

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Valproat-assoziierte
Enzephalopathie - 19 neue Fälle in
Deutschland zwischen 1994 und 2003
- eine Nebenwirkung nicht nur bei
jüngeren Kindern**

Gerstner T, Büsing D, Longin E
Bendl C, Wenzel D, Scheid B
Goetze G, Macke A, Lippert G
Klostermann W, Mayer G
Augspach-Hofmann R, Fitzek S
Haensch CA, Reuland M, König SA

*Journal für Neurologie
Neurochirurgie und Psychiatrie
2007; 8 (3), 10-15*

Homepage:

**www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

Valproat-assoziierte Enzephalopathie – 19 neue Fälle in Deutschland zwischen 1994 und 2003 – eine Nebenwirkung nicht nur bei jüngeren Kindern

T. Gerstner¹, D. Büsing¹, E. Longin¹, C. Bendl¹, D. Wenzel², B. Scheid², G. Goetze², A. Macke², G. Lippert², W. Klostermann², G. Mayer², R. Augspach-Hofmann², S. Fitzek², C. A. Haensch², M. Reuland², S. A. König¹

Valproat (VPA) ist ein Breitspektrum-Antiepileptikum und wird in der Regel sehr gut toleriert. Seltene schwere Nebenwirkungen können allerdings auftreten, einschließlich einer hämorrhagischen Pankreatitis, Gerinnungsstörungen, Leberversagen und Enzephalopathien. Die typischen Zeichen einer Enzephalopathie sind Konzentrationsstörungen, EEG-Verlangsamungen und eine erhöhte Anfallsfrequenz mit oder ohne Hyperammonämie. Noch immer gibt es keinen Beweis für die Kausalität zwischen VPA und Enzephalopathie, aber eine deutliche Assoziation. Wir berichten über 19 neue, unveröffentlichte Fälle dieser Nebenwirkung im Zeitraum von 1994–2003 aus Deutschland.

Schlüsselwörter: Valproat, Nebenwirkungen, Enzephalopathie

19 New Cases of Valproic Acid-Induced Encephalopathy in Germany from 1994 to 2003 – Not Only in Young Children. Valproic acid (VPA) is a broad-spectrum antiepileptic drug and is usually well-tolerated, rare serious complications may occur in some patients, including pancreatitis, bone marrow suppression, VPA-induced hepatotoxicity and VPA-associated encephalopathy. The typical signs of VPA-induced encephalopathy are impaired consciousness, nausea, vomiting, sometimes marked EEG background slowing, and increased seizure frequency with or without hyperammonemia. There is still no proof of the causative effect of VPA in patients with encephalopathy on valproate, but only of an association with an assumed causal relation. 19 new patients with VPA-associated encephalopathy in Germany were found from 1994–2003, none of whom have been previously published. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (3): 10–4.

Key words: valproic acid, side effects, encephalopathy

Valproat hat in den vergangenen 30 Jahren weite Verbreitung in der Therapie der Epilepsie gefunden. Der antikonvulsive Effekt von VPA zeigt einen kombinierten Effekt durch eine gesteigerte GABAerge Wirkung [1], die Hemmung der NMDA-Rezeptoren [2] und eine Blockade der neuronalen Natrium-Kanäle [3]. Zusätzlich gibt es einen Effekt auf verschiedene metabolische Stoffwechselwege und die Zusammensetzung von Zellmembranen [4].

Die meisten VPA-assoziierten Nebenwirkungen sind mild und vorübergehend, allerdings gibt es ebenfalls schwere, unerwünschte Reaktionen wie Hepatotoxizität [5], Pankreatitis [6] und Blutbildveränderungen [7]. Drei Typen der enzephalopathischen Störungen wurden beschrieben: (1) der direkt toxische Effekt des Medikaments bei hohen VPA-Spiegeln mit normalem Ammoniak [8], (2) die hyperammonämische Enzephalopathie [9] und (3) ein Typ mit gestörter Leberfunktion [10].

