

生酮饮食介导肠道菌群在癫痫中的研究进展

卢 豫^{1,2}

¹山东大学医学融合与实践中心, 山东 济南

²济南市中心医院儿科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

摘 要

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,影响着全球约7000万人。多数癫痫患者经药物治疗病情可得到控制,但约30%的患者对抗癫痫药物(AED)治疗反应差,癫痫发作难以控制,称为耐药性癫痫(DRE)。生酮饮食(KD)是一种含有高脂肪、适量蛋白质和极低碳水化合物的饮食,它作为DRE的替代疗法,安全且有效。基于菌群-肠-脑轴学说在癫痫中的兴起,以及饮食对肠道菌群调控的重要作用,本综述将主要从肠道菌群与癫痫的关系、KD如何调控肠道菌群以及其抗癫痫的关联机制方面总结研究进展。

关键词

癫痫, 生酮饮食, 肠道菌群

Advances in Ketogenic Diet-Mediated Gut Flora in Epilepsy

Yu Lu^{1,2}

¹Medical Integration and Practice Center of Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Pediatrics, Jinan Central Hospital, Jinan Shandong

Received: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 22nd, 2024

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders, affecting about 70 million people worldwide. Most patients with epilepsy have their condition controlled by medication, but about 30% respond poorly to antiepileptic drug (AED) therapy and have difficulty controlling their seizures, known as drug-resistant epilepsy (DRE). The ketogenic diet (KD), a diet high in fat, moderate in protein and very low in carbohydrates, is safe and effective as an alternative therapy to DRE. Based on the rise of the flora-gut-brain axis doctrine in epilepsy and the important role of di-

et in the regulation of gut flora, this review will summarize the research progress mainly in terms of the relationship between gut flora and epilepsy, how KD modulates gut flora, and its antiepileptic association mechanism.

Keywords

Epilepsy, Ketogenic Diet, Gut Flora

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 癫痫概述

癫痫是最常见的神经系统疾病之一，它是一种由神经元突然异常放电，导致反复发作且短暂的大脑功能失调的慢性疾病，发病率为每年每 10 万人中 50.4 至 81.7 例[1]。由于中国人口基数巨大，我国的癫痫患者数量占全球 12%以上，癫痫疾病负担较重，尤其是西部省份[2]。不同年龄组之间癫痫病因的差异导致癫痫患病率呈双峰型，如遗传或发育原因(如围产期损伤、皮质发育畸形等)在儿童期达到顶峰，此类病因可达约 50%，而累积的脑部损伤(如外伤、肿瘤等)在老年人中达到顶峰[1]。经典癫痫治疗包括药物和手术治疗，通常先使用单一抗癫痫药物(Antiepileptic Drug, AED)开始治疗。难治性癫痫(intractable epilepsy, IE)不能通过两种或两种以上耐受且适当选择的抗癫痫药物来完全控制，因此也被称为耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE) [3]。此时，其他抗癫痫药物、生酮饮食(ketogenic diet, KD)和迷走神经刺激术等就成为下一步治疗选择[4]。近年来肠道菌群在神经系统疾病中受到了广泛关注，由于饮食对个体肠道菌群的调节以及健康状态有着重要的影响，KD 作为 DRE 的替代疗法，与癫痫的肠道菌群调控密切相关，但其抗癫痫作用的潜在机制尚未得到充分阐明[5]。

2. 生酮饮食(KD)概述

KD 是一种含有高脂肪、适量蛋白质和极低碳水化合物化合物的饮食，这种饮食的比例按脂肪与蛋白质和碳水化合物之和在 2:1 至 4:1 之间计算，其中 70%~90%的能量摄入将来自脂肪。尽管过量膳食脂肪会产生有害影响，生酮状态与许多积极的健康影响有关，包括控制疼痛、炎症和加强认知功能[4]。受到禁食积极作用的启发，自 20 世纪 20 年代以来，KD 开始被作为顽固性癫痫的饮食治疗，即癫痫的一种替代疗法，目前它也被证明是治疗 DRE 患者有效且安全的方法，坚持 KD 与癫痫发作控制的改善有关，约 30%的患儿不再癫痫发作，约 60%的患儿在癫痫发作减少了 50%以上[6]，即使在停止饮食后仍能持续很长时间，但这些影响的机制尚不清楚[3]。

