

Tomasz CHORAGIEWICZ<sup>1</sup>  
Iwona ŻARNOWSKA<sup>2</sup>  
Maciej GAŚSIOR<sup>3</sup>  
Tomasz ŻARNOWSKI<sup>1</sup>

## Przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne działanie diety ketogennej

### Anticonvulsant and neuroprotective effects of the ketogenic diet

Katedra i Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny, Lublin  
Kierownik Katedry i Kliniki:  
Dr hab. med. Tomasz Żarnowski

<sup>2</sup>Centrum Medyczne Luxmed, Lublin

<sup>3</sup>Epilepsy Research Section,  
National Institute of Neurological Disorders  
and Stroke, National Institutes of Health,  
Bethesda

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

dieta ketogenna  
neuroprotekcja  
padaczka

#### Additional key words:

ketogenic diet  
neuroprotection  
epilepsy

Dieta ketogenna jest używana z powodzeniem w leczeniu padaczki od ponad 80 lat. Polega ona na drastycznej zmianie proporcji spożywanych węglowodanów, protein i tłuszczów. W codziennej diecie spożywamy około 34% tłuszczów, 50% węglowodanów i 14% białek. Natomiast, dieta ketogenna składa się z 80-90% tłuszczów oraz 10-20% łącznie węglowodanów i białek. Mimo bezspornej terapeutycznej skuteczności, mechanizm działania diety ketogennej nie został wyjaśniony. Wydaje się, że mechanizm jej działania jest unikalny i wynika z szeregu przewlekłych zmian metabolicznych oraz adaptacji w ośrodkowym układzie nerwowym zachodzących podczas przewlekłego jej stosowania. Najnowsze dane kliniczne oraz eksperymentalne sugerują, że dieta ketogenna ma także właściwości neuroprotektoryjne. Dlatego czyni ją to także użyteczną alternatywną terapeutyczną metodą w modyfikowaniu przebiegu chorób związanych z neurodegeneracją.

Ketogenic diet has been used in treating epilepsy for more than 80 years. It is based on a drastic change of proportions in the consumption of carbohydrates, proteins and fats. In everyday diet we consume approximately 34 per cent of fats, 50 per cent of carbohydrates and 14 per cent of proteins. While ketogenic diet consists in 80-90 per cent of fats and in 10-20 per cents of carbohydrates and proteins together. Despite its indisputable effectiveness, the functioning of the ketogenic diet has not been explained. It seems that its functioning mechanism is unique and results from a number of chronic metabolic changes as well as the adaptation in the central nervous system that occurs during its long-term application. The most recent clinical and experimental data suggest that the ketogenic diet also has neuroprotective properties, which makes it a useful alternative therapeutic method in the modification of the natural history of the diseases related with neurodegeneration processes.

Dieta nazywamy modyfikację spożywanych pokarmów w określonym celu pod względem jakości, ilości i urozmaicenia, podczas gdy głodzenie jest ograniczeniem ilości spożywanych kalorii. Celem stosowania diety może być np. lepsza kontrola spożywanych cukrów (dieta cukrzycowa), czy też ograniczenie spożycia białka w celu ochrony nerek (dieta nerkowa). Najczęściej stosowane są diety odchudzające, których celem jest obniżenie masy ciała, w związku z czym pojęcie diety częściowo pokrywa się i może być mylone z pojęciem głodzenia.

Stosowanie diety jest jedną z najstarszych form terapii, która jest znana ludzkości od początków medycyny. Nie mając do dyspozycji innych metod terapeutycznych zalecano ją również w przypadku padaczki. Przez setki lat obserwowano, że u chorych na padaczkę głodzenie zmniejsza ilość napadów drgawkowych. *Hippokrates* uważał, że organizm takiego chorego jest „zatruty” i wymaga oczyszczenia poprzez stosowanie diety [47]. Żyjący w III w. p.n.e. aleksandryjski anatom *Erasistratus* twierdził, że istnieje związek między padaczką a układem pokarmowym, dlatego do jej terapii propono-

wał głodówkę [116]. Natomiast *Galen* zalecał głodówkę i wywoływanie biegunek w celu odzyskania przez chorego „równowagi”. Żyjący w XIII wieku paryski lekarz *Arnold de Villanova* twierdził, że dieta jest najważniejszym elementem leczenia tej choroby [7]. Rycina poniżej to ostatni (nieukończony) obraz *Rafaela Santi* (około 1520 roku) przedstawiający scenę biblijną opisaną w ewangelii świętego *Marka*, kiedy *Chrystus* mówi, że ten rodzaj (bez wątplenia chodziło o padaczkę) „można tylko wyrzucić modlitwą i głodem”. Oczywiście sceptycy powiedzą, że w tamtych czasach wszystko leczyło się głodem.

Na początku XX wieku ukazały się pierwsze kliniczne doniesienia, że metaboliczne zmiany wywołane głodem i dietą ketogenną, która imituje głodzenie, powodują drastyczne zmniejszenie liczby napadów drgawkowych. Pierwsze współczesne naukowe doniesienia o wpływie głodzenia na przebieg padaczki pochodzą z 1911 roku. Paryscy lekarze *Guelpa* i *Marie* leczyli przy pomocy głodówki grupę 20 chorych na padaczkę i zaobserwowali znaczną poprawę u kilku z nich. Efekt ten widoczny był zwłaszcza

---

Adres do korespondencji:  
Tomasz Chorągiewicz  
Katedra i Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1  
e-mail: tomekchor@wp.pl



Rycina 1  
Rycina 1  
Rafael Santi: Przemienienie Pańskie, 1520.  
Raphael Santi: Transfiguration, 1520.

cza u dzieci, prawdopodobnie dzięki ich lepszemu podporządkowaniu się wymaganiom dietetycznym. Interesujące było spostrzeżenie, że w przeciwieństwie do stosowanego wówczas bromku potasu, głodówka nie zaburzała sprawności umysłowej pacjentów [41]. Kilka lat później, w roku 1922, Conklin opublikował pracę o skuteczności leczenia padaczki przy pomocy głodzenia u 90% młodych pacjentów oraz 50% dorosłych [16]. To także Conklin propagował związek z układem pokarmowym a padaczką i uważał, że za jej występowanie odpowiedzialne są toksyny produkowane przez kępki *Peyera* w jelicie.

Z czasem, również z powodu niedostępności skutecznej alternatywy farmakologicznej, stosowanie głodzenia stawało się coraz bardziej powszechne i akceptowane. Jednak pomimo jego popularyzacji mechanizm działania pozostawał nieznan. Zaczęto podejrzewać, że znaczenie mogą mieć zmiany metaboliczne oraz biochemiczne zachodzące podczas głodzenia. Jednym z następstw głodzenia jest przestawienie organizmu na katabolizm tłuszczów i wynikający z tego stan ketozy, czyli zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi. Do ciał ketonowych zalicza się kwas  $\beta$ -hydroksy-

masłowy, kwas acetooctowy i aceton. Syntetyzowane są one z acetylokoenzymu A powstającego podczas utleniania długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych w procesie beta-oksydacji w mitochondriach hepatocytów. Z wątroby przechodzą one do krążenia i zużywane są w cyklu *Krebsa* po konwersji do acetylokoenzymu A przez komórki różnych tkanek, w tym również mózgu, jako główne źródło energii w zastępstwie brakującej glukozy. Stężenie ciał ketonowych we krwi zwykle nie przekracza 0.05 mmol/l i wzrasta podczas głodzenia do 6 mmol/l [85].

Po raz pierwszy zwrócono uwagę na znaczenie ketozy w leczeniu padaczki już w 1921 roku. W związku z tym, że głodzenie przez dłuższy czas nie jest możliwe, Wilder zaproponował dietę, która naśladowałaby zmiany fizjologiczne, do których ono doprowadza, a przede wszystkim wywoływałaby ketozę [131]. Ponieważ poziom ketozy maleje gwałtownie po spożyciu glukozy [21], ketozę można osiągnąć w sposób zamierzony poprzez zwiększenie ilości spożywanych tłuszczów kosztem węglowodanów. To założenie stanowi podstawę diety ketogennej. Jest ona dietą bogatą w tłuszcza, z maksymalnie zredukowaną ilością glukozy. W diecie ketogennej tłuszcze stano-

wią ok. 80-90% i są głównym źródłem energii dla tkanek. Ilość białka w niej zawarta jest wystarczająca do zapewnienia prawidłowego wzrostu, rozwoju i funkcjonowania organizmu. Obecnie znanych jest kilka typów diet ketogennych. Najczęściej stosowaną jest tzw. klasyczna dieta ketogenna oparta na długocząsteczkowych kwasach tłuszczowych przedstawiona przez *Wildera* [131]. Stosunek tłuszczu do białka i cukrów w wynosi niej 4:1. W latach 50-tych XX. wieku opracowano dietę prowadzącą do większej ketozy, opartą na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych. Dieta ta jednak nie jest często stosowana, ponieważ wywołuje zaburzenia jelitowe i jest trudniej tolerowana przez pacjentów [49].

