

生酮飲食治療於兒童神經疾患的應用

洪碧蓮

摘要：生酮飲食治療癲癇的概念起源於西元前 300 年，歷經 2000 多年的演變，至今已經是有實證驗證療效的科學性治療。本文除了介紹生酮飲食的歷史沿革，同時也介紹生酮飲食的 4 種分類及其中的營養素比例，讓讀者對醫用生酮飲食有基本了解。同時也總攬生酮飲食治療兒童神經疾患的應用，包含：(1)癲癇；(2)神經罕病-腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷症第 1 型，丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症、卓飛症候群、結節硬化症、粒腺體疾患、雷特氏症；(3)自閉症。文末強調生酮飲食為計劃性飲食，需協助醫師及營養師的協助，以避免嚴重副作用。

關鍵詞：生酮飲食，癲癇，兒童神經罕病，自閉症

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:551-9) DOI:10.6320/FJM.202409_28(5).0006

生酮飲食的歷史沿革

西元前 300 年罹患癲瘋病及癲癇的病人會被隔離在山谷，任其自生自滅。在得不到飲食接濟的情況下，有些癲癇病人的癲癇竟然緩解了！

醫學之父希波格拉底發現禁食飢餓也許能抑制癲癇病人的抽搐。1911 年，醫學文獻首次披露兒童及成人癲癇病患接受禁食治療可以改善癲癇，醫學界便開始嘗試禁食療法治療癲癇病人[1]。20 世紀初，Dr. Conklin 極力推廣禁食可以治療多種疾病，包含癲癇；直到 1921 年，美國一位內分泌醫師 Dr. Geyelin 才正式於美國醫學中報導禁食 (fasting)，可以治療癲癇及改善病人的認知功能[2]。此後，由於 Dr. Conklin 推廣成功，1941 年「禁食治療癲癇」出現在蒙特婁神經內科研究院(Montreal Neurological Institute)，Dr. Penfield 和 Dr. Erickson 合著的教科書中[3]。

為何禁食可以抗癲癇？早在 1921 年有 2 個重要的觀察性研究，推論了禁食可以抗癲癇的機轉。其一，專治糖尿病的 Dr. Woodyatt 觀察到，正常人在飢餓狀態或是吃下高脂肪、低碳水化合物食物時血中都會出現丙酮(acetone)和 β -羥基丁酸(β -hydroxybutyrate)這 2 種酮體(ketone body)[4]。其二，任職於美國梅約診所(Mayo Clinic)的 Dr. Wilder 認為禁食所產生的酮體可以用別種方法取得，那就是

讓病人長期使用高脂肪、低碳水化合物飲食，讓身體仿照飢餓狀態般產生酮體，也可以達到抗癲癇的效果，Dr. Wilder 把這種飲食正式命名為「生酮飲食」(ketogenic diet)。

梅約診所的兒科醫師 Dr. Peterman，計算生酮飲食的食材比例跟現代生酮飲食的食材比例很相近：每天每公斤體重給予 1 克蛋白質，每日總碳水化合物量限 10-15 克，其他熱量來源由脂肪提供。Dr. Peterman 也強調，出院前教導主要照顧者如何準備飲食、如何根據個人口味差異準備客製化飲食、做好病人後續追蹤，都是提高生酮飲食遵從率的重要因素[5]。1920-1930 年代，生酮飲食廣泛被用來抗癲癇，聲勢如日中天。隨著 1938 年 diphenylhydantoin 抗癲癇的發明，生酮飲食治療癲癇的角色逐漸被藥物取代。

所幸，在生酮飲食式微的年代，美國約翰霍普金斯醫院仍未放棄生酮飲食治療。1972 年約翰霍普金斯醫院營養師-李文斯頓(Livingston)，報導該院接受生酮飲食治療的病人已達 1,000 例[6]。1971 年，有感於傳統生酮飲食操作不易，Dr. Hunttenlocher 發明了中鏈脂肪酸飲食(medium-chain triglyceride, MCT diet)，以讓生酮飲食更好上手，然而，新的抗癲癇藥物如雨後春筍般出現，生酮飲食不敵藥物潮流，逐漸退居後線。

