



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Der Einfluss von Valproat, Carbamazepin und antiepileptischer  
Polytherapie auf den Carnitinhaushalt bei Kindern**

Autor: Tamara Werner  
Institut / Klinik: Kinderklinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. König

**Einleitung:** Valproat vermag in seltenen Fällen ein Reye-ähnliches Leberversagen auszulösen. Dies wurde in Zusammenhang gebracht mit einer Carnitinerniedrigung.

**Patienten und Methodik:** Untersucht wurden Serum und Urin mittels Photospektrometrie und Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie in 5 Gruppen: Gruppe 1 (20 Patienten, Primäreinstellung auf Valproat), Gruppe 2 (12 Patienten, Umstellung von anderen Antiepileptika auf Valproat), Gruppe 3 (15 Patienten, Carbamazepin-Monotherapie), Gruppe 4 (11 Patienten, antiepileptische Polytherapie) und Gruppe 5 (47 gesunde Probanden ohne Therapie). In den Gruppen 1 und 2 wurden Proben vor Beginn, und nach 12-260 Tagen der VPA-Therapie erhoben, in den Gruppe 3, 4 und 5 einmalig.

**Ergebnisse:** Nach Beginn der Valproat-Therapie kam es zu einem Absinken des freien Carnitins, des Acetylcarnitins und der langkettigen Acylcarnitine C16 (Palmitoylcarnitin) und C18 (Stearylarnitin), sowie zu einem Anstieg der mittelkettigen Acylcarnitine C5OH (3-Hydroxy-Isovalerylcarnitin) und C8 (Octanoylcarnitin). Die Ausscheidung von freiem Carnitin und Acylcarnitin im Urin war vor Therapiebeginn mit Valproat erhöht und zeigte nach Beginn der Valproat-Therapie Werte der Kontrollgruppe. Bei Carbamazepin-Monotherapie bestand ein erhöhtes Acylcarnitin im Serum. Bei antiepileptischer Polytherapie fanden sich erniedrigte Werte für freies Carnitin, sowie für die mittel- bis langkettigen Acylcarnitine C8, C12 (Dodecanoylcarnitin), C16 und C18. In der Kontrollgruppe wiesen die nüchternen jüngeren Probanden geringere Werte an freiem Carnitin und an den mittelkettigen Acylcarnitinen C8 und C12 auf als die nicht nüchternen älteren Probanden. Das freie Carnitin im Serum wurde bei den Probanden aller Gruppen tendenziell geringer gemessen als das freie Carnitin im Trockenblut.

**Diskussion:** Eine Valproat-Therapie führt zu einer Verminderung an freiem Carnitin im Serum, dies wurde in vielen Studien bestätigt. Die kurzzeitige Erhöhung des C8 im Trockenblut unter VPA-Therapie könnte auf eine Bildung von Valproylcarnitin hinweisen oder durch eine Hemmung der mittelkettigen AcylCoA-Dehydrogenase verursacht sein. Hinweise auf eine gestörte  $\beta$ -Oxidation gibt das verminderte Acetylcarnitin. Das erhöhte C5OH könnte auf eine Interferenz des Valproat mit dem Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren hindeuten. Die verminderten langkettigen Acylcarnitine C16 und C18 sind entweder konsekutiv durch das verminderte freie Carnitin, durch verstärkte renale Clearance oder Nahrungseinflüsse erklärbar. Ein Absinken des freien Carnitins über den Verlust über den Urin als Valproylcarnitin scheint unwahrscheinlich, da quantitativ geringe Mengen vorlagen. Der Verlust von Acylcarnitinen über den Urin bei Valproat-Therapie erscheint möglich. Carbamazepin scheint keine Erniedrigung von freiem Carnitin zu bewirken. Eine antiepileptische Polytherapie ruft ähnliche Veränderungen der Carnitinfractionen in Serum und Trockenblut hervor wie eine Valproat-Therapie. In der Tandem-Massenspektrometrie kommt es im Gegensatz zu der Photospektrometrie zu einer Überschätzung des wahren Wertes des freien Carnitins durch dessen zusätzliche artifizielle Bildung vor allem aus Acetylcarnitin bei der Probenaufbereitung. Bei nüchternen Patienten kommt es zu geringeren Werten an freiem Carnitin in Serum und Trockenblut sowie an C8 und C12. Für eine Vergleichbarkeit der Daten ist eine einheitliche Probenentnahme erforderlich.

**Schlussfolgerung:** Valproat-Therapie führt zu einer Verminderung von freiem Carnitin im Serum. Möglich erscheint der Verlust über den Urin. Bei der Tandem-Massenspektrometrie kommt es zu einer Überschätzung von freiem Carnitin. Nüchterne Patienten zeigen geringere Werte an freiem Carnitin im Blut.