

A microscopic image showing several chains of red-stained streptococci bacteria against a light green background. Some chains are straight, while others are curved or coiled. There are also some larger, darker, irregular structures in the upper right quadrant.

Das rheumatische Fieber

Inhalt

- Fallbeispiel
- Hintergrundinformation
 - Definition
 - Immunologie
 - Neurologische Symptomatik
 - Die Jones Kriterien
 - Pathogenese
 - Prognose
 - Epidemiologie

Fallbeispiel

Ein 10 Jahre alter Bub kommt mit seiner Mutter in Ihre Ordination. Bei der Anamnese gibt er an, dass folgende Beschwerden vorliegen:

Ein verschlechtertes Allgemeinbefinden mit starker Müdigkeit

Hohes Fieber

Gelenksbeschwerden in der Schulter und im Sprunggelenk, am Vortag auch Schmerzen im Knie und Ellenbogen

Hautausschlag am Bauch

Bei der weiteren Anamnese ergibt sich folgendes:

- vor ca. 2 Wochen
 - Starke Halsschmerzen
 - Schmerzen beim Schlucken
 - Fieber
 - Kopfweg

Was machen Sie als nächstes?

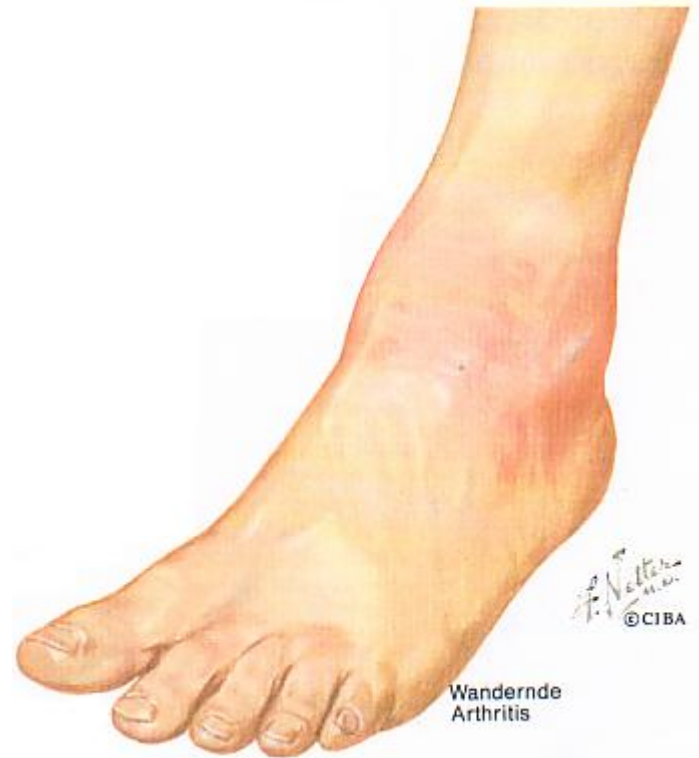
- Ich verschreibe Azetylsalizylsäure /Aspirin® und schicke den Patienten nach Hause
- Ich ordne ein Schulter-, Knie- und Ellenbogenröntgen an
- Ich führe eine physikalische Krankenuntersuchung durch

Richtig ist:

- Ich verschreibe Azetylsalizylsäure /Aspirin® und schicke den Patienten nach Hause
- Ich ordne ein Schulter-, Knie- und Ellenbogenröntgen an
- Ich führe eine physikalische Krankenuntersuchung durch

