

# Ketogen kost

## En behandling vid svår epilepsi, men även vissa andra sjukdomstillstånd

Per Åmark, Maria Dahlin

Per Åmark, docent, f d överläkare Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska  
Universitetssjukhuset, Stockholm. E-post: amarkper@gmail.com

Maria Dahlin, docent, överläkare Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska  
Universitetssjukhuset, Stockholm. E-post: maria.dahlin@sll.se

Ketogen Kost är en aktiv medicinsk kostbehandling som används för behandling av svår, läkemedelsresistent epilepsi hos barn men även funnit användning hos vuxna och vid andra neurologiska och metabola sjukdomar. Vid några specifika ämnesomsättningssjukdomar ska behandlingen alltid erbjudas. Kosten består av mycket låg andel kolhydrater, nödvändig proteinmängd och mesta energin från fett, helst fleromättat. Ketonkropparna som bildas utgör näringssubstrat för hjärnan när glukostillgången minskas. Användningen måste ske under vägledning och kontroll av ett team med särskild kunskap om metoden. Metabol kontroll behövs liksom vissa näringstillskott.

Optimalt använd är behandlingen effektiv och säker men biverkningar finns. Beteende och kognitiva funktioner kan förbättras.

Verkningsmekanismerna är flera och samverkande med påverkan på blodfettsammansättning, neuronala signalsubstanser, tarmfloras sammansättning och inflammatoriska reaktioner vilka tillsammans minskar nervcellernas retbarhet och minskar anfallsförekomsten.

Ketogenic Diet is an active medical treatment for drug-resistant childhood epilepsy, also used among adults and as adjunct treatment of other neurological diseases and for some rare metabolic diseases it is mandatory. A trained medical team must guide the treatment and offer metabolic surveillance. The diet is composed of a small proportion of carbohydrates, sufficient protein and most energy derives from fat, preferably polyunsaturated, also extra nutrients as needed.

Optimally used, it is effective and safe, adverse effects appear and must be handled accordingly. Behaviour and cognitive functions often improve.

The mode of action is a combination of changed blood fat composition, neuronal transmitter changes, intestinal bacterial changes and inflammatory decrease to diminish neuronal excitability and reduce seizures. The ketone bodies formed serve as brain energy when glucose availability diminishes.

## Inledning

Den ketogena dieten har använts för att behandla epilepsi under de senaste 100 åren. Störst erfarenhet finns av behandling av barn. Det började i USA på 1920-talet med en iakttagelse att tillfällig fasta/svält gjorde att patienter med epilepsi kunde få minskat antal epilepsianfall. Man prövade då att komponera en diet som skulle kunna imitera den ändrade ämnesomsättningen vid svält där man ser snabb förbrukning av kolhydratdepåer följt av nedbrytning av fettreserver för bildning av ketonkroppar i levern. Dessa ketonkroppar transporteras med blodet till kroppens celler och in till hjärnan och ersätter glukos, den normalt viktigaste energikällan för hjärnan, som energisubstrat för hjärnans nervceller. Vid detta metabola skifte sker många biokemiska, metabola, hormonella och fysiologiska förändringar som kan bidra till minskad retbarhet i nervceller och därmed bättre anfallskontroll. För att en diet ska framkalla ketos, behövs en kraftig minskning av kolhydratinnehållet i kosten och tillgång till fett för bildning av ketonkroppar. Protein i tillräcklig mängd läggs till. Den ketogena kosten består därför av mycket fett, helst fleromättat, lite kolhydrater och tillräckligt med protein.

För att genomföra denna kost behövs en kunnig dietist som beräknar kostupplägget individuellt för varje barn utifrån kaloribehov, ålder, aktivitetsgrad. Dietisten tar fram menyer och måltidsförslag (matrecept). Stor vikt läggs vid att komponera menyer med så nyttiga fetter som möjligt och ibland lägger man till fiskolja. Det är viktigt att barnet äter upp maten. Stor hänsyn tas därför till att så långt det går följa barnets egna smakpreferenser. För att säkert kunna genomföra behandlingen krävs medicinsk övervakning och aktivt stöd av ett team bestående av dietist, sjuksköterska och läkare. Regelbundna kontroller av metabolismen med blodprovstagning av ketoner, glukos, blodfetter med mera görs.

Att man utvecklar ketos är ett tecken på att behandlingen ger en önskad ändring av metabolismen men är inte i sig själv hela mekanismen för effekt. Förekomsten av ketos kan mätas både i blod och urin.