VPA-assoziierte Enzephalopathie wird in der Literatur als extrem seltene Nebenwirkung der Therapie beschrieben, zumeist bei jüngeren Kindern mit angeborenen bekannten oder unbekannten Stoffwechseldefekten [11]. Ebenfalls scheint eine Kombinationstherapie mit Topiramat das Risiko zu erhöhen [11, 12].

Ein direkter toxischer Effekt auf Neurotransmitter dürfte hauptsächlich für die Enzephalopathie bestehen [13]; VPA vermindert die Glutaminsynthese über eine Hemmung der Glutaminsynthase, dies führt in die Hyperammonämie

[14]. Ebenfalls scheint die Konzentration von Glutamat und Ammonium in den Astrozyten toxisch erhöht zu werden [15], eventuell mit zerebraler Ödembildung [16]. Unklar ist die Wirkung von VPA als Einfluß auf die Citrullin-Genese oder andere Schritte des Harnstoffzyklus bei der Ammoniakbildung [17]. Zirka 20 % aller VPA-Behandelten zeigen eine milde Hyperammonämie [18].

Wir berichten hier über 19 Patienten mit Enzephalopathie aus Deutschland im Zeitraum 1994–2003. In Literatur-recherchen zeigten sich seit 1979 lediglich 51 Fälle dieser Nebenwirkung [15, 19–32], zusätzlich sind 23 Fälle einer VPA-assoziierten Enzephalopathie bei Patienten mit einer Topiramat-Kombinationstherapie [5, 11, 12, 33–35] beschrieben.

Methode

Wir initiierten eine Befragung aller Mitglieder der „Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie“ durch Zusendung eines Fragebogens. Insbesondere enthielt die Anfrage den Punkt schwere Nebenwirkungen wie Hepatopathie, Pankreatitis, Gerinnungsstörungen und Enzephalopathie. Bei Auftreten von Nebenwirkungen wurden die Kollegen um Zusendung der anonymisierten Patientenakten gebeten, um Aussagen über den Ablauf der Nebenwirkung, den VPA-Spiegel oder das Outcome der Patienten treffen zu können.

Ergebnisse

Insgesamt erhielten wir auf 1200 Anfragen 450 Antworten (37,5 %), 254 Kollegen haben ihren Angaben zufolge nie relevante Nebenwirkungen bei ihren Patienten erlebt (56,4 %). Im Zeitraum der letzten zehn Jahre wurden allerdings auch 27 Fälle einer VPA-assoziierten Enzephalopathie beobachtet, wobei wir aber nur zu 19 Patienten detaillierte Informationen erhielten und auch nur diese Fälle analysierten.

Aus der ¹Kinderklinik, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und der ²VPA-induced side effects Study Group (Kinderkliniken Erlangen, Hamburg, Bruckmuehl, Hagen, Olpe, Krankenhaus Neukirchen, Universitätskinderklinik Jena, Helios-Klinikum Wuppertal, Neuwied, Universitätsklinik Halle-Wittenberg)

Korrespondenzadresse: Dr. med. Thorsten Gerstner, Kinderklinik, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, D-68135 Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3; E-Mail: thorsten.gerstner@kikl.ma.uni-heidelberg.de

Tabelle 1: VPA-induzierte Enzephalopathie mit Hyperammonämie

	Alter (J.)	Geschlecht	Grund- erkrankung	Retar- dierung	EEG	VPA-Spiegel (mg/l)	ASAT U/l, ALAT U/l	Ammoniak μmol/l (11–55)	Zusätzl. AED	Zusätzl. Erkrankung	Outcome
1	65	m	Cerebri med. Infarkt	+	δ-Fokus	84,6	Normal	150	–	KHK, Hypertonie	Normalisierung nach Absetzen von VPA
2	4,6	w	Fokale Epilepsie	–	Generalisierte δ-Aktivität	170	Normal	208	ETH	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA
3	1,9	w	Abscenen- Epilepsie	–	Generalisierte Verlangsamung	*	38/33	111	–	Enteritis	Normalisierung nach Absetzen von VPA
4	0,8	w	MELAS	+	generalisierte δ-Aktivität	*	4	258	PB, SUL, LTG, CL	V. a. Störung des AS-Stoff- wechsels	Normalisierung nach Absetzen von VPA
5	2,6	m	Pseudo- Lennox- Gastaut	+	Generalisierte Verlangsamung	–	77, 36	159	TPM, ETH	Anämie	Normalisierung nach Absetzen von VPA
6	16	w	Grand-mal- Epilepsie	–	Generalisierte Verlangsamung	74,5	Normal	261	–	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA

ALAT: Alaninaminotransferase; ASAT: Aspartataminotransferase; CL: Clonazepam; ETH: Ethosuximid; KHK: Koronare Herzkrankung; LTG: Lamotrigin; MELAS: Mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktazidose, Schlaganfall; OXC: Oxcarbazepin; PB: Phenobarbital; SUL: Sultiam; TPM: Topiramat
 * während der akuten Phase nicht erfaßt

Tabelle 2: VPA-induzierte Enzephalopathie ohne Hyperammonämie

	Alter (J.)	Geschlecht	Grund- erkrankung	Retar- dierung	EEG	VPA-Spiegel (mg/l)	ASAT U/l, ALAT U/l	Ammoniak μmol/l (11–55)	Zusätzl. AED	Outcome
1	52	m	Fokale Epilepsie	–	θ-Fokus	63,6	–	Normal	CBZ, PB	Normalisierung nach Absetzen von VPA
2	76	w	Cerebri med. Infarkt	+	θ-Fokus	84,6	–	–	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA
3	77	w	Posthämorrhagische Epilepsie	+	Generalisierte Verlangsamung	140	–	–	–	Normalisierung nach Reduktion von VPA
4	28	m	Schizenzephalie	+	–	–	–	Normal	TPM, LEV, CL	Normalisierung nach Absetzen von VPA
5	32	w	Epilepsie	–	Generalisierte Verlangsamung	75	–	Normal	CBZ	Normalisierung nach Absetzen von VPA
6	41	m	Epilepsie	+	Generalisierte Verlangsamung, poly-spike-waves	–	Normal	Normal	PB, PHT	Normalisierung nach Absetzen von VPA
7	63	w	Posthämorrhagische Epilepsie	+	Generalisierte Verlangsamung	–	124, 28	–	PB, PHT	Normalisierung nach Absetzen von VPA
8	64	m	Hypoxischer Hirnschaden	+	Generalisierte Verlangsamung	95,7	Normal	23	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA
9	74	w	Primär generalisierte Epilepsie	–	Generalisierte Verlangsamung	95,2	23	–	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA
10	4,5	w	Primär generalisierte Epilepsie	–	Generalisierte Verlangsamung	78	Normal	Normal	PB	Normalisierung nach Absetzen von VPA
11	2,6	w	Bourneville Pringle	+	Generalisierte Verlangsamung	143,6	52, 436	68	OXC, LTG, CL	Normalisierung nach Absetzen von VPA
12	72	w	Cerebri post. Infarkt	–	δ-Fokus	–	Normal	64	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA
13	19	m	Fokale Epilepsie	–	Generalisierte δ-Aktivität	72,1	Normal	69	–	Normalisierung nach Absetzen von VPA

CBZ: Carbamazepin; CL: Clonazepam; LEV: Levetiracetam; PB: Phenobarbital; PHT: Phenytoin; TPM: Topiramat

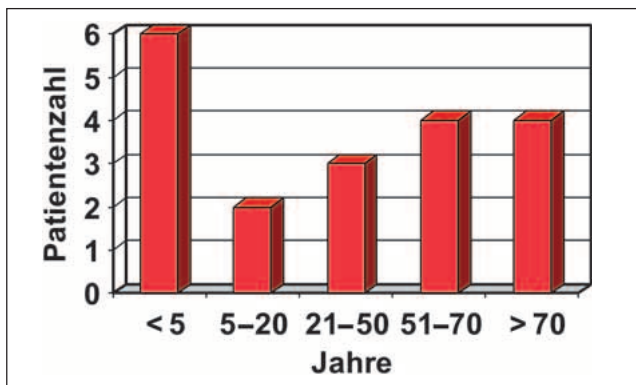


Abbildung 1: Altersverteilung

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Details der 19 Patienten unterteilt in zwei Gruppen: Patienten mit Enzephalopathie und Hyperammonämie und Patienten mit normalem Serum-Ammoniak-Spiegel. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,6 Jahre, die Altersverteilung zeigt Abbildung 1.

