

КЕТОГЕННА ДИЕТА И ЕПИЛЕПСИЯ: РОЛЯ НА КЕТОННИТЕ ТЕЛА В ПОВЛИЯВАНЕ НА НЕВРОНАЛНАТА ВЪЗБУДИМОСТ

Е. Харитов, Е. Ангелеска и Н. Бояджиева

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ – София

KETOGENIC DIET AND EPILEPSY: THE ROLE OF KETONE BODIES IN THE INFLUENCE ON NEURONAL EXCITABILITY

E. Haritov, E. Angeleska and N. Boyadjieva

Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме. Резистентната на медикаментозно лечение епилепсия все още е сериозен медицински проблем. Нисковъглеводната, или кетогенна, диета (КД) се използва от 1920 г. като средство за лечение на епилепсия при деца и в някои случаи напълно премахва необходимостта от прилагане на медикаменти. Въпреки големия интерес в изучаване механизмите на антиепилептично действие на КД, те все още остават загадка. Диетата носи името си от наблюдението, че пациентите, подложени на нея, продуцират кетонни тела (ацетоацетат, бета-хидроксибутират и ацетон). Целта на настоящия обзор е обобщаване на различни хипотези относно механизма на кетонните тела и КД. Обсъдени са както техни директни ефекти върху невроналната възбудимост, така и предполагаемите им ефекти върху клетъчния метаболизъм, имащи значение за противогърчовия им ефект. Макар че е трудно от многобройните хипотези за механизма на кетонните тела (КТ) да се изведе унифициран механизъм, от значение е въпросът: Ако определен механизъм или таргет е най-важен за антиконвулсивната ефективност на КТ, може ли тогава с терапевтична интервенция със същия механизъм да се постигне подобен ефект? Отговорът на този въпрос би потвърдил или отхвърлил дадена хипотеза относно механизма на КД. Установяването как КТ упражняват своя ефект би оптимизирал използването им в лечението на епилепсията и други неврологични заболявания.

Ключови думи: епилепсия, кетогенна диета, кетонни тела, ГАМК, глутамат, K_{ATP} -канални, цикъл на Кребс

Summary. Resistant to standard medications epilepsy remain a major clinical problem. Low-carbohydrate diet or ketogenic diet have been in use since 1920 as a therapy for epilepsy and can, in some cases, completely remove the need for medication. Despite intense interest in studying the mechanisms of ketogenic diet, it still remains an enigma. A ketogenic diet receives its name due to the high ketone levels in the blood and urine of patients consuming the diet. The aim of the present review is to summarize different hypothesis regarding mechanism of action of ketone bodies and ketogenic diet. We discuss both their direct effect on neuronal excitability and suggested effects on brain metabolism, important for their anticonvulsive effect. It is unlikely that numerous hypotheses can be unified into a single mechanism. It may be instructive to ask the following question: If the mechanism or target in question is a critical determinant of the anticonvulsant efficacy of the ketogenic diet, then would a similar intervention known to be based on that mechanism yield a comparable effect? Perhaps answering this question for each mechanistic speculation might help substantiate (or invalidate) that particular hypothesis. Understanding how ketone bodies exert their effect will help optimize their use in treating epilepsy and other neurological disorders.

Key words: epilepsy, ketogenic diet, ketone bodies, GABA, glutamate, K_{ATP} -channels, Krebs cycle

ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е тежко неврологично заболяване, което засяга приблизително 1% от населението в световен мащаб. Въпреки големия брой антиепилептични медикаменти 30% от пациентите са с неефективен контрол на гърчовете. Голяма част от новите медикаменти имат по-малко странични ефекти, лекарствените взаимодействия са ограничени и те са по-малко тератогенни. Част от по-старите медикаменти вече имат течни лекарствени форми, както и форми за интравенозна апликация. Макар че много от тези пациенти имат задоволителен отговор към прилаганата терапия, в случаи на резистентност се налага хирургично лечение. Някои от пациентите обаче, и особено децата, не са показани за такъв вид интервенция (генерализирани епилептични синдроми, мултифокални или неясни епилептични фокуси). В тези случаи се налага прилагане на нефармакологични средства. Основни нефармакологични средства за повлияване на епилепсията са стимулация на *p. vagus* и диетични подходи.