Już niedługo po wprowadzeniu do użycia diety ketogennej potwierdzono jej skuteczność. Zastosowano ją u 37 pacjentów, z których 19 nie miało później napadów, a u 13 doprowadzono do ich znacznej redukcji [90]. W innym badaniu przedstawiono długotrwałą obserwację chorych na padaczkę, u których zastosowano tę formę terapii: spośród 91 pacjentów u 32% nie obserwowano napadów, u 22% znaczną poprawę, a u 46% nie miała wpływu na przebieg choroby [44]. W roku 1954 Livingston przedstawił wyniki

stosowania diety u 300 pacjentów, spośród których u 43% udało się uzyskać stan prawie bez napadów, u 34% znaczną poprawę, a 22% nie wykazało poprawy. Nie zaobserwował on również żadnej korelacji między typem napadów a skutecznością diety [64]. W roku 1998 przedstawiono wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego w grupie 150 chorych. Po 12 miesiącach stosowania diety 27% właściwie nie miało napadów drgawek, u 23% odnotowano znaczną poprawę, a u 5% zanotowano mniejszą o połowę liczbę napadów [34].

Dieta ketogenna jest stosowana z uznaniem już od ponad 80 lat. Jednak zainteresowanie nią zaczęło maleć od roku 1938, kiedy to wynaleziono skuteczny lek przeciwpadaczkowy – fenytoinę. Zapoczątkowało to erę o wiele wygodniejszego w stosowaniu leczenia farmakologicznego. Zobrazować to można faktem, że połowa książki o leczeniu padaczki „*Treatment of Epilepsy*” z roku 1930 poświęcona jest diecie ketogennej [115], gdy już w roku 1960 w książce „*Epilepsy and related disorders*” jest to już tylko jeden rozdział [61]. Mimo olbrzymiego postępu w farmakoterapii padaczki, dieta ketogenna jest wciąż jedną z najskuteczniejszych terapii. W ostatnich latach zainteresowanie nią wzrosło ze względu na możliwość leczenia lekoopornych form padaczki oraz postaci dziecięcych, takich jak zespół *Westa*, *Lennox-Gastaut* i *Draveta* [13, 18, 122]. Wpływ na to miała również popularyzacja niskocukrowych diet odchudzających takich jak np. dieta *Atkinsa*. Dieta *Atkinsa*, która jest mniej restrykcyjną formą klasycznej diety ketogennej *Wildera*, także została niedawno skutecznie użyta w leczeniu padaczki [2]. Do zwiększającego się stosowania diety ketogennej przyczyniły się także doniesienia o jej właściwościach neuroprotektoryjnych. Właściwości te mogą mieć zastosowanie w leczeniu lub modyfikacji przebiegu chorób, którym towarzyszy neurodegeneracja, takich jak udar, choroba *Alzheimera*, choroba *Parkinsona* oraz stwardnienie zanikowe boczne (ALS).

Duża ilość danych klinicznych o skuteczności tej diety skłoniła naukowców do próby wyjaśnienia mechanizmu jej działania. Na przestrzeni ponad 80 lat wysunięto wiele hipotez i stworzono wiele modeli eksperymentalnych mających wyjaśnić to zjawisko, jednak do tej pory nie powiodło się to. Wydaje się, że za efekt przeciwdrgawkowy odpowiedzialnych jest wiele równoległych procesów zachodzących na różnych poziomach funkcjonowania neuronów. Są one unikalne i różnią się od mechanizmów działania leków przeciwpadaczkowych [42].

### **Postulowane mechanizmy działania przeciwpadaczkowego**

#### **Bezpośrednie działanie przeciwdrgawkowe ciał ketonowych**

Pierwszą hipotezą było założenie bezpośredniego działania przeciwdrgawkowego ciał ketonowych. Już w roku 1927 zaobserwowano związek pomiędzy odpowiedzią pacjentów na dietę a poziomem ketozy [73]. W roku 1930 wykazano, że podanie acetonu chroni zwierzęta przed drgawkami [45]. Idea, że rozpuszczalnik organiczny może

mieć właściwości przeciwdrgawkowe nie jest oryginalna. Właściwości przeciwpadaczkowe kwasu walproinowego zostały odkryte przypadkowo w eksperymencie, w którym użyty był on jako rozpuszczalnik dla innej potencjalnie aktywnej substancji [76]. Profil działania acetonu w drgawkach wywołanych na różny sposób u zwierząt różni się jednak od profilu działania diety ketogennej i nie jest on skuteczny we wszystkich przypadkach, w których działa dieta [42]. Mimo że stężenie acetonu u zwierząt spożywających dietę ketogenną podwyższa się, to jest ono około 10 razy niższe od stężenia działającego przeciwdrgawkowo [84]. Działanie przeciwdrgawkowe również wykazano w przypadku acetoocetanu, ale nie w przypadku  $\beta$ -hydroksymaślanu stanowiącego 75-80% ciał ketonowych surowicy [9]. Mimo działania przeciwdrgawkowego acetonu i acetoocetanu, mechanizm pozostaje wciąż niewyjaśniony. Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu ciał ketonowych na pobudliwość komórek i modulację funkcji takich receptorów jak GABA<sub>A</sub>, AMPA lub NMDA [120]. Ostatnio odkryto, że ciała ketonowe mogą aktywować receptor potasowy K<sub>2</sub>P, co prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej [124]. O tym, że to nie ciała ketonowe są w głównej mierze odpowiedzialne za terapeutyczne działanie w padaczkę świadczy fakt, że ketoza rozwija się w przeciągu kilku godzin, natomiast optymalne działanie przeciwdrgawkowe diety rozwija się dopiero po około 2 tygodniach od jej zastosowania. Dlatego sama ketoza nie jest odpowiedzialna za efekt terapeutyczny, chociaż może uczestniczyć w mechanizmach neuroadaptacyjnych. Na przykład, potrzeba 2 tygodni, aby dieta ketogenna spowodowała zmianę ekspresji genów, aktywności enzymów i proliferację mitochondriów [11].

#### **Przebieżność GABA-ergiczną**

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest głównym przekaźnikiem hamującym u ssaków. Także większość leków przeciwpadaczkowych opiera swoje działanie na zwiększeniu przebieżności GABA-ergicznego [98]. Same ciała ketonowe nie oddziałują na receptor GABA<sub>A</sub> [120], ale zwiększają jego synaptyczne stężenie [29]. Przypominają w tym działanie popularnego niegdyś leku przeciwpadaczkowego wigabatryny [1]. W przypadku diety ketogennej wpływ na układ GABA-ergiczny wydaje się być złożony; działa ona przeciwdrgawkowo w drgawkach wywołanych antagonistami receptora GABA<sub>A</sub> u szczurów [10], ale już nie u myszy [123]. Zauważono, że u zwierząt na diecie ketogennej zwiększona jest aktywność enzymów syntetyzujących GABA z kwasu glutaminowego [15], któremu towarzyszy spadek poziomu glutaminianu będącego głównym aminokwasem pobudzającym w mózgu [75, 29].

#### **Ograniczenie spożycia węglowodanów**

Przerwanie głodzenia lub spożycie cukrów powoduje utratę działania przeciwpadaczkowego diety ketogennej [61]. Już sam wysoki poziom glukozy może nasilać drgawki [102]. Ponieważ pierwotnym mechanizmem, jaki miała naśladować dieta ketogen-

