

for hænge sammen, da børn med BECTS kan have store vanskeligheder i hverdagen. Det er vores kliniske erfaring, at alt for mange af disse børn desværre ikke udredes og ikke får den hjælp, de har brug for.

KORRESPONDANCE: Mary Doreen Atkins.

E-mail: mdat@regionsjaelland.dk.

ANTAGET: 23. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tovia E, Goldberg-Stern H, Zeev BB et al. The prevalence of atypical presentation and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011;52:1483-8.
2. Overvliet GM, Besseling RMH, Vles JSH et al. Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: review of literature. *Epilepsy Behav* 2010;19:550-8.
3. Monjauze C, Tuller L, Barthez MA et al. Language in benign epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005;92:300-8.
4. Kavros PM, Clarke T, Strug LJ et al. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia* 2008;49:1570-80.
5. Joost N, Ebus S, Biemans D et al. The cognitive effect of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2012;53:1051-9.
6. Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BECTS to LKS: the Rolandic EEG trait - impact on cognition. *Epilepsia* 2006;47:(suppl 2):67-70.
7. Roulet PE, Davidoff V, Despland PA et al. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661-74.
8. Brazzo D, Pra MC, Fasce M et al. Epileptic encephalopathies with status epilepticus: new techniques for understanding pathophysiology and therapeutic options. *Epilepsy Res Treat* 2012;(2012):ID 642725.
9. Gogtay N, Giedd JN, Kusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174-9.
10. Tosun D, Dabbs K, Caplan R et al. Deformation-based morphometry of prospective neurodevelopment changes in new onset pediatric epilepsy. *Brain* 2011;134:1003-14.
11. Besseling RM, Jansen JFA, Overvliet GM et al. Reduced structural connectivity between sensorimotor and language areas in Rolandic epilepsy. *Plos ONE* 2013;8:e83568.
12. Datta AN, Oser N, Bauder F et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2013;54:487-94.
13. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276-85.
14. Monjauze C, Broadbent H, Boyd SG et al. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia* 2011;52:e79-e83.
15. Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG et al. Clinical and genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2012;53:319-24.
16. Lemke JR, Lal D, Reintaler EM et al. Mutations in GRIN2A causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067-72.
17. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-6.
18. Blanke M, van Dongen AMJ. Biology of the NMDA receptor. CRC Press/Taylor & Francis 2009;kap 13.1-13.2.

Diætbehandling ved medicinsk refraktær epilepsi hos børn og unge

Frederikke Høgsbro-Rode¹, Katrine M. Harris Johannesen^{1,2}, Vibeke Stubbings¹ & Helle Hjalgrim^{1,2}

Epilepsi påvirker i dag 1% af den vestlige verdens befolkning og ca. 50.000 personer i Danmark. De fleste patienter kan behandles suffieient med antiepileptika, mens ca. 30% fortsat har recidiverende anfald og dermed har en medicinsk refraktær epilepsi [1]. Ketogen diæt (KD) bliver i dag særligt brugt til behandling af svær epilepsi hos børn. Der er ofte tale om svære epilepsisyndromer, der på trods af talrige forsøg med antiepileptika har et progredierende forløb og i værste fald fatale konsekvenser for patienterne. KD er baseret på en restriktiv kostsammensætning bestående af 90% fedt, 7% protein og 3% kulhydrat (**Tabel 1**). De metaboliske ændringer ved KD er en fastelignende tilstand i kroppen, hvor ketonstofferne acetone, beta-hydroxybutyrat (BHB) og acetoacetat dannes ud fra fedtsyrer fra den fedtholdige diæt. Ketonstofferne benyttes som primære brændstofmolekyler i hjernens metabolisme i

stedet for kulhydrater, der ikke længere er tilgængelige for metabolisme [2]. I begyndelsen af 1900-tallet blev diæt, eller nærmere vandfaste, foreslået af forskellige fysiologer heriblandt dr. *Hugh Conklin* til behandling af epilepsi. Dr. *Conklin* mente, at epileptiske anfald opstod som følge af et toksin, der blev produceret i tarmene. Faste i op til 25 dage ville få toksinet til at forsvinde. Dr. *Conklins* forsøg viste, at af de behandlede patienter blev 90% under ti år, 80% på 10-15 år, 65% på 15-25 år og 50% på 25-40 år »kureret« for deres epilepsisyntomer [3]. I 1921 udkom et studie af dr. *Russel Wilder*, der som den første kaldte diæten for ketogen diæt, idet han tillagde ketonstofferne en vigtig anfaldsreducerende rolle. Desuden påviste han, at ketose kunne opnås via en restriktiv kostsammensætning frem for en langvarig faste [3]. Udvikling og introduktion af nye antiepileptika betød, at KD fik minimal ind-

