

# Flurothyl-유발 발작 감수성에 대한 케톤생성식이요법의 효과\*

## Effect of the Ketogenic Diet on Flurothyl-Induced Seizure Susceptibility

김동욱<sup>1</sup> · 채수안<sup>2</sup> · 정기영<sup>3</sup> · 김재문<sup>3</sup>

Dong Wook Kim, M.D.<sup>1</sup>, Soo Ahn Chae, M.D.<sup>2</sup>, Ki-Young Jung, M.D.<sup>3</sup> and Jae Moon Kim, M.D.<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Purpose** : Despite decades of clinical experience with the ketogenic diet (KD), its efficacy and mechanisms of action have been examined in few animal studies. The present study was designed to investigate the effect of a KD on flurothyl-induced seizure susceptibility in rats. **Methods** : Twenty male Sprague-Dawley rats were divided into two equal groups. Dietary treatment was initiated at P39. The experimental group was fasted for a day and then fed a KD consisting of [fat] : [protein + carbohydrate] ratio of 4.3 : 1, while the control group was fed a standard rodent chow. On treatment day 21, blood  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB) levels were assayed and seizures were chemically induced by flurothyl (40  $\mu$ l/min). Seizure susceptibility was defined as the latency from the start of flurothyl infusion to the onset of a generalized seizure (loss of posture with bilateral hindlimb tonic extension). Shorter latencies reflect greater seizure susceptibility. **Results** : Blood BHB levels in the KD-treated group were significantly higher than those of the control group ( $4.75 \pm 0.38$  [n=10] vs.  $0.19 \pm 0.02$  [n=10] mM, respectively ;  $p < 0.01$ ). The latencies to the onset of a generalized seizure were  $673.2 \pm 32.95$  [n=10] and  $523.0 \pm 31.11$  [n=10] seconds for the KD-treated and control groups, respectively ( $p < 0.01$ ). **Conclusion** : This study demonstrates the significant decrease in the susceptibility of flurothyl-induced seizure in the KD-treated rats. Furthermore, we have established a working animal model from which future mechanistic studies can be based. (J Korean Epilep Soc 5 : 119-123, 2001)

**KEY WORDS** : Ketogenic diet · Flurothyl · Seizure susceptibility ·  $\beta$ -Hydroxybutyrate · Rat.

## 서 론

금식(fasting)이 발작(seizure) 조절에 효과가 있다는 사실은 오래 전부터 알려져 왔는데, 1921년에 Wilder<sup>1)</sup>가 이 금식에 의해 형성된 케토시스(ketosis)와 항간질효과(antiepileptic efficacy)를 보다 장기간 유지하면서 환자에게 적절한 열량과 영양을 공급할 목적으로 고지방 저탄수화물 식

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원(HMP-99-N-02-0003)에 의하여 이루어진 것임.

<sup>1</sup>인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과학교실  
Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine & Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

<sup>2</sup>충남대학교 의과대학 소아과학교실  
Department of Pediatrics, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>충남대학교 의과대학 신경과학교실  
Department of Neurology, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

교신저자 : 김동욱, 411-706 경기도 고양시 일산구 대화동 2240  
TEL : (031)910-7106 · FAX : (031)910-7108  
E-mail : dwkim@ilsanpaik.ac.kr

이요법(high-fat, low-carbohydrate diet)을 창안하여 간질 치료를 시도한 것이 케톤생성식이요법(ketogenic diet)의 시작이었다.

