

Aus der Anstalt Bethel.
(Leitender Arzt Prof. Dr. G. SCHORSCH.)

Zum Verhalten des Kalium und Calcium im Blutserum bei Epilepsie.

Von
WOLF LUDWIG WEINLAND.
(Eingegangen am 8. Juni 1949.)

Die Reizempfindlichkeit der Nervenzelle ist nach HOFMEISTER eine Funktion der chemischen Organisation der Zelle. Die Erforschung der Erregbarkeit und ihrer Beziehungen zu den verschiedenen funktionellen Zuständen (z. B. „Arbeit“ und „Ruhe“) müßte sich somit auf die Analyse der physikalisch-chemischen Struktur der Zellen und ihres Milieus sowie auf die Beobachtung der Bedingungen und Gesetzmäßigkeiten ihrer Veränderungen aufbauen (FRISCH). Leider ist nur ein *Teil* der Faktoren, die auf die Erregbarkeit der Zelle einen bestimmenden Einfluß haben, im Blute nachweisbar. Selbst für diesen Teil der Faktoren muß angenommen werden, daß sich nur ein *Teil* der Bedingungen, die für die Art und den Grad der jeweiligen Erregbarkeit charakteristisch sind, im Blute widerspiegelt. Dies dürfte für den Elektrolytstoffwechsel gelten. So konnte MOON (zitiert nach ROSENTHAL) zeigen, daß die K- und Na-Konzentrationen in und außerhalb der Zelle erheblich verschieden sind. TOMAN und Mitarbeiter wiesen neulich nach, daß die Reizschwelle im Elektroschock nur von den intracellulären Elektrolytverschiebungen beeinflußt wird.

Auf dem Gebiet der Epilepsie ist speziell über das „gewebsabdichtende“ Calcium sehr viel gearbeitet worden. Man fand es im Serum intervallär vermindert, im Anfall erhöht (FRISCH). Auch an gegenteiligen Feststellungen mangelt es nicht (Literatur bei WUTH). Die Ansichten über das Verhalten des Serum-Kalium sind ebenfalls geteilt. Da das ionisierte Kalium als eine der Nervenaktionssubstanzen (v. MURALT) unser besonderes Interesse beansprucht, andererseits gerade das Verhältnis von Kalium zu Calcium im Hinblick auf vegetative Fragen für wichtig erachtet wird, beschlossen wir, das Verhalten der beiden Mineralien im Serum von Epileptikern zum Gegenstand einer Studienreihe zu machen.

Zur Bestimmung des Calcium und Kalium im Serum benutzten wir die Methode von KRAMER-TISDALL, für das Kalium in der Modifikation nach JESSERER. Die Abtrennung des Serums erfolgte nicht durch Stehenlassen, sondern durch sofortiges Zentrifugieren nach der Ent-

nahme (5000 Umdr./min 20 min lang). Die Zeitkonstanz zwischen Entnahme und Zentrifugieren ist sehr wesentlich, wie bereits JANSEN und Low zeigten (für Reihenuntersuchungen geradezu entscheidend). Die an Hand der Doppelbestimmungen festgestellte mittlere methodische Fehlerbreite lag bei $\pm 0,11$ mg%. Neben den von KAWÉ für den chemischen Teil der K-Analysen hervorgehobenen Fehlerquellen kann nach eigenen Vorversuchen auch im biologischen Teil (der Blutentnahme) eine erhebliche Fehlerquelle auftreten. Eine Variationsbreite von ± 1 mg% für das Serum-Kalium kann hier entstehen, je nachdem ob die Vene zur Entnahme lang oder kurz, stark oder gar nicht gestaut war, ob man das Blut mit einer Rekordspritze schnell abgezogen oder durch eine Flügelkanüle hat abtropfen lassen. (Über Einzelheiten wird andernorts im Zusammenhang berichtet.) Für die vorliegenden Untersuchungen wandten wir einheitlich eine 3—5 sec dauernde leichte Stauung mit einem Gummischlauch an, die nach dem Einstich von einer Hilfsperson sofort losgelassen wurde. Die Blutentnahmen erfolgten mit einer 20-cm³-Rekordspritze und sehr starken Kanülen, so daß nur ein mäßiger Zug ausgeübt wurde. Beide Mineralien bestimmten wir stets aus der gleichen Blutentnahme. Die 522 Kalium und 489 Calciumuntersuchungen erfolgten an 128 Epileptikern (84 genuinen und 44 symptomatischen) der Anstalt Bethel. Die Blutentnahmen wurden in eine zeitliche Beziehung zum Anfallsgeschehen gebracht. Als „Anfallswerte“ bezeichnen wir nur *die* Befunde, bei denen es gelang, das Blut noch *während* der klonischen Phase des Krampfanfalls selbst zu entnehmen.