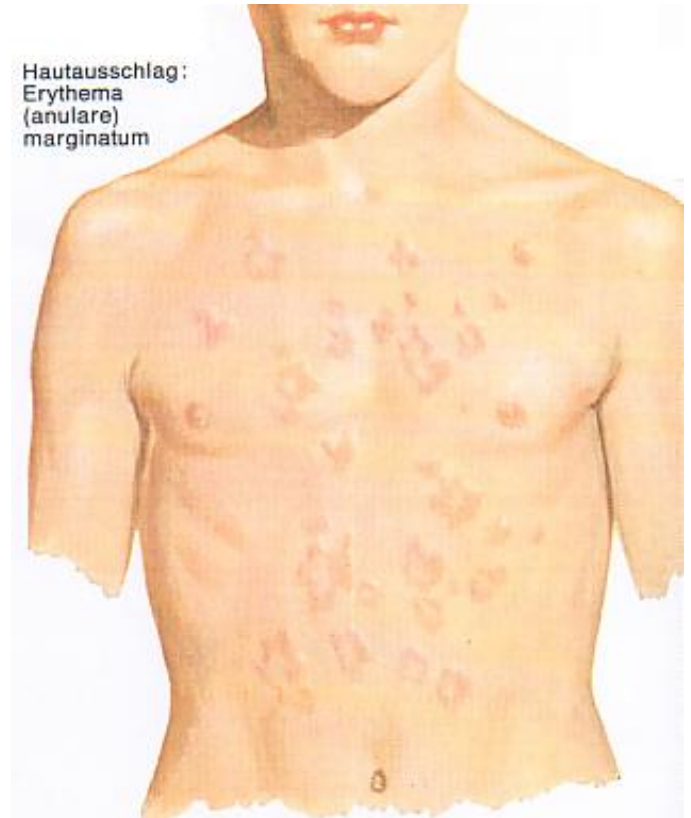
Bei der Untersuchung ergibt sich:

- Leicht druckdolente Halslymphknoten
- Gelenksschwellung mit starken Schmerzen
- Erythema marginatum am Bauch



Erythema marginatum

- Ausdehnung über den gesamten Rumpf möglich
- Gerötete Ränder und Abblässung im Zentrum



Erythema marginatum



Fritsch, Dermatologie und Venerologie, 2. Auflage, 2004, Springer Verlag, p. 219

Verdachtsdiagnose:

Akutes rheumatisches Fieber
nach Streptokokkeninfektion

Welche Untersuchungen werden als nächstes durchgeführt?

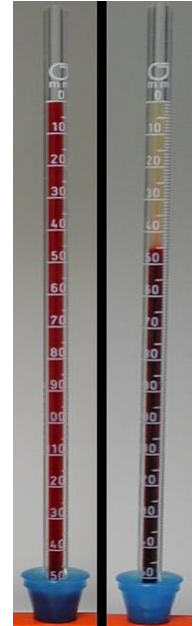
- Blutabnahme und anschließend Labordiagnostik
- Herzauskultation
- EKG
- Thoraxröntgen
- Biopsie der Halslymphknoten

Richtig ist:

- Blutabnahme und anschließend Labordiagnostik
- Herzauskultation
- EKG
- Thoraxröntgen
- Biopsie der Halslymphknoten

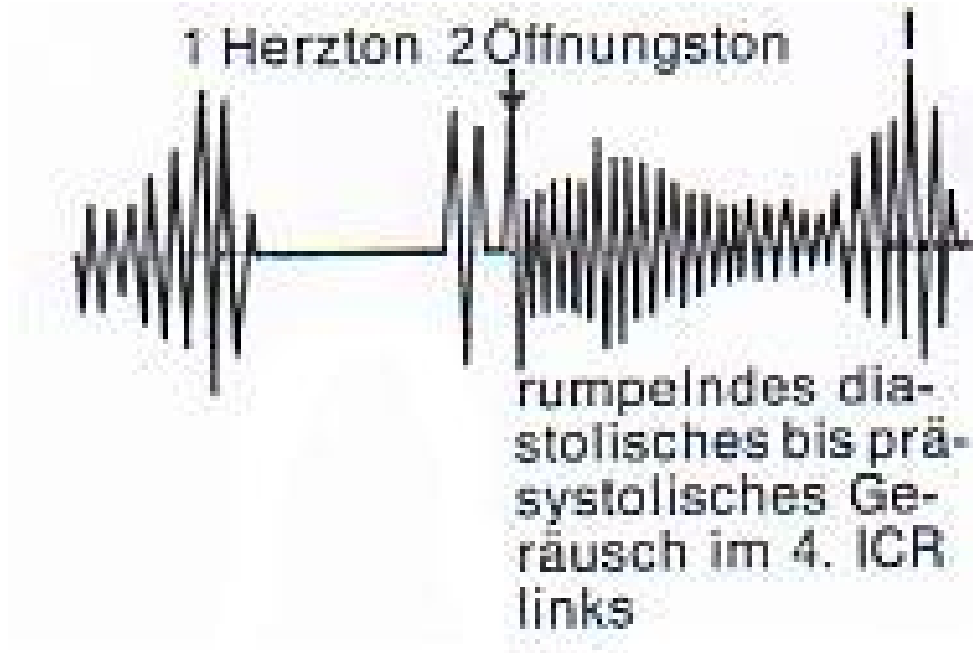
Was ergab die Labordiagnostik?