1920년대에는 bromide와 phenobarbital 외에는 마땅한 간질 치료 약제가 없었고 이 식이요법의 항간질효과를 입증하는 임상연구 결과들이 보고되면서 그 사용이 확대되어 가던 중, 1938년에 diphenylhydantoin이 출현하고 연이어 새로운 항간질약제(antiepileptic drug)가 개발되어 임상에 사용되면서 이 식이요법은 거의 잊혀진 치료법으로 극히 일부 기관에서 제한적으로 사용되어 왔다. 그러다가 1990년대 중반에 기존의 항간질약제로 전혀 조절되지 않던 난치성 소아 간질 환자의 일부에서 탁월한 항간질효과가 있음이 증명되고 그 결과가 널리 알려짐에 따라 다시 주목받기 시작하여, 최근 몇 년 사이에 그 우수한 치료 효과를 증명하는 임상연구 결과들이 계속 발표되면서 점점 그 사용이 확대되어 가고 있는 재발견된 항간질치료법(antiepileptic therapy)이다.<sup>2-4)</sup>

오랜 기간 동안 간질 치료의 뒷전에 머물다가 이제는 인

정발는 주요 치료 방법으로 떠오른 케톤생성식이요법에 대한 연구자들의 관심은 최근 수년 동안 활짝 개화되었다. 동물모델(animal model)을 비롯한 여러 가지 실험 기법을 이용하여 그 항간질기전(antiepileptic mechanism)이나 효과를 밝히려는 연구들이 다방면으로 활발히 진행되고 있다. 이에 본 연구에서는 케톤생성식이요법의 항간질효과를 flurothyl-유발 발작 동물모델을 이용하여 조사하였다.

## 대상 및 방법

39일령 수컷 Sprague-Dawley 백서 20마리를 실험에 사용하였는데, 이들을 각각 10마리씩 케톤생성식이요법 치료군(ketogenic diet group)과 표준사료를 먹이는 대조군(control group)의 2군으로 나누었다. 치료군의 동물들에게는 치료 첫날은 금식시키고 이후 20일 동안 [지방] : [단백질+탄수화물]이 4.3 : 1의 비율로 구성된 실험동물용 케톤생성식이사료인 TD 96355(Harlan Teklad, USA)<sup>5)</sup>를 먹였으며, 대조군에는 치료 기간 21일 동안 표준 사료를 먹였다. 수분은 양 군 모두 특별한 제한을 두지 않고 자유롭게 섭취하도록 하였다.

치료 종료일인 실험 제 21일에 모든 실험동물에 대하여 케톤혈증(ketonemia) 검사를 위한 채혈을 한 후 flurothyl-유발 발작 감수성(susceptibility) 검사를 시행하였다. 즉, 치료군에서 실제로 유의한 케톤혈증이 초래되었는지를 확인하기 위하여 각 실험동물의 꼬리 정맥에서 채혈을 한 후 Keto-Site test kit(GDS Diagnostics, USA)를 이용하여 대표적 체내 케톤체(ketone body)인  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB)의 혈중 농도를 정량적으로 측정하였다. 이어서 케톤생성식이요법이 발작 감수성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 휘발성의 액상 경련제(convulsant)인 flurothyl(2, 2, 2-trifluoroethyl ether, Aldrich, USA)을 이용하여 각 실험동물에 발작을 유발시켰다. 좀 더 구체적으로 설명하면, 각 실험동물을 직육면체의 밀봉 투명 용기(33×17.5×23 cm)에 집어넣고 액상 flurothyl을 40  $\mu$ l/min의 일정한 속도로 주사기용 주입 펌프를 통하여 주입함으로써 발작을 유발시켰다. 본 연구에서의 발작 감수성은 flurothyl 주입 시작 시점부터 전진성 강직 간대 발작의 발생 시점까지의 시간(잠복기)을 초 단위로 측정된 값으로 정의하였다. 따라서 발작 잠복기가 짧다는 것은 발작 감수성이 크다는 것을 의미하며 또한 적은 용량의 flurothyl에도 쉽게 발작이 유발됨을 뜻한다.