Acht Patienten waren männlich, 11 weiblich. Zehn Patienten zeigten eine psychomotorische Retardierung, die meisten davon waren Kinder mit perinatalem Hirnschaden, lediglich einer hatte eine angeborene Stoffwechselstörung (MELAS-Syndrom).

Alle Patienten zeigten ein Verschwinden der Enzephalopathie nach Absetzen der VPA-Medikation. Lediglich eine 76jährige Frau zeigte einen prolongierten Verlauf mit einer Erholung über 4 Monate. Diese Patientin wurde nach Beginn des Auftretens der Symptome in ein Pflegeheim verbracht, konnte dort jedoch weiterhin annähernd selbständig leben, nachdem VPA abgesetzt worden war. Diese ältere Patientin litt gleichzeitig an einem Parkinson-Syndrom, das den verlängerten Verlauf erklären könnte.

Eine VPA-assozierte Enzephalopathie kann ebenfalls bei normalem Serum-Ammoniak auftreten [36], in unserer Befragung bei 13 der erfaßten Patienten. Im Gegensatz dazu zeigten 6 Patienten einen erhöhten Ammoniakspiegel mit einem Durchschnitt von 191,2 $\mu\text{mol/l}$ (111–261 $\mu\text{mol/l}$) (Tab. 1).

Diskussion

Die VPA-assozierte Enzephalopathie stellt eine wichtige und ernstzunehmende Nebenwirkung der antikonvulsiven Therapie dar. Im Kontrast zu früheren Veröffentlichungen sind nicht ausschließlich jüngere Kinder mit metaboli-

schen Störungen von dieser unerwünschten Arzneimittelreaktion betroffen, sondern auch Erwachsene.

Metabolische Defekte und psychomotorische Retardierungen bleiben nichtsdestoweniger ein Risikofaktor für das Auftreten einer VPA-assoziierten Enzephalopathie. Nach Erfassung der Patienten lassen sich im folgenden vier Typen einer VPA-assoziierten Enzephalopathie unterscheiden:

- 1a. Enzephalopathie mit normalem Serum-Ammoniak bei 13 Patienten, hier scheint der direkt toxische Effekt auf Neurotransmitter die Hauptrolle zu spielen [13].
- 1b. Enzephalopathie mit Hyperammonämie ohne Leberfunktionsstörung bei 6 Patienten. Die Hemmung einzelner Schritte des Harnstoffzyklus scheint hier den Pathomechanismus darzustellen.
- 2a. Enzephalopathie mit Hyperammonämie und Leberfunktionsstörung. Im Rahmen unserer Befragung fanden wir 9 Fälle letaler Hepatopathien mit erhöhtem Ammoniakspiegel (Durchschnitt 271 $\mu\text{mol/l}$) und Zeichen einer zusätzlichen Enzephalopathie (Übelkeit, Erbrechen und EEG-Verlangsamungen). Zusätzlich zeigte eine Serie von Scheffner und König [37] bei 5 von 16 Patienten (31 %) mit Hepatopathie enzephalopathische Symptome mit Apathie, EEG-Verlangsamung und Hyperammonämie.
- 2b. Enzephalopathie ohne Hyperammonämie, aber mit Leberfunktionsstörungen: Bei 4 von 31 Patienten mit reversibler Hepatopathie zeigten sich bei normalem Serum-Ammoniak Symptome einer Enzephalopathie (gezeigt in einer separaten Veröffentlichung) [5].

Sicherlich ist es möglich, daß dieselben Pathomechanismen zu den Enzephalopathien Typ 2a und 2b führen. Auf der anderen Seite gibt es sehr viele Patienten (20–50 % in den Serien von Laub [18], Altunbasak et al. [38] und Verrotti et al. [39]), bei denen die Patienten einen mäßig erhöhten Ammoniakspiegel ohne jede klinische Auffälligkeit zeigten. Dies kann wiederum auf den VPA-Effekt auf den Harnstoffzyklus zurückzuführen sein, wobei diese Hypothese immer noch nicht vollständig geklärt ist.