STATUSARTIKEL

- 1) Epilepsihospitalet Filadelfia
- 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V06160419

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandling med ketogen diæt blev i begyndelsen af 1900-tallet påvist at have anfaldsreducerende effekt hos patienter med medicinsk refraktær epilepsi.
 - ▶ Nye diæter som *medium-chain triglycerid*-ketogen diæt og modificeret Atkins diæt er siden blevet udviklede.
- Low glycaemic index treatment* er den senest foreslåede diættype, der betragtes som den mest liberale af de fire diæter.
- ▶ Diætbehandling kan overvejes tidligt i behandlingen af svær medicinsk refraktær epilepsi hos specielt egnede og motiverede patienter.

flydelse på epilepsibehandlingen i de følgende årtier [4]. I 1970'erne kom der igen fokus på diætbehandling med nye tiltag som *medium-chain triglyceride ketogenic diet* (MCT-KD), *modified Atkins diet* (MAD) i 2003 og *low glycaemic index treatment* (LGIT) i 2005 [5]. I Tabel 1 vises diæternes kostsammensætning ift. en rekommanderet nordisk diæt [6, 7]. Det antages, at der i Danmark er under 100 patienter, der har epilepsi og p.t. er i diætbehandling. Behandlingen foregår på Odense Universitetshospital, Epilepsihospitalet Filadelfia og Rigshospitalet. I de seneste år er der kommet fokus på diætbehandling på andre områder, f.eks. ved psykiske lidelser, Parkinsons sygdom og specifikke cancerformer [8, 9]. Derudover er diætbehandling hos voksne med epilepsi også et aktuelt fokusområde.

VIRKNINGSMEKANISMER

Med introduktionen af LGIT fulgte en debat om de mulige virkningsmekanismer bag diæterne. Dette skyldes, at LGIT, der betragtes som den mest liberale af de fire diæter, er baseret på vedligeholdelse af et lavt og stabilt blodsukker, frem for på opretholdelse af bestemte ketoseniveauer. Således blev der sat spørgsmålstegn ved, om forholdsvis høje ketoseniveauer var nødvendige for en anfaldsreducerende effekt, som det foreslås i mange hypoteser [5]. Kulhydratrestriktion (KR) er testet i dyreforsøg af *Greene et al.*, der tilskriver et lavt og stabilt blodsukker en stor antiepileptisk værdi. Resultaterne viste, at KR på 15% eller 30% hos mus, der havde epilepsi, gav væsentligt færre anfald end hos mus, der havde epilepsi, men ikke fik føderestriktion [10]. Et andet dyrestudie viste, at KR danner BHB i hippocampus, hvilket opregulerer aktiviteten af K_{ATP} -kanaler i gyrus dentatus. Det betyder, at hyperaktivitet af neuroner i dette område dels hæmmes, dels hindres i at spredes til andre områder i hippocampus [11]. KR er uhensigtsmæssig at bruge hos børn i voksenalderen, men man kan opnå tilsvarende lavt og stabilt blodsukker ved LGIT [5].

Vender man blikket mod ketonstoffernes anfaldsreducerende rolle ved KD, MCT-KD og MAD, tyder flere studier på, at en stabil ketose bl.a. hæmmer frigivelsen

af den excitatoriske neurotransmitter glutamat og stimulerer den inhibitoriske neurotransmitter gamma-aminobutansyre [4]. Derudover mener man, at ketonstofferne opregulerer mitokondriernes oxidative forsvar og, ligesom KR, aktiverer K_{ATP} -kanaler, hvorved der opnås en anfaldsbeskyttende effekt, hvor bl.a. neuronernes aktivitet dæmpes. Flere mekanismer er foreslået, men den endelige mekanisme er ikke fastslået med sikkerhed [2, 4, 8].

