



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

**Der Einfluß antiepileptischer Monotherapien auf die Fettsäurezusammensetzung von Membranen bei Kindern mit Epilepsie**

Autor: Julia M. Knolle  
Steffen Friedewald  
Einrichtung: Kinderklinik  
Doktorvater: Prof. Dr. K.-H. Niessen

Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der antiepileptischen Monotherapie mit Valproinsäure, Carbamazepin und Phenobarbital und der Fettsäurezusammensetzung der Membran bei Kindern mit Epilepsie. Die Erythrocytenmembran diente als Modell für neuronale Membranen. Zusätzlich wurde das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) der Erythrocyten als Globalparameter möglicher Membranveränderungen erfaßt.

Der Hintergrund dieser Studie war es, Hinweise auf mögliche Wirkmechanismen dieser Antiepileptika zu gewinnen, die über Änderungen der Fettsäuren in der Membran wirken könnten. Die Aufklärung solcher Wirkmechanismen könnte für die Entwicklung neuer Antiepileptika von Interesse sein.

Die insgesamt 84 Probanden wurden in drei Therapiegruppen nach der Medikation aufgeteilt. In der Valproinsäuregruppe wurden 29, in der Carbamazepingruppe 16 und in der Phenobarbitalgruppe 13 Probanden untersucht. Eine Kontrollgruppe mit 26 Probanden wurde ebenfalls erfaßt.

Die Membranen der Erythrocyten wurden isoliert und gereinigt. Die Fettsäuren der Membran wurden mittels einer Ein-Schritt-Reaktion extrahiert und in die jeweiligen Fettsäuremethylester überführt. Der Anteil der einzelnen Fettsäuren wurde gaschromatographisch bestimmt und prozentual bezogen auf die Gesamt-Fettsäuren ausgewertet.

Die Werte der Phenobarbital-Gruppe unterschieden sich nur wenig von den Werten der Kontrollgruppe. Die Patienten unter Valproinsäure und unter Carbamazepin zeigten dagegen deutliche Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Anteil an Linolsäure (C 18: 2n-6) war in der Valproinsäure-Gruppe mit durchschnittlich 5,97% höher als in der Kontrollgruppe mit 3,67% ( $p < 0,01$ ), ebenso der für die Arachidonsäure (C 20: 4n-6) mit 6,81% im Vergleich zu 4,24% in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ), sowie für die Myristinsäure (C 14:0) mit 1,45% im Vergleich zu 1,1% ( $p < 0,05$ ). Bei den Fettsäuren mit einer Kettenlänge von unter 13 C-Atomen war der Anteil in der Kontrollgruppe mit 25,76% im Vergleich zur Valproinsäure-Gruppe mit 18,74% signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Damit fand sich unter der Valproat-Therapie eine Umverteilung von den kurzkettigen hin zu den langkettigen Fettsäuren. Auch in der Carbamazepin-Gruppe war der Anteil der Myristinsäure (C 14:0) mit 1,45% im Vergleich zu 1,1%, für die Stearinsäure (C 18:0) mit 14,93% im Vergleich zu 11,69% und für die Linolsäure (C 18: 2n-6) mit 5,36% im Vergleich zu 3,67% in der Kontrollgruppe erhöht.

In der Phenobarbital-Gruppe traten lediglich minimale, nicht signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der Ölsäure (C 18: 1n-9) mit 7,42% im Vergleich zu 9,54% und bei der Eicosensäure (C 20: 1n-9) mit 0,6% im Vergleich zu 1,71% in der Kontrollgruppe auf.

Auch bezüglich des MCV verhielten sich die Valproat- und die Carbamazepingruppe gleichsinnig. In der Carbamazepin-Gruppe betrug das mittlere MCV 85,07 fl, in der Valproinsäure-Gruppe 84,73 fl ( $p < 0,001$  im Vergleich zur Kontrollgruppe). In der Phenobarbital-Gruppe lag das MCV dagegen lediglich bei 82,87 fl, in der Kontrollgruppe bei 78,73 fl. Diese Differenz blieb auch altersbereinigt bestehen.

Zusammenfassend wurde gezeigt, daß die Fettsäurezusammensetzung von Erythrocytenmembranen von der Valproinsäure und Carbamazepin im beschriebenen Sinne beeinflußt und dieser Befund durch die entsprechende Abweichung des MCV untermauert wird.