

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik (Dir. Prof. I. Strasburger) zu Frankfurt a. M.

Untersuchungen über die Wirkung der intravenösen Calcium-Therapie bei einem Fall von Tetanie.

Von

Dr. Hans Leicher.

Die Behandlung der Tetanie mit Kalksalzen stützt sich auf die Erfahrung, daß Calciumionen die bei der Tetanie erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit, wie sie in den Phänomenen von Trousseau, Erb, Chvostek und I. Hoffmann zum Ausdruck kommt, herabzusetzen imstande sind. Sie erhält eine weitere Berechtigung dadurch, daß wir seit den Untersuchungen von Mac Callum und Voegtlin¹⁾ u. a. wissen, daß bei der Tetanie — bei den verschiedenen klinischen Formen sowohl als bei der durch Epithelkörperchenexstirpation experimentell hervorgerufenen Tetanie — der Calciumgehalt des Blutserums vermindert ist.

Wenn im Folgenden zu den in der deutschen Literatur verhältnismäßig wenigen Mitteilungen über die Wirkung der intravenösen Calciumtherapie bei der Tetanie weitere Beobachtungsergebnisse hinzugefügt werden sollen, so sei dies damit gerechtfertigt, daß in dem vorliegenden Fall der fortlaufende Vergleich der klinisch feststellbaren Calciumwirkung mit den Veränderungen des Calciumgehaltes im Blutserum von besonderem Interesse sein dürfte.

Die Krankengeschichte des Patienten zeigt das typische Bild der manifesten Tetanie:

18jähr. junger Mann, der siebente von 13 Geschwistern, von Beruf Tapezierer. Familienanamnese und eigene Vorgeschichte ohne Besonderheiten. Seit 3 Wochen (Ende Februar) große Müdigkeit und alle paar Stunden auftretendes Kribbeln, das sich vom Ellenbogen bis in die Fingerspitzen erstreckt. Häufiges „Einschlafen der Füße“. Bisweilen angeblich „Anfälle, bei denen sich Hände und Füße zusammenkrampfen“.

1) Mac Callum u. Voegtlin, Journ. of experiment. Medec. 1908, Bd. 11.

Mittelgroßer junger Mann von infantilem Habitus. Innere Organe ohne krankhafte Veränderungen. Lebhafter Dermographismus. Vermehrte Schweißsekretion. Phänomene von Trousseau und Chvostek deutlich positiv. Erbsches Phänomen ebenfalls positiv. (Aus dem Ergebnis von 3 vor der Behandlung vorgenommenen galvanischen Untersuchungen sei nur als sicherstes Zeichen der Übererregbarkeit hervorgehoben, daß die Kathodenöffnungszuckungen an beiden Nn. ulnares jedes Mal bei einer Stromstärke von < 5 MA bei Anwendung einer Reizelektrode von 3 qcm Oberfläche auszulösen waren.)

Der Calciumgehalt des Blutserums, der nach der von de Waard¹⁾ angegebenen Methode bestimmt wurde, betrug vor der Behandlung 5,9 mg % Ca, während er bei gesunden Individuen desselben Alters, wie ich in früheren Untersuchungen über den Calciumgehalt des menschlichen Blutserums²⁾ zeigen konnte, zwischen 11 und 12 mg % Ca liegt, also etwa doppelt so groß ist.

2 Tage später, morgens früh, ergab eine wiederholte Kalkuntersuchung einen kaum veränderten Wert von 5,7. Die klinischen Symptome waren unverändert. Spontane tetanische Anfälle in Form charakteristischer tonischer Krämpfe waren bisher nicht aufgetreten. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden 10 ccm Afenil³⁾ = etwa 0,11 g Ca intravenös injiziert. Bereits 10—15 Minuten nach der Afenilinjektion war das vorher deutliche Facialisphänomen nicht mehr nachzuweisen, die „Geburtshelferhand-Stellung“ konnte durch Kompression des Oberarms mit der Blutdruckmanschette nicht mehr ausgelöst werden, und die Kathodenöffnungszuckungen an den Nn. ulnares, die vorher schon bei einer Stromstärke von < 5 MA auftraten, stellten sich 20 Minuten nach der Afenilinjektion erst bei einer Stromintensität von 8 MA (links) und 10 MA (rechts) ein. Eine 30 Minuten nach der Afenilinjektion vorgenommene weitere Blutentnahme ergab, daß der Serumkalk von 5,7 auf 7,1 gestiegen war. Eine Stunde nach

