR pathway, som

tros ha betydelse vid epileptogenes och som anses bidra till patologisk cellutveckling vid tuberös skleros. I en djurmodell av inducerad epilepsi hämmade ketogen diet mTOR pathway, vilket anses ske via aktivering av proteinet AMP-kinas<sup>8</sup>.

Hormonella förändringar med sänkta nivåer av insulin och ökade av leptin ses vid ketogen diet. Leptin har visat antikonvulsiv effekt i djurmodeller av fokal och generaliserad epilepsi.

Förändringar av pH i blod eller intracellulärt i hjärnan har inte kunnat knytas till effekt.

#### ANVÄNDNING OCH BEHANDLING

Indikationer för ketogen diet är enzymdefekterna GLUT 1 (glucose transporter deficiency syndrome type I) och PDHD (pyruvatdehydrogenasbrist). Här medför en transportdefekt respektive enzymnedbrytningsdefekt att glukos inte fungerar bra som substrat för ATP-produktion. Vid ketogen diet produceras ketoner som inte påverkas och ger alternativt substrat för energiproduktion.

Vid epilepsi är indikationen för ketogen diet farmakaresistent epilepsi. Det råder konsensus kring att man bör ha övervägt epilepsikirurgisk behandling före dietbehandling och prövat minst tre antiepileptika innan. Det faktum att kostbehandlingen kräver en stor motivation och arbetsinsats av föräldrar gör att det enligt vår erfarenhet är viktigt att ha prövat rimliga antiepileptika innan.

Kontraindikationer för ketogen diet är vissa metabola sjukdomar, exempelvis betaoxidationsdefekter, pyruvatkarboxylasbrist, karnitinbrist och porfyri. Kräkningar, uppfödningssvårigheter och en komplicerad social situation är relativa kontraindikationer.

Dubbelblinda placebokontrollerade randomiserade studier av ketogen diet har inte gjorts på grund av praktiska svårigheter.

En randomiserad prospektiv öppen studie har utförts i England på barn 2–16 år med svår epilepsi med randomisering till ketogen diet eller kontroll (ingen behandling). Man hade ett ”intention to treat”-upplägg med utvärdering av effekt efter tre månader<sup>9</sup>. 145 barn randomiserades varav 42 inte fullföljde behandlingen.

Responders (de som svarade på behandlingen) definierades som de med mer än 50 procent anfallsreduktion. I gruppen med ketogen diet svarade 38 procent jämfört med 6 procent i kontrollgruppen, vilket var en signifikant skillnad. Mer än 90 procent anfallsreduktion uppnåddes hos 7 procent i gruppen med ketogen diet och 0 procent i kontrollgruppen.

Den största studien är från Johns Hopkins University Hospital i USA, en öppen prospektiv studie av 150 barn 1–16 år med i medeltal 410 epileptiska anfall per månad och 6,2 prövade antiepileptika<sup>10</sup>. Efter ett år var sju procent anfallsfria och 50 procent hade svarat (mer än 50 procent anfallsreduktion). Yngre ålder (yngre än 8 år) hade något bättre effekt. Myoklona och atoniska anfall hade bättre resultat men detta uppnådde inte signifikans.

Ytterligare tre prospektiva studier med 35–59 barn visade likartade resultat. Sammanställning av de snart 100 barn som startat ketogen diet på vår enhet visar resultat mycket lika de från Johns Hopkins, det vill säga hälften får en betydelsefull förbättring.

Mindre fallserier har beskrivit effekt vid Dravets syndrom, myoklon-astatisk epilepsi, Wests syndrom och tuberös skleros. Sammanfattningsvis kan ketogen diet ge anfallsförbättring vid alla anfallstyper men sannolikt bättre vid generaliserad epilepsi.

Flera studier av en ketogen diets påverkan på EEG har gjorts. I studier från Lund med 24-timmars-EEG före och under behandling sågs signifikant minskning av interiktal epileptiform aktivitet under sömn och denna hade en positiv korrelation till anfallsfrekvens<sup>11</sup>.

Förbättrad sömnkvalitet har kunnat visas. I studier från Karolinska universitetssjukhuset med 24-timmars-EEG före och under behandling sågs förbättrad bakgrundsaktivitet och/eller minskad mängd epileptiform aktivitet hos 15 av 23 undersökta barn.

Det finns inga större systematiska studier av kognitiva effekter av ketogen diet. En mindre studie visade ökad uppmärksamhet. Föräldrar rapporterar ofta en ökad vakenhetsgrad liksom förbättrad social kontakt, koncentration och motorik.

Kunskap om effekt av ketogen diet hos vuxna är mycket bristfällig. Det



Frukost och middag

finns bara ett par mindre pilotstudier som talar för att förbättrad anfallskontroll kan uppnås även i denna grupp.