Използването на диета в лечението на епилепсията не е нова идея. Тя е едно от най-старите съществуващи средства. През 20-те и 30-те години на XX век единствените антиепилептични медикаменти са фенобарбитал и бромиди. През 1921 г. в Майо Клиник (Рочестер, Минесота) за първи път е приложена кетогенна диета (КД) за лечение на деца с фармакорезистентна епилепсия [31]. Този нов тип лечение ограничава сериозно приема на въглехидрати, протеини и калории, а увеличава приема на масти до 90% от калорийния прием. КД е била създадена, за да имитира терапевтичния ефект от гладуването, използван преди векове за лечение на епилепсия.

Установява се, че тя повлиява успешно гърчовете в случаите на рефрактерна на лечение детска епилепсия. Защо се налага изучаването на механизма ѝ? Първо, КД е ефективна, но малко е направено за по-лекото ѝ приемане от страна на пациентите. Второ, КД има потенциални сериозни странични ефекти и може да причини сериозни метаболитни нарушения. Възможно е това да бъде избегнато, ако се познава по-добре механизмът на действието ѝ. Трето, по-доброто познаване на механизмите на КД ще спомогне за разбиране на метаболитните и физиологичните основи на мозъчната функция както при нормални условия, така и при патологични състояния, каквито са гърчовете. Колкото по-добре се изясни как КД супресира гърчовете, потиска епилептогенезата и подобрява когнитивния дефицит, толкова повече тя ще бъде рационален избор за пациентите.

Известно е, че съвременните антиепилептични медикаменти имат поне 6 важни механизма на действие. Основните прицелни точки са йонните канали и транспортери, локализирани в плазмената мембрана. Фундаментален въпрос относно механизма на КД е дали той е свързан с този вид структури, имащи връзка с невронната възбудимост.

След въвеждането си КД е много популярна, но с появата на Phenytoin през 1936 г., КД остава на заден план, и то само като средство на краен избор при деца с тежка епилепсия. През 1994 г. със създаването на Charlie Foundation от родителите на дете, лекувано с КД, тя отново привлича вниманието в САЩ, а по-късно и по света. Понастоящем има 4 варианта на диетата – класическа КД, диета с триглицериди със средна дължина на веригите, диетата на Аткинсън и диетата с нисък гликемичен индекс.

Исторически документи от Средните векове, а също така и от Библейските времена показват, че КД е била прилагана под формата на гладуване или с т.нар. „водна диета“. Използването на „храната като лекарство“ е атрактивна идея и са направени много усилия за установяването на ефекта ѝ върху метаболизма. Класическата кетогенна диета се състои в приемането на мазнини към въглехидрати в съотношение 4:1 [21]. Приемането на въглехидрати е под 50 g на ден. Драстичното намаление на въглехидратите води до редуциране на глюкозната утилизация. Вместо това черният дроб използва мастните киселини за продукция на кетонни тела (*beta-hydroxybutyrate* – ВНВ, и ацетоацетат – АСА), които осигуряват клетъчния метаболизъм вместо глюкоза. Известно е, че голяма част от продуцираната енергия в организма се използва за покриване на енергийните нужди на мозъка. По време на кетогенна диета, кетонните тела (КТ) заместват глюкозата като енергиен източник за мозъка [13]. Стига се до състояние на кетоза.

КЕТОЗА

Инсулинът активира ключови ензими от метаболитните пътища, които са свързани със складиране на въглехидрати. При отсъствие или недостиг на въглехидрати понижените инсулинови нива водят до намаляване на липогенезата и акумулация на масти. Няколко дни след началото на КД глюкозните резерви стават недостатъчни както за нормалното окисление на масти чрез снабдяване с оксалацетат в цикъла на Кребс (което е дало произхода на фразата „мазнините изгарят в пламъка на въглехидратите“), така и за доставянето на глюкоза за централната нервна система (ЦНС) [13]. В този период ЦНС намира

алтернативен енергиен източник чрез хиперпродукция на ацетил-КоА. Такива условия се създават при КД, диабет тип 1 и продължително гладуване. Стига се до повишена продукция на т.нар. кетонни тела (ацетоацетат, бета-хидроксибутират и ацетон), които стават източник за повишени нива на ацетил-КоА. Този процес на кетогенезата се осъществява в матрикса на митохондриите в черния дроб [5]. При нормални физиологични условия концентрацията на КТ е много по-ниска (0,3 mmol/l) в сравнение с глюкозата – 4 mmol/l. Когато КТ достигнат нива от около 4 mmol/l, те започват да се използват като енергиен източник за мозъка. Трябва да се отбележи, че кетозата е физиологичен процес и биохимикът Ханс Кребс е наблегнал на това, за да я разграничи от патологичната кетоза при диабет тип 1 [11]. При физиологична кетоза, вследствие на КД, кетонемията достига нива от 7/8 mmol/l. Тя не надвишава тези нива, защото мозъка много ефективно използва КТ като енергиен източник на мястото на глюкоза. Освен това при КД не се установяват промени в рН. Обратно, при неконтролирана диабетна кетоацидоза нивата на КТ достигат 20 mmol/l с намаляване на рН.