혈중 BHB 농도와 발작 잠복기의 비교는 *t*-test를 이용하여 통계 처리하였으며 *p*<0.05를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

치료 종료일인 실험 제 21일에 측정된 평균( $\pm$ 표준오차) 혈중 BHB 농도는 케톤생성식이요법 치료군이 4.75( $\pm$ 0.38) mM로 나타나 대조군의 0.19( $\pm$ 0.02) mM보다 유의하게 (*p*<0.01) 높게 측정되어 케토시스가 발생한 것을 확인하였다(Table 1). 또한 당일 연이어 시행한 flurothyl-유발 발작 감수성 검사를 통하여 치료군에서의 평균( $\pm$ 표준오차) 발작 잠복기가 673.2( $\pm$ 32.95)초로 대조군의 523.0( $\pm$ 31.11)초보다 유의하게(*p*<0.01) 더 긴 것을 관찰하였으며(Table 1), 이로써 케톤생성식이요법의 발작-방어 효과(seizure-protective effect)를 확인할 수 있었다.

## 고 찰

1920년대부터<sup>1)</sup> 현재에 이르기까지 약 80년 동안 임상에서 간질 치료에 사용되어 왔음에도 불구하고 케톤생성식이요법의 항간질기전은 아직까지 밝혀져 있지 않으며 이러한 작용기전이나 심지어 항간질효과가 실제 있는지를 밝히기 위한 실험연구 보고조차 최근까지는 드물었다. 그 이유는 현대적 개념의 새로운 약제의 개발 과정처럼 *in vitro*, *in vivo* 실험 및 임상시험의 단계를 거친 것이 아니라 개발 당시의 여건 때문에 이러한 단계가 생략된 채 환자 치료에 직접 사용되기 시작했기 때문이다. 그나마 이 시행하기 까다로운 식이요법은 보다 간편히 사용할 수 있고 항간질효과가 우수한 현대적 항간질약제들의 등장으로 수십년 동안 그 대중성을 상실하면서 연구자들의 관심에서 비껴나 있었기 때문에 실험연구의 대상이 될 기회도 적었다. 그러나 최근에 우수한 발작 조절 효과를 증명하는 임상연구 결과들이 계속적으로 보고되면서 이제 다시 이 식이요법은 임상 사용이 확대되고 그 결과로 임상연구들도 확대 재생산되는 추세를 보이고 있으며 연구자들의 과학적 호기심을 다시 불러일으키고 있다.

그러나 케톤생성식이요법의 항간질효과를 증명하거나 항간질기전을 탐구하는 데에는 임상연구만으로는 한계가 있으므로, 다른 항간질약제 등의 경우에서처럼 동물모델을

**Table 1.** Blood  $\beta$ -Hydroxybutyrate Levels and Latencies to Flurothyl-Induced Generalized Seizures

Experimental groups	$\beta$ -Hydroxybutyrate (mM)	Seizure latency (seconds)
Ketogenic diet group (n=10)	4.75 $\pm$ 0.38	673.2 $\pm$ 32.95
Control group (n=10)	0.19 $\pm$ 0.02	523.0 $\pm$ 31.11
<i>p</i> -value	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01

이용한 실험연구가 중요하며 또한 유용하다. 동물실험이 유용한 까닭으로는 다음의 몇 가지를 열거할 수 있겠다. 우선, 살아 있는 인간을 대상으로 하는 실험에 비하여 윤리적 측면에서 우월할 뿐만 아니라, 생체 조직이나 기타 실험용 표본을 쉽게 얻을 수 있는 장점이 있다. 또한 표준화가 쉽고 시간적 제약이 거의 없으며 결과의 예측 가능성이 높다. 실제로 현재 인간 간질에 관하여 알려진 많은 사실들이 동물 모델을 이용한 연구를 통하여 얻어졌고, 기존의 많은 연구 결과들은 적절하게 동물실험을 수행한다면 인간에게도 적용 가능한 결과를 얻을 수 있음을 보여주고 있다. 케톤생성식이요법의 항간질효과를 객관적으로 입증하고자 하는 동물 실험도 최근 수년 동안 특히 활발히 수행되고 있다.