na było głodzenie, część naukowców zaleca okres głodzenia przed rozpoczęciem jej stosowania [34,64]. Samo ograniczenie podaży glukozy działa przeciwdrgawkowo w modelu idiopatycznej padaczki *in vivo* [38], a ograniczenie podaży kalorii zwiększa skuteczność działania diety ketogennej. Znamiennie jest, że również wiele powszechnie używanych leków przeciwpadaczkowych, takich jak: fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, wigabatryna, kwas walproinowy zmniejsza mózgowy metabolizm glukozy [60,107,117-119]. W normalnych warunkach dojrzały mózg nie używa ciał ketonowych jako źródła energii. Spalanie ciał ketonowych jest wymuszone zatem przez obniżony poziom glukozy [86]. Dodatkowo obniżenie poziomu glukozy i wzrost ciał ketonowych zwiększają syntezę białek transportujących ciała ketonowe przez barierę krew-mózg [87] oraz aktywność kluczowych enzymów zaangażowanych w ich metabolizm [6]. *Greene* stwierdził, że podstawą działania diety ketogennej jest ograniczenie podaży glukozy [38], co miaoby zmniejszać ilość ATP powstającego w procesie glikolizy, a przez to ilość energii potrzebnej neuronom dla aktywności drgawkowej. Zmniejszony stosunek ATP/ADP aktywuje dodatkowo kanały K<sub>ATP</sub> powodujące hiperpolaryzację neuronów [101]. Są to kanały chroniące przed różnymi rodzajami stresorów, takich jak hipoksja, anoksja i hipoglikemia [103]. Kanały te regulują również aktywność drgawkową [46]. Dane te są tylko pozornie sprzeczne z obserwacjami, że podczas stosowania diety ketogennej ilość komórkowych zasobów energii wzrasta [24], przez co kanały K<sub>ATP</sub> powinny pozostawać zamknięte. Jednak wykazano, że są one regulowane selektywnie przez energię pochodzącą z glikolizy [51], która to jest hamowana dietą. Ciała ketonowe, w przeciwieństwie do glukozy, nie biorą udziału w glikolizie. Omijając ten etap bezpośrednio wchodzi jako acetylokoenzym A do cyklu Krebsa [128]. Dodatkową rolę w procesie regulacji kanałów K<sub>ATP</sub> odgrywają nienasycone kwasy tłuszczowe, których stężenie wzrasta podczas stosowania diety ketogennej. Przenikają one swobodnie przez barierę krew-mózg i oddziałują bezpośrednio na te receptory, zmniejszając ich powinowactwo do ATP [105]. Jest to unikalna właściwość diety ketogennej sprawiająca, że mimo spadku stężenia glukozy i aktywności glikolizy powoduje zwiększenie produkcji energii i aktywuje kanały, które w innych warunkach otwierają się podczas jej spadku.

Potwierdzeniem przeciwdrgawkowego działania restrykcji glukozy i inhibicji glikolizy są eksperymenty z użyciem 2-deoksyglukozy. Jest to pochodna glukozy, która hamuje glikolizę. W badaniach tych uzyskano podobne wyniki, jak podczas stosowania diety ketogennej [109]. W związku z tym że 2-deoksyglukoza jest dobrze tolerowana przy doustnym stosowaniu, stanowi ona nadzieję jako nowy lek przeciwpadaczkowy.

#### **Nienasycone kwasy tłuszczowe**

Poziom nienasyconych kwasów tłuszczowych u ludzi oraz zwierząt na diecie ketogennej jest zwiększony zarówno w surowicy jak i mózgu [31,114]. Zauważono, że

poziom kwasów tłuszczowych pozytywnie koreluje ze zmniejszoną aktywnością drgawkową pacjentów leczonych tą dietą [23]. Już samo uzupełnienie zwykłej diety o 5g wielonienasyconych kwasów tłuszczowych obniża ilość napadów u chorych na padaczkę [100], co może sugerować, że mają one bezpośredni wpływ na aktywność drgawkową. Nienasycone kwasy tłuszczowe, w przeciwieństwie do wymagających swoistych nośników kwasów nasyconych, przenikają swobodnie przez barierę krew-mózg i w ten sposób mogą bezpośrednio oddziaływać z szeregiem kanałów jonowych wpływając na pobudliwość komórek, na przykład: poprzez wpływ na kanały sodowe i kanały wapniowe zmieniają kurczliwość mięśnia sercowego i działają przeciwyrytmicznie [57]. Udowodniono, że nienasycone kwasy tłuszczowe, wpływając na pobudliwość poprzez modulację funkcji kanałów błonowych, chronią przed drgawkami wywołanymi *in vivo* [134]. Hamują one funkcję zależnych od napięcia kanałów sodowych i wapniowych [130], aktywują wspomniane już hiperpolaryzujące kanały  $K_2P$  [124] oraz zwiększają aktywność pompy sodowo-potasowej ( $Na^+/K^+$  ATPazy) [132], co również powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i podnosi próg drgawkowy. Nienasycone kwasy tłuszczowe zwiększają również ekspresję błonowych białek rozprzęgających [25] oraz są ich bezpośrednimi aktywatorami [32].

#### **Błonowe białka rozprzęgające**

Błonowe białka rozprzęgające (*uncoupling proteins*) są zlokalizowane na błonach mitochondrialnych. Biorą one udział w regulacji przepływu protonów w łańcuchu oddechowym. Ich aktywacja prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP oraz zwiększenia produkcji ciepła. Białka te redukują także produkcję reaktywnych form tlenu, a przez to zmniejszają stres oksydacyjny. Drgawki natomiast zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu i zaburzają funkcję mitochondriów, co prowadzi do nasilenia zaburzeń neurologicznych i śmierci neuronów [54]. Udowodniono, że białka rozprzęgające chronią przed uszkodzeniem neuronów wywołanym drgawkami [110]. Dieta ketogenna zwiększa ekspresję i aktywność błonowych białek rozprzęgających, przez co zmniejsza stres oksydacyjny [111]. Wydawałoby się, że zwiększenie ilości błonowych białek rozprzęgających powinno zmniejszać ilość powstającej w komórkach energii. Jednakże paradoksalnie poprzez zwiększoną biogenezę mitochondrialną ilości ATP oraz ADP są w tkance nerwowej w tych warunkach zwiększone [25]. Tak więc dieta ketogenna ma unikalną właściwość ograniczenia stresu oksydacyjnego przy jednocześnie wzroście produkcji energii.

#### **Wpływ na metabolizm energetyczny**

Teoria metaboliczna zakłada, że przez zmianę metabolizmu możliwa jest zmiana genotypu, a przez to również fenotypu, czyli np. objawów padaczki [39]. Homeostaza metaboliczna oparta jest na glikolizie, cyklu Krebsa, łańcuchu oddechowym i fosforylacji tlenowej. Oddychanie tlenowe jest o wiele bardziej wydajne energetycznie od gli-

kozy. Jednakże produkcja ATP w procesie glikolizy jest szybsza niż w przypadku cyklu Krebsa i łańcucha oddechowego, który wymaga dodatkowo tlenu [71].

W obszarach mózgu związanych z ogniskiem padaczkowym obserwuje się zaburzenia homeostazy metabolizmu energetycznego [38]. Zarówno u ludzi jak i zwierząt występują tam zaburzenia funkcji mitochondriów, które polegają na zmniejszeniu czynności enzymów mitochondrialnych zaangażowanych w fosforylację tlenową oraz funkcji kompleksu I łańcucha oddechowego [55]. Podczas drgawek padaczkowych wzrasta zużycie glukozy przez mózg oraz stężenie mleczanów [17,71], a wzmożona aktywność drgawkowa neuronów koreluje bezpośrednio ze wzrostem utylizacji glukozy oraz aktywnością glikolizy [17,71].

W czasie terapii dietą ketogenną ciała ketonowe zastępują glukozę i służą jako główne źródło energii dla neuronów. Powoduje to szereg zmian w całym metabolizmie komórki i sprawia, że komórki dysponują większymi zasobami energii. Ciała ketonowe po konwersji do acetylokoenzymu A omijają szlak glikolizy i są dalej metabolizowane w cyklu Krebsa. Powstające w jego przebiegu ATP i cytryniany hamują zwrótnie glikolizę [24], co powoduje spadek stężenia mleczanów [93]. Zmiany te wpływają na pobudliwość neuronów w ten sposób, że zwiększona ilość ATP zużywanego głównie poprzez pompę sodowo/potasową do utrzymania gradientu jonowego prowadzi do hiperpolaryzacji neuronów i zwiększenia ich odporności na drgawki.  $\beta$ -hydroksymaślan i acetoctan są o wiele wydajniejszym źródłem energii niż glukoza w przeliczeniu na jednostkę tlenu [128]. Dlatego dieta ketogenna poprzez zmiany na poziomie genowym (transkrypcji, translacji), biochemicznym oraz morfologicznym powoduje zwiększenie produkcji energii w procesie oddychania tlenowego oraz wzrost jego wydajności [111]. Ponadto dieta ketogenna zwiększa ekspresję genów enzymów mitochondrialnych odpowiedzialnych za produkcję energii, liczbę samych mitochondriów oraz rezerwy energetycznej mierzonej przez stosunek fosfokreatyniny do kreatyniny [12].

Dieta ketogenna działa tonizująco na metabolizm energetyczny, ponieważ wymaga mniejszej ilości tlenu w przeliczeniu na jednostkę energii niż w przypadku, kiedy głównym źródłem energii jest glukoza. Będąc bardziej wydajną energetycznie, dieta ketogenna zapewnia zwiększenie podaży oraz zapasów energii powstającej w przebiegu oddychania tlenowego. Jednocześnie hamuje ona glikolizę oraz zmniejsza ilość powstających reaktywnych form tlenu, co z kolei zmniejsza stres oksydacyjny. Zmiany te umożliwiają neuronom przetrwanie niekorzystnych warunków, takich jak drgawki oraz procesy przebiegające z neurodegeneracją [35].