目前 KD 疗法主要包括 4 种，其中经典生酮饮食(classic ketogenic diet, cKD)最为严格，它主要使用长链甘油三酯，中链甘油三酯生酮饮食(medium chain triglyceride ketogenic diet, MCTKD)为 cKD 的替代方案，而改良阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD)和低血糖指数治疗(low glycemic index treatment, LGIT)限制较少，主要增加了碳水化合物和蛋白质的摄入，尽管这 4 种主要 KD 疗法的成分不同，但似乎并没有影响它们对癫痫的疗效[7]。近年来肠道菌群参与 KD 的作用机制引起人们的关注，其他潜在的机制可能包括对神经递质、神经炎症、脑能量代谢、氧化应激、离子通道等途径的调节[4][8]。

3. 癫痫、生酮饮食与肠道菌群

3.1. 癫痫与肠道菌群

近年来,人们逐渐认识到肠道和大脑之间的双向交流在维护人类健康方面起着重要作用,即菌群-肠-脑轴。肠道菌群主要包括约 50 种菌门,其中拟杆菌门(Bacteroidetes)和厚壁菌门(Firmicutes)占 90% 以上,其余 10%则为变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)等,可以影响不同物种的神经发育和社会行为[9]。越来越多的基础或临床研究表明肠道菌群的失调与癫痫的发生密切相关。

许多基础研究表明肠道菌群可能参与癫痫的调控,并为肠道菌群的变化与癫痫易感性之间的联系提供了直接的临床前证据。研究人员发现慢性束缚应激促进癫痫发生可能是由肠道菌群介导的,不止长期应激的大鼠易患癫痫,当健康大鼠接受来自应激个体的菌群移植时,癫痫的进展加速且发作时间延长。而当长期应激的癫痫大鼠接受来自假应激大鼠的菌群移植时,束缚应激的促癫痫作用则被逆转[10]。De Caro 等[11]发现在戊四唑(pentylentetrazole, PTZ)诱发癫痫发作的小鼠模型中,肠道炎症会增加惊厥活动并降低抗癫痫药物的有效性,减轻肠道炎症则具有一定的抗癫痫作用。另有研究发现,药物敏感性癫痫(drug-sensitive epilepsy, DSE)犬和耐药性癫痫(DRE)犬的基线微生物群模式不同,DSE 犬的基线肠道菌群模式则与非癫痫犬相似,MCTKD 对 DRE 和 DSE 犬类模型的部分菌群调控具有相反的效果,它可以帮助减少这两种动物模型之间肠道菌群的差异[12]。

在临床研究中,肠道菌群的多样性和生态失调同样与癫痫密切相关。Braakman 等[13]发现耐药性癫痫患者在抗生素治疗期间暂时摆脱了癫痫发作,而在停止抗生素治疗后两周内,抗生素对癫痫发作频率的抑制作用则减弱,该研究推测抗生素治疗可能是通过破坏肠道菌群以影响癫痫的发作频率。为了评估肠道菌群与癫痫之间的联系,Arulsamy 等[14]在一项关于癫痫与肠道菌群的系统评价中表明,与健康对照组相比,癫痫患者的肠道菌群中常见且可能有益的菌属(如拟杆菌门和放线菌门)分布减少,而罕见或可能有害的菌属(如厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和梭杆菌门)分布增多。Ceccarani 等[15]研究发现,儿童在癫痫发作时的 α 多样性有减少的趋势,它所代表的生物多样性的减少是肠道微生物群改变的最初迹象之一。Lee 等[16]的研究与上述观察结果一致,与健康儿童相比,DRE 患儿肠道菌群的 α 多样性以及拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度减少,他们还发现了一些特征性的菌属可作为 DRE 的潜在生物标志物,如屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)和迟缓埃格特菌(*Eggerthella lenta*)。有趣的是,在一项中国的横断面研究中,与健康儿童相比,DRE 患儿微生物 α 多样性反而较高,门水平放线菌群显著增加,属水平肠球菌、厌氧菌、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、拟杆菌和经黏液真杆菌(*Blautia*)显著增加[17]。DRE 患者的肠道菌群不仅与健康对照组有差异,当与 DSE 患者相比时,它的稀有菌群的丰度异常增加,而每年癫痫发作小于等于 4 次的患者比发作超过四次的患者表现出双歧杆菌和乳酸菌(*Lactobacillus*)的增加。此外,药物敏感性癫痫的肠道菌群组成与则与健康对照组相似[18],该临床研究关于肠道菌群特征所得结论与前述犬类癫痫模型研究的结论相似[12]。在一项针对难治性癫痫儿童的病例对照研究中,粪杆菌属(*Faecalibacterium*)被认为可作为健康对照的指示菌种[19]。Ceccarani 等[15]研究为该结论提供了支持,在未接受过抗癫痫药物治疗的 8 名癫痫患儿中,研究人员观察到了与难治性癫痫中所报道的相同的微生物特征,例如粪杆菌属相对丰度降低,阿克曼氏菌(*Akkermansia* spp.)和变形菌门(Proteobacteria)丰度增加。