케톤생성식이요법을 주제로 한 동물실험에 기본적으로 필요한 전제 조건들로는 다음의 세 가지를 들 수 있다.<sup>6)</sup> 첫째, 실험대상 동물이 섭취할 수 있는 케톤생성식이 있어야 한다. 둘째, 동물의 체내에서 발생할 케토시스를 정량적으로 측정할 수 있어야 한다. 셋째, 발작 조절 효과를 객관적으로 관찰하여 비교 분석할 수 있어야 한다. 그러나 이러한 조건들을 만족시키는 동물실험 연구보고는 80년에 이르는 긴 임상 사용의 역사에 비춰 볼 때에 그 건수도 적지만 그 결과들도 서로 비교 분석하기가 힘들다. 왜냐하면 연구자들이 실험용 사료의 성분, 식이 치료 기간, 실험동물의 종류와 연령, 케토시스 측정 방법, 발작 유발 방법 등의 실험방법을 서로 달리 하였기 때문이다.

실험동물에게 먹이는 케톤생성식은 모두 실제 임상에서 간질 치료 목적으로 환자에게 먹이는 데에 사용되고 있는 케톤생성식을 모방하여 개발되었다. 그래서 케톤생성식을 표방한 실험용 사료의 대전제는 실험대상 동물이 그것을 먹은 후 케토시스가 일어나야 한다는 것이다. 그러기 위해서는 실험대상 동물이 특별한 부작용 없이 그것을 잘 먹고 잘 자라주어야 하며, 어떤 특정 음식 성분만 편식되지 않기 위해서 사료에 포함된 음식 성분이 골고루 잘 섞여 있어야 한다. 아울러 케톤생성식은 고지방식이(high-fat diet)이기 때문에 쉽게 부패할 가능성이 커서 이를 예방하면서도 쉽게 보관할 수 있고 까다롭거나 번거로운 식이 투여 방법을 쓰지 않고 쉽게 동물에게 먹일 수 있다면 더욱 좋을 것이다.<sup>6)</sup>

실제로 기존의 동물실험에 사용되었던 케톤생성식은 모두 이미 임상에서 환자에게 사용하고 있는 고전적 케톤생성식이나 MCT식을 모방하여 개발되었으므로 대체적으로 케톤생성식의 대전제인 동물에게 먹여서 케토시스를 일으키게는 하였지만 그 투여 방법이나 보관성에 문제가 있는 경우가 많았다. Uhlemann과 Neims<sup>7)</sup>가 사용한 것은 날돈육 소시지 100 g, 카세인(casein) 6.6 g, 복합비타민제인

Deca-vi-sol 0.6 ml의 비율로 혼합하여 매일 만들어 동물에게 먹었는데, 이는 매일 제조해야 하는 번거로움이 있을 뿐만 아니라 일단 혼합한 이후에는 보관하기 힘든 단점이 있었다. Appleton과 DeVivo<sup>8)9)</sup>는 중량 비율로 볼 때에 옥수수유 38%, 라드(lard) 38%, 비타민을 포함하지 않은 카세인(vitamin-free casein) 11%, 포도당 6.8%, 무기질과 복합비타민 6.2%를 혼합하여 위관-섭식(gavage-feeding) 방법으로 쥐에게 먹였으며, Mahoney 등<sup>10)</sup>도 MCT 30 g, 0.9% NaCl 70 g의 비율로 섞고 이에 미량의 비타민 및 무기질을 첨가한 후 에멀전화(emulsification)하여 역시 위관-섭식을 통하여 쥐에게 먹였다. 이러한 위관-섭식은 그 자체로 기술상의 번거로움이 있었다. Nakazawa 등<sup>11)</sup>은 임상에서 고전적 케톤생성식이 대신 이용되고 있는 MCT 식이를 모방하여, MCT 41.2 g%, 버터 지방 28.8 g%, 카세인 18.9 g%, 유당 6.9 g%를 주원료로 한 분유를 만들어 이를 물에 녹여 생쥐에게 투여하였다. 최근에는 동물실험용 사료를 생산 판매하는 회사나 실험실에 의뢰하여 자신의 실험 목적에 맞게 주문 제조된 케톤생성식을 구입하여 실험에 사용함으로써 보다 간편하고 편리하게 연구에 임할 수 있게 되었는데, 저자들이 사용한 것도 이처럼 실험동물용으로 상품화된 사료들 중 한 가지이다.