- BSG erhöht
- CRP erhöht
- Leukozyten erhöht
- Angestiegene Antikörper gegen Streptokokkenanteile:
 - Anti-Streptolysin O - Antikörper (ASLO) erhöht
 - Anti-DNAse-B-Antikörper

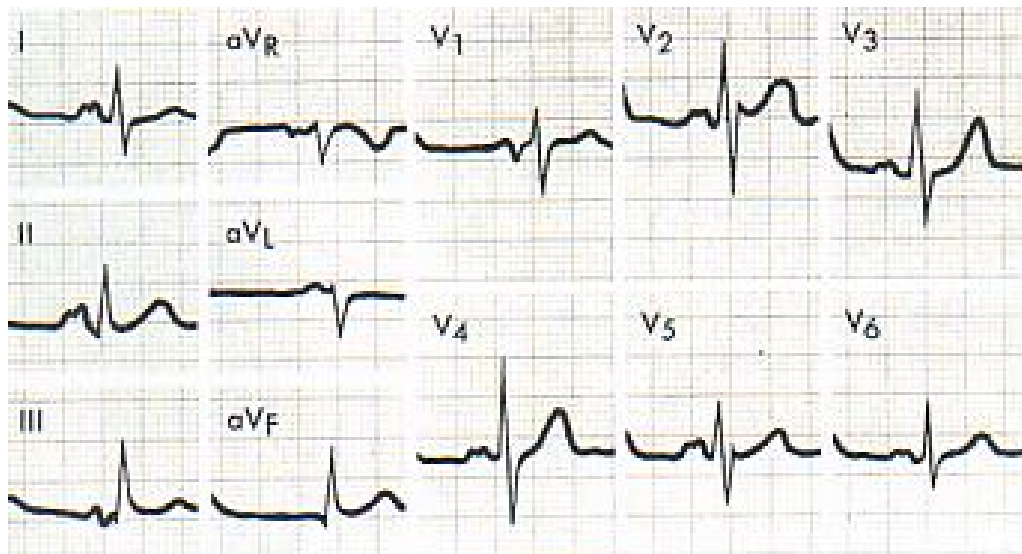


Was ergab die Herzauskultation?

- Leise hörbares Diastolikum über der Mitralklappe



Was ergab das EKG?

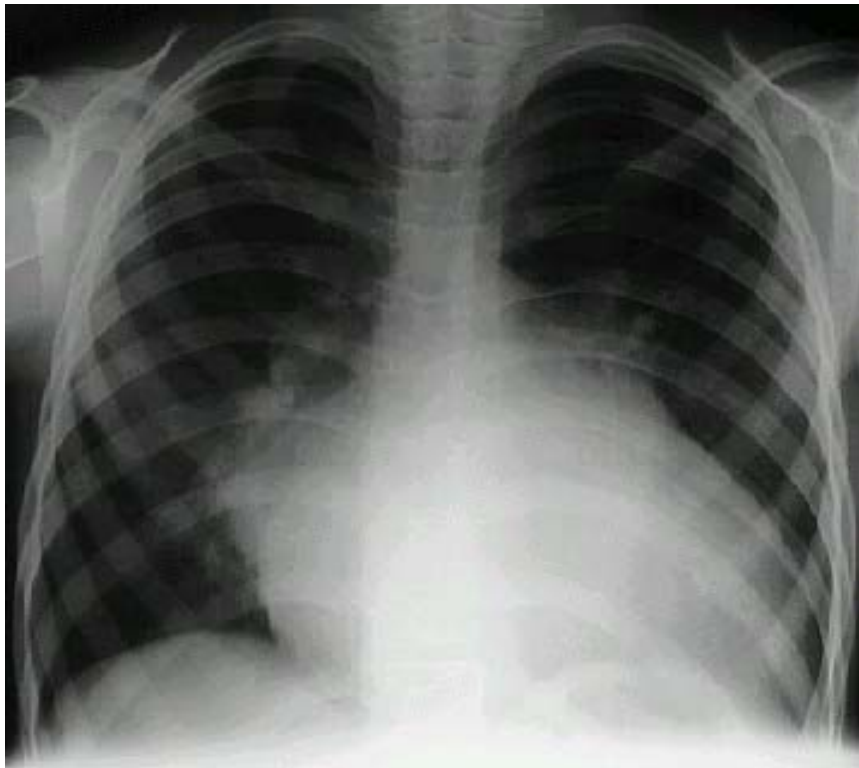


Anomalie des linken Vorhofs (P sinistocardiale) mit Zeichen einer Hypertrophie des rechten Ventrikels (S in Ableitung I und V₂, R in Ableitung V₁)

- P sinistocardiale
- PQ Verlängerung
- Tachykardie
=> Frequenz
132/min
- Rechtstyp

Was ergab das Röntgen?