#### **Neuroprotektoryjne działanie diety ketogennej**

Etiologia wielu chorób przebiegających z neurodegeneracją (np. choroba *Parkinsona*, choroba *Alzheimera*, padaczka, ALS) nie jest dokładnie znana i dlatego współczesna medycyna nie jest w stanie zaproponować

leczenia przyczynowego. Mimo różnych etiologii i patomechanizmów, choroby te mają jednak wiele cech wspólnych, do których należy postępujący przebieg oraz śmierć komórek głównie na drodze apoptozy. Celem neuroprotekcji jest spowolnienie lub zatrzymanie tego procesu. Jest to działanie niespecyficzne mające za zadanie zachowanie integralności i funkcji jak największej ilości komórek. Istnieje związek między neuroprotekcją a padaczką, ponieważ podczas drgawek padaczkowych dochodzi do uszkodzenia i w konsekwencji śmierci części neuronów [40]. W związku z tym padaczka również może być rozpatrywana jako choroba neurodegeneracyjna. Mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych pokrywają się często z mechanizmami występującymi podczas zmian neurodegeneracyjnych, a wiele leków przeciwpadaczkowych wykazuje również działanie neuroprotektoryjne [20].

#### **Postulowane mechanizmy działania neuroprotektoryjnej diety ketogennej**

Istnieje wiele mechanizmów, poprzez które dieta ketogenna może mieć działanie neuroprotektoryjne.

#### **Wpływ na wzmożoną pobudliwość**

Jednym z mechanizmów leżących u podstaw procesów zachodzących przy uszkodzeniu neuronów jest wzmożona pobudliwość. Zjawisko to polega na nadmiernym stymulowaniu receptorów przez aminokwasy pobudzające, głównie przez zwiększone stężenie zewnątrzkomórkowego glutaminianu [27]. W warunkach fizjologicznych pobudzające działanie glutaminianu jest bardzo szybko neutralizowane przez jego wychwyty z przestrzeni synaptycznej [79]. Zaburzenia procesu wychwyty glutaminianu i jego zwiększona akumulacja prowadzą do kaskady sprzężonych ze sobą wtórnych mechanizmów prowadzących do śmierci neuronu. Nadmierne i przedłużające się pobudzanie receptora glutaminowego prowadzi do wzmożonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki i zaburzeń homeostazy jonowej. Wewnątrzkomórkowy wapń aktywuje wiele enzymów, takich jak: proteazy, lipazy, nukleazy, kalpainy. Aktywowane fosfolipazy uszkodzają błony mitochondrialne doprowadzając do spadku produkcji ATP, co z kolei skutkuje dalszym zaburzeniem pracy pomp jonowych i depolaryzacją komórek. Uszkodzenie mitochondriów prowadzi dodatkowo do nadmiernego powstawania reaktywnych form tlenu powodujących uszkodzenia lipidów oraz DNA, co bezpośrednio prowadzi do śmierci komórki. Nadmierna pobudliwość jest zjawiskiem wtórnym do niedokrwienia [36] i urazu [30], ale odgrywa ona również istotną rolę w patomechanizmie chorób przewlekłych przebiegających z neurodegeneracją, takich jak: ch. Parkinsona, ch. *Alzheimera*, ch. Huntingtona, czy ALS [70, 4].

Wykazano, że dodanie acetoctanu i  $\beta$ -hydroksymaślanu do hodowli neuronów poddanych działaniu glutaminianu zmniejsza śmiertelność komórek poprzez zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych i zwiększenie utleniania NADH w łańcuchu oddechowym [65, 80]. Również sama

dieta ketogenna działa ochronnie na apoptozę wywołaną aktywacją receptora glutaminowego [83]. Zwiększa ona stężenie kalbindyny, białka mającego działanie neuroprotektoryjne i wiążącego wewnątrzkomórkowe jony wapnia, które są jednym z aktywatorów apoptozy [81] oraz zmniejsza akumulację klusteryny, która ma działanie proapoptotyczne [82]. Zaobserwowano, że podanie acetoocianu powoduje zwiększenie przeżywalności szczurzych komórek hipokampa poddanych zwiększonemu stężeniu glutaminianu [67]. Również dodanie  $\beta$ -hydroksymaślanu w tych warunkach działa neuroprotektoryjnie poprzez zmniejszanie stresu oksydacyjnego, co wykazano poprzez zmniejszenie ilości utlenionych lipidów błon komórkowych [74].

#### **Hamowanie glikolizy**

Działanie neuroprotektoryjne ograniczonego dostępu glukozy wykazano *in vivo* i *in vitro* przez zastosowanie nie poddającej się glikolizie jej pochodnej 2-deoksyglukozy w warunkach wzmożonej pobudliwości i stresu oksydacyjnego. Stwierdzono również zwiększoną aktywność białek zmniejszających powstawanie wolnych rodników tlenowych, tonizujących poziom wewnątrzkomórkowego wapnia oraz podtrzymujących funkcję mitochondriów [58].

#### **Działanie antyoksydacyjne**

Ciała ketonowe zmniejszają ilość semichinonu w kompleksie III łańcucha oddechowego, co prowadzi do zmniejszenia powstawania reaktywnych form tlenu [129]. Udowodniono również, że dieta ketogenna zwiększa ilość peroksydazy glutationu, który jest kluczowym enzymem rozkładającym te aktywne formy tlenu [138]. Nasila ona również syntezę specyficznych mitochondrialnych białek rozprzęgających [111], których rolą jest rozpraszanie potencjału błonowego mitochondriów, dzięki czemu spada produkcja wolnych rodników tlenowych.

#### **Hamowanie powstawania proapoptotycznych ceramidów w mózgu**

Podczas urazu i udaru dochodzi w mózgu do wzrostu stężenia kwasów tłuszczowych [3] powstałych w wyniku aktywacji fosfolipazy oraz degradacji fosfolipidów. Skutkuje to uszkodzeniem błon komórkowych. Obecność wolnych kwasów tłuszczowych sama w sobie doprowadza do wielu zaburzeń funkcji i struktury neuronów poprzez niszczenie błon mitochondrialnych, inhibicję kanałów jonowych i receptorów błonowych, wzrost stężenia glutaminianu, powstawanie proapoptotycznych sfingolipidów i ceramidów [89]. Mechanizmem ochronnym diety ketogennej w tych warunkach może być wzmożone zużycie wolnych kwasów tłuszczowych podczas ketogenezy [8].

#### **Działanie przeciwzapalne**

Dużą rolę w chorobach neurodegeneracyjnych ostrych jak i przewlekłych odgrywa stan zapalny [91]. Zarówno głodzenie (w wyniku którego rozwija się ketoza) jak i dieta ketogenna mogą wpływać na przebieg stanu zapalnego [108]. Jednak mechanizmy te nie są dokładnie wyjaśnione. Komórki hi-

pokampa głodzonych szczurów wykazują zwiększoną ekspresję interferonu gamma, co chroni je przed ekscytotoksycznością [59]. Dodatkowo ograniczenie kalorii hamuje prozapalny czynnik transkrypcyjny (NF- $\kappa$ B) [53], który zwiększa ekspresję genów COX2 oraz iNOS biorących udział w procesie zapalnym [19].

#### **Wpływ na barierę krew-mózg**

Dieta ketogenna może także zwiększać ilość kapilar mózgowych oraz ilość transportera glukozy (GLUT-1) i transporterów monowęglowodanów (MCT-1). Za pośrednictwem tych ostatnich  $\beta$ -hydroksymaślan oraz acetoocian przekraczają barierę krew-mózg. Zmiany te sprawiają, że zwiększa się dostępność i łatwość przenikania substancji energetycznych do neuronów [94].

