

13.06.12: Epidemie
04.07.12: Schalom, Dr. House

(Hörsaal 2 LFI, 18 Uhr c.t.)

Auskunft:
Prof. Lehmann (Anästhesie)

PDF-Handouts auf
www.anfofo.de




House-Ärzte (SS 2012)

House-Ärzte - Epidemie

Symptome	Diagnostik	Medikamente
Ausschlag (Purpura)	Blutausstrich (Zellfragmente)	Lorazepam (Tavor [®] , Ativan [®])
epileptische Ohnmacht	EEG	Novocain
Fieber	Gastroskopie	Rifampicin
Hirndrucksteigerung	Knochenmarkbiopsie	
Kopfschmerzen	Lumbalpunktion	
Nackenschmerzen	Tox-Screening	
Nackensteife	transkranielles Echo	
Schleimhautblutungen	Urinuntersuchung	
Schwindel	Video- (Kapsel-) Endoskopie	

House-Ärzte - Epidemie

Differentialdiagnosen	Therapieformen	Zwischenfälle
intestinelle Invagination	Bohrloch (Trepation)	
Meningitis	Interruptio	
Schwangerschaft	Plasmapherese	
Temporallappen-Blutung		
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura		

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Meningitis ⁽¹⁾

Eine Meningitis (Hirnhautentzündung) betrifft die Hüllen des zentralen Nervensystems (Gehirn und Rückenmark). Sie kann durch Bakterien, Viren oder andere Mikroorganismen verursacht sein, seltener aufgrund nichtinfektiöser Reize.

In Verbindung mit einer **gesteigerten Immunantwort** tritt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke auf. Die veränderte Durchlässigkeit der Hirngefäße verursacht nicht nur einen Flüssigkeitsübertritt ins Hirngewebe, sondern auch ein **Eindringen von Leukozyten in den Liquorraum**. Diese tragen wesentlich zum Entzündungsgeschehen und einem interstitiellen **Hirnödem** bei, indem sie weitere Zytokine und Überreste abgetöteter Bakterien freisetzen.

Bei Erwachsenen ist ein intensiver Kopfschmerz das häufigste Symptom der Erkrankung und tritt in über 90% aller Fälle einer bakteriellen Meningitis auf. Er wird meist von einer Nackensteifigkeit (**Meningismus**) begleitet. Andere klinische Zeichen sind Lichtscheu und Geräuschempfindlichkeit.

Klassische Trias:
Nackensteifigkeit, hohes Fieber und Bewusstseinsminderung

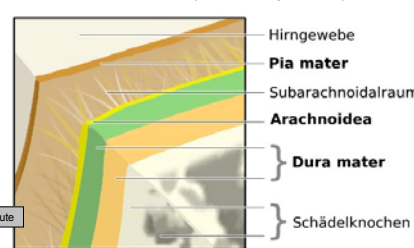
House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Meningitis ⁽²⁾

Meningitiden betreffen alle drei Schichten der Hirnhaut, die zusammen mit dem Liquor cerebrospinalis Gehirn und Rückenmark umschließen und schützen.

Die innerste Schicht, die **Pia mater**, ist eine zarte, undurchlässige Schicht, die fest mit der Oberfläche von Gehirn und Rückenmark verbunden ist und auch bis in alle Furchen hinein umschließt. Die mittlere **Arachnoidea** sitzt der Pia mater locker auf und „überspringt“ dabei die Furchen des Gehirns. Der Spalt zwischen den beiden Schichten wird als Subarachnoidalraum (äußerer Liquorraum) bezeichnet.

Die äußerste Schicht, die **Dura mater**, liegt der Arachnoidea und dem Schädelknochen eng an.