En anden måde til vurdering af virkningen af diæterne er baseret på, hvilke epilepsier der responderer bedre på diætbehandling end andre. Det drejer sig bl.a. om glukosetransport 1-mangelsyndrom (der medfører nedsat/fraværende glukosetransport over blod-hjernebarrieren) og pyruvatdehydrogenasemangel (der medfører mælkesyreophobning i blodet), hvor begge metaboliske defekter omgås ved diætbehandling. Derudover foreslås diætbehandling til så forskellige epilepsisyndromer som myoklon astatisk epilepsi (Dooses syndrom), tuberøs sklerose (TS), Retts syndrom, myoklon epilepsi i barnealderen (Dravets syndrom) og infantile spasmer (IS). Endelig kan patienter, som har svær medicinsk refraktær epilepsi og er sondeernæret eller får sutteflaske på en enkelt måde behandles med flydende KD [7].

FREMANGSMÅDE

En forudsætning for en succesfuld diætbehandling er først og fremmest tilknytning til en specialiseret enhed, der kan yde professionel vejledning under diætforløbet. Det er ligeledes altafgørende, at patienten er motiveret og indstillet på den gennemgribende kostændring. Patienter, der henvises til diætbehandling, har typisk prøvet mindst 2-3 forskellige antiepileptika uden tilfredsstillende effekt. Forud for påbegyndelse af diæt er der indledende samtaler med en specialiseret børnelæge samt vejledning og undervisning i diæternes principper ved et diætteam bestående af specialiserede sygeplejersker og diætister. Blodprøver omfatter standardblodprøver, hvor man undersøger niveauerne af leukocytter, hæmoglobin, trombocytter, jern, ferritin, syrebase-status, calciumion, karbamid, natrium, kalium, kreatinin, albumin, magnesium, fosfat, urat, kolesterol, højdensitetslipoproteinkolesterol, lavdensitetslipoproteinkolesterol, triglycerid, amylase, alaninaminotransferase, basisk fosfatase, laktatdehydrogenase, zink, selenium samt D-vitamin, og screening for karnitinmangel (karnitin er afgørende for transporten af fedtsyrer gennem mitokondriets indre membran). Valg af diæt bliver altid truffet sammen med patienterne. Ofte foreslås KD til små børn (≤ 3 år) og sondeernærede patienter med svær epilepsi. MCT-KD, MAD og LGIT tilbydes ældre børn, teenagere og voksne. Under behandlingsforløbet er der opfølgning ved diætteamet med vejledende samtaler og kontrol af blodprøver. Patienterne

monitorerer kliniske oplysninger, bl.a. ketonstof- og blodsukkerniveauer i urin og blod, vægt, evt. sygdom (f.eks. opkastning, diarré og feber) samt anfaldstype og -varighed. På den måde kan diætteamet danne sig et overblik over behandlingsforløbet og vejlede forældre og patienter om ketose- og blodsukkerniveauer ved ændringer i anfaldsmønster. Ovenstående er baseret på »National klinisk retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge« [12] og internationale anbefalinger [13, 14].

EFFEKT

I adskillige studier har man dokumenteret en anfaldsreducerende effekt af hver af de fire diæter. Randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) er dog underrepræsenteret, hvad angår KD, MAD samt KD-MCT, og mangler ved LGIT. Dette forringer den samlede kvalitet af evidens for behandlingseffekten. Ligeledes skal det nævnes, at en væsentlig begrænsning i diætbehandling er, at normalt fungerende teenagere og voksne patienter ofte oplever mindre effekt af behandlingen, end børn gør [15]. Tre nyere RCT'er viser samlet set, at 24,7-52% af børn, der var blevet behandlet med KD, MCT-KD eller MAD i tre måneder, havde over 50% anfaldsreduktion [16-18]. I **Tabel 2** vises resultaterne fra to prospektive studier efter ét års behandling med KD [19, 20]. Et andet prospektivt studie af *Beniczky et al* viste, at 66% af de KD-behandlede patienter i studiepopulationen havde over 50% anfaldsreduktion efter tre måneders diætbehandling; 36% havde mere end 90% reduktion [21]. Sammenholdes resultaterne fra ovennævnte studier er der en større reduktion i anfaldsfrekvens efter tre måneder end efter ét år. En tendens til faldende effekt over tid ses ofte ved diætbehandling. Det anbefales, at KD udtrappes efter to år, da effekten i mange tilfælde da er aftagende. Dette vurderes altid individuelt i samarbejde med familien.