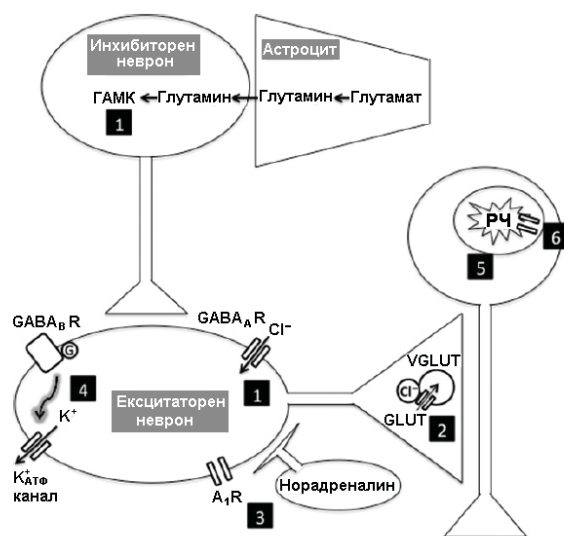
КЕТОННИ ТЕЛА

Двете главни насоки, в които са фокусирани изследванията на КД, са КТ и метаболитните промени, свързани с намаляването на глюкозна оксидация. По-ранни изследвания за ефекта на КД свързват развитието на кетоза с повлияване на гърчовете [5, 10, 12]. При животински модели степента на кетоза не корелира със степента на ефикасност на КД. При експерименти върху хора има корелация между повишените нива на КТ и противогърчовия ефект [7, 27]. Много съвременни изследвания показват връзка между КТ и невронната възбудимост.

1. Влияние върху глутаматното складиране

Дълго поддържана хипотеза е, че КТ могат да действат директно като фармакологични агенти, но техният таргет е оставал неизяснен. Съвременни изследвания показват, че складирането на глутамат в синапсните везикули чрез глутаматния транспортер (VGLUT2) се инхибира от КТ [6]. VGLUT2 е отговорен за запълването на пресинаптичните везикули по Cl⁻-зависим механизъм (фиг. 1). При използване на протеолипозоми като *in vitro* модел е доказано, че Cl⁻ е алостеричен активатор на VGLUT и се инхибира компетитивно от КТ (по-изразено от ацетоацетат в сравнение с ВНВ) [26]. Използваните в експериментите концентрации на АСА са 10 mM, които

са много по-високи от тези при деца на КД (0,3 mM). Тези данни показват необходимост от изясняване на клиничната значимост на експериментално получените резултати.



Фиг. 1. Механизми в антиепилептичното действие на кетонните тела

1) Ускорен синтез на ГАМК в резултат на повишени нива на глутамат в глутамат-глутаминовия цикъл. 2) Намалено глутаматно освобождаване чрез компетитивно инхибиране на везикуларния глутаматен транспортер (VGLUT). 3) Повишени нива на аденозин и въздействие върху A1-рецептори. Усилената норадреналинова активност има антиконвулсивен ефект. 4) Хиперполяризация на неврона посредством отваряне на K_{ATP}-каналите – ефект свързан с понижени нива на АТФ под влияние на кетонните тела. 5) Антиоксидантен ефект поради понижена продукция на реактивни кислородни частици. 6) Промени в транскрипцията на компоненти от дихателната транспортна верига в митохондриите и увеличени нива на АТФ

От гореизложеното става ясно, че ацетоацетатът редуцира ексцитаторната глутаматергична синапсна трансмисия в хипокампадни неврони. Блокирането на глутаматната сигнализация от ацетоацетата предполага редуциране на невроналната възбудимост. В експериментални модели е установено, че невроналната хипервъзбудимост, индуцирана при плъхове чрез инфузия на 4-аминоперидин (блокатор на калиевите канали и проконвулсант), се редуцира при директна инфузия на ацетоацетат в мозъка [6].