Das Calcium zeigte bei 24 *während* eines Krampfanfalls durchgeführten Blutentnahmen 4mal erhöhte und 20mal innerhalb der normalen Grenzen (9—11 mg%) liegende Werte. Innerhalb der 24 Std *vor* dem Auftreten eines Anfalls konnten wir 20 Werte ermitteln. Hiervon sind 3 erhöht, 16 normal und 1 erniedrigt. Von 39 Werten aus dem Zeitraum der dem Anfall *folgenden* 24 Std zeigten sich 3 erhöht, 33 normal und 3 erniedrigt. 75 von insgesamt 88 *Intervallwerten* liegen im Bereich der Norm, 13 sind erhöht.

Das Kalium verhielt sich *während* 24 Krampfanfällen 11mal normal (18—22 mg%) und 13mal erhöht. Im Zeitraum der letzten 24 Std *vor* großen Krampfanfällen fanden wir von 24 Werten 8 normale, 12 erhöhte und 4 erniedrigte. In den dem Ictus *folgenden* 24 Std sahen wir 16 erhöhte, 18 normale und 11 erniedrigte Werte. Von 127 Kalium-*Intervallwerten* sind 28 erhöht und 22 erniedrigt, der Rest normal.

Eine Zusammenstellung der verschiedenen postparoxysmalen Kaliumwerte unter dem Gesichtspunkt ihrer zeitlichen Entfernung von den letzten Klonismen kann vielleicht das Auseinanderklaffen der Werte erklären. Es scheint in den ersten Minuten nach dem Ende des Anfalls vorübergehend zu einem erheblichen Ansinken des Serum-Kaliums zu

Tabelle 1. *Serum-Mineralwerte verschiedener epileptischer Probanden nach verschiedenen epileptischen Anfällen. Die Blutentnahmen sind nach ihrem zeitlichen Abstand vom Ende der Kloni geordnet.*

Zeitpunkt der Blutentnahme nach Anfallsende	Ca mg%	K mg%	Quotient
5 Min.	11.13	12.12	1.09
„	—	13.56	—
„	7.91	16.56	2.1
„	10.99	17.09	1.6
„	10.34	17.90	1.5
„	11.13	16.43	1.5
10 „	—	20.02	—
„	—	20.66	—
15 „	10.98	19.11	1.7
„	10.92	21.80	2.0
20 „	—	25.74	—
„	9.12	17.82	1.9
„	10.60	24.80	2.3
30 „	10.63	27.34	2.6
„	11.48	30.30	2.6
„	11.74	19.74	1.7
40 „	10.16	19.03	1.9
45 „	10.15	18.60	1.8
1 Std	—	21.51	—
„	7.77	13.34	1.7
„	11.13	15.19	1.4
„	12.74	16.76	1.3
„	11.48	18.82	1.6
1,5 „	—	21.86	—
„	10.27	—	—
2 „	10.70	21.60	2.0
„	10.82	14.03	1.3
„	7.08	25.56	3.6
„	10.12	15.90	1.7
„	10.60	13.40	1.3
„	—	—	—
3 „	10.15	17.75	1.7
5 „	11.69	28.78	2.5
„	10.53	13.27	1.3
„	9.12	17.11	1.9
6 „	10.99	21.99	2.0
8 „	11.12	17.38	1.6
11 „	—	14.55	—
Nachtrag	10.57	28.50	2.5
„	10.17	19.58	1.8
„	10.38	17.55	1.7
„	11.05	22.36	2.0
„	10.12	20.85	2.1
„	9.98	18.75	1.9
„	9.94	23.36	2.4
„	11.47	19.38	1.7
„	10.51	22.65	2.2