高雄長庚醫院兒童神經科

通訊作者聯絡處：洪碧蓮，高雄長庚醫院兒童神經科，高雄市鳥松區大埤路 123 號。E-mail: flora1402@cgmh.org.tw

1993 年沉寂的生酮飲食療法再度出現轉機，一位好萊塢製片 Jim Abrahams 的孩子 Charlie Abrahams，罹患了難以控制的癲癇，母親找上約翰霍普金斯大學 Freeman 教授，利用生酮飲食療法讓 Charlie 的癲癇在短短 48 小時消失無蹤。Charlie 的故事躍上 NBCs Dateline 節目，再經由好萊塢大明星梅莉史翠普 “First Do No Harm” 這部影片的推廣，生酮飲食才廣為被全世界知曉。

1994 年 Charlie 之父成立 Charlie Foundation，贊助生酮飲食的基礎與臨床研究，生酮飲食的作用機轉逐漸被了解。隨著生酮飲食的復興，更多種類的生酮飲食也逐漸發展出來，如 2003 年出現改良式阿金飲食(modified Atkins diet)，2019 年的靜脈注射式生酮飲食等。2016 年 Dr. Van Der Louw 團隊制定了嬰兒生酮飲食治療指引[7]；2018 年全球生酮飲食專家會議制定生酮飲食治療指引[8]。

生酮飲食治療兒童癲癇

有 70% 的癲癇病人，在使用抗癲癇藥後可以良好地控制癲癇，甚至不再癲癇發作。其餘 30% 的病患，即使使用抗癲癇藥物也無法控制癲癇的病患，謂之「頑固性癲癇」。頑固性癲癇病患可以使用非藥物治療方式，如裝置迷走神經刺激器、進行癲癇手術或使用生酮飲食。前兩者皆需進行侵入性手術，唯有生酮飲食既安全，彈性度又高，也不具侵襲性，是最適合兒童病患使用的治療！生酮飲食前需注意篩檢排除禁忌症，包括：肉鹼缺乏症、紫質症、脂肪酸氧化缺陷、丙酮酸羧化酶缺乏症等患者。

生酮飲食大致上分為四類：傳統性生酮飲食(classic ketogenic diet, cKD)、中鏈脂肪酸型生酮飲食(medium-chain triglyceride diet, MCT diet)、改良式阿金飲食(modified Atkin Diet, MAD)及低生醣指數治療(low glycemic index treatment, LGIT)，以下就這四類型生酮飲食個別分述。

一. 傳統性生酮飲食

傳統性生酮飲食對於碳水化合物的攝取量限制較嚴格，因此在生酮飲食執行初期發生低血糖的風險較高，因此全球執行傳統性生酮飲食的慣例為

住院 3-5 天。傳統性生酮飲食內含之脂肪、蛋白質、碳水化合物三大營養素的配比必須讓生酮指數達 3:1-4:1，血中酮體最低濃度需達 80-16mmol/L。執行傳統性生酮飲食時，1 天所需熱量的 90%需來自脂肪，6%來自蛋白質，僅 4%來自碳水化合物。統合分析文獻統計，傳統性生酮飲食對兒童青少年癲癇的療效顯著，使用 6 個月，約可讓 50%的病患癲癇次數減少 50%以上[9,10]，而長期使用(>6 個月)，癲癇解除比例也可達 15%-20%[11,12]。

傳統性生酮飲食對 2 歲以下的嬰幼兒癲癇療效既佳，安全性也高。2016 年 Van Der Louw 研究團隊建立嬰幼兒生酮飲食治療指引，建議嬰幼兒生酮飲食的起始生酮比應為 1:1[7]。高雄長庚生酮飲食治療團隊於 2023 年發表研究成果，建議嬰幼兒生酮飲食起始生酮比應比傳統性生酮飲食低，且需費時 1-2 週的時間逐漸把生酮比拉高到 3:1-4:1，才能避免副作用[13]。