Редуцирането на глутаматното освобождаване от ацетоацетат е обещаващ механизъм, обясняващ как диетата понижава гърчовете. Изследвания на хипокампадни клетъчни култури, които са били изложени на хронично въздействие на ВНВ не са показали адекватна протекция от фармакологично индуцирани гърчове [24]. Освен това ацетоацетата бързо се разгражда до

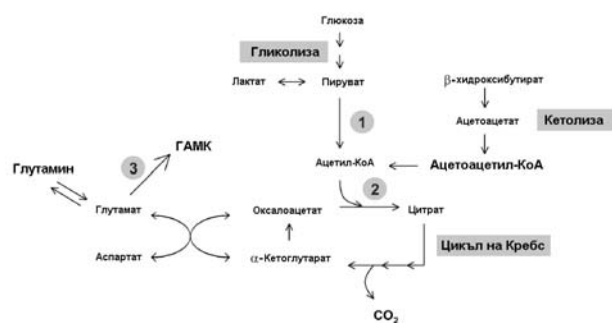
ацетон или се конвертира в ВНВ. Това показва, че са необходими допълнителни изследвания за доказване на ефекта на ацетоацетат върху глутаматната сигнализация и GLUT2.

2. Влияние върху ГАМК

Друга хипотеза относно механизма на КД е свързана със засилване на ГАМК медираната невронна инхибиция. ГАМК сигнализацията остава ключов таргет в изследванията за механизма на КД, тъй като в модели на епилепсия при плъхове чрез ГАМК антагонисти е доказан изразен отговор към КД [28]. Ролята на ГАМК сигнализацията в действието на КТ е много дебатирана. Клинични изследвания на пациенти на кетогенна диета чрез магнитнорезонансна спектроскопия [29] са показали повишени нива на ГАМК в цереброспинална течност.

ГАМК се синтезира от цикъла на Кребс от междинния метаболит α -ketoglutarat, който чрез глутамат се превръща в ГАМК под действието на глутамат декарбоксилаза (фиг. 1). Известно е, че аспартатът блокира глутамат-декарбоксилазата. Поради това намаляването на аспартата теоретично би повишило нивата на глутамат. В опити с култивирани астроцити е било доказано, че третирането им с АСА или ВНВ за 1 h води до понижени нива на аспартат [35]. Подобни промени са наблюдавани и в преден мозък и церебелум на плъхове. Тези данни показват, че в кетонния мозък има повишена конверсия на глутамат в глутамин. Глутаминът се поема от невроните и се превръща в ГАМК (по-изразено от аспартат) и това довежда до невронна инхибиция. Един нерешен въпрос е, защо епилепсия, предизвикана с ГАМК антагонисти (пентилентетразол) при мишки, не показва същите нива на гърчова протекция както при плъхове, подложени на КД.

На неврохимично ниво е доказано, че при кетоза промяната в мозъчния метаболизъм на аминокиселините довежда до понижаване на аспартата в сравнение с глутамат (прекурсор на ГАМК) и промяна в равновесието на аспартат аминотрансферазната реакция (фиг. 1) [33, 34, 36, 37]. Адаптацията в метаболизма на екцитаторната аминокиселина глутамат (т.е. намаляване конверсията на глутамат в аспартат) може да бъде предположено по увеличеното декарбоксилиране на глутамат в ГАМК, тъй като повече глутамат ще е наличен за синтеза на ГАМК и глутамин. Предполага се, че увеличените по този начин нива на ГАМК ще потиснат епилептиформената активност (фиг. 2).



Фиг. 2. Метаболитни взаимовръзки в мозъчния метаболизъм на глутамат, КТ и глюкоза