综上所述,与健康对照相比,癫痫患者肠道菌群特征不同,多表现为 α 多样性减少,拟杆菌门丰度减低,厚壁菌门、变形菌门丰度增加[14] [15] [16],而部分研究观察结果则不同[17],故目前癫痫患者的肠道特征尚无定论。此外,由于癫痫个体对 AED 的敏感性不同,DSE 和 DRE 患者的肠道菌群间存在差

异,其中 DRE 患者肠道菌群中的双歧杆菌、乳酸菌、粪杆菌属均有可能成为潜在生物标志物或治疗靶点。

3.2. KD 调控癫痫相关肠道菌群

饮食是塑造肠道菌群组成的主要因素,对个体健康具有显著影响,研究表明高脂肪饮食可以影响肠道菌群的功能特征以及昼夜结构[20]。最近在关于癫痫和肠道菌群的研究中,KD 如何改变癫痫患者的肠道菌群结构与功能,如何发挥抗癫痫作用,引起了人们的广泛关注[5]。

2018 年,Olson 等[21]最先使用两种难治性癫痫小鼠模型证明了肠道微生物群对 KD 治疗所起积极作用的调节。该研究表明,当接受大剂量抗生素治疗导致肠道菌群耗竭时,采用 KD 的个体癫痫发作的易感性会增加。然而,当通过粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)技术使对照组小鼠肠道被细菌重新定植时,抗癫痫作用可以从 KD 喂养的小鼠转移到对照饮食的小鼠。Lum 等[22]最新研究发现,与接受基线治疗前微生物群 FMT 的对照组相比,用临床 KD 治疗后所收集的人类粪便样本接种的癫痫模型小鼠,可以对 6 Hz 癫痫发作产生抵抗力。这表明临床 KD 相关肠道菌群的功能特征在定植受体小鼠中得到重现,并与癫痫保护相关。婴儿痉挛症(infantile spasms, IS)是一种破坏性的早发性癫痫性脑病,研究人员采用 IS 啮齿动物模型,发现 KD 可减少痉挛频率,伴随着嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)和乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)的增加,并与改善发育结果相关[23],而将 KD 转换为正常饮食后,IS 大鼠海马线粒体生物能量迅速下降,痉挛频率的增加与嗜热链球菌的丰度负相关[24]。通过总结上述临床前研究,肠道菌群对于 KD 的抗癫痫作用是必要和充分的,特定肠道菌群功能的差异还可以调节癫痫的易感性。当肠道菌群因抗生素治疗或饮食调整等干预手段而耗竭或改变时,KD 对癫痫的保护作用会因此逆转。