케톤생성식이요법의 항간질효과를 탐구한 동물실험 연구보고를 살펴 보면, 1964년에 Millichap 등<sup>12)</sup>은 연소형 생쥐에 쇠고기 지방을 먹였더니 대조군에 비하여 전기충격(electroshock) 혹은 수화전기충격(hydration electroshock)-유발 발작의 강도가 약하며 발작을 일으키는 데에 보다 높은 전류가 필요하다는 결과를 보고함으로써 케톤생성식이요법이 동물에서 항간질효과가 있음을 밝혔다. Uhlemann과 Neims<sup>7)</sup>는 16일령 및 성숙 생쥐를 대상으로 건조 중량(dry weight) 69.8% 지방으로 구성된 사료(약 3 : 1 케톤생성식)를 10일간 먹인 후 다양한 발작 유발 방법을 사용한 발작 감수성 실험을 하여 그 결과를 1972년에 보고하였다. 이를 살펴보면, 미성숙 생쥐에서는 케톤혈증이 초래되고 PTZ로 유발시킨 발작을 제외한 최대전기충격(maximal electroshock), 수화전기충격 및 bicuculline-유발 발작에 대해 항간질효과를 보인 반면에 성숙 생쥐는 그러하지 못했다. 그리고 미성숙 생쥐에게서도 케톤생성식이 섭취 기간이 1일로 짧았을 때에는 항간질효과가 관찰되지 않았다고 한다. 발작-방어 효과는 쥐가 정상식이(normal diet) 섭취 후 단지 3.5시간만에 사라졌다. 1974년에 Appleton과 DeVivo<sup>9)</sup>는 76% 지방으로 구성된 고지방식이(4 : 1 케톤생성식)와 유사함을 성숙 쥐에 위관-섭식시키면서 전기충격 발작 역치(seizure threshold)를 2~3일 간격

으로 측정된 결과 발작 역치가 10~20일 동안에 점진적으로 증가함을 관찰하여 보고하였다. 더불어 고지방식이 고 탄수화물식이(high-carbohydrate diet)로 바꾸어 주사 전기충격 발작 역치가 급격히 케톤생성식이 섭취 전 수준으로 떨어짐도 발견하였다. 이 두 실험연구 결과는 발작 방에 필요한 케톤생성식이-유발 대사 적응(ketogenic diet-induced metabolic adaptation)이 점진적으로 획득되는 반면에 케토시스를 유지하기 위해서는 케톤생성식이요법이 엄격히 지속적으로 시행되어야 함을 시사한다. 이 현상은 임상적으로도 잘 알려져 있다. 즉, 케토시스와 항간질효과는 간질 환아의 케톤생성식이 식단에서 결보기에는 사소한 이탈(예컨대, 소량의 탄수화물 섭취) 후에 사라질 수 있다. 이 효과는 직접적으로 증명되기도 했는데, 케톤생성식이요법으로 이전에 잘 조절되고 있던 한 소아에서 단지 45분간의 포도당 정맥 주사 후에 발작이 재발했다는 보고<sup>13)</sup>가 그것이다.