Bei den Patienten unserer Klinik wird der Serum-Ammoniak-Gehalt nicht routinemäßig gemessen, da bei asymptomatischen Patienten aus einer mäßigen Erhöhung keine klinischen Konsequenzen abzuleiten sind und eine milde Hyperammonämie nur unnötigerweise zu Unsicherheit beim behandelnden Arzt und dem Patienten führen kann.

Seit 1979 sind 51 Fälle einer VPA-assoziierten Enzephalopathie veröffentlicht worden, im Gegensatz dazu fanden wir bei unserer Befragung in Deutschland in den vergangenen 10 Jahren insgesamt 19 Patienten. Dies steht im Gegensatz zu der Meinung, daß es sich bei der VPA-assoziierten Enzephalopathie um eine extrem seltene Nebenwirkung handelt. Wir glauben, daß das Auftreten dieser Nebenwirkung unterschätzt wird.

Es sollte auch immer an eine Enzephalopathie bei jenen Patienten gedacht werden, die unter VPA-Medikation eine progressive Demenz zeigen. Bei diesen Patienten sollte in jedem Falle ein EEG durchgeführt und der Ammoniakspiegel bestimmt werden.

Glücklicherweise zeigen alle Patienten mit VPA-assoziiierter Enzephalopathie und normalen Transaminasen bzw. Gerinnungsparametern, also ohne schwere Leberfunk-

tionsstörung, eine rasche Normalisierung der Symptome nach Absetzen der VPA-Medikation.

Literatur:

1. Dodge JC, Illig AM, Snyder PJ, Badura LL. GABA levels within the medial preoptic area: effects of chronic administration of sodium valproic acid. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 519–34.
2. Makarska-Bialek K, Kaminski RM, Czuczwar SJ. Influence of the antagonist of the glycine site of NMDA receptors, MRZ 2/576, on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in mice. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 458–66.
3. Pugsley MK, Yu EJ, Mclean TH, Goldin AL. Blockade of neuronal sodium channels by the antiepileptic drugs phenytoin, carbamazepine and sodium valproate. *Proc West Pharmacol Soc* 1999; 42: 105–8.
4. Koenig S, Knolle J, Friedewald S, Koelfen W, Hannak G. The effects of valproic acid, carbamazepine and phenobarbitone on the fatty acid composition of erythrocyte membranes in children. *Epilepsia* 2003; 44: 708–11.
5. Koenig S, Buesing D, Longin E, Oehring R, Häussermann P, Kluger G, Lindmayer F, Hanusch R, Degen I, Kuhn H, Samii K, Jungck A, Brückner R, Seitz R, Boxtermann W, Weber Y, Knapp R, Richard HH, Weidner B, Kasper JM, Haensch CA, Fitzek S, Hartmann M, Borusiak P, Müller-Deile A, Degenhardt V, Korfmeier GC, Hoppen T, Specht U, Gerstner T. Valproic acid induced hepatopathy – nine new fatalities in Germany from 1994–2003. *Epilepsia* 2006; 47: 2027–31.
6. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann K, Neumann FW, Sandrieser T, Wolff M, König S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39–48.
7. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 62–5.
8. Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431–40.
9. Cuturic M, Abramson RK. Acute hyperammonemic coma with chronic valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2119–22.
10. Rath A, Naryanan TJ, Chowdhary GV, Murthy JM. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy with normal liver function. *Neurol India* 2005; 53: 226–8.
11. Longin E, Teich M, Koelfen W, König SA. Topiramate enhances the risk of valproate associated side effects in three children. *Epilepsia* 2002; 43: 451–4.
12. Latour P, Biraben A, Polard E, Bentue-Ferrer D, Beauplet A, Tribut O, Allain H. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? or both? *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 193–203.
13. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216–22.
14. Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez E, Claveria LE. Valproate-induced coma: case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 582–3.
15. Ricard C, Martin K, Tournier M, Begaud B, Verdoux H. A case of Parkinsonian syndrome, cognitive impairment and hyperammonemia induced by divalproate sodium prescribed for bipolar disorder. *Encephale* 2005; 31: 98–101.
16. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 367–73.
17. Alonso E, Girbes J, Garcia-Espana A, Rubio V. Changes in urea cycle-related metabolites in the mouse after combined administration of valproic acid and an amino acid load. *Arch Biochem Biophys* 1989; 272: 267–73.
18. Laub MC. Hyperammonemia in valproate therapy in children and adolescents. *Nervenarzt* 1986; 57: 314–8.
19. Koenig SA. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedreich's disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999; 40: 1036–40.
20. Yehya N, Saldarini CT, Koski ME, Davanzo P. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 926–7.
21. Panda S, Radhakrishnan K. Two cases of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without hepatic failure. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 746–8.
22. O'Neill M, Dubrey RW, Grocott-Mason RM. Valproate encephalopathy and hyperammonaemia. *Postgrad Med J* 2002; 78: 316–7.