在临床研究中,KD 同样可以通过调节肠道菌群参与对癫痫的保护中。以频繁癫痫发作为主要表型的葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征(GLUT1 DS)是一种遗传性疾病,KD 是该病首选且终生的治疗方法。为了研究 KD 对肠道菌群的短期影响,Tagliabue [25]等最早对接受 KD 治疗的 GLUT1 DS 患者开展了一项前瞻性研究,与基线相比,治疗后患者肠道菌群中脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)显著增加,该菌群既往多被认为与肠粘膜炎症状况的恶化有关。2017 年,Xie 等[26]最先表明,KD 可以显著缓解癫痫婴儿的症状并重塑肠道菌群,与基线相比,治疗后癫痫婴儿变形菌门的丰度显著减少,拟杆菌属显著增加,双歧杆菌和普雷沃氏菌(*Prevotella*)也有一定增加。Dahlin 等[27]也表明特定双歧杆菌,即长双歧杆菌(*B. longum*)和短双歧杆菌(*B. breve*)具有抗癫痫作用,当它们升高时,DRE 患儿更有可能从 KD 治疗中受益。有趣的是,Gong 等[17]研究虽然也认为普雷沃氏菌是 KD 抗癫痫作用的潜在类群,但不同于上述研究,其研究所纳入的 DRE 患者经 KD 治疗后双歧杆菌的丰度是下降的。Lindfeldt 等[28]研究与 Gong 较为一致,与基线相比,DRE 患者在接受 KD 治疗后,双歧杆菌的相对丰度降低,而大肠杆菌(*E. coli*)相对丰度增加, α 多样性则没有显著改变。

多数研究表明相较于健康对照组,拟杆菌门在癫痫患者中分布减少,厚壁菌门则分布增多[14][16],而在给予癫痫患者 KD 治疗后,其肠道菌群似乎出现向健康对照组转变的趋势。Zhang 等[29]发现与基线相比,KD 治疗后 DRE 患者肠道菌群中拟杆菌门的水平显著增加,厚壁菌门的丰度显著降低,此外,梭菌目(*Clostridiales*)、瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)、理研菌科(*Rikenellaceae*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、另枝菌属(*Alistipes*)在治疗无反应组中(治疗 6 个月后癫痫发作频率降低小于等于 50%)富集。在另一项关于 KD 治疗前后线粒体癫痫患者肠道菌群变化的研究中,KD 治疗也增加了拟杆菌门的丰度,尤其是脆弱杆菌属(*Bacteroides fragilis*),降低了患者厚壁菌门的丰度[30]。值得注意的是,Bertuccioli 等[31]报道了一名合并癫痫的 ASD 女孩,她伴有腹痛、腹泻等胃肠道症状,尽管 KD 治疗缓解了她的胃肠症状,但她对 KD 的耐受性很差,产生这种疗效可能与其肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门比例的减低直接相关,该观察结果与前述研究略有不同。

在各项关于 KD 干预前后癫痫患者肠道菌群变化的研究中, α 多样性、拟杆菌门、双歧杆菌、普雷沃氏菌等受关注较多的观察指标经 KD 治疗后, 其增减趋势并不相同, 这可能是由于对混杂因素(如地区、年龄、癫痫类型、饮食类型等)控制不一致的结果。一些特定的菌属被认为可以作为癫痫相关肠道菌群的潜在标志物, 这可能为 KD 在癫痫的治疗中如何发挥积极作用提供了靶点。

4. 基于 KD 治疗癫痫的肠道菌群关联机制

4.1. 肠道菌群与免疫和炎症

研究表明自身免疫在癫痫中发挥重要作用, 而肠道菌群也与免疫密切相关, 肠道菌群在介导 KD 干预后观察到的免疫反应方面发挥了因果作用[5] [32]。Dahlin 等[27]发现对 KD 干预有反应且癫痫发作减少超过 50%的患儿炎症程度更高, KD 干预后 IL-17A、IL-17C、TNF、GDNF 等炎性因子减少。Mu 等[23]在对 KD 治疗 IS 模型大鼠的研究中筛选出 *S. thermophilus* 和 *L. lactis* 作为特异菌群, 通过将它们混合后有针对性的给药, 可缓解 IS 大鼠癫痫发作的程度, 并减少促炎细胞因子。其中值得注意的是, IL-17 是由 Th17 细胞特异分泌的细胞因子, Th17 免疫反应在 KD 治疗 DRE 中越来越受到人们的关注。Ang 等[32]表明, 将 KD 与基线饮食的人类粪便微生物群分别移植到无菌小鼠中, 其肠道 Th17 细胞的积聚具有明显差异。酮体之一的 β -羟丁酸会显著改变肠道菌群的组成, 其中双歧杆菌在 KD 干预下丰度降低最为明显, 进而降低肠道内 Th17 细胞的比例, 调控宿主的免疫反应。此外青春双歧杆菌此前被认为与促炎性 Th17 细胞的扩增有关。Ni 等[3]表明 Th17/Treg 失衡是儿童 IE 的特征, 并可能导致 IE 的发病, KD 治疗能够纠正这种不平衡。这些观察结果共同为 KD 可能通过肠道菌群途径参与对癫痫的抗炎作用提供理论基础, 而双歧杆菌在其中发挥重要作用, 为其可能作为 KD 治疗的潜在生物标志物再次提供了依据。