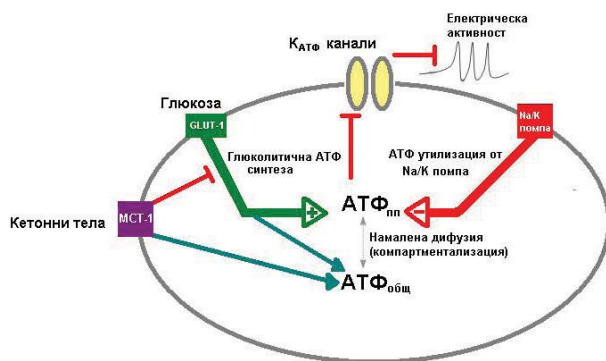
В състояние на кетоза КТ са основен енергиен източник за енергийните нужди на мозъка. Променива фракция от пируват (1) се превръща в ацетил-КоА чрез пируват дехидрогеназа. За разлика от това всичките продуцирани кетонни тела генерират ацетил-КоА, който се включва в цикъла на Кребс чрез цитратсинтетаза (2). Този метаболитен етап включва използване на оксалацетат, който от своя страна е необходим за трансаминирането на глутамат в аспартат. В резултат на това по-малко оксалацетат е наличен като субстрат за аспартат-аминотрансферазата, която куплира глутамат-аспартатното превръщане с метаболизма на глюкозата в цикъла на Кребс. По-малко глутамат се превръща в аспартат и по този начин повече глутамат се превръща в ГАМК [3] чрез глутамат декарбоксилаза (GAD). Нивта на ГАМК се повишават

Като се вземат предвид лабораторните и клиничните данни, подкрепящи ролята на повишените ГАМК нива в механизма на КД, остава неясно, защо КД може да е ефективна и при пациенти, които не реагират на ГАМК-ергични медикаменти.

3. K_{ATP} -канални

Друг механизъм, чрез който КТ проявяват антиконвулсивен ефект и е обект на научен интерес, е директното действие върху невронния мембранен потенциал. K_{ATP} -каналите имат особено функционално значение поради тясната си връзка с клетъчния метаболизъм (активират се при ниски нива на аденозинтрифосфат – АТФ) и хиперполяризиращия им ефект. При тези калиеви канали, чувствителни на АТФ – K_{ATP} , се проявява добре познат механизъм на куплиране между метаболизъм и електрична възбудимост. Те имат ключова роля в регулацията на инсулиновата секреция от панкреасните бета-клетки. Между храненията активността на тези канали поддържа мембранный потенциал на бета-клетките в негативни стойности. При поемане на богата на въглехидрати диета последващото увеличение на АТФ води до затваряне на тези канали, което довежда до деполяризация и увеличена секреция на инсулин.

Макар общото ниво на АТФ по време на кетогенна диета да е увеличено, оксидативният метаболизъм на КТ води до редуциране на мозъчната глюкозна утилизация (фиг. 3). Смята се, че АТФ продукцията от гликолизата има главно значение за контролирането на процесите в плазмената мембрана, сред които са регулиране активността на K_{ATP} -каналите и снабдяване с АТФ на K_{ATP} -зависимите Na/K помпи [14]. Предложена е хипотезата, че в резултат на метаболизма на КТ се редуцира гликолитичната АТФ продукция. Това води до отваряне на K_{ATP} -каналите, хиперполяризация и понижена електрическа възбудимост на централните неврони.



Фиг. 3. Ефекти на КТ върху нивата на АТФ и активността на K_{ATP} -каналите

КТ се транспортират в централните неврони посредством монокарбоксилев транспортер (MCT-1). Те потискат гликолитичния АТФ синтез. Това понижава постпрандиалните нива на АТФ (АТФ_{пп}). От друга страна, нивата на АТФ са понижени поради активното му участие в обезпечаване на Na/K помпа по време на гърчове. Понижените нива на АТФ водят до отваряне на K_{ATP} -каналите и хиперполяризация на невроните с потискане на електрическата им възбудимост. Основна хипотеза е, че КТ или други метаболитни манипулации променят глюкозния метаболизъм към други пътища за АТФ продукция. Променената продукция на АТФ води до отваряне на K_{ATP} -каналите. Във физиологични условия те са инхибирани от АТФ

Ефектът на КТ върху акционния потенциал се супресира при прилагане на блокери на K_{ATP} -каналите или на мишки с knock out на K_{ATP} -субединиците. Тези данни показват активация на K_{ATP} -каналите от КТ, но точният механизъм не е изяснен. По-ранни изследвания са показали, че КД води до увеличение на АТФ, което би затворило K_{ATP} и противоречи на гореописаното [14]. Съвременни изследвания обаче показват, че в зони близки до K_{ATP} -каналите, концентрациите на АТФ са по-ниски, което довежда до отварянето им и

до потискане на електричната активност (респ. гърчовата активност).