23. Osuna MT, Burcet J, Ramio L, Ustrell X, Silva Y, Molins A. Hyperammonemic encephalopathy associated with valproate acid. *Neurologia* 2003; 18: 347–50.
24. Elgudin L, Hall Y, Schubert D. Ammonia induced encephalopathy from valproic acid in a bipolar patient: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 91–6.
25. Lokrantz CM, Eriksson B, Rosen I, Asztely F. Hyperammonemic encephalopathy induced by a combination of valproate and pivmecillinam. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 297–301.
26. Payen C, Frantz P, Martin O, Parant F, Moulisma M, Pulce C, Descotes J. Delayed toxicity following acute ingestion of valpromide. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 145–8.
27. Yehya N, Saldarini CT, Koski ME, Davanzo P. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 926–7.
28. McCall M, Bourgeois JA. Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 521–6.
29. Reif A, Leonhard C, Mossner R, Lesch KP, Fallgatter AJ. Encephalopathy and myoclonus triggered by valproic acid. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1061–3.
30. Nakazato Y, Ando S, Yamamoto T, Tamura N, Shimazu K. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with Sjogren's syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44: 682–5.
31. Kimmel RJ, Irwin SA, Meyer JM. Valproic acid-associated hyperammonemic encephalopathy: a case report from the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 57–8.
32. Hantson P, Grandin C, Duprez T, Nassogne MC, Guerit JM. Comparison of clinical, magnetic resonance and evoked potentials data in a case of valproic-acid-related hyperammonemic coma. *Eur Radiol* 2005; 15: 59–64.
33. Thygesen KS, Wolf P. Valproate-caused encephalopathy. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3793–4.
34. Cheung E, Wong V, Fung CW. Topiramate-valproate-induced hyperammonemic encephalopathy syndrome: case report. *J Child Neurol* 2005; 20: 157–60.
35. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54: 230–2.
36. Solomon GE. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 55: 606.
37. Koenig SA, Siemes H, Bläker F, Boenigk E, Groß-Selbeck G, Hanefeld F, Haas N, Köhler B, Koelfen W, Korinthenberg R, Kurek E, Lenard HG, Penin H, Penzien JM, Schünke W, Schultze C, Stephani U, Stute M, Traus M, Weinmann HM, Scheffner W. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35: 1005–15.
38. Altunbasak S, Baytok V, Tasouji M, Herguner O, Burgut R, Kayrin L. Asymptomatic hyperammonemia in children treated with valproic acid. *J Child Neurol* 1997; 12: 461–3.
39. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 36–40.



Dr. med. Thorsten Gerstner

1998–2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Heidelberg und der Fakultät für Klinische Medizin am Klinikum Mannheim; dort Beginn der Facharztausbildung unter der Leitung von Prof. Dr. Nützenadel. Ausbildung in Neuropädiatrie und Mitarbeit im wissenschaftlichen Team von Prof. Dr. König an der Universitätskinderklinik Mannheim.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit sind das autonome Nervensystem und Untersuchungen zu Valproat-assoziierten Neben- und Wechselwirkungen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)