## BIVERKNINGAR OCH KOSTUPPLÄGG

Vid behandlingsstart ses vanligen en mild metabol acidosis med diskreta övergående symtom. Ibland ses en kraftig metabol acidosis med illamående, kräkningar och påtaglig trötthet som klingar av på några dygn. Ringeracetatinfusion kan behövas.

På sikt är den vanligaste biverkan förstoppning. Minskad volym och minskad mängd fibrer i maten kan bidra. Barnen kan behöva laxantia. Njursten har rapporterats hos 5–8 procent. I vår kohort har vi inte sett några fall med njursten, sannolikt beroende på att citrat, som i studier visat sig reducera njurstensfrekvensen, ingår i vår mineralsubstitution (kaliumcitrat).

Tillväxthämning är vanligt, med en minskad längdtillväxthastighet under behandlingens gång. Ofta ses en återhämtning efter avslutad behandling men det finns inga långtidsstudier avseende slutlängd.

Blodfetter strax under övre referensnivån är vanligt medan rejält förhöjda blodfetter ses hos en mindre andel. Detta kan oftast normaliseras med sänkt andel fett (sänkt ratio) och förändrad fettkomposition med utbyte av animaliskt fett till vegetabiliska fleromättade fettsyror.

Vitamin och mineraltillskott är viktigt för att undvika bristtillstånd. Långtidseffekter på hjärt-kärlsystemet är inte systematiskt undersökta.

Långtidskomplikationer om man behandlas med ketogen diet under mer än två års tid har inte systematiskt undersökts. Rapporter finns om ökad risk för frakturer, njursten och sämre längdtillväxt men inte dyslipidemi.

För att kostbehandlingen ska fungera krävs ett teamarbete där barndietist, sjuksköterska och barnneurolog ingår. Att dietisten har tillräckligt med tid avsatt och är väl insatt i ketogen diet är avgörande.

Före inläggning gör föräldrarna kostregistrering hemma under tre dagar. Dietisten beräknar barnets kalori-behov/dygn utifrån denna registrering,

barnets aktivitetsgrad, ålder och idealvikt. Kalorierna fördelas utifrån en bestämd ratio av fett/protein och kolhydrat, det vill säga mängden fett jämfört med protein och kolhydrat tillsammans. Ofta startar man kosten med ratioförhållandet 2:1 och höjer vid behov successivt utifrån anfallskontroll i steg om 0,5 till maximal ratio 4:1.

Man ger minst ett gram protein per kilogram kroppsvikt och dygn. Fett ges i så hög grad som möjligt som fleromättade långkedjiga fettsyror. Vi ger alltid tillägg av fiskolja (omega 3-fettsyror). Kalorierna fördelas oftast på fyra mål per dygn. Dietisten använder ett data-program för att beräkna måltidsmenyer och utgår från barnets kostpreferenser. Föräldrarna får ett flertal menyer att välja emellan. Supplementering sker med vitaminer, mineraler, selen och karnitin.

Kostbehandlingen startas ineliggande på sjukhus under 4–5 dagar för att kunna behandla komplikationer och lära upp föräldrar. Tidigare startade man ketogen diet med fasta, men studier talar inte för att detta ger bättre effekt. Därför startar de flesta center numera direkt med fulla ketogena måltider.

Man följer blodgaser och blodketoner, observerar hur barnet tolererar maten, ändrar vid behov menyer. Föräldrar och eventuellt andra vårdare utbildas i hur man väger mat ingredienser, tillagar maten och hur man hanterar kosten i vardagen, så kallad "ketoskola". Om barnet uppföds enteralt via gastrostomi finns färdig ketogen sondnäring att ges (Ketocal).

## TÄT KONTAKT BEHÖVS

Efter hemgången behöver dietist och sköterska ha tät telefonkontakt med föräldrar för att finjustera kosten. Viktökning/minskning leder till justering av kaloriantalet. Blodketonmängden kan justeras via ändring av förhållandet. Regelbunden längdkontroll, blodprovtagning av bland annat albumin, protein, kolesterol, triglycerider, Ca, Mg och Fe görs. Regelbundna återbesök sker till ketoteamet.

75 procent av de som får effekt visar förbättring inom tre veckor. Om behandlingen inte givit effekt på anfallskontroll inom tre månader avslutas den. Om god effekt uppnås pågår behand-

lingen under två års tid, därefter successiv uttrappning under 3–12 månader. Uppföljning av de som blivit anfallsfria visar att 80 procent bibehåller denna efter utsättning. Vid GLUT1 och PDHD är kostbehandlingen längre eller livslång.