- Leicht erweiterte Herzsilhouette, dies kann allerdings über Jahre zur Kardiomegalie führen

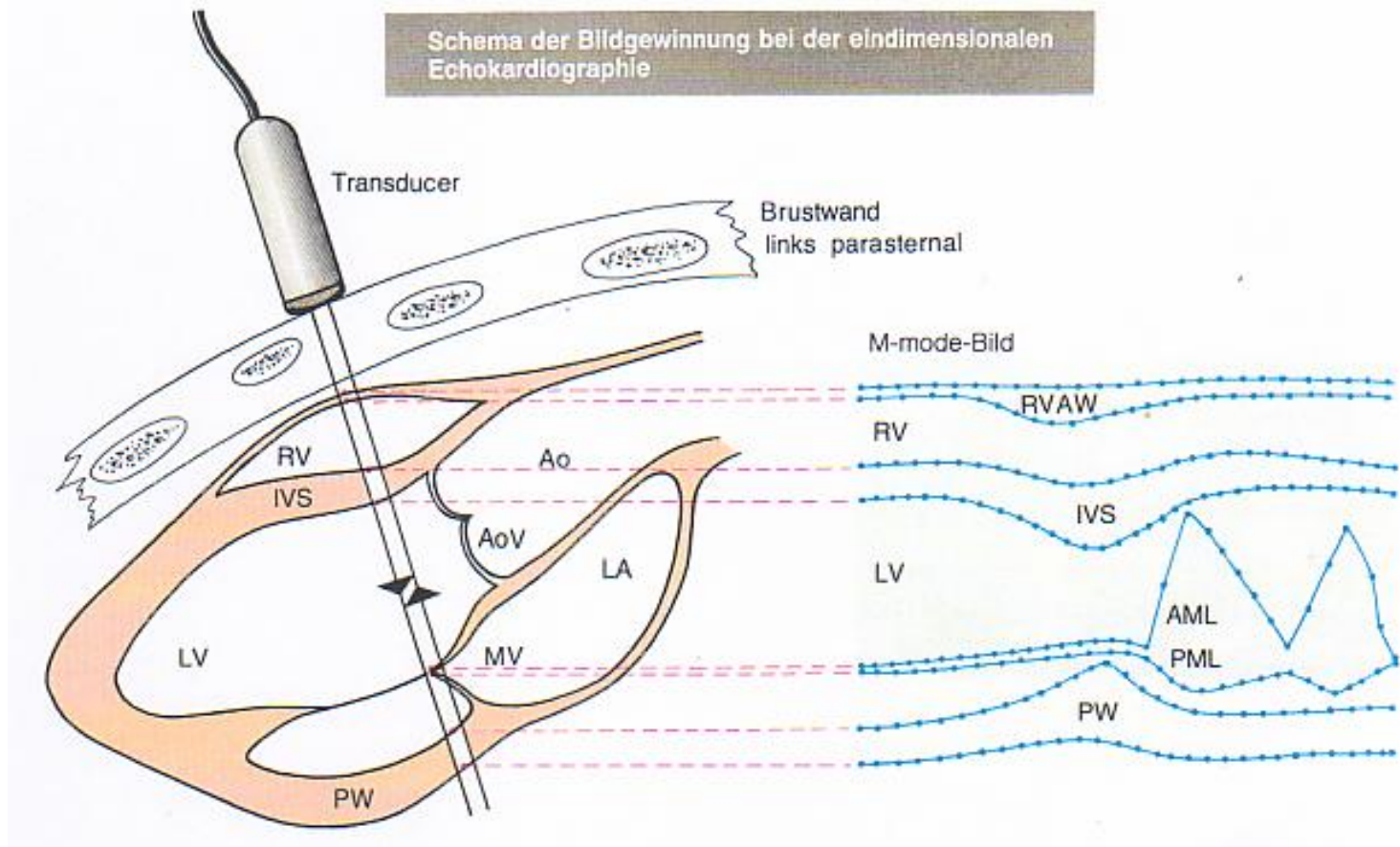


Kardiomegalie
„Cor bovinum“

Weiters sollte eine Echokardiographie zur Diagnostik von Klappenveränderungen oder eines Perikardergusses durchgeführt werden.