1983년에 Nakazawa 등<sup>11)</sup>은 8~12주령의 생쥐들을 이틀간 금식시킨 군, 케톤생성식이를 2주간 섭취시킨 군, 대조군의 세 군으로 나누어 최대전기충격-유발 발작을 비교한 실험 결과를 보고하였다. 그들이 실험에 사용한 케톤생성식이는 70% 지방으로 구성된 분유였는데, 그 중 59%는 MCT로 임상에서 고전적 케톤생성식이 대신 이용되고 있는 MCT식이와 유사하였다. 케톤생성식이요법 치료군에서는 나머지 두 군과 비교하여 발작 역치가 증가하였는데, 이는 항간질효과를 나타내기 위해서는 만성적인 케토시스가 필수적임을 시사한다. 이 결과도 역시 임상 경험과 잘 부합한다. 1984년에 Otani 등<sup>14)</sup>은 4주령의 연소형 생쥐와 7주령의 성숙 생쥐들에게 정상식이와 케톤생성식이를 먹이고 최대전기충격, 수화전기충격, 경련 및 반복적 준경련(subconvulsive) 용량의 PTZ를 포함한 다양한 발작 유발 방법을 사용하여 그 반응을 관찰하여 보고했다. 이 실험에서 항간질효과를 보인 유일한 발작 유발 방법은 반복적 준경련 용량의 PTZ 투여였으며 보다 어린 생쥐에서 그 효과가 더 뚜렷하였다.

최근에 이르러 Bough 등<sup>15)16)</sup>은 쥐의 꼬리 정맥에 일정 속도로 PTZ를 주입하는 방법을 사용하여 케톤생성식이요법이 PTZ-유발 발작 역치를 높인다는 것을 관찰하여 다시 한 번 항간질효과를 입증하였다. 이후 저자 등<sup>17)</sup>은 PTZ

를 복강내 주사하여 발작을 일으키고 그 발작행동(seizure behavior)을 점수화하여 발작 심도(seizure severity)를 평가함으로써 케톤생성식이요법이 PTZ-유발 발작에 대한 저항성의 증가뿐만 아니라 발작행동도 약화시킨다는 것을 발견하여 보고한 바 있으며, 이러한 항간질효과의 연령-의존성을 조사하는 후속 연구를 현재 진행하고 있는데 그 일부 결과를 최근에 보고하였다.<sup>18)</sup> 또한 본 연구에서 발작 유발을 위하여 사용한 flurothyl은 이미 동물실험에서 발작 감수성을 검사할 목적으로 널리 이용되고 있는 경련제인데,<sup>5)19)20-22)</sup> 저자 등<sup>19)</sup>이 최초로 케톤생성식이요법의 항간질효과를 조사하는 동물실험에 사용하여 그 결과를 보고한 바 있다. 즉 휘발성이 강한 경련제인 flurothyl을 밀폐된 공간 속의 실험동물에게 투여하여 투여 시작 시점으로부터 발작이 일어나는 시점까지의 시간을 측정함으로써 보다 객관적으로 발작이 초래되기까지의 역치 용량을 정량적으로 측정 비교할 수 있는데, 본 실험연구를 통하여 케톤생성식이요법이 flurothyl-유발 발작 감수성을 낮춤을 관찰함으로써 항간질효과가 있음을 다시 한번 확인하였다.

케톤생성식이요법은 색다른 일시적 유행이 아니라 항간질효과가 분명히 밝혀진 정통 항간질치료법이다.<sup>23)24)</sup> 오랜 기간 동안 거의 잊혀져 지내다가 이제 이처럼 인정받는 주요 치료 방법으로 떠오른 케톤생성식이요법에 대한 실험연구 노력은 최근 수년 동안 매우 활발해졌다. 그러나 항간질 효과에 대한 최근의 연구들이 초기 보고들을 실제로 입증하고 있는 동안에도 이 식이요법이 어떻게 항간질효과를 나타내는지 그 작용기전에 대한 의문은 80년 전과 다름없이 여전히 수수께끼로 남아 있다. 그래서 지금부터는 이 식이요법의 항간질기전을 밝히기 위한 연구가 본격화되어야 할 것이다. 이러한 측면에서 볼 때에, 본 연구의 결과는 flurothyl-유발 발작 동물모델에서 케톤생성식이요법이 항간질효과가 있음을 의미하므로 장차 케톤생성식이요법의 항간질기전을 연구하는 데에 이 모델이 유용할 것임을 시사한다.