二. 中鏈脂肪酸型生酮飲食

傳統性生酮飲食的脂肪主要來自長鏈脂肪酸(long-chain triglyceride, LGT)，然而，長鏈脂肪酸需要消耗大量肉鹼(carnitine)才能帶入粒線體行氧化作用。中鏈脂肪酸型生酮飲食的脂肪酸來源，主要以中鏈脂肪酸(medium-chain triglyceride, MCT)為主，1 天所需熱量的 60%由中鏈脂肪酸提供。市售的中鏈脂肪酸組成為 50:50 的椰子油與棕櫚油，一大卡的中鏈脂肪酸，比一大卡的長鏈脂肪酸，能產生更多酮體，且不需消耗肉鹼行氧化作用。特別地是，中鏈脂肪酸能穿越寫腦屏障，直接讓神經元氧化，提供神經元當能量來源[14]。系統性回顧文獻中，並沒有足夠的證據顯示，傳統性生酮飲食的療效，優於中鏈脂肪酸型生酮飲食[15]。

三. 改良式阿金飲食(Modified Atkins Diet)

為了讓情緒行為障礙的兒童及遵醫囑性差的青少年也能執行生酮飲食，2003 年約翰霍普金斯醫院發明了不需住院、門診可以執行，對碳水化合物限制不那麼嚴格的改良式阿金飲食。改良式阿金飲食前 1 個月，每天碳水化合物含量為 10 克，1 個月後每天的碳水化合物含量可上升到 15 克，之後依照病人耐受度及癲癇發作次數，可以增加每天

20-30 克。根據 2013 年 Sharma 研究團隊，開放標籤(open-label)，不設盲(non-blinded)試驗，改良式阿金飲食治療 3 個月後，約有 30%的病人癲癇次數可以減少 90%以上，52%的病人癲癇次數可以減少 50%以上。與傳統性生酮飲食相較，改良式阿金飲食與傳統性生酮飲食治療的療效相當；唯有例外，2 歲以下幼兒癲癇使用傳統性生酮飲食療效，明顯優於改良式阿金飲食[16]。

四. 低生糖指數飲食

所謂「升糖指數」係指食物讓血糖上升的趨勢。高升糖指數食物，如：白米飯、白吐司、麵包、牛肉等，容易造成血糖快速上升、刺激胰島素快速竄升，讓血糖轉換成肝醣及脂肪。而劇烈的血糖濃度變化也容易誘發癲癇發作[17]。反之，低升糖指數飲食能避免血糖產生激烈變化，便可以避免癲癇發作。

2005 年美國麻省總醫院(Massachusetts General Hospital)發現，低升糖指數飲食可視為一種較寬鬆的生酮飲食，可以用來抗癲癇。這種飲食的碳水化合物含量可以容許每日 40-60 克，唯，碳水化合物來源必須來自升糖指數小於 50 的食物，例如：全穀雜糧類、蔬菜類、豆腐類等。升糖指數飲食的長期療效數據較少，但 2009 年 Muzkewicz 研究團隊，回顧 131 位使用升糖指數飲食治療癲癇的病童，發現治療 1 個月，3 個月，6 個月，9 個月，12 個月後，癲癇次數可減少 50%以上的比例各為 42%、50%、54%、64%、66%[18]。

綜合各家研究，並沒有明顯結論指出哪一種生酮飲食抗癲癇效果特別優異(表一)。至於網路上可以搜索到其他生酮飲食種類，如：標準生酮飲食(standard ketogenic diet)、高蛋白生酮飲食(high protein ketogenic diet)、循環式生酮飲食(cyclical ketogenic diet)、針對式生酮飲食(targeted ketogenic diet)等，目前尚缺乏實證，驗證其安全性與療效。表一為各種生酮飲食療效的比較表[19]。

生酮飲食治療兒童神經罕病

神經罕病常合併癲癇，而其中 60%-90%的病人會演變成頑固性癲癇。特定神經罕病所引起的頑

固性癲癇，使用生酮飲食治療後，有 7 成的病人癲癇次數會減少一半以上。另有一些神經罕病的癲癇，使用生酮飲食治療，也有癲癇比例減少一半的報導[8]。其中，腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷和丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症，是最著名僅能以生酮飲食治療的神經罕病。以下章節將分述生酮飲食治療神經罕病所致之頑固性癲癇的概況。

一. 腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷症第 1 型(glucose transport 1 deficiency, Glut1D)和丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症(pyruvate dehydrogenase deficiency, PDHD)

腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷症第 1 型和丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症，是被證實對生酮飲食治療有絕佳反應的兩種罕見疾病。腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷的盛行率在台灣尚未被準確評估。人體攝入碳水化合物，轉換成葡萄糖後，需經由腦部載體送往腦部，供神經元做為能量來源。

腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷症的病人，因染色體 1p34.2 區域的 SLC2A1 基因缺陷導致腦部載體有缺失，無法把葡萄糖送往腦部，使得神經元得不到葡萄糖作為能量來源，臨床上會呈現頑固性癲癇、運動疾患及認知功能障礙。在無法使用葡萄糖的時候，神經元會使用酮體做為替代燃料。病人使用生酮飲食治療後，所產生的酮體，可以穿越血腦屏障，成為神經元主要能量來源，因此病人的癲癇可以控制良好，神經發展也會進步。

在回溯性整理 60 篇個案報告，共計 270 位腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷症第 1 型的病人，平均使用生酮飲食 49 個月後，有 83%的病人癲癇得到緩解，82%的病人運動疾患改善，59%的病人認知功能有進步[20]。

丙酮酸鹽脫氫酶(pyruvate dehydrogenase)的作用在於把糖分解後產生的丙酮酸(pyruvate)轉化成乙醯輔酶 A(Acetyl-CoA)，乙醯輔酶 A 進入檸檬酸循環，產生 ATP，做為人體能量來源。丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症的病人，因丙酮酸無法代謝，過多丙酮酸堆積的結果，會走無氧代謝途徑產生過多乳酸，乳酸產生的能量，遠比糖分行有氧分解所產生的能量少很多。使用生酮飲食治療，限制糖分攝取，可讓身體利用脂肪酸所產生的酮體來產生能量。因此可以維持

表一：各種生酮飲食療效比較表

作者	研究設計	飲食研究	結論
Schwartz et al. [53]	世代研究(Cohort)	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.傳統中鏈脂肪酸型生酮飲食(classic MCT) 3.改良中鏈脂肪酸型生酮飲食(modified MCT)	這 3 種生酮飲食均被證實對兒童而言，短期控制是有效的
Neal et al. [55]	隨機對照試驗(RCT)	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.中鏈脂肪酸型生酮飲食(MCT)	傳統型和中鏈脂肪酸型生酮飲食，在療效和耐受性上具有可比性
Kim et al. [49]	隨機對照試驗(RCT)	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.改良式阿金生酮飲食(MAD)	改良式阿金生酮飲食，可能被認為是治療兒童頑固型癲癇的主要選擇，但傳統型生酮飲食較適合小於 2 歲的患者並作為第一線治療
Rezaei et al. [67]	系統性文獻回顧及統合分析	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.改良式阿金生酮飲食(MAD)	患者第 3 個月和 6 個月時癲癇發作頻率，減少 $\geq 50\%$ 和 $\geq 90\%$ 之比較，傳統型生酮飲食與改良式阿金生酮飲食並無差異。
Sondhi et al. [74]	隨機對照試驗	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.改良式阿金生酮飲食(MAD) 3.低 GI 型生酮飲食(LGIT)	低 GI 型生酮飲食，並不差於改良式阿金生酮飲食或傳統型生酮飲食
Wibisono et al.[75]	回溯式世代研究(Retrospective Cohort)	1.傳統型生酮飲食(cKD) 2.中鏈脂肪酸型生酮飲食(MCTKD) 3.改良式阿金生酮飲食(MAD)	這 3 種生酮飲食可有效控制癲癇發作

KDT: ketogenic diet or ketogenic diet therapy; cKD: the classic ketogenic diet; MAD: the modified Atkins diet; MCTKD: the medium chain triglyceride ketogenic diet; LGIT: the low glycemic index treatment.