## När erbjuds kostbehandlingen?

Det visade sig i tidiga studier att framför allt barn kunde få effekt med minskat antal anfall, men vartefter kunde man även förstå att vissa epilepsisjukdomar lämpade sig bättre för behandling än andra. Denna kunskapsutveckling gick hand i hand med alltmer ökad kunskap om epilepsisjukdomarnas orsaker, t ex genetiska förändringar, ämnesomsättningssjukdomar, avvikelser i hjärnans bildning och uppbyggnad. Den stora heterogeniteten i orsaksmekanismer för olika epilepsisjukdomar blev allt klarare och därmed kunde också kostens plats i behandlingsarsenalen förfinas. Man lärde sig också att vissa typer av anfall rea-

gerade bättre på kosten än andra. Framför allt visade en del former av så kallade generaliserade anfall vara särskilt påverkbara.

Vid epilepsi erbjuds kostbehandlingen oftast först efter att förstahandsmetoden, som är epilepsiläkemedel, utprovats och efter att bedömning gjorts avseende om kirurgisk behandling är möjlig. Läkemedelsresistent epilepsi definieras som bristande anfallseffekt trots att två väl valda läkemedel provats. Vi vet att trots tillkomst av en rad nya och mer målinriktade läkemedel under de senaste decennierna så blir c:a 20-25 % av barn med epilepsi inte tillräckligt hjälpta av läkemedel givna ensamma eller i kombinationer. Denna grupp av barn med svår epilepsi har hög samsjuklighet med andra neurologiska svårigheter såsom intellektuell funktionsnedsättning, autismspektrumstörning och motoriska svårigheter.

### **Kostens effektivitet**

Vid ketogen kostbehandling av epilepsi, hur pass effektiv är behandlingen? Studier visar att vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn med kostbehandling så kommer c:a 10% att bli anfallsfria, ofta för alltid. Sammanlagt får c:a 50% en betydelsefull minskning av anfallsmängden liksom samtidigt ofta förbättrat allmäntillstånd och kognition med framför allt bättre uppmärksamhet. Man kan ofta minska användningen av epilepsiläkemedel. Man ser ibland förbättring av kognition även om man inte uppnår anfallsminskning. Några få kan bli sämre och övriga väsentligen oförändrade. Man ställer in kosten noggrant under 3-6 månader och kan därefter utvärdera effekten. Man fortsätter sedan kostbehandling hos dom som visar anfallsminskning och fortsätter i två eller flera år för att sedan pröva sakta succesiv övergång till normalkost. Effekten kan ibland minska över tid, kanske beroende på svårigheter med genomförandet, biverkningar, men möjligen också en avtagande biologisk effekt. Erfarenheten av kostbehandling till vuxna är mindre och studierna små men effekten synes lite sämre än hos barn. Dock visar studier att ett mindre antal patienter med modifierad ketogen diet kan uppnå en signifikant anfallsförbättring.

De barn som får en positiv anfallsminskning kan även i många fall erfara en förbättring av mentala och kognitiva funktioner. Detta har inneburit försök att behandla barn utan anfall men med svåra problem med kognition, uppmärksamhet och social interaktion.

### **Hur gör man?**

Vid start av kostbehandlingen läggs vanligen barn och förälder in på sjukhus några dagar för att kontrollera tolerans för maten, övervaka metabola prover, träna keto-matlagning samt för utbildning av barn, föräldrar och ibland personal från förskola/skola, ”Ketoskola”, i olika aspekter på kosten. Behandlingen

startades tidigare med fasta men numera oftast med en direkt övergång till ketogena måltider som succesivt ökas i ”ketogen styrka” (ratio av fett:protein och kolhydrater tillsammans) så att fettinnehåll ökas och kolhydrater minskas stegvis. Då många av barnen har annan samsjuklighet såsom autismspektrumstörning kan man också upptäcka svårigheter med följsamhet och hitta sätt att bemästra detta. Efter hemgång har teamet tät kontakt med familjen via telefon och återbesök och regelbunden blodprovstagning sker för att upptäcka biverkningar. Kosten finjusteras avseende kaloriantal och ketogen styrka tills man uppnått optimal effekt.

Man måste hos barn vara medveten om att biverkningar kan inträffa. Mycket vanligt är förstoppning och laxantia behöver ofta sättas in. Trötthet kan ses i initialskedet. Blodfetter kan stiga vilket ofta kan justeras med utbyte av fetter till mer fleromättat fett alternativt sänkt fettmängd. Ibland ses sämre längdtillväxt och i sällsynta fall njursten. Det finns en berättigad oro för att negativa långsiktiga bieffekter kan uppstå varför behandlingen inte bör vara permanent annat än för den grupp vars ämnesomsättningssjukdom kräver det.

## Metoden utvecklas

Länge var behandlingsmetoden begränsad i användning men har under de senaste trettio åren succesivt vunnit allt större erkännande och användning i många länder. Därmed har forskning och klinisk utveckling skett, kostens sammansättning och måltidernas utformning ändrats. Man har även framgångsrikt prövat förenklade mindre strikta regimer på temat ketogenicitet, till exempel modifierad Atkins diet och LCHF och kunnat få god effekt då också. Man har också identifierat några epilepsisjukdomar där effekten ofta är särskilt god men också andra med mindre chans till framgång. Så kallade genetiska epilepsier, där genförändringar men inte skador eller missbildningar orsakar anfallen synes mer behandlingsbara.