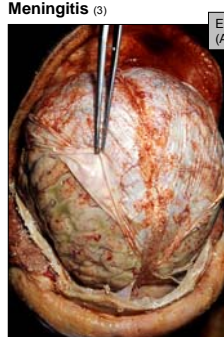
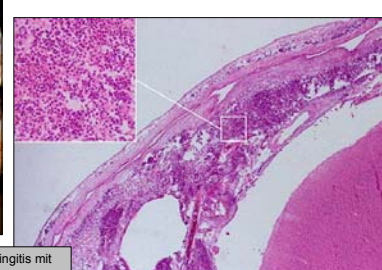


Schematische Darstellung der Hirnhäute

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Meningitis ⁽³⁾

Eitrige Haubenmeningitis (Autopsie-Befund)

Histopathologie der bakteriellen Meningitis mit entzündlichen Infiltraten der Pia mater. (überwiegend neutrophile Granulozyten)

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Meningitis (4)

Vermehrung von neutrophilen Granulozyten im Liquor (aus Lumbalpunktion)

ringsum verdickte Hirnhäute im MRT

Meningokokken aus einer Kultur mit Gram-negativen, häufig paarweise gruppierten Bakterien

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Meningitis (5)

Komplikationen und Behandlung bakterieller Meningitiden:

- Blutungen mit Verbrauchskoagulopathie
- Durchblutungsstörungen verschiedener Organe (u.a. Gangrän)
- Sepsis (mit Tachykardie, Blutdruckabfall, Tachypnoe, Temperaturregulation)
- epileptische Anfälle
- Gefahr bleibender Hörschäden (Cochlea-Verkalkung)
- Gehirneinklemmung infolge steigenden Hirndrucks und Gehirnschwellung
- Übergang in eine Enzephalitis
- unbehandelt fast immer tödlicher Ausgang

- Antibiotika (z.B. Penicillin G, Rifampicin)
- ggf. Kortikosteroide
- Hirndrucksenkung (z.B. Mannitol, externe Ventrikeldrainage)

In Deutschland besteht bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Meningokokkenmeningitis eine Meldepflicht. Die Patienten müssen bis 24 h nach Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie auch isoliert werden. Da die Inkubationszeit in der Regel 3-4 (maximal 10) Tage beträgt, erhalten Kontaktpersonen eine Chemoprophylaxe, als Standard Rifampicin für 2 Tage.

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Differentialdiagnosen (1)

Verdachtsdiagnose:
bakterielle Meningitis, ggf. Knochenkrebs

Symptome:
Nackensteife,
Schmerzen bei vertikaler Kopfbewegung, Schwindel, Fieber, Hautausschlag

Diagnostik:
Lumbalpunktion: Liquor-Untersuchung
Knochenmark-Biopsie

Therapie:
Rifampicin

Ausschlussgründe:
keine Schmerzen bei horizontaler Kopfbewegung,
kein Eiter im Liquor,
Knochenmark-Biopsie o.B.

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (1)

PillCam® SB Gastroskopie

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (2)

Speiseröhre
Magen
Leber
Gallenblase
Zwölffingerdarm
Dünndarm
Dickdarm
Enddarm
After

Video-Kapsel (Kapselendoskop)

Sensoren

Gürtel um den Bauch

Signal vom Kapselendoskop

Video- (Kapsel-) Endoskopie
Aufnahmezeit 6-8 h
Die Videoaufnahmen setzen sich aus ca. 50.000 Bildern zusammen.

House-Ärzte - Epidemie Wikipedia

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (3)

Risiken (selten) und Komplikationen der Kapselendoskopie:

- Verwachsungen/Narbenbildung
- Engstellen im Verdauungstrakt
- Steckenbleiben der Kamera
- Medikamentenwirksamkeit ist eingeschränkt
- Verschlucken
- Bauchschmerzen
- Darmverschluss (→ herkömmliche Endoskopieverfahren, Laparotomie)
- allergische Reaktion auf Pflasterstreifen
- Kapsel gelangt in die Trachea

Kontraindikationen:

- Schwangerschaft
- implantierte Geräte
- Schluckstörungen
- Obstipation
- Verengungen im Magen-Darm-Trakt
- Fisteln

House-Ärzte - Epidemie

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (4)

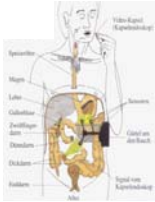
Vorbereitung des Patienten auf die Untersuchung:

Vortag:
ab Mittag nur noch klare Flüssigkeit, nachmittags Abführ- und Entblähungsmedikamente

Untersuchungstag:
Nahrungskarenz, früh morgens erneut Abführ- und Entblähungsmedikamente