1) de Waard, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 97. Die Methode beruht im Prinzip darauf, daß das Calcium im Serum durch eine gesättigte Ammoniumoxalatlösung gefällt wird. Nach wiederholtem Zentrifugieren und Auswaschen wird der aus Calciumoxalat bestehende Niederschlag in nitritfreier Salpetersäure gelöst und gegen eine n/100 KMnO₄-Lösung titriert.

2) Vergl. Verhandl. des 34. Kongresses f. innere Med. 1922 und meine demnächst im Deutschen Archiv f. klin. Med. erscheinende ausführliche Veröffentlichung.

3) Afenil = Calciumchlorid-Harnstoff, von der Firma Knoll in Ludwigs-hafen in Ampullen geliefert.

der Injektion betrug er 6,9, etwa 3 Stunden nach der Injektion war er wieder auf 5,9 herabgesunken¹⁾. Zu dieser Zeit waren jedoch die Phänomene von Trousseau, Chvostek und Erb noch negativ; erst am Abend, also etwa 10 Stunden nach der Afenilinjektion, war das Facialisphänomen wieder schwach auszulösen, Trousseau und Erb blieben negativ.

Während der 3 folgenden Tage erhielt der Patient täglich 10 ccm Afenil intravenös. Erb, Chvostek und Trousseau während dieser Tage negativ oder höchstens leicht angedeutet. Eine 6 Stunden nach der letzten (vierten) Afenilinjektion vorgenommene Blutuntersuchung ergab einen Wert von 6,5, also eine gegen früher zum mindesten länger anhaltende, relative Erhöhung des Kalkspiegels. Weitere 2 Tage später, mehrere Stunden nach der sechsten Afenilinjektion, fand sich ein ähnlicher Serumkalkwert von 6,7. Klinisch war keine Veränderung eingetreten, d. h. Symptome der neuromuskulären Übererregbarkeit waren nicht mehr nachzuweisen.

Da sich somit das klinische Bild der Tetanie und das subjektive Befinden des Patienten gebessert hatte, wurde nach diesen 6 Injektionen mit der Afenilbehandlung ausgesetzt.

Am dritten afenilfreien Tage gegen Abend geringer Temperaturanstieg auf 37,8 (leichte Angina). Facialisphänomen wieder schwach auslösbar. Am nächsten Tag abends, dem vierten afenilfreien Tag, Temperatur von 38,9 (rektal 39,5°). Während der Nacht ist der Patient sehr unruhig, klagt über „Kribbelgefühl im ganzen Körper“. Am nächsten Morgen ausgesprochener tetanischer Anfall: Geburtshelferstellung beider Hände, Wadenkrämpfe, Spitzfußstellung der Füße. Patient weint dauernd, bäumt sich im Bett mit hohlem Rücken auf.

Noch während des Anfalls erhält der Patient 10 ccm Afenil intravenös. Die Wirkung ist ganz auffallend: Unmittelbar nach der Injektion hört der Anfall auf, die Krampfstellungen lösen sich. Die motorische Unruhe läßt nach. Der Patient gibt von selbst wesentliche Besserung an und versinkt bald in einen ziemlich tiefen Schlaf.

Am nächsten Tag abends Temperatur 38,1°. Phänomene von Trousseau und Chvostek negativ. Vom übernächsten Tag ab

1) Ähnliche Resultate über die rasche Ausscheidung von intravenös zugeführtem Calcium erhielten kürzlich: Billigheimer, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6; W. Heubner u. Rona, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 93; Clark, Journal of biological chemistry, August 1920, Bd. 43, Nr. 1.

wieder normale Temperatur. Angina abgeheilt. Im weiteren Verlauf kein tetanischer Anfall mehr, obwohl nur noch zweimal im Abstand von einer Woche eine Afenilinjektion gemacht wurde. Der Patient blieb weiterhin in poliklinischer Beobachtung und hatte bis jetzt, 2 Monate nach Entlassung aus der Klinik, keine Anfälle mehr. Der Calciumgehalt des Serums betrug 8 Tage nach dem Anfall 6,4 mg %.