#### **Działanie diety ketogennej w wybranych stanach patologicznych**

##### **Hipoksja/ ischemia**

Podczas udaru, ischemii oraz urazu mózgu dochodzi do wielu wtórnych zaburzeń metabolicznych, takich jak: wzmożona pobudliwość, zaburzenia pracy mitochondriów, nadmierny napływ jonów wapniowych do wnętrza komórek, wzrost syntezy reaktywnych form tlenu [72]. Zjawiska te można obserwować w różnym nasileniu w innych chorobach przebiegających z neurodegeneracją.  $\beta$ -hydroksymaślan podany *in vitro* chroni przed apoptozą w warunkach hipoksji poprzez zmniejszenie aktywności kaspazy 3, uwalnianie aktywującego apoptozę cytochromu c oraz zwiększenie potencjału błony komórkowej. Ponadto podanie  $\beta$ -hydroksymaślanu zmniejsza obrzęk, zwiększa stężenie ATP oraz zmniejsza stężenie mleczanów przy obustronnym podwiązaniu tętnic szyjnych oraz przy podwiązaniu tętnicy środkowej mózgu [112, 113]. Również w przypadku głodzenia skutkującego porównywalną z dietą ketogenną ketozą udowodniono działanie neuroprotektoryjne przy uszkodzeniu niedokrwiennym i hipoksji [37]. Zaobserwowano również mniejszą śmiertelność i zmniejszone występowanie drgawek poischemicznych [66]. Wydaje się, że istotą neuroprotektoryjnego działania ketozy w modelach ischemii, hipoksji i anoksji są same ciała ketonowe:  $\beta$ -hydroksymaślan [112, 106] oraz acetoocian [80].

##### **Uraz**

Dieta ketogenna może ograniczyć aż do 58% objętość uszkodzenia kory mózgowej po urazie u szczurów [92]. Pozytywny efekt diety zastosowanej po urazie ujawnia się tylko w niektórych grupach wiekowych, mimo że ketoza występuje we wszystkich grupach wiekowych. Różnice te można wytłumaczyć tym, że mózg w różnym wieku i stopniu rozwoju ma różne zdolności wykorzystywania ciał ketonowych. [95, 127]. Dodatkowo wykazano, że dieta ketogenna zwiększa wychwyt  $\beta$ -hydroksymaślanu i jego zużycie przez mózg po uszkodzeniu [92].

##### **Stwardnienie zanikowe boczne (ALS)**

W rodzinnej postaci ALS zidentyfikowano mutację genu związanego z funkcjono-

waniem mitochondriów, kodującego enzym Cu/Zn dysmutazę nadtlenkową 1 (SOD 1) [99]. Mutacja ta wydaje się odgrywać kluczową rolę w patogenezie tej choroby [5]. Powoduje ona dysfunkcję łańcucha oddechowego, a zwłaszcza kompleksu I [133].

Wykazano skuteczność diety ketogennej w transgenicznym modelu ALS u myszy [137]. U myszy tych, w związku z zaburzeniem pracy mitochondriów, zmniejszony jest poziom ATP [69]. Dieta ketogenna powoduje u nich wydłużenie utrzymania sprawności ruchowej, zwiększenie ilości neuronów ruchowych w lędźwiowym rdzeniu kręgowym oraz zwiększoną produkcję ATP przez mitochondria. Tak jak dieta ketogenna, egzogenne podanie  $\beta$ -hydroksymaślanu jest w stanie wyrównać deficyt produkcji ATP związany z dysfunkcją kompleksu I łańcucha oddechowego [121, 52]. Udowodniono to *in vitro* inkubując neurony motoryczne z inhibitorem kompleksu I łańcucha oddechowego przy braku efektu na produkcję ATP. Zmniejszenie produkcji ATP obserwowano zaś dodając inhibitor kompleksu II łańcucha oddechowego. Sugeruje to, że  $\beta$ -hydroksymaślan ma zdolność „ominięcia” kompleksu I [137], którego funkcja zaburzona jest w przebiegu ALS.

##### **Choroba Parkinsona**

W patogenezie choroby Parkinsona bierze się pod uwagę upośledzenie działania mitochondriów. Związane jest ono z zaburzeniem funkcji kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej [63] i starzeniem się układów chroniących przed wolnymi rodnikami tlenowymi. Uważa się, że zmniejszony poziom Cu/Zn dysmutazy nadtlenkowej (SOD-1) [56] jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ilość neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej mózgu [50]. Wykazano, że  $\beta$ -hydroksymaślan zwiększa *in vitro* przeżywalność komórek bogatych w dopaminę po ich uszkodzeniu neurotoksyną MPP+ w śródmózgowiu [52]. Podobne rezultaty uzyskano *in vivo* u myszy. Dodatkowo wykazano u nich polepszenie zdolności motorycznych oraz zwiększenie ilości dopaminy w śródmózgowiu [121].

W modelu choroby Parkinsona opartym na hodowli komórek  $\beta$ -hydroksymaślan zmniejsza ilość komórek dopaminergicznych ulegających apoptozie inkubowanych z substancją powodującą ich śmierć. Wykazano również w tych warunkach wzrost ilości mRNA hamującego apoptozę Bcl-2, spadek ilości mRNA proapoptotycznego Bax oraz zmniejszenie aktywności kaspazy-3 [14]. Bcl-2 chroni mitochondria przed zmianami proapoptycznymi [26], reguluje mitochondrialne potencjały błonowe, przepuszczalność porów mitochondrialnych, uwalnianie cytochromu c i innych pobudzających apoptozę czynników [104]. Bax jest białkiem proapoptocynnym, które łącząc się z błoną mitochondrialną doprowadza komórkę do śmierci, co obserwuje się również w badaniu post mortem neuronów dopaminergicznych chorych na chorobę Parkinsona [43].

Pomimo wykazania skuteczności ciał ketonowych nie badano dotychczas samej diety ketogennej w modelach choroby Parkinsona. Jednakże wykazano skuteczność

ograniczenia kalorii oraz 2-deoksyglukozy w uszkodzonych neurotoksyną komórkach układu dopaminergicznego szczurów. Dodatkowo zwierzęta te wykazywały mniejszy ubytek zdolności ruchowych [28]. Podobny efekt zaobserwowano również u reżusów [68]. U myszy skuteczność ograniczenia kalorii została wykazana nawet wtedy, gdy rozpoczęto ją po ekspozycji na neurotoksynę [48]. W związku z tym, istnieje duże prawdopodobieństwo, że również dieta ketogeniczna będzie działać neuroprotekcynnie.

Pierwsze prace kliniczne u chorych na chorobę *Parkinsona* poddanych diecie ketogenicznej są obiecujące. Po miesiącu stosowania diety stwierdzono u nich przy pomocy Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby *Parkinsona* (UDPRS) średnio 43% redukcję objawów choroby. Ponadto w tej samej próbie klinicznej, wszyscy pacjenci podawali średnią lub bardzo dużą poprawę [126]. Udowodniono również, że spożywanie diety bogatej w nienasycone kwasy tłuszczowe wiąże się z niższym stopniem ryzyka zachorowania na chorobę *Parkinsona* [22].

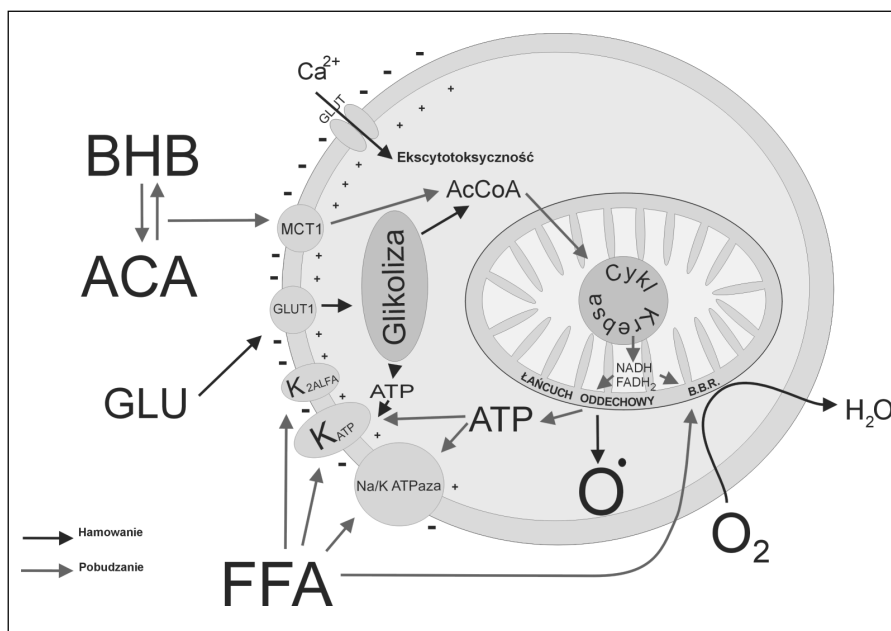
### Choroba Alzheimera

W modelu choroby *Alzheimera* opartym na hodowli komórek inkubowanych z fragmentem  $\beta$ -amyloidu,  $\beta$ -hydroksymaślan zmniejsza ich śmiertelność wpływając również na zachowanie większej ilości dendrytów i długości neuronów [52]. Istnieją także doniesienia o skuteczności diety ketogenicznej u chorych na chorobę *Alzheimera*, wpływie jej na przebieg choroby, a nawet na zmniejszanie objawów. Udowodniono, że podanie chorym średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprawia ich pamięć. Poprawa ta korelowała dodatnio ze stężeniem  $\beta$ -hydroksymaślanu w osoczu [96]. Podobnie jak podczas leczenia przeciwpadaczkowego dietą ketogeniczną, spożycie posiłku bogatego w cukry może znieść jej działanie [49]. Spożywanie dużej ilości cukrów pogarsza sprawność u chorych na chorobę *Alzheimera* [135], natomiast spożywanie pokarmów bogatych w kwasy tłuszczowe może zmniejszyć ryzyko zachorowania na nią [77].