病人神經元能量系統的運作，病人癲癇發作次數減少，並可改善病人的共濟失調(ataxia)及睡眠障礙；粗細動作及語言發展遲緩現象亦可望改善[21]。

二. 卓飛症候群(Dravet syndrome)

卓飛症候群 80%的病人肇因於染色體第 2 對上的 SCN1A 基因變異[22,23]，係屬發展性暨癲癇性腦病變 6A 型 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE6A)。病人在 5 個月大時逐漸會有熱敏感性高的多型態癲癇，反覆發作癲癇重積症或長時抽搐(prolong seizure)；2 歲後病人合併發展遲緩、認知功能障礙、語言功能障礙、社交互動

障礙等神經功能異常[24]。

治療上以帝拔癲(valproic acid)、服利寧(clobazam)、及戴克癲(stiripentol)、fenfluramine 或大麻二酚(cannabidiol, CBD)等抗癲癇藥的療效為佳[25]。生酮飲食是卓飛症候群非藥物治療方式的佳選。根據各國發表的文獻報導及統合分析，卓飛症候群使用生酮飲食治療 1 個月、3 個月、6 個月、12 個月後癲癇解除比例(seizure-free rate)分別可達 14%、32.5%、30.7%、19.3%[26]；此外，使用生酮飲食治療 3 個月、6 個月、12 個月後癲癇次數減少一半以上的比例分別可達 63%-70%、60%、43%-60%[26-28]。

三. 結節硬化症(tuberous sclerosis complex)

結節硬化症致病因為第 9 對染色體上的 TSC1 跟第 16 對染色體上的 TSC2 基因發生變異。TSC1 和 TSC2 基因的變異會影響 mTOR 訊息傳遞途徑，因此病人全身多處器官可能產生腫瘤，並且高達 80%-90% 的病人會發生癲癇[29-31]。癲癇型式可能有很多種，但其中 1/3 病人的癲癇型式為嬰兒點頭式痙攣(infantile spasm)。結節硬化症所引發的嬰兒點頭式痙攣，使用赦癲易治療，會有 8 成的病人達到痙攣解除(spasm free)[32]。然而，結節硬化症所引發的癲癇多為對藥物反應不佳的頑固性癲癇，因此非藥物治療方式變得十分重要。

生酮飲食根據研究，可以抑制 mTOR 訊息傳遞途徑，可以有效控制結節硬化症病人的頑固性癲癇；同時，若干隨機對照試驗(randomized control trial)及觀察性研究(observational study)，顯示生酮飲食是治療結節硬化症癲癇既有效又具有實證的方法[14,30,33-37]。

四. 粒線體疾患(mitochondrial disorders)

粒線體疾患的病人伴隨頑固性癲癇的發生，而生酮飲食最廣為人知的是促進粒線體功能。提供病人生酮飲食治療，可以挽救粒線體呼吸鏈功能及改善葡萄糖代謝速率，藉此改善粒線體疾患的癲癇症狀[38]。Leigh 氏症候群因是粒線體呼吸鏈酵素 cytochrome c oxidase, complex IV 有缺陷，使用生酮飲食，可以提高粒線體效能，促進能量產生，因此可以有效抑制 Leigh 氏症候群引發的頑固性癲癇[39,40]。2021 年系 1 篇統性回顧文獻[41]，共募集 20 位病人的資料；分析結果顯示，病人使用生酮飲食治療約 4 個月後，癲癇、肌力、動作障礙等現象有明顯改善。

生酮飲食治療自閉症

自閉症屬於神經發展疾患，其核心症狀包含社交溝通障礙(social communication deficits)和反覆性感覺-運動行為(repetitive sensory-motor behavior)。自閉症共患病繁多，包含睡眠障礙、癲癇、過動症暨注意力不集中等。其中，約有 23%-70% 的病人會合併腸胃道問題，且腸道菌叢的分布與改變，跟自

閉症核心症狀的研究程度有關[42]。因此，飲食治療一直是自閉症治療的重要議題。

動物實驗發現，生酮飲食治療可以改善實驗鼠的社交互動能力[43,44]。臨床研究也發現，生酮飲食不僅可以改善自閉症的核心症狀，對改善期共患病，尤其是癲癇也有很大的助益[45,46]。在一些個案報告中，生酮飲食治療不僅可以改善腦波放電的情形，也可以增進自閉症病人的認知功能[47]。雖然目前無法確認生酮飲食對自閉症的療效機轉，然而，研究發現生酮飲食治療後，高密度脂蛋白膽固醇(high density lipoprotein, HDL)的上升、嗜伊紅性白血球的下降、以及白血球數目下降與生酮飲食治療自閉症的療效息息相關，這個證據也暗示，發炎反應在其中扮演的角色[46]。