Welche Rückschlüsse lassen sich nun aus dem Vergleich der klinischen Beobachtungen mit den Calciumbestimmungen im Serum über die Art und Weise der Calciumwirkung ziehen?

Zur Beantwortung dieser Frage sei zunächst festgestellt, daß die neuromuskuläre Erregbarkeit allein von der Menge des ionisierten Calciums (bei gleichbleibender Natrium- und Kalium-Ionenkonzentration) abhängig ist und nicht von dem physiologisch unwirksamen gebundenen Calcium, das den weitaus größten Teil des mit der de Waardschen Methode bestimmten Gesamtcalciums ausmacht. Dennoch wäre es verfehlt, würde man aus dieser Tatsache den Schluß ziehen, daß die Bestimmung des Gesamtkalkes im Serum überhaupt nicht für einen Vergleich mit den klinischen Symptomen der Tetanie oder — allgemeiner gesprochen — mit den Symptomen der erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit in Betracht kommt¹⁾. Schon die außerordentlich große Konstanz des Gesamtserumkalkes beim Einzelindividuum sowohl als bei der Gesamtheit gesunder Menschen, weist daraufhin, daß es sich hier um eine Erscheinung handelt, die von physiologischer Bedeutung ist. Denn wie anders könnte es sonst erklärt werden, daß der Gesamtcalciumgehalt des Serums bei Erwachsenen selbst unter dem Einfluß der Nahrung keinen wesentlichen, deutlich nachweisbaren Schwankungen unterworfen ist, daß er sich sogar auf große Dosen von per os zugeführtem Calcium beim gesunden Menschen nicht verändert²⁾? Kommt es nun infolge einer Störung des Kalkstoffwechsels zu einer Verminderung dieses sonst so konstanten

1) Die Anwendung der von Trendelenburg und Goebel (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89) angegebenen Methode zur Bestimmung des ionisierten Kalkes erübrigt sich insofern, als die Phänomene von Erb, Chvostek und Trousseau bei sorgfältiger Untersuchung ähnlich wie die Kontraktionshöhe des ausgeschnittenen Froschherzmuskels gute biologische Prüfungsmittel für ein Defizit an ionisiertem Kalk darstellen.

2) Vergl. Jansen, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1918, Bd. 125, S. 168ff. I. Handowsky, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 91, S. 432; W. Denis and Minot, Journal of biological chemistry 1920, Bd. 41, S. 35; Clark, l. c.; W. Heubner und Rona l. c.

Gesamtserumkalkes, so sind in fast allen Fällen, in denen die Verminderung erheblichere Grade (d. h. mindestens 10 % des noch als normal¹⁾ zu bezeichnenden Kalkwertes) aufweist, je nach der Größe des Defizits mehr oder weniger ausgesprochen irgendwelche Symptome der neuromuskulären Übererregbarkeit nachzuweisen. Diese bei etwa 40 Untersuchungen von Patienten mit verminderten Serumkalkwerten²⁾ gewonnene Erfahrung läßt wohl die Annahme zu, daß in solchen unbehandelten Fällen die Verminderung des Gesamtkalkes mit der des ionisierten Calciums etwa parallel geht. Erst durch die Behandlung mit Kalksalzen oder anderen Mitteln, die den Kalkstoffwechsel zu beeinflussen imstande sind (elementarer Phosphor, „Salzsäure-Milch“, Ammoniumchlorid, Ammoniumphosphat u. a. das Ionengleichgewicht, besonders die H-Ionenkonzentration des Blutes verändernde Salze) wird dieser Parallelismus aufgehoben.