Dane epidemiologiczne wskazują, że dieta bogata w tłuszcze nasycone koreluje dodatnio z chorobą *Alzheimera* [78], co potwierdzono także w transgenicznym modelu tej choroby, w którym dieta wysokotłuszczowa zwiększa odkładanie  $\beta$ -amyloidu [62]. Zauważyć należy, że w tych badaniach dieta wysokotłuszczowa nie była związana z redukcją podaży węglowodanów, a więc nie była ona sensu stricto dietą ketogeniczną. W badaniach z użyciem transgenicznych myszy karmionych właściwą dietą ketogeniczną wykazano natomiast mniejsze stężenie  $\beta$ -amyloidu w homogenacie mózgu, ale nie wykazano poprawy w testach pamięci [125]. Również ograniczenie spożycia kalorii powoduje spadek odkładania się  $\beta$ -amyloidu u tych myszy [88]. Jednakże mechanizmy z tym związane nie są jeszcze wyjaśnione.

### Efekty uboczne diety ketogenicznej

Stosowanie diety ketogenicznej u ludzi w długim okresie w niektórych przypadkach może być źle tolerowane ze względu na nadmiar wysokotłuszczowych składników w produktach takich jak: sery, masło, tłuste



Rycina 2  
Mechanizmy przeciwdrgawkowe i neuroprotekcynne działania diety ketogenicznej.  
Mechanisms of anticonvulsant and neuroprotective effects of ketogenic diet.

mięsa, oleje itp. Ponadto, zwłaszcza u dzieci, może wywoływać ona efekty uboczne wczesne w postaci: nudności, wymiotów, zaparcia, utraty apetytu, odwodnienia, pocienia, zapalenia wątroby, zapalenia trzustki, hipoglikemii, hipertriglicerolemii, hiperurykemii, hipertransaminemii, hipercholesterolemii, hipoproteinemii, hipomagnezdemii, hiponatremii, kwasicy metabolicznej oraz późne, takie jak: opóźnienie dojrzewania, niższy wzrost, nadwaga, depresja, zmniejszenie gęstości kości, kamica nerkowa, kardiomiopatia, niedobory witamin i minerałów, dyslipidemia, podniesiony poziom długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzenia wątrobowe, neuropatia nerwu wzrokowego, anemia, zaparcia oraz potencjalnie miażdżycy tętnic [33].

Innym sposobem uzyskania ketozy jest podawanie ciał ketonowych w czystej postaci.  $\beta$ -hydroksymaślan wydaje się być bezpieczny. Potencjalnym zagrożeniem może być kwasica metaboliczna, zaburzenia w gospodarce wodno-elektrolitowej i osmolarności płynów ustrojowych. Przewlekłe stosowanie  $\beta$ -hydroksymaślanu w leczeniu chorób może napotkać wiele przeszkód. Po pierwsze ciała ketonowe są bardzo szybko metabolizowane i musiałyby być stosowane w dużych ilościach w celu utrzymania stężenia w osoczu na poziomie 1-3 mmol/l. Możliwe byłoby to w celu ochrony mózgu i innych narządów przed niedokrwieniem podczas zabiegów chirurgicznych, ale już np. stosowanie w przewlekłym leczeniu choroby *Parkinsona* lub *Alzheimera* byłoby trudne. Wprawdzie sól sodowa  $\beta$ -hydroksymaślanu nadaje się do stosowania doustnego, ale pomijając fakt szybkiego metabolizmu, organizm byłby narażony na zbyt duże spożycie sodu. Dlatego trwają prace nad stworzeniem oligomerów i pochodnych  $\beta$ -hydroksymaślanu o wolniejszym metabolizmie, również przeznaczonych do stosowania doustnego. Miałyby to tę zaletę, że  $\beta$ -hydroksymaślan nie jest używany przez wąt-

trobę do syntezy lipidów, co eliminuje część skutków ubocznych diety ketogenicznej w postaci hipercholesterolemii i hiperlipidemii [106].

Jest wiele danych na temat przeciwdrgawkowego i neuroprotekcynnego działania ketozy. Wiadomo, że powiązane są one z wieloma zmianami biochemicznymi organizmu i znacznymi zmianami metabolizmu komórek. Wydaje się więc, że mechanizm działania ketozy jest wielokierunkowy i złożony. Będąc obiektem zainteresowania wielu naukowców, zjawisko to jest coraz szerszej poznawane, lecz nadal dalecy jesteśmy od jego ostatecznego wyjaśnienia. Jednak doniesienia eksperymentalne są na tyle zachęcające, że coraz śmielej dieta ketogeniczna stosowana jest w badaniach klinicznych, znajdując coraz szersze zastosowanie i uznanie w chorobach przebiegających z neurodegeneracją oraz będąc już od 85 lat elementem terapii przeciwpadaczkowej. Chociaż również i w tym przypadku, mimo bezspornej skuteczności nie znamy w pełni mechanizmu jej działania.

### Piśmiennictwo

1. Abdul-Ghani A.S., Norris P.J., Smith C.C., Bradford H.F.: Effects of gamma-acetylenic GABA and gamma-vinyl GABA on synaptosomal release and uptake of GABA. *Biochem. Pharmacol.* 1981, 1, 1203.
2. Acheson K.J.: Carbohydrate and weight control: where do we stand? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2004, 7, 485.
3. Bazán N.G. Jr.: Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 1970, 6, 1.
4. Beal M.F.: Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? *Ann. Neurol.* 1992, 31, 119.
5. Beal M.F.: Mitochondria and the pathogenesis of ALS. *Brain* 2000, 123, 1291.
6. Bhagavan N.V.: *Medical biochemistry*, 4th Edn, Hartcourt, New York, 2002, 1016.
7. Bladin P.F., Eadie M.J.: *A disease once sacred: a history of the medical understanding of epilepsy*. Easleigh, England, John Libbey, 2001.
8. Blázquez C., Sánchez C., Velasco G., Guzmán M.:

- Role of carnitine palmitoyltransferase I in the control of ketogenesis in primary cultures of rat astrocytes. *J. Neurochem.* 1998, 71, 1597.
9. **Bough K.J., Chen R.S., Eagles D.A.:** Path analysis shows that increasing ketogenic ratio, but not beta-hydroxybutyrate, elevates seizure threshold in the Rat. *Dev. Neurosci.* 1999, 21, 400.
  10. **Bough K.J., Eagles D.A.:** A ketogenic diet increases the resistance to pentylenetetrazole-induced seizures in the rat. *Epilepsia* 1999, 40, 138.
  11. **Bough K.J., Rho J.M.:** Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007, 48, 43.
  12. **Bough K.J., Wetherington J., Hassel B. et al.:** Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann. Neurol.* 2006, 60, 223.
  13. **Caraballo R.H., Cersósimo R.O., Sakr D. et al.:** Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2005, 46, 1539.
  14. **Cheng B., Yang X., Hou Z. et al.:** D-beta-hydroxybutyrate inhibits the apoptosis of PC12 cells induced by 6-OHDA in relation to up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax mRNA. *Auton. Neurosci.* 2007, 31, 38.
  15. **Cheng C.M., Hicks K., Wang J. et al.:** Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J. Neurosci. Res.* 2004, 15, 270.
  16. **Conklin H.W.:** Cause and treatment of epilepsy. *Jam. Osteopatic. Assoc.* 1922, 26, 11.
  17. **Cornford E.M., Shamsa K., Zeitzer J.M. et al.:** Regional analyses of CNS microdialysate glucose and lactate in seizure patients. *Epilepsia* 2002, 43, 1360.
  18. **Crumine P.K.:** Lennox-Gastaut syndrome. *J. Child. Neurol.* 2002, 17, 70.
  19. **Cullingford T.E.:** The ketogenic diet; fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2004, 70, 253.
  20. **Czuczwar K., Czuczwar M., Cieszczyk J. et al.:** Neuroprotective activity of antiepileptic drugs. *Przegl. Lek.* 2004, 61, 1268.
  21. **De Fronzo R., Ferrannini E.:** Regulation of intermediary metabolism during fasting and feeding. *Endocrinology.* W.B. Saunders, Philadelphia, 2001, 737.
  22. **de Lau L.M., Bornebroek M., Witteman J.C. et al.:** Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 2005, 28, 2040.
  23. **Dekaban A.S.:** Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch. Neurol.* 1966, 15, 177.
  24. **DeVivo D.C., Lackie M.P., Ferrendelli J.S., McDaugal D.B. Jr.:** Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann. Neurol.* 1978, 3, 331.
  25. **Diano S., Matthews R.T., Patrylo P. et al.:** Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. *Endocrinology.* 2003, 144, 5014.
  26. **Diaz J.L., Oltersdorf T., Horne W. et al.:** A common binding site mediates heterodimerization and homodimerization of Bcl-2 family members. *J. Biol. Chem.* 1997, 25, 11350.
  27. **Doble A.:** The role of excitotoxicity in neuro-degenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol. Ther.* 1999, 81, 163.
  28. **Duan W., Mattson M.P.:** Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Res.* 1999, 15, 195.
  29. **Erecińska M., Nelson D., Daikhin Y., Yudkoff M.:** Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J. Neurochem.* 1996, 67, 2325.
  30. **Faden A.I., Demediuk P., Panter S.S., Vink R.:** The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science.* 1989, 19, 798.
  31. **Fraser D.D., Whiting S., Andrew R.D. et al.:** Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 2003, 25, 1026.
  32. **Freeman J., Veggiotti P., Lanzi G., Tagliabue A., Perucca E.:** Institute of Neurology IRCCS C. Mondino Foundation. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006, 68, 145.
  33. **Freeman J.M., Freeman J.B., Kelly M.T.:** The ketogenic diet: A treatment for epilepsy, 3rd Edn. Demos, New York 2000, 236.
  34. **Freeman J.M., Vining E.P., Pillas D.J. et al.:** The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics.* 1998, 102, 1358.
  35. **Gasior M., Rogawski M.A., Hartman A.L.:** Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav. Pharmacol.* 2006, 17, 431.
  36. **Gemba T., Matsunaga K., Ueda M.:** Changes in extracellular concentration of amino acids in the hippocampus during cerebral ischemia in stroke-prone SHR, stroke-resistant SHR and normotensive rats. *Neurosci. Lett.* 1992, 3, 184.
  37. **Go K.G., Prenen G.H., Korf J.:** Protective effect of fasting upon cerebral hypoxic-ischemic injury. *Metab. Brain Dis.* 1988, 3, 257.
  38. **Greene A.E., Todorova M.T., McGowan R., Seyfried T.N.:** Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia.* 2001, 42, 1371.
  39. **Greene A.E., Todorova M.T., Seyfried T.N.:** Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J. Neurochem.* 2003, 86, 529.
  40. **Gruenthal M.:** Electroencephalographic and histological characteristics of a model of limbic status epilepticus permitting direct control over seizure duration. *Epilepsy Res.* 1998, 29, 221.
  41. **Guelpa G., Marie A.:** A lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la réduction alimentaire. *Rev. Ther. Med. Chirurg.* 1911, 78, 8.
  42. **Hartman A.L., Gasior M., Vining E.P., Rogawski M.A.:** The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr. Neurol.* 2007, 36, 281.
  43. **Hartmann A., Michel P.P., Troade J.D. et al.:** Is Bax a mitochondrial mediator in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *J. Neurochem.* 2001, 76, 1785.
  44. **Helmholtz H.F.:** Treatment of epilepsy in childhood: five years' experience with ketogenic diet. *J.A.M.A.* 1927, 88, 2028.
  45. **Helmholtz H.F., Keith H.M.:** Eight years' experience with the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *J.A.M.A.* 1930, 95, 707.
  46. **Hernández-Sánchez C., Basile A.S., Fedorova I. et al.:** Mice transgenically overexpressing sulfonylurea receptor 1 in forebrain resist seizure induction and excitotoxic neuron death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001, 13, 3549.
  47. **Hippocrates:** The genuine work of Hippocrates; translated from the Greek by Francis Adams. Baltimore, Williams and Wilkins, 1939, 368.
  48. **Holmer H.K., Keyghobadi M., Moore C. et al.:** Dietary restriction affects striatal glutamate in the MPTP-induced mouse model of nigrostriatal degeneration. *Synapse* 2005, 57, 100.
  49. **Huttenlocher P.R., Wilbourn A.J., Signore J.M.:** Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971, 21, 1097.
  50. **Jenner P.:** Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003, 53, 26.
  51. **Jovanović S., Du Q., Crawford R.M. et al.:** Glycerol-aldehyde 3-phosphate dehydrogenase serves as an accessory protein of the cardiac sarcolemmal K(ATP) channel. *E.M.B.O. Rep.* 2005, 6, 848.
  52. **Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N. et al.:** D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 9, 5440.
  53. **Kim H.J., Jung K.J., Yu B.P. et al.:** Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech. Ageing Dev.* 2002, 123, 1589.
  54. **Kovács R., Schuchmann S., Gabriel S. et al.:** Free radical-mediated cell damage after experimental status epilepticus in hippocampal slice cultures. *J. Neurophysiol.* 2002, 88, 2909.
  55. **Kudin A.P., Kudina T.A., Seyfried J. et al.:** Seizure-dependent modulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2002, 15, 1105.
  56. **Kunikowska G., Jenner P.:** Alterations in m-RNA expression for Cu,Zn-superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the basal ganglia of MPTP-treated marmosets and patients with Parkinson's disease. *Brain Res.* 2003, 11, 206.
  57. **Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., Billman G.E.:** Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003, 3, 2646.
  58. **Lee J., Bruce-Keller A.J., Kruman Y. et al.:** 2-Deoxy-D-glucose protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative injury: evidence for the involvement of stress proteins. *J. Neurosci. Res.* 1999, 1, 48.
  59. **Lee J., Kim S.J., Son T.G. et al.:** Interferon-gamma is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *J. Neurosci. Res.* 2006, 83, 1552.
  60. **Leiderman D.B., Balish M., Bromfield E.B., Theodore W.H.:** Effect of valproate on human cerebral glucose metabolism. *Epilepsia.* 1991, 32, 417.
  61. **Lennox W.G., Lennox M.A.:** Epilepsy and related disorders, vol.2. Boston, Little, Brown, 1960.
  62. **Levin-Allerhand J.A., Lominska C.E., Smith J.D.:** Increased amyloid- levels in APPSWE transgenic mice treated chronically with a physiological high-fat high-cholesterol diet. *J. Nutr. Health Aging.* 2002, 6, 315.
  63. **Li H., Dryhurst G.:** Oxidative metabolites of 5-S-cysteinyl-dopamine inhibit the pyruvate dehydrogenase complex. *J. Neural. Transm.* 2001, 108, 1363.
  64. **Livingston S.:** The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Springfield, Charles C. Thomas, 1954.
  65. **Maalouf M., Sullivan P.G., Davis L. et al.:** Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience* 2007, 2, 256.
  66. **Marie C., Bralet A.M., Gueldry S., Bralet J.:** Fasting prior to transient cerebral ischemia reduces delayed neuronal necrosis. *Metab. Brain. Dis.* 1990, 5, 65.
  67. **Massieu L., Haces M.L., Montiel T., Hernández-Fonseca K.:** Acetoacetate protects hippocampal neurons against glutamate-mediated neuronal damage during glycolysis inhibition. *Neuroscience* 2003, 120, 365.
  68. **Maswood N., Young J., Tilmont E. et al.:** Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004, 28, 18171.
  69. **Mattiazzi M., D'Aurelio M., Gajewski C.D. et al.:** Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 2002, 16, 29626.
  70. **Mattson M.P.:** Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* 2003, 3, 65.
  71. **McIlwain H.:** Cerebral energy metabolism and membrane phenomena, in *Basic Mechanisms of Epilepsies*: Jasper H.H., Ward A. A.J., Pope A., Little, Brown, Boston 1969, 83.
  72. **McIntosh T.K., Saatman K.E., Raghupathi R. et al.:** The Dorothy Russell Memorial Lecture. The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1998, 24, 251.
  73. **McQuarrie I., Keith H.M.:** Epilepsy in children: relationship of variations in degree of ketonuria to occurrence of convulsions in epileptic children on ketogenic diets. *Am. J. Dis. Child.* 1927, 34, 1013.
  74. **Mejia-Toiber J., Montiel T., Massieu L.:** D-beta-hydroxybutyrate prevents glutamate-mediated lipoperoxidation and neuronal damage elicited during glycolysis inhibition in vivo. *Neurochem. Res.* 2006, 31, 1399.
  75. **Melo T.M., Sonnewald U., Touret M., Nehlig A.:** Cortical glutamate metabolism is enhanced in a genetic model of absence epilepsy. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2006, 26, 1496.
  76. **Meunier H., Carraz G., Meunier Y. et al.:** Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Thérapie* 1963, 18, 435.
  77. **Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al.:** Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003, 60, 940.
  78. **Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al.:** Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003, 60, 194.
  79. **Nicholls D., Attwell D.:** The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990,