Miranda et al fandt i et studie fra 2011 ingen signifikant forskel på behandlingsresultaterne, hvad angår anfaldskontrol ved MAD- eller KD-behandling efter seks måneder. Effekten af KD synes dog at være mere favorabel end effekten af MAD, da 60% af KD-patienterne havde over 50% anfaldsreduktion sammenlignet med 39% af MAD-patienterne [22]. Tilsvarende viste et studie af *Neal et al* ingen signifikant forskel på effekten af KD og MCT-KD [18]. Effekten af LGIT er beskrevet i et mindre antal studier. Studierne viser samlet set, at over 53% af de patienter, der blev behandlet med LGIT, havde over 50% anfaldsreduktion [5, 23]. Derfor antages effekten af LGIT at være på niveau med effekten af KD, MAD og MCT-KD.

Som en additiv virkning af diætbehandlingen har man i flere studier beskrevet en adfærdsmæssig bedring hos patienterne. Det drejer sig om bl.a. forbedring af koncentrationsevne, søvn og mindre uro [20,

24]. Disse forbedringer er dog oftest baseret på patienternes oplevelse af diætbehandlingen. I ganske få studier har man brugt verificerede test til eftervisning af de adfærdsmæssige og kognitive forandringer før og under diætbehandling.

BIVIRKNINGER

Bivirkninger af diætbehandling er bl.a. hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, acidose, osteopeni, nefrolitiasis, vækstproblemer, vægttab, forstoppelse/diarré og kvalme/opkastning [13, 15, 20, 25]. Flere patienter oplever, at behandlingen gør dem frustrerede og depressive [26]. Desuden må de sociale konsekvenser af den indgribende ændring i en patients livsstil også betragtes som en væsentlig bivirkning. Gastrointestinale gener er de hyppigst rapporterede bivirkninger. I et RCT fra 2013 fandt man, at 46% af studiepopulationen oplevede forstoppelse i forbindelse med MAD-behandling [17]. I et skandinavisk multicenterstudie så man, at 29 ud af 290 inkluderede børn havde bivirkninger af KD-behandling i løbet af to år. De fleste bivirkninger var mulige at behandle og medførte ikke fravalg af diæten. Studiet viste også, at bivirkninger i 5% af tilfældene var den primære grund til at stoppe diæten [20]. Selvom bivirkningsprofilen er velbeskrevet, mangler der fortsat studier af de eventuelt senere indsættende konsekvenser af diætbehandling. Det drejer sig bl.a. om de kardiovaskulære konsekvenser af forhøjede plasmalipidkoncentrationer [15, 27].

I to nyere studier konkluderer man, at man på trods af bivirkningsprofilen ved diætbehandling bør afprøve

TABEL 1

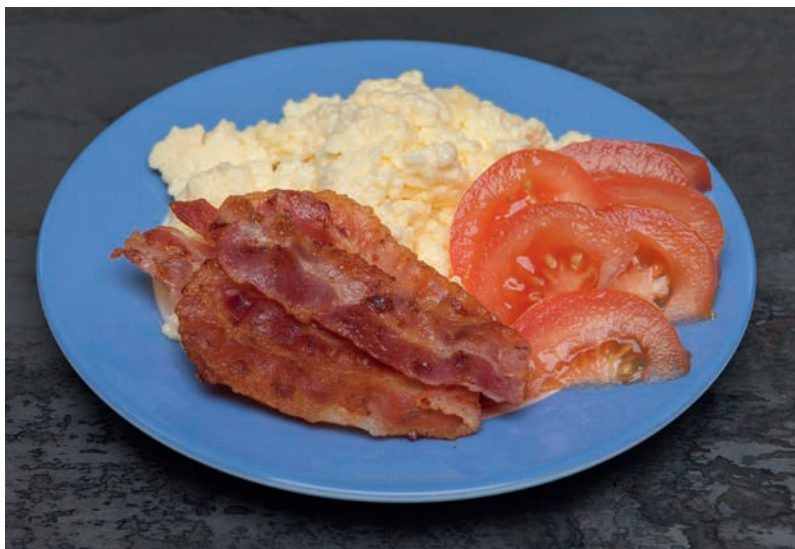
Oversigt over diætternes kostsammensætning. Til sammenligning er en anbefalet nordisk diæt. Værdierne er procentsatser.

Kostsammensætning	Nordisk diæt	Ketogen diæt	Medium-chain triglyceride ketogenic diet	Modified Atkins diet	Low glycaemic index treatment
Fedt	25-40	90	70	70	45
Protein	10-20	7	10	25	28
Kulhydrat	45-60	3	20	5	27

TABEL 2

Resultaterne fra to studier efter et års behandling med ketogen diæt.