kommen (Tab. 1), so daß die Verschiedenartigkeit der Untersuchungsergebnisse von der zwischen Ende der Kloni und der Blutentnahme verstrichenen Zeit abhängen könnte.

Um einen Einblick in die intraindividuellen Verhältnisse zu bekommen, führten wir an 8 Epileptikern fortlaufende Beobachtungen durch. An diesen „Verlaufsfällen“ wurden meist in zweitägigem Abstand Blutentnahmen vorgenommen, so daß mehrere Intervalle und Anfälle zur Beobachtung gelangten. (Die bei den Verlaufsfällen ermittelten Werte sind in den eben gegebenen Zahlen *nicht* enthalten.) Es wurde für jeden Probanden die gleiche Morgenstunde zur Blutentnahme innegehalten.

Hinsichtlich des Verhältnisses K/Ca (normal 2 : 1) stellten wir dabei fest, daß der Quotient beim Epileptiker großen Verschiebungen unterworfen ist (vgl. WEINLAND und WENDTLAND: Zum Verhalten des Blutammoniaks bei Epilepsie) (Tab. 2). Unsere Befunde weisen darauf hin, daß weniger das Auftreten von absolut pathologisch erniedrigten oder erhöhten Mineralwerten charakteristisch für den Epileptiker ist als vielmehr die *Instabilität* (in ähnlichem Sinne äußerte sich bereits FRISCH) und der im Zusammenhang mit Anfällen beobachtete schnelle Wechsel (Tab. 3).

Tabelle 2. *Beispiel eines Verlaufsfalles Kau., 22-jähriger Mann, genuine Epi.*

Intervall in Tagen	Zeitabstand vom letzten Anfall	Datum	Ca mg %	K mg %	Quotient
4	5 min post	9. 9.	10.34	17.90	1.73
	Nachtag	24. 9.	—	16.16	—
9	2. Tag post	25. 9.	11.66	23.15	1.08
	3. Tag post	26. 9.	10.15	17.07	1.48
	4. Tag post	27. 9.	10.94	17.25	1.58
	6. Tag post	29. 9.	10.05	14.83	1.43
	7. Tag post	30. 9.	10.15	15.84	1.56
	8. Tag post (Vortag)	1. 10.	9.75	17.75	1.82
	45 min post Anfall	2. 10.	10.15	18.60	1.84
3	Nachtag	3. 10.	9.95	15.62	1.57
	2. Tag post	4. 10.	10.55	18.53	1.76
	30 min post Anfall	5. 10.	11.73	19.74	1.68

Es ist nun wesentlich, inwieweit diese Schwankungen der Ca- und K-Befunde beim Epileptiker über die Spontanvariationen beim Gesunden hinausgehen. Wir hatten zu diesem Zweck in die Reihen mit Epileptikern wiederholt unter den gleichen Versuchsbedingungen Ca und K-Bestimmungen im Serum Gesunder eingeschoben. Im folgenden werden die Werte von 25 Normalprobanden im Vergleich zu der Gesamtheit der intervallären Befunde an Epileptikern gesetzt. Wir differenzierten die Epileptiker nach klinischen Gesichtspunkten in „Genuine Epileptiker mit vorwiegend großen Krampfanfällen“ (GEK), „Genuine Epileptiker mit vorwiegend Absenzen“ (GEA), „symptomatische Epileptiker

mit vorwiegend großen Krampfanfällen“ (SEK), und „symptomatische Epileptiker mit vorwiegend Absenzen“ (SEA).