## Ibland är kosten nödvändig behandling

Vid några ämnesomsättningssjukdomar där hjärnans celler pga en genetisk avvikelse inte kan tillgodogöra sig glukos som substrat för energiproduktion men istället kan utnyttja ketonkroppar är ketogen kost förstahandsbehandling och ska erbjudas och ges ofta livslångt. Exempel på sådana tillstånd är GLUT1brist (glucose transporter deficiency syndrome type 1) och PDHCD (pyruvatdehydrogenascomplex defect). Här finns ofta epilepsi men inte alltid. Här är kostbehandlingen särskilt effektiv för att minska den metabola störningens effekt och ger tydlig symtomlindring både på anfall, kognition och motorik.

Man måste även komma ihåg att det finns sjukdomar då behandlingen inte ska erbjudas bl.a. vid bristande förmåga till fettnedbrytning.

## Hur fungerar kosten?

Mekanismerna bakom kosten som leder till att hjärnans ökade retbarhet vid epilepsi minskar och att de epileptiska anfällen reduceras är bara delvis kända och består av en rad olika och förmodligen samverkande mekanismer. Ketosen måste vara tydlig men är troligen inte en direkt orsak till effekten. Förändring av de olika fettsyrorernas halter spelar förmodligen roll då dom påverkar olika jonkanaler som reglerar cellers retbarhet. Neurotransmittorer, signalsubstanser, i hjärnan kan påverkas på ett för den anfallsutlösande retbarheten gynnsamt sätt. Man har funnit ökning av hämmande och minskning av stimulerande signalsubstanser och mekanismer. Ett relativt lågt och jämnt blodsocker bedöms också kunna minska hjärnans retbarhet. Inflammation av olika orsaker kan orsaka epilepsi och epileptiska anfall i sig ger inflammation. Kosten har visat sig ge en dämpande effekt på inflammationsmekanismer. Tarmens bakterieflora, mikrobiomet, kan förändras av ketogen kost. Kostens samspel med mikrobiomet kan spela roll för anfallseffekten vilket visats i experimentella studier där vissa tarmbakterier utlöste förändringar med ökning av hämmande signalsubstanser.

## Ökande kunskap

Under senare år har den vetenskapliga litteraturen om ketogen kost ökat dramatiskt. Det har även framkommit att kosten kan fungera väl för viktreduktion, för kontroll av typ 2 diabetes och åtminstone experimentellt kunna utgöra ett komplement till annan behandling vid vissa cancersjukdomar liksom andra neurologiska sjukdomar utan epilepsi. Användningen ska ske utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet. Antingen vid sådana tillstånd där bra vetenskapligt stöd redan finns eller inom ramen för vetenskapliga studier. Studier har genomförts med randomisering till aktiv behandling jämfört med placebo. Sådana studier erbjuder dock en hel del praktiska svårigheter varför de flesta behandlingsstudier är retrospektiva eller prospektiva observationsstudier då anfallsituationen före respektive under behandling bedöms med jämförande data från varje individ. När det gäller undersökning av verkningsmekanismer finns både djurexperiment liksom undersökningar av människa med hjälp av biokemiska och avbildande tekniker, EEG med mera.

## Slutsats

Det är alltså tydligt att ketogen kost, i händerna på ett tränat behandlingsteam, kan erbjuda avgörande positiva effekter vid svårbehandlad, läkemedelsresistent epilepsi, särskilt vissa specifika anfallstyper, liksom vissa epilepsisjukdomar och syndrom. För vissa ovanliga ämnesomsättningssjukdomar med neurologiska symtom är kosten en viktig, nödvändig och långsiktig behandling. Det finns

även visst stöd för att man vid behandling av en del andra sjukdomar kan ha hjälp av behandlingen, t ex typ 2 diabetes, vissa maligna sjukdomar och övervikt. När ketogen kost behandling genomförs krävs alltid stöd och kontroll av ett team med träning och kunskap om metoden. Kroppens ämnesomsättning förändras på ett sådant sätt att oönskade effekter kan uppstå och behöva hanteras medicinskt och den kan därför inte betraktas som en form av hälsokost.

## Referenser

- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 May 21;3(2):175-192.
- Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017 Apr;30(2):187-192.
- Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., Liang, Q.Y., Nusbaum, D.J. and Hsiao, E.Y. 2018. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell* 173(7), p. 1728–1741.
- Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*. 2019 Jun;44:741-746.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2008;7:500-506.
- Hallböök T, Sjölander A, Åmark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jan;19(1):29-36.
- Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020 Mar;33:102-121.