**중심 단어 :** 케톤생성식이요법 · Flurothyl · 발작 감수성 ·  $\beta$ -Hydroxybutyrate · 쥐.

- 논문접수일 : 2001년 11월 30일
- 심사통과일 : 2001년 12월 28일

**REFERENCES**

1) Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; 2:307-8.  
 2) Wheless JW. The ketogenic diet: fact or

fiction. *J Child Neurol* 1995;10:419-23.  
 3) Nordli DR Jr, DeVivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997;38:743-9.  
 4) Swink TD, Vining EPG, Freeman JM. The ketogenic diet. 1997. *Adv Pediatr* 1997;44:

297-329.  
 5) Rho JM, Kim DW, Robbins CA, Anderson GD, Schwartzkroin PA. Age-dependent differences in flurothyl seizure sensitivity in mice treated with a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999;37:233-40.

- 6) 김동욱. 케톤생성식이요법 연구를 위한 동물실험. *대한소아신경학회지* 1998;6: 215-23.
- 7) Uhlemann ER, Neims AH. Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;180:231-8.
- 8) Appleton DB, DeVivo DC. An experimental animal model for the effect of ketogenic diet on epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973;10:75-80.
- 9) Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974;15:211-7.
- 10) Mahoney AW, Hendricks DG, Bernhard N, Sisson DV. Fasting and ketogenic diet effects on audiogenic seizure susceptibility of magnesium deficient rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18:683-7.
- 11) Nakazawa M, Kodama S, Matsuo T. Effects of ketogenic diet on electroconvulsive threshold and brain contents of adenosine nucleotides. *Brain Dev* 1983;5:375-80.
- 12) Millichap JG, Jones JD, Rudis BP. Mechanism of anticonvulsant action of the ketogenic diet. *Am J Dis Child* 1964;107: 593-604.
- 13) Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536-40.
- 14) Otani K, Yamatodani A, Wada H, Mimaki T, Yabuuchi H. Effect of ketogenic diet on convulsive threshold and brain monoamine levels in young mice. *No To Hattatsu* 1984; 16:196-204.
- 15) Bough KJ, Douglas A, Eagles DA. A ketogenic diet increases the resistance to pentylenetetrazole-induced seizures in the rat. *Epilepsia* 1999;40:138-43.
- 16) Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and caloric restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999;35:21-8.
- 17) 김동욱 · 김희석 · 고태성 · 채수안 · 김기중 · 황용승. Pentylenetetrazole-유발 발작에 대한 케톤생성식이요법의 효과. *대한소아신경학회지* 2001;9:37-43.
- 18) 김동욱 · 김희석 · 남승연 · 장기영 · 이종국. Pentylenetetrazole-발작 동물모델을 이용한 케톤생성식이요법의 연령-의존성 항경련효과에 관한 연구. *제51차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집* 2001:185.
- 19) Kim DW, Rho JM, Sotero de Menezes MA, Robbins CA, Anderson GD, Schwartzkroin PA. The ketogenic diet is anticonvulsant against flurothyl-induced seizures in mature mice. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl 6):46.
- 20) Truitt EB, Ebesberg EM, Ling ASG. Measurement of brain excitability by use of hexafluorodiethyl ether (Indoclon). *J Pharmacol Exp Ther* 1960;129:445-53.
- 21) Prichard JW, Gallagher BB, Glaser GH. Experimental seizure-threshold testing with flurothyl. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166:170-8.
- 22) Smart SL, Lopantsev V, Zhang CL, et al. Deletion of the Kv1.1 potassium channel causes epilepsy in mice. *Neuron* 1998;20: 809-19.
- 23) Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
- 24) Roach ES. Alternative neurology: the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55:1403-4.