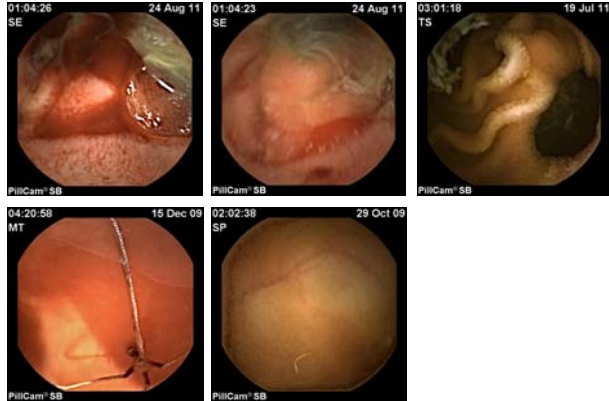
Untersuchung:

- Aufnahmegerät mit Gurt fixieren
- Sensoren am Körper befestigen
- Kapsel mit Wasser schlucken




House-Ärzte - Epidemie

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (5)



House-Ärzte - Epidemie

Endoskopie im Magen-Darm-Trakt (6)



Blutung im Duodenum

House-Ärzte - Epidemie

Differentialdiagnose (2)

Verdachtsdiagnosen:
Magenkarzinom, Dünndarmblutung, intestinale Invagination

Symptome:
Blut in der Mundhöhle, Zahnfleisch ?

Diagnostik:
Gastroskopie, Video- (Kapsel-) Endoskopie:
außer kleinem Hämangiom im Dünndarm o.B.

Therapie:
keine

Ausschlussgründe:
keine abdominalen Beschwerden, keine intestinale Blutungsquelle auffindbar

House-Ärzte - Epidemie

Differentialdiagnose (3)

Verdachtsdiagnosen:
Temporallappen-Blutung (durch Intoxikation, Nierenversagen ?)

Symptome:
epileptische Ohnmacht, fehlende Pupillenreaktion, Nackenschmerz

Diagnostik:
EEG, transkranieller Ultraschall;
Toxikologie-Screening (Blut, Urin, Haare); Urin-Untersuchung

Therapie:
Lorazepam (Tavor[®], Ativan[®]),
Bohrloch (Trepanation)

Ausschlussgründe:
Blutungsursache bleibt unklar - negative Toxikologie-Ergebnisse,
keine Hämaturie

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (1)

Nach einer Gefäßverletzung werden verschiedene aufeinander folgende Mechanismen der Hämostase eingeleitet:



1. primäre Hämostase
 - Vasokonstriktion
 - Propfbildung aus Thrombozyten („weißer Thrombus“)
2. sekundäre Hämostase = Blutgerinnung („Gerinnsel“, „roter Thrombus“)
3. Organisation und/oder Auflösung der Thromben (Fibrinolyse)

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (2)

Primäre Hämostase

Vasokonstriktion:
Durch die Traumatisierung erfolgt ein Zusammenziehen der ringförmig angeordneten glatten Muskeln in den Wänden der Blutgefäße. Dadurch wird der Blutverlust für wenige Minuten oder sogar Stunden reduziert.

Propfbildung aus Thrombozyten:
Die Blutplättchen haften an den Bindegewebsfasern der Wundränder. Diese Adhäsion wird durch den **von-Willebrand-Faktor (vWF)** vermittelt, ein Glykoprotein, das in den Endothelzellen und den Thrombozyten gespeichert ist und verschiedene Glykoprotein-Rezeptoren (GP) besitzt.
Bei der Adhäsion verformen sich die Thrombozyten und vernetzen sich untereinander und mit den Wundrändern (erst reversibel, dann irreversibel). Bei diesen Vorgängen der sog. viskösen Metamorphose spielen auch andere Mediatoren eine wichtige Rolle (z.B. ADP, Fibrinogen, Serotonin, Thrombin, Thromboxan).
Der durch Aggregation entstehende hämostatische („weiße“) Pfropf dichtet den Gefäßdefekt ab, ist aber noch nicht sehr stabil.