Zur Beurteilung der Frage, ob die Meßwerte auf gleiches oder verschiedenes Verhalten der Nichtepileptiker (NE) und der einzelnen Gruppen der Epileptiker schließen lassen, wurden folgende statistische Untersuchungen* angestellt:

Tabelle 3. *In unmittelbarem Zusammenhang mit ein und demselben Anfall erhobene Befunde. Jede senkrechte Reihe der Tabelle enthält die fortlaufenden Beobachtungen an einer Versuchsperson im Zusammenhang mit einem spontanen großen epileptischen Krampfanfall.*

Zeitpunkt der Entnahme		Fis	Str.	MüP	Bus
6 Std vor bis Anfallsbeginn	Ca K	10.57 25.21	10.02 14.84		
im Anfall	Ca K	10.78 28.06	10.51 18.03	— 20.88	9,51 21.59
Anfalls-Ende bis 40 min p. Anfall	Ca K	10.98 19.11	— 21.88	— 21.80	10.16 19.03
40 min bis 2 Std p. Anfall	Ca K		10.60 13.14		10.27 17.12
2—24 Std p. Anfall	Ca K	10.57 26.50	9.12 17.11	— 15.69	

1. Je zwei Meßreihen wurden darauf geprüft, ob sie als Stichproben zweier Grundgesamtheiten (Kollektive) mit gleichem Mittelwert und gleicher mittlerer Abweichung anzusehen sind oder nicht.

Sind M_1 und M_2 die Mittelwerte, σ_1 und σ_2 die mittleren Abweichungen der Beobachtungsreihen mit n_1 und n_2 -Werten, so gilt: $[M_1 - M_2]$ muß kleiner sein als $t \cdot \sigma \text{ diff} = t \cdot \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}$, wenn die Differenz der Mittelwerte und Streuungen innerhalb der zufälligen Schwankungen liegen soll (KOLLER). ($t \geq 3$ ist eine Funktion von $m = n_1 + n_2 - 2$ und nähert sich 3 mit wachsendem m . Der Zufallsbereich ist mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% festgelegt, so daß Abweichungen zufälliger Art, die größer als $t \cdot \sigma \text{ diff}$ sind, eine kleinere Wahrscheinlichkeit als 0,27% haben.) Die folgende Tab. 4 gibt einen Vergleich der Kaliumwerte zwischen NE und Genuinen Epileptikern. Sie zeigt, daß $[M_1 - M_2]$ allgemein weit kleiner als $t \cdot \sigma \text{ diff}$ ist, so daß

* An dieser Stelle sei Herrn Dr. VIETH, Bielefeld, für seine Mitarbeit am mathematischen Teil der Auswertung gedankt.

Tabelle 4.

Ionen	Zu vergleichende Kollektive		$M_1 - M_2$	$t \cdot \sigma$ Diff.	$\delta M_1 - \delta M_2$	$t \cdot \sigma$ Diff.
K	NE	GEK	*0,06	2,89	1,08	1,22
K	NE	GEA	1,14	1,85	*0,27	1,17

der Unterschied als „vermutlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden“ angesehen werden kann.

2. Um die Streuung noch schärfer zu erfassen und vergleichbar zu machen, wurden die durchschnittlichen Abweichungen (mittleren Schwankungen) miteinander verglichen und darauf geprüft, ob ihre Differenzen innerhalb des oben festgelegten Zufallsbereiches liegen oder nicht. Es sei

$$\delta M_1 = \frac{\sum \delta_{1i}}{n_1}, \quad \delta_{1i} = M_1 - X_{1i}, \quad \sigma_{A_1}^2 = \frac{\sum |A_{1i}|^2}{n_1 - 1}, \quad A_{1i} = \delta M_1 - \delta_{1i}.$$

Dann muß $|\delta M_1 - \delta M_2|$ kleiner sein als $t \cdot \sigma \text{ diff} = t \sqrt{\frac{\sigma_{A_1}^2}{n_1} + \frac{\sigma_{A_2}^2}{n_2}}$, wenn die Differenz zufallsbedingt sein soll.