I stort sett alla barn står på antiepileptika vid dietstart. Studier visar att ketogen diet i sig inte ändrar plasmanivåer av antiepileptika. Inte heller har några farmakodynamiska interaktioner kunnat visas. Om god anfallskontroll uppnås prövas vanligen att successivt trappa ut antiepileptika med ett läkemedel i taget.

Före start är det nödvändigt att hela teamet träffar föräldrar och barn gemensamt. Detta för att identifiera epilepsityp, utesluta metabola sjukdomar som är kontraindicerade och att utesluta komplicerande faktorer (till exempel tidigare njursten, fettdyslipidemi, lever sjukdom, födoämnesintoleranser). Det är viktigt att föräldrarna förstår noggrannheten i kostupplägget, att de är motiverade att genomföra behandlingen, att de har en psykosocial situation där en krävande arbetsinsats orkas med och att förväntningarna är realistiska.

Farmakoresistent epilepsi samvarierar i hög grad med andra neurologiska funktionshinder såsom cerebral pares, mental retardation och autism. Över 95 procent av vår behandlingskohort hade en eller flera av dessa funktionshinder varav många var svårt multihandikappade. Ibland kan dessa utgöra svårigheter att genomföra ketogen diet. Vid exempelvis autism ses ofta oflexibla matpreferenser.

#### ANDRA DIETBEHANDLINGAR

Förutom ovan beskriven klassisk ketogen diet har två alternativa kostbehandlingar utvecklats för epilepsi hos barn, så kallad modifierad Atkinsdiet<sup>12</sup> och Low glycemic index treatment (LGIT)<sup>13</sup>.

Dessa behandlingar startas ofta i hemmet utan sjukhusinläggning, kräver inte vägning av mat ingredienser och ger större frihet för föräldrar att planera måltider. De förefaller tolereras bättre och ha färre biverkningar. Dessa båda dieter kan vara av värde för barn, ungdomar och vuxna som inte vill pröva en så restriktiv kost som ketogen diet. Om god anfallskontroll erhållits med keto-

gen diet men den upplevs för restriktiv kan man gå över till någon av dessa.

Vid modifierad Atkinsdiet är kolhydratintaget begränsat i antal gram per dygn, ofta cirka 10–15 gram, men fri mängd protein och fett. Man brukar då uppnå 1–2:1 i ketogen ratio. Den har i flera mindre, öppna, både retrospektiva och prospektiva studier på barn visat att anfalleffekt ofta är likartad men i vissa något sämre än den vid ketogen diet. Det finns dock inga studier som jämför anfallskontroll vid ketogen diet och modifierad Atkinsdiet. Några mindre studier på vuxna uppvisar färre svar än hos barn. Ytterligare studier behövs.

LGIT utvecklades då man såg att klassisk ketogen diet gav låga men stabila blodsockervärden och hypotesen var att detta kunde vara del i verkningsmekanismen. Vid LGIT håller man totalt kolhydratintag per dygn på 40–60 gram, men begränsar kolhydraterna till de med lågt glykemiskt index (lägre än 50) medan fett och protein intas i obegränsad mängd.

LGIT har i några mindre, öppna studier visat att anfalleffekt kan vara likartad den vid ketogen diet.



**MARIA DAHLIN**  
överläkare, neuropediatrika programmet,  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm  
maria.dahlin@karolinska.se

#### REFERENSER

1. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):535-43.
2. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist ACG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Jehle RS, Klepper J, Kim HD, Liu YMC, Nation J, Nordli, DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Veggliotti P, Vining EPG, Whelless JW, Wirrell EC, The Charlie Foundation, and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009 Feb 50(2):304-317.

3. Masino SA, Kawamura M, Wasser CA, Pomeroy LT, Ruskin DN. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuropharmacol*. 2009 Sep;7(3):257-68.

4. Vamecq J, Vallée L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol*. 2005 Jan;75(1):1-28.

5. Xu XP, Erichsen D, Börjesson SI, Dahlin M, Amark P, Elinder F. Polyunsaturated fatty acids and cerebrospinal fluid from children on the ketogenic diet open a voltage-gated K channel: A putative mechanism of antiseizure action. *Epilepsy Res*. 2008 Jul;80(1):57-66.

6. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis*. 2010 Oct;40(1):238-44.

7. Dahlin M, Elfving Å, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Research*. 2005;64:115-125.

8. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. Epilepsia. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*. 2011 Mar;52(3):e7-11.

9. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Jun;7(6):500-6.

10. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998 Dec;102(6):1358-63.

11. Hallböök T, Köhler S, Rosén I, Lundgren J. Effects of ketogenic diet on epileptiform activity in children with therapy resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Dec;77(2-3):134-40.

12. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure*. 2011 Mar;20(2):151-5.

13. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:42-5.