House-Ärzte - Epidemie Schmidt u.a.: Physiologie des Menschen

Hämostase (3)

1 Plättchen, noch in Ruhe

2 aktivierte Thrombozyten im Stadium der Adhäsion

3 Thrombozyten-Aggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure) sind bei Thrombosegefahr indiziert.

House-Ärzte - Epidemie Schmidt u.a.: Physiologie des Menschen; Wikipedia

Hämostase (4)

Plattenreiches Blutplasma (links) ist eine trübe Flüssigkeit. Durch Zugabe von ADP werden die Plättchen aktiviert und binden aneinander, so dass weiße Flocken entstehen.

Gerinnungskaskade:

- Blutgerinnung
- von Willebrand Faktor
- Thrombozytenaktivierung und -aggregation
- Adhäsion
- Thrombin
- Phospholipase C
- Inositol 1,4,5-Trisphosphat
- Ca²⁺-Mobilisierung
- Phospholipase A₂
- Arachidonsäure
- zyklische Endoperoxide (PGI₂, TXA₂)
- Thromboxan A₂
- ADP
- aktivierte Fibrinogen, Thrombospondin, Plättchenfaktor 4 (Methergin), β-Thromboglobulin, Serotonin, Myristinyl-Enzyme, Zinkcarboxypeptidase
- irreversible Thrombozytenaggregation

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (5)

Sekundäre Hämostase

Der Thrombozytenpfropf wird im Rahmen des Gerinnungsvorgangs zum stabilen roten Abscheidungsstrombus umgebaut, der auch Erythrozyten und Leukozyten enthält.

Erythrozyt, aktivierter Thrombozyt, Leukozyt

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (6)

Das im Plasma vorliegende Prothrombin wird durch einen in der sog. Gerinnungskaskade sukzessiv aufgebauten Aktivator in Thrombin umgewandelt, welches aus dem löslichen Fibrinogen ein fädiges Gerüst aus Fibrin bildet, das sich allmählich zusammenzieht und verfestigt. Hierdurch werden die Wundränder zusammengezogen und die Regeneration eingeleitet (Einwanderung von Fibroblasten, Bildung neuer Endothelzellen).

Gerinnungskaskade:

- Aktivierungsphase:** Prothrombinaktivator → Thrombin
- Koagulationsphase:** Thrombin → Fibrinogen → Fibrin (löslich) → Fibrin (fest)
- Retraktionsphase:** Fibrin (fest)

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (7)

Die zahlreichen Gerinnungsfaktoren müssen koordiniert zusammenwirken. Genetische Störungen führen zu vielfältigen Blutungs-Erkrankungen (Hämophilien). Bei Vitamin-K-Mangel ist die hepatische Synthese einiger Faktoren gestört - was therapeutisch zur Gerinnungshemmung eingesetzt werden kann (Cumarine, z.B. Marcumar®).

Nummer	Name	Funktion
I	Fibrinogen	bildet das Fibrinnetz
II	Prothrombin	Die aktive Form Thrombin (IIa) aktiviert I, V, VII und XIII.
III	Gewebe-Thromboplastin, tissue factor (TF)	im subendothelialen Gewebe, Kofaktor von VIIa
IV	Calcium	Viele Faktoren benötigen Ca ²⁺ , um an die negativ geladenen Phospholipide der Plasmamembranen zu binden.
V	Proaccelerin	Kofaktor von X, mit dem es einen Komplex bildet
VII	Proconvertin	aktiviert IX und X, wird durch Kontakt mit TF aktiviert
VIII	Antihämophiles Globulin A	Kofaktor von IX, mit dem es einen Komplex bildet
IX	Christmas Faktor, Antihämophiles Globulin B	aktiviert X, bildet einen Komplex mit VII
X	Stuart-Prower-Faktor	aktiviert Prothrombin, bildet einen Komplex mit VII
XI	Rosenthal-Faktor, Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	aktiviert XII und IX
XII	Hagemann-Faktor	aktiviert die Fibrinolyse
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	stabilisiert Fibrin durch Bildung von Quervernetzungen

House-Ärzte - Epidemie

Hämostase (8)

Fibrinolyse

Den Gerinnungsprozessen folgt eine Phase der Auflösung des Gerinnsels durch das Enzym Plasmin.