- Diese ergab folgendes:
 - Oberflächlicher Thrombus an der Mitralklappe
 - Geringgradige Mitralstenose

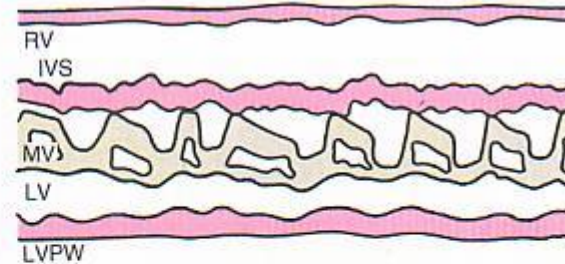
Echokardiographie



Echokardiographie - Auswertung



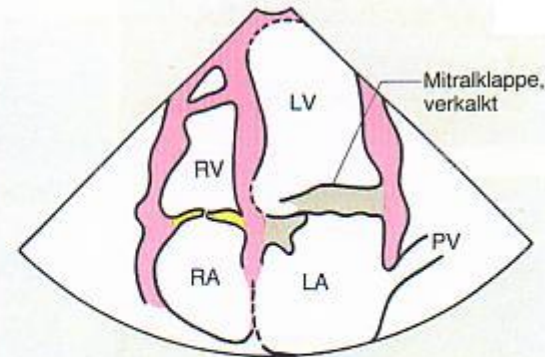
M-mode-Echokardiogramm einer stenosierten Mitralklappe mit abgeflachtem EF-Abfall des vorderen und fehlender gegensinniger Bewegung des hinteren Segels



RV = rechter Ventrikel
IVS = interventrikuläres Septum
MV = Mitralklappe
LV = linker Ventrikel
LVPW = Hinterwand des linken Ventrikels



Mitralstenose im Schnittbild, apikaler Vierkammerblick bei verkalkter Mitralklappe. Die Aufnahme erfolgte in der Diastole; die reguläre Öffnungsbewegung der Klappensegel fehlt



LV = linker Ventrikel
RV = rechter Ventrikel
LA = linker Vorhof
RA = rechter Vorhof
PV = Pulmonalvene

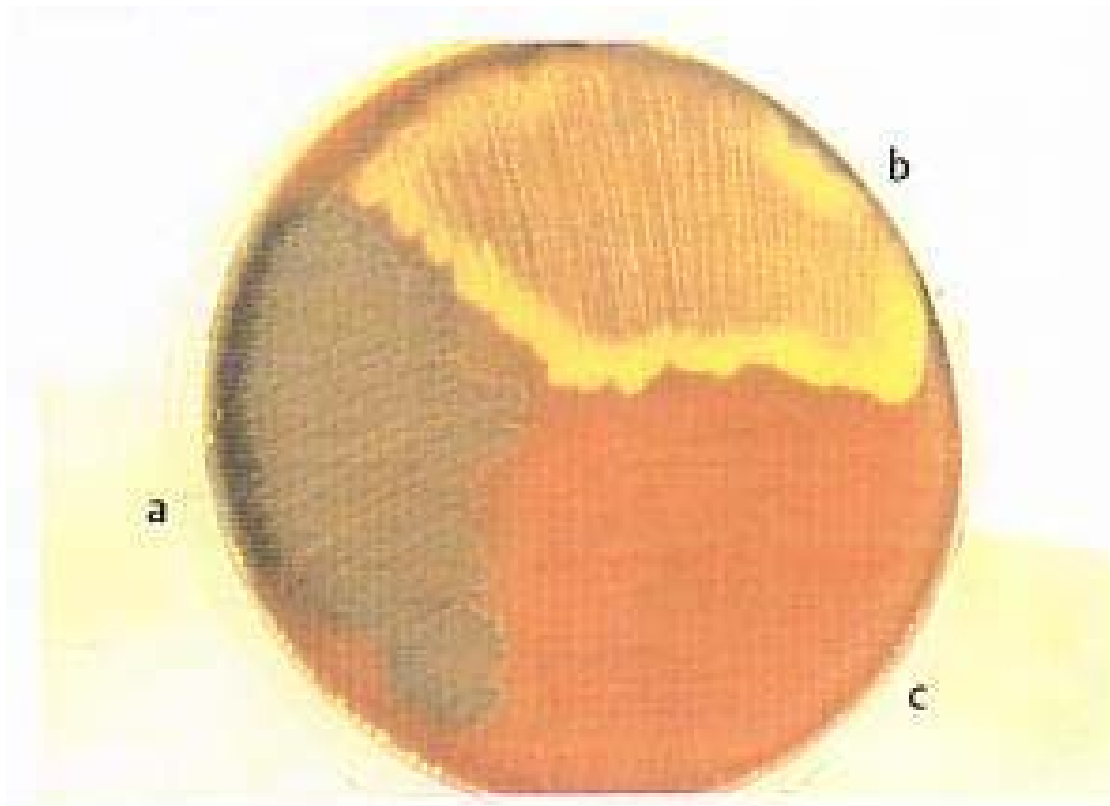
Wie wird nun weiter vorgegangen?