Обяснението за това се търси в т.нар. АТФ компартментализация – т.е. метаболизмът на КТ води до редуцирането на гликолизата и съответно до продуцирането по този начин АТФ. От друга страна, снабдяването на Na/K помпа с АТФ, също понижава нивата му в зоните близки до K_{ATP} (което ги отваря и активира, т.е. понижава невронната активност). Обобщено може да се каже, че според описаната K_{ATP} -гликолитична хипотеза, основен ефект на КТ е да потиска гликолизата – това довежда до понижени нива на АТФ в зоните в близост до K_{ATP} -каналите и последващото им отваряне и потискане на гърчовите разряди.

4. Аденозиновите нива в мозъка влияят на податливостта към гърчове

Известно е, че аденозиновата сигнализация чрез A1-рецепторите редуцира невронната възбудимост. В тази връзка повишените нива на аденозин в мозъка се свързват с единия от предполагаемите механизми в действието на кетогенната диета [18]. При оценка на електрофизиологични ефекти на редуцирана глюкоза върху неврони (състояние, характерно при прилагане на кетогенна диета), при нормални или повишени нива на АТФ и, особено съществено, без добавяне на кетонни тела се установяват важни ефекти. Глюкозната рестрикция води освобождаване на АТФ през паннексин хемиканали. Увеличеният екстрацелуларен АТФ се разгражда от ендонуклеотидази до аденозин, което води до активиране на аденозинови рецептори. Аденозиновите рецептори са куплирани с отваряне на плазмалемни K_{ATP} -каналите, а това (както вече бе дискутирано) намалява невронната възбудимост. Това изследване е доказало нов механизъм на метаболитна регулация, включваща паннексин канали, аденозинови рецептори и K_{ATP} -каналите. Потенциалната роля на аденозина в ефекта на КД е логична, вземайки предвид факти, документиращи ролята на ендогенните пурины в супресия на невроналната възбудимост [1].

В подкепа на аденозиновата хипотеза за действието на КД са изследвания, показващи, че КД може да блокира при мишки гърчове, които са били предизвикани чрез нарушение на A1-рецепторната сигнализация. Това показва връзката на КД и нивата на аденозин. Освен това при трансгенетични мишки с хиперекспресия на аденозинкиназа [4] хипервъзбудимостта се редуцира при прилагане на КД. От друга страна, ефектът на КД се потиска при инжектиране на глюкоза или

на DPCRX блокери на аденозин А1-рецепторите. Може да се заключи, че налице са важни доказателства, свързващи повишените нива на аденозин (вследствие на КД) и противогърчовия ѝ ефект.

5. Цикъл на Кребс и електронна транспортна верига

Една от теориите, свързваща КД и епилепсията, е концепцията, че КТ могат да оптимизират цикъла на Кребс и последващия от това позитивен ефект върху невронната функция. Отправната точка за това е, че ацетил-коА (продукт на кетогенезата) е основен субстрат за цикъла на Кребс. Установено е, че ВНВ подобрява редокс-активността в допаминергични неврони, подложени на токсина за комплекс 1 ротенон [9]. Освен това е доказано, че за проявата на своята противогърчова активност ВНВ се нуждае от интактен комплекс 2. Това е доказано в опити с комплекс 2-токсина 3-нитропропионова киселина. Взети заедно, тези данни показват връзката между механизма на действие на КТ и цикъла на Кребс.

Друга насока в изследванията доказва, че КТ индуцира транскрипцията на някои субединици на mRNA за елементи на електронната транспортна верига. Повишените нива на субединици за електронните транспортни вериги увеличават енергийните резерви и КТ повишават нивата на АТФ [3]. В тази връзка е установено, че нарастналите АТФ нива стабилизират невроналния мембранен потенциал чрез усилване на функцията на Na/K-АТФ.

Научните факти, посочени по-горе, показват значението на цикъла на Кребс и електронната транспортна верига в механизма на действието на КТ.

6. Норепинефрин и неuropeптиди

Интригуващи научни наблюдения относно механизма на КД засягат и норадренергичната система. Има доказателства, показващи, че усилването на норадреналиновата активност е с антиконвулсивен ефект. Инхибитори на обратното поемане на норепинефрин потискат гърчове в генетично модифицирани плъхове, склонни към гърчове (GEPRs) [32], агонисти на норадренергичните рецептори имат антиконвулсивни свойства [30], аблацията на locus ceruleus (свързана с симпатиковия тонус) влияе върху епилептиформената активност при плъхове [8]. В тази връзка интерес предизвикват опити, показващи, че мишки с понижена възможност за продуциране норепинефрин (т.нар. dopamine-beta hydroxylase-дефицитни мишки) не проявяват резистентност към флуороетил-предизвикани гърчове след КД.