Bei thromboembolischen Ereignissen (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt) werden therapeutisch Plasminogen-Aktivatoren eingesetzt.

Zusammenfassung Hämostase

House-Ärzte - Epidemie

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (1)

Die TTP (nach dem Erstbeschreiber auch **Moscowitz-Syndrom** genannt) ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, bei der thrombozytenreiche Blutgerinnsel entstehen, die Kapillaren besonders von Gehirn und Niere verstopfen (**Mikroangiopathie**) und zu schwerwiegenden Organschäden führen.

Ursächlich ist eine Überaktivität des **von-Willebrand-Faktors (vWF)**, der durch eine Verminderung seiner physiologischen Proteolyse ausgelöst wird.

Es entstehen Thromben aus großen vWF-Multimeren und aktivierten Blutplättchen.

Die Erythrozyten werden durch die Gefäßverschlüsse mechanisch geschädigt.

fortgeschrittene thrombotische Mikroangiopathie (Niere)

House-Ärzte - Epidemie

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (2)

von-Willebrand-Faktor (vWF): fördert Thrombozytenaggregation und induziert die Hämostase

bildet Multimere

Zinkprotease ADAMTS13

Abbau der Multimere und Proteolyse des vWF

Mangelzustände/Defekte:

- genetisch bedingt
- Infektion, Schwangerschaft
- als Folge einer Autoimmunerkrankung

House-Ärzte - Epidemie

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (3)

Im Labor imponiert ein Abfall der Blutplättchen (**Thrombozytopenie**), welche durch die überschießende Gerinnung schneller verbraucht als nachgebildet werden (**Verbrauchskoagulopathie**). Dadurch kommt es zu fleckförmigen Einblutungen in der Haut (**Petechien**) und der Mund-/Nasenschleimhaut. Durch die Blutgerinnsel in den kleinsten Gefäßen werden die Erythrozyten mechanisch geschädigt und zerstört (**hämolytische Anämie**).

Fragmentozyten

Ein weiteres Charakteristikum sind Ausfälle der Motorik, Sensibilität, des Bewusstseins, der Sehfähigkeit und der Sprache (Minderdurchblutung im Gehirn). Andere Symptome sind Kopf- und Gelenkschmerzen, Fieber, Durchfälle und verschiedene Grade einer Nierenschädigung.

House-Ärzte - Epidemie

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (4)

Grundlage der Therapie ist der Austausch des Blutplasmas des Patienten (**Plasmapherese**) mit gefrorenem Frischplasma (FFP). Üblicherweise werden pro Tag 3-4 Liter ersetzt. Dadurch werden die Antikörper gegen ADAMTS13 dem Patientenblut entzogen und aktive Protease aus dem Spenderplasma zugeführt. Diese Behandlung führt in 70-90% zum Ausklingen des akuten Schubes.

Plasmapherese:

- therapeutisch
- präparativ (Herstellung von Blutfraktionen)

House-Ärzte - Epidemie

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (5)

Bei einem Nichtansprechen der Plasmapherese wird auf andere Methoden zurückgegriffen, z.B. Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Methotrexat oder Kortikosteroide. Ebenso wurde versucht, durch Hemmer der Plättchenaktivierung (z.B. Acetylsalicylsäure) den krankheitsauslösenden Gerinnungsvorgang zu beeinflussen.

Die Gabe von Thrombozyten zur Korrektur der Thrombozytopenie ist kontraindiziert und kann tödliche Komplikationen nach sich ziehen, muss aber ggf. bei lebensbedrohlichen Blutungen erwogen werden.

Bei schnellem Einsatz der Plasmapherese überleben bis zu 85% der Patienten. Rezidive sind möglich. Unbehandelt sterben 90%.



Differentialdiagnose (4)

Abschließende Diagnose:

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP),
ausgelöst durch eine Schwangerschaft im Frühstadium

Symptome:

Kopf- und Nackenschmerz, Fieber, Schwindel, Hautausschlag,
Schleimhautblutung

Diagnostik:

Fragmentozyten im Blutsausstrich

Therapie:

Plasmapherese, Interruptio