Reference	Inkluderede patienter, n	Anfaldsfri, %	> 50% anfaldsreduktion, %	< 50% anfaldsreduktion, %	Afbrudt diætbehandling efter 1 år, %
<i>Freeman et al</i> , 1998 [19]	150	7	43	5	45
<i>Hallböök et al</i> , 2015 [20]	290	13	33	19	35



Et eksempel på et morgenmåltid hos en patient, der er i behandling med ketogen diæt. Måltidet består af 30 g æg, 40 g calogen (vegetabilsk olieemulsion baseret på 50% fedt og 50% vand), 20 g bacon og 35 g tomat. Der er i alt 2,5 g kulhydrat, 6,7 g protein, 28,3 g fedt og 290 kcal i måltidet.

behandlingen tidligere i et behandlingsforløb og ikke som nu først, når flere antiepileptika er afprøvet, og man har foretaget vurdering med henblik på epilepsikirurgi. Dette kunne særligt overvejes hos spædbørn samt børn og unge med relevante syndromer (Dooses syndrom, TS, Retts syndrom, Dravets syndrom og IS) og sondeernærede patienter med svær epilepsi [28, 29].

KONKLUSION

Diætbehandling anvendes oftest som en sidste mulighed i en allerede lang behandlingsalgoritme hos patienter med svær epilepsi. I mange af tilfældene er der tale om patienter med progredierende syndromer, som kan resultere i svære handicap pga. recidiverende epileptiske anfald. Sammenholder man den antiepileptiske virkning, bivirkningsprofilen og de mulige forbedringer i livskvalitet, må diætbehandling betragtes som et forholdsvis risikofrit behandlingsforsøg. Det kan derfor overvejes at afprøve diætbehandling tidligere i et behandlingsforløb hos patienter med svær behandelbar epilepsi og specielt egnede patienter, såfremt der er motivation fra patientens og familiens side, og der gives professionel vejledning forud for og under behandlingen.

KORRESPONDANCE: Frederikke Høgsbro-Rode. E-mail: fhoe@filadelfia.dk

ANTAGET: 20. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.epilepsiforeningen.dk/epilepsi/ (27. feb 2017).
2. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE et al. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *J Child Neurol* 2013;28:1027-33.
3. Wheless J. History and origin of the ketogenic diet. Humana Press, 2004.

4. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci* 2013;36:32-40.
5. Pfeifer H, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1810-2.
6. Tetens I, Pedersen A, Schwab U et al. Nordic nutrition recommendations 2012. <http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002> (27. feb 2017).
7. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012;25:173-8.
8. Gasióra M, Rogawskia MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav Pharmacol* 2006;17: 431-9.
9. Seyfried TN, Flores R, Poff AM et al. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett* 2015;356:289-300.
10. Greene AE, Todorova MT, McGowan R et al. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia* 2001;42:1371-8.
11. Gimenez-Cassina A, Martinez-Francois JR, Fisher JK et al. BAD-dependent regulation of fuel metabolism and K(ATP) channel activity confers resistance to epileptic seizures. *Neuron* 2012;74:719-30.
12. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015//media/50C59BBCAAB54D23AF4CC187A15D1945.ashx> (27. feb 2017).
13. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-17.
14. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:798-809.
15. Payne NE, Cross JH, Sander JW et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults – a review. *Epilepsia* 2011;52:1941-8.
16. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6.
17. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:481-6.
18. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-17.
19. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ et al. The efficacy of the ketogenic diet 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
20. Hallböök T, Sjölander A, Amark P et al. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:29-36.
21. Beniczky S, Miranda MJ, Alving J et al. Effectiveness of the ketogenic diet in a broad range of seizure types and EEG features for severe childhood epilepsies. *Acta Neurol Scand* 2010;121:58-62.
22. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH et al. 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;20:151-5.
23. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1118-26.
24. Hallbook T, Ji S, Maudsley S et al. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res* 2012;100:304-9.
25. Wibisono C, Rowe N, Beavis E et al. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J Pediatr* 2015;166:1030-6.
26. Halevy A, Peleg-Weiss L, Cohen R et al. An update on the ketogenic diet, 2012. *Rambam Maimonides Med J* 2012;3:e0005.
27. Oishi K, Uchida D, Ohkura N et al. Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1571-7.
28. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E et al. The ketogenic diet in infants – advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015;116:53-8.
29. Wang H, Lin KL. Ketogenic diet: an early option for epilepsy treatment, instead of a last choice only. *Biomed J* 2013;36:16-7.