Тези данни подкрепят хипотезата, че повишените нива на норадреналин са необходими за антиепилептичната активност на КТ.

Увеличеното освобождаване на норепинефрин предполага и едновременно увеличено освобождаване и на някои антиконвулсантни оксигенни пептиди, като Neuropeptide-Y и галанин [30]. Експерименти демонстрират и техния антиконвулсивен потенциал [25].

7. Антиоксидантни ефекти

Продукцията на реактивни кислородни частици (ROS) в резултат на излагане на глутамат се инхибира от КТ в клетъчни култури от неокортикални неврони [16]. Това се свързва по-скоро с NADH оксидация, отколкото с глутатион медиран антиоксидантен ефект. Обратно КД (повече от КТ) може да промени метаболизма на глутатион чрез действие върху транскрипционния фактор Nrf2 [19]. Установено е също, че КТ предотвратяват хидроген пероксид-индуцираното нарушение на хипокампадна LTP [15]. Всички тези данни показват, че КТ освен чрез ефекти върху невротрансмисията имат невропротективен и противогърчов ефект, въздействайки върху ROS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интересът към диетичното лечение на детската епилепсия нараства през последните години, което стимулира научните изследвания за изясняване на механизма на КД. Доказва се, че многобройни механизми има вероятност да участват в механизма на КД. КТ променят невроналната активност и протектират гърчовете. Механизмите, по които КТ оказват антиконвулсивен ефект, не са напълно изяснени. Дискутираните в обзора механизми са центрирани върху невротрансмитерите и потенциала на покой на невроните. Точните таргети в антиконвулсивния ефект на КТ са неизвестни, но могат да бъдат директни (напр. специфични невронни структури – VGUT) или индиректни (напр. снабдяване с въглеродни еквивалент на цикъла на Кребс или антиоксидантен ефект). Успехът с AC1202 (орална кетогенна субстанция, покачваща бързо нивата на ВНВ) в подобряване на когнитивния дефицит при болестта на Алцхаймер и ефектът на КД в лечението на фармакорезистентна епилепсия, довежда до повишен интерес и търсене на подобни субстанции за повлияване на епилепсия. Въпреки това ролята на КТ в ефекта на КД остава дискуссионен. Някои изследвания не са показали връзка между серумните или уринните нива на КТ и контрола

на гърчовете [2]. Нивата на кетона в издишвания въздух корелират с плазмените нива на трите типа КТ, но не и с контрола над гърчовете.

Дискутираните в обзора научни факти показват важната роля на КТ в механизма на КД. Те обаче подсказват, че кетогенната диета проявява своя антиконвулсивен ефект и по механизми, различни от свързаните с КТ. Приема се, че КТ са основната терапевтична модалност в ефекта на КД. Необходими са допълнителни изследвания, за да се установи как тези съединения биха били използвани в терапията на епилепсията.