Tab. 4 gibt denselben Vergleich für die durchschnittlichen Abweichungen. Sie zeigt, daß mit Ausnahme des Vergleichs NE zu GEK die Differenzen unter der Zufallsgrenze liegen, wenn auch verschieden nahe, so daß man daraus schließen kann: Die Meßreihen weisen Schwankungen auf, die zwar keinen statistisch gesicherten Unterschied bilden, aber so erheblich sind, daß sie zu weiterer Prüfung auffordern.

3. Als Kontrolle wurden schließlich alle Meßreihen mit Hilfe der Streuungszerlegung von R. A. FISCHER untersucht. Die einzelnen Reihen der K- und Ca-Werte wurden als Gruppen zu je einem Kollektiv mit einem Gesamtmittelwert zusammengefaßt und die Streuung einmal als σ_1 zwischen den Gruppen und zweitens als σ_2 innerhalb der Gruppen bestimmt. Das Verhältnis $\Omega = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}$ darf einen bestimmten Tafelwert, der von der Zahl der Gruppen und der Werte abhängt, nicht überschreiten, wenn die Gruppen nur Zufallsschwankungen bis zur Grenzwahrscheinlichkeit 0,27% aufweisen sollen, d. h. also, wenn die Meßreihen aus homogenem Material stammen. Die Tab. 5 zeigt, daß die einzelnen Meßreihen der K- und Ca-Werte, ob sie nun von NE oder einer Gruppe von Epileptikern stammen, keine überzufälligen Unterschiede aufweisen,

Tabelle 5.

Ionen	Kollektive	$\Omega = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}$	
		berechnet	Tafelwert
K	NE/GEK	14,5	29,0
K	NE/GEA	1,76	3,26
Ca	NE, GEA, SEA	1,7	2,7
K	NE, GEK, GEA, SEK, SEA	1,5	2,1

die statistisch gesichert werden können. Die vorhandenen Differenzen müssen vielmehr mit den zufälligen Schwankungen erklärt werden.

Besprechung.

Eine Betrachtung unserer Befunde unter dem vegetativen Blickwinkel ergibt, daß die Variabilität des K/Ca-Quotienten (über 2-trophotrope, unter 2-ergotrope Lage) in Richtung der SELBACHSchen Ansicht über vegetative Schwingungen beim Epileptiker weisen könnte. Indessen sind die intervallären Abweichungen mathematisch gegenüber den an 25 Gesunden gefundenen Spontanvariationen der K-Ca-Werte nicht als signifikante Unterschiede zu verifizieren.

Die dargelegten Befunde zum Ausgangspunkt hypothetischer Überlegungen zu machen, halten wir für unzweckmäßig. Trotz des großen Materials von 522 Kalium- und 489 Calciumbestimmungen läßt sich über die Bedeutung der Mineralbefunde für das Anfallsgeschehen keine eindeutige Aussage treffen. Eine Beurteilung unserer Befunde muß den physiologischen Gegebenheiten Rechnung tragen: Die beobachteten Veränderungen beziehen sich ausschließlich auf den *ionisierten* Anteil der beiden Mineralien. Nicht bekannt ist indessen das Verhalten des *nichtionisierbaren* Anteils im Serum, über dessen mögliche pathogenetische Bedeutung bei der Epilepsie vorerst noch nichts bekannt ist. Wir wissen, daß bestimmte Mengen Calcium stabile und labile Komplexverbindungen mit Serumproteinen (MILLER) eingehen und daß sie auf diese Weise *nicht unwesentlich* an deren Quellungs Zustand beteiligt sind. Wir können uns vorstellen, daß diese nichtionisierten Anteile durch Beeinflussung des Quellungs Zustandes, von dem ja bekanntlich die Erregbarkeit der Zelle (HÖBER) weitgehend abhängt, für das Anfallsgeschehen von erheblicher Bedeutung sind. Die Tatsache der sich innerhalb weniger Minuten abspielenden erheblichen Ab- und Zunahme (beim K bis zu 8 mg% im Zusammenhang mit dem Ictus) läßt daran denken, daß vielleicht gerade Störungen des Verhältnisses vom ionisierten zum nicht-ionisierten Anteil unser Interesse bei der Epilepsie verdienen.