4.2. 肠道菌群与脂质和氨基酸代谢

KD 治疗可引起脂质和氨基酸代谢的改变, 如氨基酸亚群、羟基脂肪酸、胆汁酸和其他脂肪酸衍生物, 其中氨基酸如谷氨酸、 γ -GABA 作为兴奋性或抑制性神经递质在癫痫中发挥重要作用[22]。肠道菌群产生的代谢物如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)对肠道环境或脂质代谢具有许多益处, 有研究发现 KD 治疗后 DRE 患儿 SCFAs 的水平增加, 且与肠道菌群有很强的相关性, 它们可能通过对免疫反应、能量消耗以及神经胶质细胞的调节机制同步发挥 KD 的抗癫痫作用[17]。Ferraris 等[33]则观察到的现象相反, 1 个月的 KD 疗法改变癫痫患者症状与肠道菌群的同时, 反而显著降低了 SCFAs 的水平, 特别是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 这可能是由于 KD 疗法中可发酵碳水化合物摄入量减低或发酵细菌减少导致的。Olson 等[21]研究表明, KD 改变了癫痫模型小鼠的肠道微生物群, 即嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和副拟杆菌(*Parabacteroides*)丰度的增加, 促进了选择性的微生物相互作用, 从而降低了细菌 γ -谷氨酰化活性, 减少了外周血清中 γ -谷氨酰氨基酸水平, 提高了海马 GABA/谷氨酸的比例, 并预防了癫痫发作。KD 还可诱导小鼠参与丝氨酸合成的基因 PHGDH 的表达, 其功能障碍或缺乏与 DRE 相关, 值得一提的是, 肠道菌群在丝氨酸合成中起着至关重要的作用[34]。这些研究为 KD 效应的研究开辟了一个新的分支, SCFAs 经 KD 治疗后的变化趋势及作用机制尚无定论, KD 治疗所介导的肠道菌群如何通过改变兴奋/抑制平衡或神经传递来调节癫痫易感性仍有待进一步研究。

4.3. 肠道菌群与海马转录组

Lum 等[22]研究表明, 将人类 KD 相关的肠道菌群转移到小鼠身上, 揭示了依赖于肠道菌群的癫痫保护作用的增加与海马转录组的改变有关, 这包括了与 ATP 合成、谷胱甘肽代谢和氧化磷酸化相关的途径。KD 相关菌群不仅可通过抑制与细胞生长和分化相关的 TORC1 信号传导通路, 还能通过抗氧化酶活

性来减少氧化应激,影响细胞能量代谢的核心过程。目前线粒体相关疾病通常与 ATP 生成、氧化磷酸化系统的功能障碍有关,缺乏有效治疗方法,在 Wang 等[30]关于 KD 治疗线粒体癫痫的研究中,间接的证据表明肠道菌群的功能变化可能与 KD 诱导下 ATP 和腺苷的增加有关,这两者可能是 KD 发挥神经保护作用的主要介质。目前关于 KD 中,肠道菌群如何与转录组学结合起来共同影响癫痫患者的研究较少,未来仍需更多的基础或临床研究来进一步阐明。