Библиография

1. Boison, D. Adenosine augmentation therapies (AATs) for epilepsy: prospect of cell and gene therapies. – *Epilepsy Res.*, **85**, 2009, 131-141.
2. Bough, K. J. et J. M. Rho. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. – *Epilepsia*, **48**, 2007, 43-58.
3. DeVivo, D. C. et al. Chronic ketosis and cerebral metabolism. – *Ann. Neurol.*, **3**, 1978, 331-337.
4. Fedele, D. et al. Astroglialosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. – *Brain*, **128**, 2005, 2383-2395.
5. Fukao, T., G. D. Lopaschuk et G. A. Mitchell. Pathways and control of ketone body metabolism on the fringe of lipid biochemistry. – *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **70**, 2004, 243-251.
6. Juge, N. et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. – *Neuron*, **68**, 2010, 99-211.
7. Gilbert, D. et al. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. – *J. Child Neurol.*, **15**, 2000, 787-790.
8. Giorgi, F. et al. The role of norepinephrine in epilepsy: From the bench to the bedside. – *Neurosci Biobehav. Rev.*, **28**, 2004, 507-524.
9. Imamura, K. et al. D-beta-hydroxybutyrate protects dopaminergic SHSY5Y cells in a rotenone model of Parkinson's disease. – *J. Neurosci. Res.*, **84**, 2006, 1376-1384.
10. Keith, H. Factors influencing experimentally produced convulsions. – *Arch. Neurol. Psychiatry*, **29**, 1933, 148-154.
11. Krebs, H. A. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. – *Adv. Enzyme Regul.*, **4**, 1966, 339-354
12. Likhodi, S. et al. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. – *Ann. Neurol.*, **54**, 2003, 219-226.
13. Owen, O. E. et al. Brain metabolism during fasting. – *J. Clin. Invest.*, **46**, 1967, 1589-1595.
14. Ma, W., J. Berg et G. Yellen. Ketogenic diet metabolites reduces firing in central neurons by opening K(ATP) channels. – *J. Neurosci.*, **27**, 2007, 3618-3625.
15. Maalouf, M. et J. M. Rho. Oxidative impairment of hippocampal long-term potentiation involves activation of protein phosphatase 2A and is prevented by ketone bodies. – *J. Neurosci. Res.*, **86**, 2008, 3322-3330.
16. Maalouf, M. et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. – *Neuroscience*, **145**, 2007, 256-264.
17. Masino, S. et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. – *J. Clin. Investig.*, **121**, 2011, 2679-2762.
18. Masino, S. et J. Geiger J. Are purines mediators of the anticonvulsant/neuroprotective effects of ketogenic diets? – *Trends Neurosci.*, **31**, 2008, 273-281.
19. Milder, J. B., L. P. Liang et M. Patel. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. – *Neurobiol. Dis.*, **40**, 2010, 238-244.
20. Musa-Veloso, K. et al. Breath acetone predicts plasma ketone bodies in children with epilepsy on a ketogenic diet. – *Nutrition*, **22**, 2006, 1-8.
21. Peterman, M. The ketogenic diet in epilepsy. – *J. Am. Med. Assoc.*, **84**, 1925, 1979-1983
22. Rho, J. et al. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. – *Epilepsia*, **43**, 2002, 358-361.
23. Phillis, J. et P. Wu. The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. – *Prog. Neurobiol.*, **16**, 1981, 187-239.
24. Samoilo, M. et al. Chronic in vitro ketosis is neuroprotective but not anticonvulsant. – *J. Neurochem.*, **113**, 2010, 826-861.
25. Tabb, K. et al. The ketogenic diet does not alter brain expression of orexigenic neuropeptides. – *Epilepsy Res.*, **62**, 2004, 35-39.
26. Thio, L. et al. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. – *Neurology*, **54**, 2000, 325-331.
27. van Delft, R. et al. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine. – *Seizure*, **19**, 2010, 36-39.
28. Uhlemann, E. R. et A. H. Neims. Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. – *JPET*, **180**, 1972, 231-238.
29. Wang, Z. J. et al. In vivo measurement of brain metabolites using two-dimensional double-quantum MR spectroscopy—exploratory of GABA levels in a ketogenic diet. – *Magn. Reson. Med.*, **49**, 2003, 615-619.
30. Weinshenker, D. et P. Szot. The role of catecholamines in seizure susceptibility: New results using genetically engineered mice. – *Pharmacol. Ther.*, **94**, 2002, 213-233.
31. Wilder, R. M. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. – *Mayo Clin. Bull.*, **2**, 1921, 307-308.
32. Yan, Q., P. Jobe et J. Dailey. Noradrenergic mechanisms for the anticonvulsant effects of desipramine and yohimbine in genetically epilepsy-prone rats: Studies with microdialysis. – *Brain. Res.*, **610**, 1993, 24-31.
33. Yudkoff, M. et al. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. – *Epilepsia*, **49**, 2008, (Suppl. 8), 73-75.
34. Yudkoff, M. et al. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. – *Neurochem Int.*, **47**, 2005, 119-128.
35. Yudkoff, M. et al. Effects of ketone bodies on astrocyte amino acid metabolism. – *J. Neurochem.*, **69**, 1997, 682-692.
36. Yudkoff, M. et al. Brain amino acid metabolism and ketosis. – *J. Neurosci. Res.*, **66**, 2001, 272-281.
37. Yudkoff, M. et al. Ketogenic diet, amino acid metabolism, and seizure control. – *J. Neurosci. Res.*, **66**, 2001, 931-940.

✉ Адрес за кореспонденция:

Е. Харитов
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет
Медицински университет
ул. "Здраве" № 2
1431 София