Diese Bemerkungen seien zur Erklärung des vorliegenden Falles vorausgeschickt. Unser Patient hatte vor der Behandlung einen etwa auf die Hälfte des Normalen herabgesetzten Kalkwert mit den deutlichen Zeichen der neuromuskulären Übererregbarkeit. Nach der ersten Afe nilinjektion verschwinden diese Symptome der Übererregbarkeit, so daß angenommen werden darf, daß das Defizit an ionisiertem Kalk wenigstens vorübergehend ausgeglichen ist. Zur selben Zeit ist auch das Gesamtcalcium des Serums, das mit der de Waardschen Methode bestimmt wird, etwas angestiegen, bleibt aber noch weit unter der Norm zurück. Man darf wohl annehmen, daß es schneller wieder zum Ursprungswert herabsinkt als das ionisierte Calcium, wenn man den bis zum Abend anhaltenden negativen Ausfall des Facialisphänomens berücksichtigt. Selbst mehrmalige Afe nilinjektionen bringen zwar die Symptome von Trousseau, Erb, Chvostek und damit wohl auch das Defizit an ionisiertem Calcium sogar für einige Zeit zum Verschwinden, vermögen aber nicht den Gesamtkalk zur Norm heraufzusetzen. Der Ausgleich des Defizits an ionisiertem Kalk scheint auch noch einige Zeit nach Aussetzen der Calciumbehandlung anzuhalten. Da kommt am dritten afe nilfreien Tag eine fieberhafte Angina dazwischen, die offenbar als Ursache für die Verschlimmerung und vielleicht sogar direkt für die Auslösung des teta-

1) Vergl. meine weiter oben zitierte Arbeit.

2) Darunter 5 Patienten mit Tetanie, 32 Patienten mit Otosklerose, 3 Patienten mit Morbus Basedow. Näheres siehe bei Leicher, Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte 1922.

nischen Anfalls anzusehen ist. Jedenfalls habe ich bei früheren Untersuchungen von Otosklerose-Patienten, bei denen ich eine mäßige Verminderung des Serumkalkes nachweisen konnte¹⁾, häufiger während einer Angina ein weiteres Herabsinken des Serumkalkes beobachtet. Die Afenilwirkung während des Anfalles ist prompt und darf wohl auf den Ausgleich des Defizits an ionisiertem Kalk bezogen werden. Leider konnte der Gesamtkalk kurz nach dem Abfall aus äußeren Gründen nicht bestimmt werden. Acht Tage nach dem Anfall lag er noch weit unter der Norm.

Nach dem vorliegenden Fall darf also die intravenöse Verabreichung von Afenil, wie sie auch von Schwarz und Wagner²⁾ in 2 Fällen von spasmophiler Diathese mit Blasenkrämpfen erfolgreich angewandt wurde, während eines Tetanienanfalles dringend empfohlen werden, da sie durch den raschen Ausgleich des Defizits an ionisiertem Kalk die Krämpfe und übrigen tetanischen Symptome schneller und ätiologisch wirksamer beseitigt als die früher in solchen Fällen angewandten Narkotika (Chloralhydrat-Klysma), deren volle Wirkung bei lange anhaltenden Krämpfen meist erst nach 15—30 Minuten zum Ausdruck kommt.

Es scheint zwar nach einer Reihe von in der Literatur mitgeteilten Fällen³⁾ auch möglich, durch längere Zeit fortgeführte perorale Verabreichung größerer Calciumdosen das bei der Tetanie bestehende Defizit an ionisiertem Kalk auszugleichen. Doch vergehen in solchen Fällen meist einige Tage, bis die Wirkung eintritt. Daß man mit der intravenösen Calciumzufuhr jedenfalls sehr rasch zum Ziele kommt und daß die Wirkung offenbar einige Zeit anhält, selbst wenn der Gesamtkalk nicht wesentlich erhöht wird, geht aus dem vorliegenden Fall deutlich hervor. Vielleicht dürfte es möglich sein durch die in neuerer Zeit ausgeführte Epithelkörperchentransplantation auch den Gesamtkalk des Serums wenigstens so lange, als das eingeeilte Epithelkörperchengewebe nicht resorbiert wird, zur Norm heraufzuführen.

1) Leicher, Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte 1922.

2) Schwarz und Wagner, Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 28.

3) Es seien nur einige Arbeiten genannt: H. Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35; Farner und Klinger, Mitt. Grenzgeb. Bd. 32, H. 4; Erich Meyer, Therapeut. Monatsh. 1911, Bd. 25; Ochsenius, Med. Klinik 1921, Nr. 38; Grahe, Med. Klinik 1914, Nr. 29.