Ferner ist zu bedenken, welcher Einfluß der Muskelarbeit während der Krämpfe auf die Serummineralien zukommen könnte. Wir können uns sehr gut vorstellen, daß die von uns teilweise im Zusammenhang mit den Paroxysmen gefundenen Kalium-Veränderungen muskulär bedingt sind. Wir denken in diesem Zusammenhang an den Problemenkomplex der motorischen Endplatten (GROSSE-BROCKHOFF und MERCKER dort weitere Literatur), ohne hier näher darauf eingehen zu wollen. Jedenfalls glauben wir nach den vorgelegten eigenen Befunden nicht, daß die alleinige Kenntnis vom Verhalten des ionisierten K- und Ca-Anteils im Serum entscheidendes über funktionelle Vorgänge an der Zelle selbst aussagen kann.

Zusammenfassung.

Die Durchführung von 522 Kalium und 489 Calciumbestimmungen im Blut von 128 Epileptikern ergab hinsichtlich des *Calcium* vor, während und nach dem Krampfanfall in der Regel keine Veränderungen, mitunter eine mäßige Erhöhung.

Das *Kalium* zeigte während der Hälfte der untersuchten Paroxysmen eine Erhöhung. In den auf das Ende des Anfalls folgenden 10 min scheint vorübergehend eine deutliche Erniedrigung des Serum-Kalium stattzufinden.

Intervallär ist der K/Ca-Quotient erheblichen Schwankungen unterworfen, die keine gesetzmäßigen Beziehungen zum Anfallsgeschehen ableiten lassen.

Unsere Befunde geben keinen Hinweis auf eine auslösende Beteiligung des ionisierten Anteils der Serummineralien Kalium und Calcium bei der Entstehung eines epileptischen Anfalls.

Literatur.

FRISCH: Die Epilepsie. Leipzig: Weidmann 1937. — GROSSE-BROCKHOFF, u. FR. H. MERCKER: Klin. Wschr. **1949**, Nr 5/6, 73. — HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle u. der Gewebe. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1926. — HOFMEISTER: Zit. nach FRISCH. — JANSEN, W. H., u. A. N. LOW: Arch. klin. Med. **154**, 195 (1927). — JESSERER: Dtsch. med. Wschr. **1942**, 857. — KAWA: Dtsch. med. Wschr. **1946**, 260. — KOLLER: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Dresden: Theodor Steinkopff 1943. — KRAMER TISDALL: Bu J. Hopkins Hosp. **32**, 44 (1921). — MOON: Zit. nach ROSENTHAL. — MURALT, v.: Pflügers Arch. **245**, 604 (1942). — ROSENTHAL: Dtsch. med. Wschr. **1946**, 276. — SELBACH: Klin. Wschr. **1938** I, 585. — SWINYARD, A., E. P. TOMAN, and L. S. GOODMAN: J. Neurophysiol. **9**, 47 (1946). — WUTH: Handb. d. Geisteskr., Bd. III. Springer 1928. — WEINLAND u. WENDTLAND: Z. Klin. Med. 1950 (im Druck).

Dr. W. L. WEINLAND, (21a) Bielefeld, Roonstr. 25.