- Ein Erregernachweis ist nur selten indiziert
 - Nachweis mittels Rachenabstrich gelingt nur in 30% der Fälle
 - außerdem sind auch bei 10% der Gesunden Streptokokken in der Rachenschleimhaut zu finden



Streptokokken

Hämolyseverfahren



- a α -Hämolyse (Vergrünung):** Kolonien auf Blutagar sind infolge der Reduktion des Hämoglobins zu einer biliverdinähnlichen Verbindung von einer grau-grünen Zone umgeben.
- b β -Hämolyse:** Die Erythrozyten werden vollständig aufgelöst, um die Kolonien bildet sich ein durchscheinender Hof.
- c γ -Hämolyse:** Die Kolonien zeigen keinerlei hämolytische Aktivität, es finden sich daher keine Hämolysezonen.

Therapie

- Sofortige antibiotische Therapie mit Penicillin / Oспен®



- Antiinflammatorisch und als Schmerztherapie Gabe von 2-3g Azetylsalizylsäure / Aspirin® pro Tag (in schwereren Fällen einer Karditis auch Predison)



Langzeittherapie - Rezidivprophylaxe

- Gabe von Depotpenicillinen mittels i.m. Injektion
- Dauer abhängig von der Schwere der Erkrankung bis zum 21. Lebensjahr oder bis 5 Jahre nach dem letzten Auftreten von rheumatischem Fieber.
- Bei schwerer Endokarditis Therapie bis zu 10 Jahre
- Eventuell auch vor Zahnbehandlungen oder operativen Eingriffen als Endokarditisprophylaxe