5. 结语与展望

综上所述,越来越多的研究表明肠道菌群在癫痫中起着不可或缺的作用。癫痫患者的肠道菌群特征目前没有定论,不仅癫痫与健康对照的肠道菌群构成不同,对药物反应敏感性不同的癫痫亚组之间菌群特征同样存在差异,我们推测缺乏共识可能是他们对混杂因素的控制不一致的结果。KD 作为一种治疗 DRE 的有效方法,已长期应用于临床,肠道菌群对于 KD 的抗癫痫作用是必要和充分的,它的变化不仅可以调节癫痫的易感性,当其耗竭时还能逆转 KD 的抗癫痫作用。此外,KD 对癫痫患者拟杆菌门、双歧杆菌、普雷沃氏菌等调控更为显著,我们考虑它们不仅可以作为该疗法的潜在生物标志物,将来还可能成为特异的治疗靶点。最后,除肠道菌群自身作用外,免疫和炎症、脂质和氨基酸代谢、海马转录组学都有助于大脑和肠道之间的双向交流。未来的研究需要使用更大的样本量、不同的地域或年龄构成来了解基于肠道菌群的 KD 在癫痫中的作用机制,寻找特异的菌群作为治疗新选择。

参考文献

- [1] Falco-Walter, J. (2020) Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*, **40**, 617-623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>
- [2] Liu, W., Xu, Y., Lin, Y., et al. (2023) Burden of Epilepsy in China and Its Provinces, 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Chinese Medical Journal*, **136**, 305-312. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000002526>
- [3] Ni, F.-F., Li, C.-R., Liao, J.-X., et al. (2016) The Effects of Ketogenic Diet on the Th17/Treg Cells Imbalance in Patients with Intractable Childhood Epilepsy. *Seizure*, **38**, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.03.006>
- [4] Dahlin, M. and Prast-Nielsen, S. (2019) The Gut Microbiome and Epilepsy. *EBioMedicine*, **44**, 741-746. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.024>
- [5] Fan, Y., Wang, H., Liu, X., et al. (2019) Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 8373060. <https://doi.org/10.1155/2019/8373060>
- [6] Kang, H.C., Kim, Y.J., Kim, D.W. and Kim, H.D. (2005) Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: Korean Multicentric Experience. *Epilepsia*, **46**, 272-279. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x>
- [7] Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J. and Hanson, C. (2020) Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*, **12**, Article 1809. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>
- [8] Koh, S., Dupuis, N. and Auvin, S. (2020) Ketogenic Diet and Neuro Inflammation. *Epilepsy Research*, **167**, Article 106454. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106454>
- [9] Donaldson, G.P., Lee, S.M. and Mazmanian, S.K. (2016) Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 20-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- [10] Medel-Matus, J.-S., Shin, D., Dorfman, E., et al. (2018) Facilitation of Kindling Epileptogenesis by Chronic Stress May Be Mediated by Intestinal Microbiome. *Epilepsia Open*, **3**, 290-294. <https://doi.org/10.1002/epi4.12114>
- [11] De Caro, C., Leo, A., Nesci, V., et al. (2019) Intestinal Inflammation Increases Convulsant Activity and Reduces Antiepileptic Drug Efficacy in a Mouse Model of Epilepsy. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 13983. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50542-0>
- [12] García-Belenguier, S., Grasa, L., Palacio, J., et al. (2023) Effect of a Ketogenic Medium Chain Triglyceride-Enriched Diet on the Fecal Microbiota in Canine Idiopathic Epilepsy: A Pilot Study. *Veterinary Sciences*, **10**, Article 245. <https://doi.org/10.3390/vetsci10040245>
- [13] Braakman, H.M.H. and Van Ingen, J. (2018) Can Epilepsy Be Treated by Antibiotics? *Journal of Neurology*, **265**, 1934-1936. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8943-3>