可惜，自閉症病童對食物具高度選擇性，相對也提高生酮飲食治療的困難度，這也是各臨床研究募集到的個案數偏少的原因。列舉目前自閉症使用生酮飲食治療的研究如表二[48]。

總結

從西元前 300 年人類發現飢餓能改善癲癇開始，到 20 世紀廣泛使用生酮飲食治療癲癇，繼而在 21 世紀把生酮飲食延伸運用在自閉症、罕病等神經疾患，足見生酮飲食在兒童神經疾患的治療上不僅安全，且療效卓著。希望不久的將來，能看到生酮飲食治療，也能廣泛運用在成人神經疾病(如：失智症，腦部惡性膠質細胞瘤，偏頭痛等)。最後要強調，生酮飲食是計畫性飲食，需要營養師與醫師合作，才能監測其療效與安全性，絕不是「自行減糖」可以達成目標。若有使用醫用生酮飲食的需求，請先諮詢醫師。

致謝

感謝長庚大學醫學系王輝雄教授組織生酮飲食專題會議，促成此篇論文產出。感謝高雄長庚醫院常年跟我一起合作的生酮飲食治療團隊成員：洪凱殷營養師、護理部邱燕甘督導、王嘉珍藥師、病歷課長駱靜蘭小姐、福利課長許明芬小姐、經管組專員王信仁先生，以及生酮飲食個案管理師鄭婷方小姐。

表二：自閉症使用改良式生酮飲食治療的成效及病人預後

收案對象	飲食	期間	結果
患有自閉症和癲癇的孩童	無麩質、無酪蛋白飲食，再加入生酮飲食	14 個月	改善認知和社會技能、語言功能和固著動作，並且無癲癇發作
6 歲孩童	生酮飲食	16 個月	改善行為和智能；整個皮質中 ¹⁸ F-FDG 的攝取減少
15 名，年齡介於 12-17 歲的孩童	含有中鏈脂肪酸之改良式無麩質生酮飲食	3 個月	改善自閉症核心特徵。限制性和重複性行為的分數沒有差異
45 名，年齡介於 3-8 歲的孩童	第 1 組：生酮飲食和改良式阿金飲食 第 2 組：無麩質、無酪蛋白飲食 第 3 組：對照組	6 個月	第 1 組和第 2 組的 ATEC 和 CARS 量表分數有所改善。
6 名自閉症患者，其體內 β-羥基丁酸病理性增加	生酮飲食	-	發現 1 名患者的 CARS 量表的分數顯著進步(41→21)。另 1 名患者之臨床症狀有些許改善。
30 名，年齡介於 4-10 歲的孩童	生酮飲食	6 個月	其中 18 名孩童於 CARS 評估量表，有改善
1 名嚴重發展障礙的男性	改良式阿金飲食	1 年	癲癇減少，自閉症特徵減輕和行為問題消失

ASD: autism spectrum disorder; KD: ketogenic diet; CARS: childhood autism rating scale; ATEC: autism treatment evaluation test.

聲明

我們透過這篇文章可以正確學習醫用生酮飲食的正確概念，避免病人自行操作生酮飲食而造成嚴重副作用，藉此維護病人安全。

參考文獻

- Guelpa G MA. La lutte contre l'e'pilepsie par la de' sintoxication et par la re'e'ducation alimentaire. Rev Ther Medico-Chirurgicale 1911;78:8-13.
- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. Med Rec 1921;99:1037-9.
- Penfield W, Erickson TC. Epilepsy and cerebral localization: A study of the mechanism, treatment, and prevention of epileptic seizures. Charles C. Thomas, Baltimore 1941;p504-9.
- Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetics. Arch Intern Med 1921;28:125-41.
- Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. JAMA 1925;84:1979-83.
- Livingston S. Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1972;p378-405.
- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr 2016;20:798-809.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open 2018;3:175-92.
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. J Child Neurol 2006;21:193-8.
- Kossoff EH, Rho JM. Ketogenic diets: Evidence for short- and long-term efficacy. Neurotherapeutics 2009;6:406-14.

11. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:E46.
12. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005;46:272-9.
13. Hsieh TY, Su TY, Hung KY, et al. Feasibility of ketogenic diet therapy variants for refractory epilepsy in neonates to infants under 2 years old. *Epilepsy Behav* 2023;146:109315.
14. Ebert D, Haller RG, Walton ME. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2003;23:5928-35.
15. Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodriguez-Leiva C, et al. Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: A systematic review. *Rev Neurol* 2016;62:439-48.
16. 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.
17. Kim TH, Petrou S, Reid CA. Low glycaemic index diet reduces seizure susceptibility in a syndrome-specific mouse model of generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:139-43.
18. Karimzadeh P, Sedighi M, Beheshti M, et al. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: The first Middle East report. *Seizure* 2014;23:570-2.
19. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, et al. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-A review. *Nutrients* 2020;12:1809.
20. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis* 2020;43:216-22.
21. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:237-45.
22. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007;130(Pt3):843-52.
23. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):24-9.
24. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52 (Suppl 2):3-9.
25. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022;63:1761-77.
26. Yu M, Li H, Sun D, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome: A multicenter retrospective study. *Nutrition* 2023;110:111976.
27. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, et al. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure* 2020;81: 36-42.
28. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015;109:81-9.
29. Connolly MB, Hendson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: A review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006;22:896-908.
30. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684-6.
31. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-6.
32. Prezioso G, Chiarelli F, Matricardi S. Efficacy and safety of vigabatrin in patients with tuberous sclerosis complex and infantile epileptic spasm syndrome: A systematic review. *Expert Rev Neurother* 2023;23:661-71.

33. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:322-5.
34. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJ, Vles JSH, et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135:231-9.
35. 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.
36. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:148-51.
37. Park S, Lee EJ, Eom S, et al. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017;7:45-9.
38. Huang L, Li H, Zhong J, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet for mitochondrial disease with epilepsy: A prospective, open-labeled, controlled study. *Front Neurol* 2022;13:880944.
39. DiMauro S, Servidei S, Zeviani M, et al. Cytochrome c oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Annals Neurol* 1987;22:498-506.
40. Lombes A, Nakase H, Tritchler HJ, et al. Biochemical and molecular analysis of cytochrome c oxidase deficiency in Leigh's syndrome. *Neurology* 1991;41:491-8.
41. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, et al. Ketogenic diet for mitochondrial disease: A systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:295.
42. Li Q, Han Y, Dy Angel BC, et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci* 2017; 11:120
43. Castro K, Baronio D, Perry IS, et al. The effect of ketogenic diet in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Nutr Neurosci* 2017;20:343-50.
44. Verpeut JL, DiCicco-Bloom E, Bello NT. Ketogenic diet exposure during the juvenile period increases social behaviors and forebrain neural activation in adult *Engrailed 2* null mice. *Physio Behav* 2016;161:90-8.
45. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, et al. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: A case-control study. *Metab Brain Dis* 2017;32:1935-41.
46. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav* 2018;188:205-11.
47. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: Case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2013;28:975-82.
48. Li Q, Liang J, Fu N, et al. A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Front Pediatr* 2021;9:650624.

Ketogenic Diet Therapy for Pediatric Neurological Disorders

Pi-Lien Hung

Abstract: The precursor of ketogenic diet originated from 300 B.C. It became an evidenced-based food science after more than 2000 years of evolution. We introduce the history of ketogenic diet, the classifications and nutrition distribution in the four different types of the ketogenic diet herein. We also overviewed the clinical application of ketogenic diet in several aspects of pediatric neurological disorders, including: (1) epilepsy; (2) rare neurological disorders, ex. glucose transport 1 deficiency, pyruvate dehydrogenase deficiency, Dravet syndrome, tuberous sclerosis complex, mitochondrial disorders and Rett syndrome; and (3) autism. We emphasized that to avoid severe adverse effects, users should executed ketogenic diet under the surveillance of physician and nutritionist.

Key Words: ketogenic diet, epilepsy, pediatric rare neurological disorders, autism

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:551-9) DOI:10.6320/FJM.202409_28(5).0006

Pediatric Neurology in Department of Pediatrics, Kaohsiung Chang Gung Medical Center, Kaohsiung, Taiwan

Address correspondence to: Pi-Lien Hung, Pediatric Neurology in Department of Pediatrics, Kaohsiung Chang Gung Medical Center, No.123, Dapi Rd., Niasong, Kaohsiung, Taiwan. E-mail: flora1402@cgmh.org.tw