Prognose

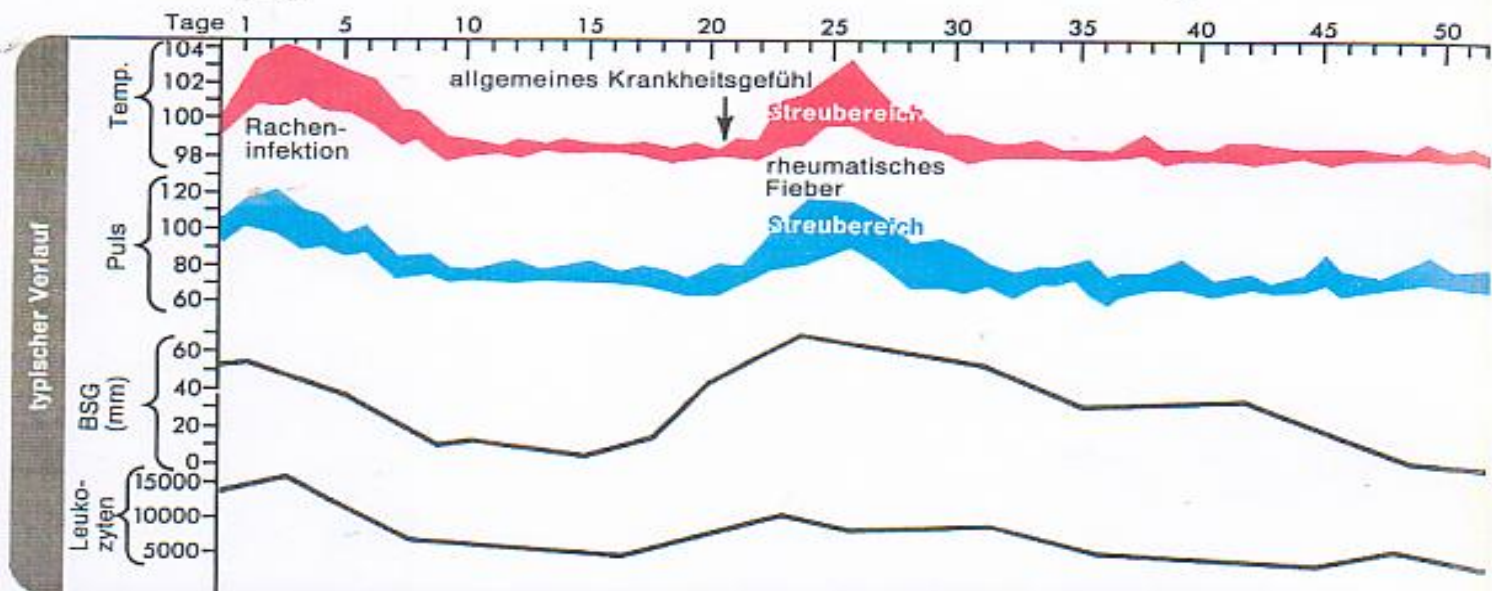
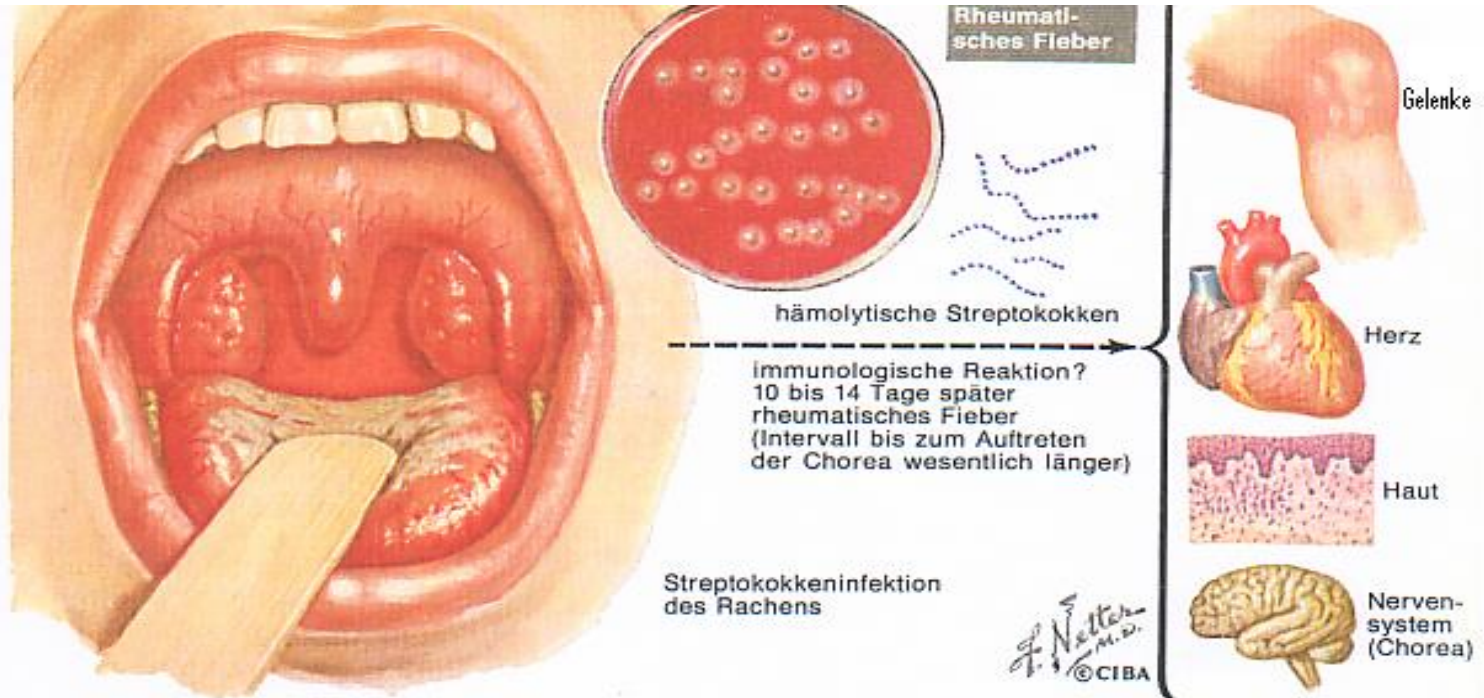
- Eine komplette Ausheilung ist möglich solange die Karditis nicht zu einem schwerwiegendem Schaden an den Herzklappen geführt hat. => Klappenersatz
- Rezidive sind besonders innerhalb der ersten 5 Jahre häufig