- [14] Arulsamy, A., Tan, Q.Y., Balasubramaniam, V., *et al.* (2020) Gut Microbiota and Epilepsy: A Systematic Review on Their Relationship and Possible Therapeutics. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 3488-3498. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00431>
- [15] Ceccarani, C., Viganò, I., Ottaviano, E., *et al.* (2021) Is Gut Microbiota a Key Player in Epilepsy Onset? A Longitudinal Study in Drug-Naive Children. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 749509. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.749509>
- [16] Lee, K., Kim, N., Shim, J.O. and Kim, G.-H. (2020) Gut Bacterial Dysbiosis in Children with Intractable Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5. <https://doi.org/10.3390/jcm10010005>
- [17] Gong, X., Cai, Q., Liu, X., *et al.* (2021) Gut Flora and Metabolism Are Altered in Epilepsy and Partially Restored After Ketogenic Diets. *Microbial Pathogenesis*, **155**, Article 104899. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104899>
- [18] Peng, A., Qiu, X., Lai, W., *et al.* (2018) Altered Composition of the Gut Microbiome in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Epilepsy Research*, **147**, 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013>
- [19] Lee, H., Lee, S., Lee, D.-H. and Kim, D.W. (2021) A Comparison of the Gut Microbiota among Adult Patients with Drug-Responsive and Drug-Resistant Epilepsy: An Exploratory Study. *Epilepsy Research*, **172**, Article 106601. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106601>
- [20] Leone, V., Gibbons, S.M., Martinez, K., *et al.* (2015) Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism. *Cell Host & Microbe*, **17**, 681-689. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006>
- [21] Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., *et al.* (2018) The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, **173**, 1728-1741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027>
- [22] Lum, G.R., Ha, S.M., Olson, C.A., *et al.* (2023) Ketogenic Diet Therapy for Pediatric Epilepsy Is Associated with Alterations in the Human Gut Microbiome that Confer Seizure Resistance in Mice. *Cell Reports*, **42**, Article 113521. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113521>
- [23] Mu, C., Nikpoor, N., Tompkins, T.A., *et al.* (2022) Targeted Gut Microbiota Manipulation Attenuates Seizures in a Model of Infantile Spasms Syndrome. *JCI Insight*, **7**, e158521. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158521>
- [24] Shearer, J., Scantlebury, M.H., Rho, J.M., *et al.* (2023) Intermittent vs Continuous Ketogenic Diet: Impact on Seizures, Gut Microbiota, and Mitochondrial Metabolism. *Epilepsia*, **64**, e177-e183. <https://doi.org/10.1111/epi.17688>
- [25] Tagliabue, A., Ferraris, C., Uggeri, F., *et al.* (2017) Short-Term Impact of a Classical Ketogenic Diet on Gut Microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-Month Prospective Observational Study. *Clinical Nutrition ESPEN*, **17**, 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.11.003>
- [26] Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C.-Z., *et al.* (2017) Ketogenic Diet Poses A Significant Effect on Imbalanced Gut Microbiota in Infants with Refractory Epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6164-6171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6164>
- [27] Dahlin, M., Singleton, S.S., David, J.A., *et al.* (2022) Higher Levels of Bifidobacteria and Tumor Necrosis Factor in Children with Drug-Resistant Epilepsy Are Associated with Anti-Seizure Response to the Ketogenic Diet. *EBioMedicine*, **80**, Article 104061. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104061>
- [28] Lindefeldt, M., Eng, A., Darban, H., *et al.* (2019) The Ketogenic Diet Influences Taxonomic and Functional Composition of the Gut Microbiota in Children with Severe Epilepsy. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **5**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41522-018-0073-2>
- [29] Zhang, Y., Zhou, S., Zhou, Y., *et al.* (2018) Altered Gut Microbiome Composition in Children with Refractory Epilepsy after Ketogenic Diet. *Epilepsy Research*, **145**, 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.06.015>
- [30] Wang, J., Huang, L., Li, H., *et al.* (2023) Effects of Ketogenic Diet on the Classification and Functional Composition of Intestinal Flora in Children with Mitochondrial Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1237255. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1237255>
- [31] Bertuccioli, A., Cardinali, M., Di Pierro, F., *et al.* (2022) Ketogenic and Low FODMAP Diet in Therapeutic Management of a Young Autistic Patient with Epilepsy and Dysmetabolism Poorly Responsive to Therapies: Clinical Response and Effects of Intestinal Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8829. <https://doi.org/10.3390/ijms23158829>
- [32] Ang, Q.Y., Alexander, M., Newman, J.C., *et al.* (2020) Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*, **181**, 1263-1275. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.027>
- [33] Ferraris, C., Meroni, E., Casiraghi, M.C., *et al.* (2021) One Month of Classic Therapeutic Ketogenic Diet Decreases Short Chain Fatty Acids Production in Epileptic Patients. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article 613100. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.613100>
- [34] Sourbron, J., Thevissen, K. and Lagae, L. (2021) The Ketogenic Diet Revisited: Beyond Ketones. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 720073. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.720073>