- 11, 462.
80. **Noh H.S., Hah Y.S., Nilufar R. et al.:** Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2006, 83, 702.
  81. **Noh H.S., Kang S.S., Kim D.W. et al.:** Ketogenic diet increases calbindin-D28k in the hippocampi of male ICR mice with kainic acid seizures. *Epilepsy Res.* 2005, 65, 153.
  82. **Noh H.S., Kim D.W., Kang S.S. et al.:** Ketogenic diet prevents clusterin accumulation induced by kainic acid in the hippocampus of male ICR mice. *Brain Res.* 2005, 25, 114.
  83. **Noh H.S., Kim Y.S., Lee H.P. et al.:** The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res.* 2003, 53, 119.
  84. **Nylen K., Likhodii S.S., Hum K.M., Burnham W.M.:** A ketogenic diet and diallyl sulfide do not elevate afterdischarge thresholds in adult kindled rats. *Epilepsy Res.* 2006, 71, 23.
  85. **Owen O.E., Reichard G.A. Jr, Patel M.S., Boden G.:** Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1979, 111, 169.
  86. **Pan J.W., de Graaf R.A., Petersen K.F. et al.:** [2,4-13 C]-beta-hydroxybutyrate metabolism in human brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002, 22, 890.
  87. **Pan J.W., Telang F.W., Lee J.H. et al.:** Measurement of beta-hydroxybutyrate in acute hyperketonemia in human brain. *J. Neurochem.* 2001, 79, 539.
  88. **Patel N.V., Gordon M.N., Connor K.E. et al.:** Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol. Aging* 2005, 26, 995.
  89. **Paumen M.B., Ishida Y., Muramatsu M. et al.:** Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 1997, 7, 3324.
  90. **Peterman M.G.:** The ketogenic diet in epilepsy. *J.A.M.A.* 1925, 84, 1979.
  91. **Pratico D., Trojanowski J.Q.:** Inflammatory hypotheses: novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol. Aging* 2000, 21, 441.
  92. **Prins M.L., Fujima L.S., Hovda D.A.:** Age-dependent reduction of cortical contusion volume by ketones after traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.* 2005, 1, 413.
  93. **Puchowicz M.A., Emancipator D.S., Xu K. et al.:** Adaptation to chronic hypoxia during diet-induced ketosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2005, 566, 51.
  94. **Puchowicz M.A., Xu K., Sun X., Ivy A. et al.:** Diet-induced ketosis increases capillary density without altered blood flow in rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007, 292, 1607.
  95. **Rafiki A., Boulland J.L., Halestrap A.P. et al.:** Highly differential expression of the monocarboxylate transporters MCT2 and MCT4 in the developing rat brain. *Neuroscience* 2003, 122, 677.
  96. **Reger M.A., Henderson S.T., Hale C. et al.:** Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol. Aging* 2004, 25, 311.
  97. **Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al.:** Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003, 3, 1333.
  98. **Rogawski M.A.:** Principles of antiepileptic drug action. In Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum B.S. et al.: *Antiepileptic drugs*. 5. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 3.
  99. **Rosen D.R.:** Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993, 22, 362.
  100. **Schlanger S., Shinitzky M., Yam D.:** Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* 2002, 43, 103.
  101. **Schwartzkroin P.A.:** Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 1999, 37, 171.
  102. **Schwechter E.M., Velísková J., Velíšek L.:** Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. *Ann. Neurol.* 2003, 53, 91.
  103. **Seino S., Miki T.:** Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003, 81, 133.
  104. **Shimizu S., Narita M., Tsujimoto Y.:** Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptotic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature* 1999, 3, 483.
  105. **Shyng S.L., Nichols C.G.:** Membrane phospholipid control of nucleotide sensitivity of KATP channels. *Science*. 1998, 6, 1059.
  106. **Smith S.L., Heal D.J., Martin K.F.:** KTX 0101: a potential metabolic approach to cytoprotection in major surgery and neurological disorders. *CNS Drug. Rev.* 2005, 11, 113.
  107. **Spanaki M.V., Siegel H., Kopylev L. et al.:** The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology*. 1999, 22, 1518.
  108. **Stamp L.K., James M.J., Cleland L.G.:** Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005, 35, 77.
  109. **Strfstrom C.E., Kriegler S.M., Valley M.T. et al.:** 2-deoxyglucose exerts anticonvulsant and anti-epileptic action in experimental epilepsy models. *Epilepsia* 2005, 46, 268.
  110. **Sullivan P.G., Dubé C., Dorenbos K. et al.:** Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. *Ann. Neurol.* 2003, 53, 711.
  111. **Sullivan P.G., Rippy N.A., Dorenbos K. et al.:** The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann. Neurol.* 2004, 55, 576.
  112. **Suzuki M., Suzuki M., Kitamura Y. et al.:** Beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient focal cerebral ischemia. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002, 89, 36.
  113. **Suzuki M., Suzuki M., Sato K. et al.:** Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001, 87, 143.
  114. **Taha A.Y., Ryan M.A., Cunnane S.C.:** Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism* 2005, 54, 1127.
  115. **Talbot F.B.:** *Treatment of epilepsy*. New York, MacMillan, 1930.
  116. **Temkin O.:** *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*. 2nd ed., rev. Johns Hopkins Univ. Press. 1945.
  117. **Theodore W.H., Bairamian D., Newmark M.E. et al.:** Effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1986, 6, 315.
  118. **Theodore W.H., Bromfield E., Onorati L.:** The effect of carbamazepine on cerebral glucose metabolism. *Ann. Neurol.* 1989, 25, 516.
  119. **Theodore W.H., DiChiro G., Margolin R. et al.:** Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology*. 1986, 36, 60.
  120. **Thio L.L., Wong M., Yamada K.A.:** Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000, 25, 325.
  121. **Tieu K., Perier C., Caspersen C. et al.:** D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 892.
  122. **Trevathan E.:** Infantile spasm and Lennox-Gastaut syndrome. *J. Child. Neurol.* 2002, 17, 9.
  123. **Uhlemann E.R., Neims A.H.:** Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1972, 180, 231.
  124. **Vamecq J., Vallée L., Lesage F. et al.:** Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog. Neurobiol.* 2005, 75, 1.
  125. **Van der Auwera I., Wera S., Van Leuven F., Henderson S.T.:** A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2005, 17, 28.
  126. **Vanitallie T.B., Nonas C., Di Rocco A. et al.:** Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 2005, 22, 728.
  127. **Vannucci S.J., Simpson I.A.:** Developmental switch in brain nutrient transporter expression in the rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 285, 1127.
  128. **Veech R.L., Chance B., Kashiwaya Y. et al.:** Ketone bodies, potential therapeutic uses. *I.U.B.M.B. Life.* 2001, 51, 241.
  129. **Veech R.L.:** The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2004, 70, 309.
  130. **Vreugdenhil M., Bruehl C., Voskuyl R.A. et al.:** Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996, 29, 12559.
  131. **Wilder R.M.:** The effect of ketonemia on course of epilepsy. *Mayo Clin. Proc.* 1921, 2, 307.
  132. **Wu B.J., Hulbert A.J., Storlien L.H., Else P.L.:** Membrane lipids and sodium pumps of cattle and crocodiles: an experimental test of the membrane pacemaker theory of metabolism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004, 287, 633.
  133. **Xu Z., Jung C., Higgins C. et al.:** Mitochondrial degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2004, 36, 395.
  134. **Young C., Gean P.W., Chiou L.C., Shen Y.Z.:** Docosahexaenoic acid inhibits synaptic transmission and epileptiform activity in the rat hippocampus. *Synapse* 2000, 37, 90.
  135. **Young K.W., Greenwood C.E., van Reekum R., Binns M.A.:** A randomized, crossover trial of high-carbohydrate foods in nursing home residents with Alzheimer's disease: associations among intervention response, body mass index, and behavioral and cognitive function. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005, 60, 1039.
  136. **Yudkoff M., Daikhin Y., Nissim I. et al.:** Response of brain amino acid metabolism to ketosis. *Neurochem. Int.* 2005, 47, 119.
  137. **Zhao Z., Lange D.J., Voustantiouk A. et al.:** A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *B.M.C. Neurosci.* 2006, 3, 29.
  138. **Ziegler D.R., Ribeiro L.C., Hagenn M. et al.:** Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. *Neurochem. Res.* 2003, 28, 1793.