Das rheumatische Fieber

Hintergrundinformationen

Das rheumatische Fieber

- Definition: „Das akute rheumatische Fieber ist eine immunologisch vermittelte entzündliche Systemerkrankung. Sie tritt etwa 2-3 Wochen nach einem antibiotisch nicht behandelten Infekt mit β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A bei ca. 3% der Patienten auf.“



Immunologie

- Für die Pathogenese des rheumatischen Fiebers sind Kreuzreaktionen von Antikörpern verantwortlich, die gegen Streptokokkenantigene gebildet wurden allerdings mit Strukturen in körpereigenen Geweben kreuzreagieren.

Cross-reactivity between streptococcal antigens and human tissues	
Streptococcal antigen	Human tissue antigen
M protein	sarcolemma & smooth muscle of vessels, probably against myosin heavy chain determinants
group A carbohydrate	heart valve glycoprotein
group A membranes	caudate nucleus of thalamus & sub-thalamic region of brain
group A (nephritogenic strains only) cell wall glycoprotein	glomerular basement membrane
hyaluronidase	synovium

Fig. 11.4 Certain anti-streptococcal antibodies will cross-react with human tissues, including the heart.

M - Protein

- Das M – Protein gehört zu den Zellwandantigenen von Streptokokken
- Es weist eine gemeinsame Aminosäuresequenz mit Tropomyosin und Myosin im Myocard auf

=> Kreuzreaktion

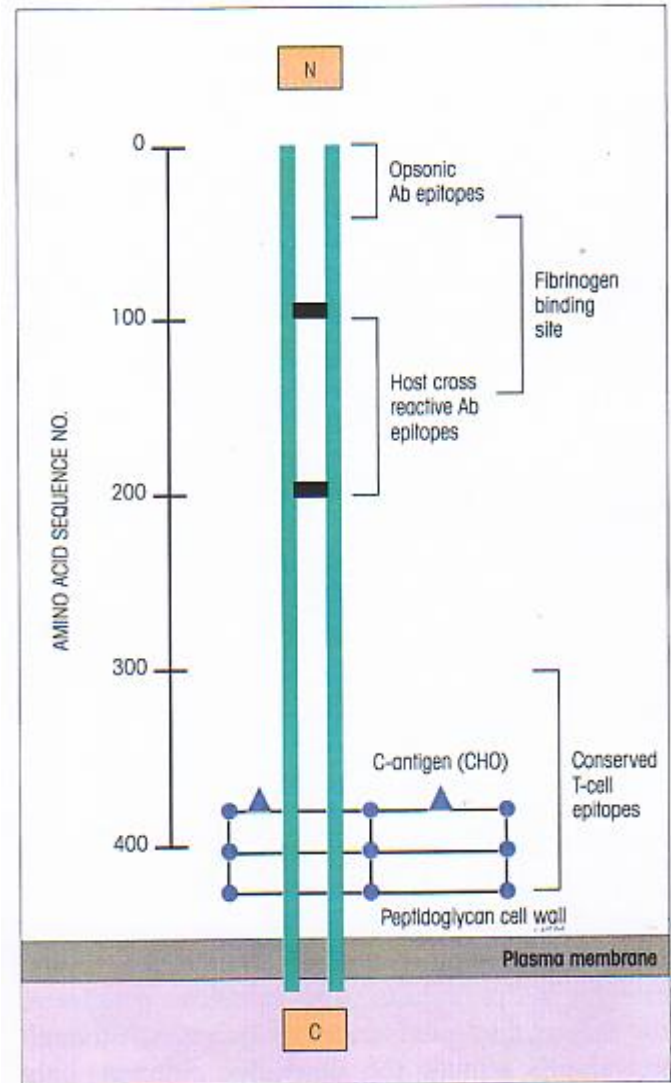


Figure 13.11. Streptococcal M-protein from *S. pyogenes*. The coiled-coil dimers are approximately 50 nm long. (Based on Robinson J.H. & Kehoe M.A. (1992) *Immunology Today* 13, 362.)

Antikörpertiter

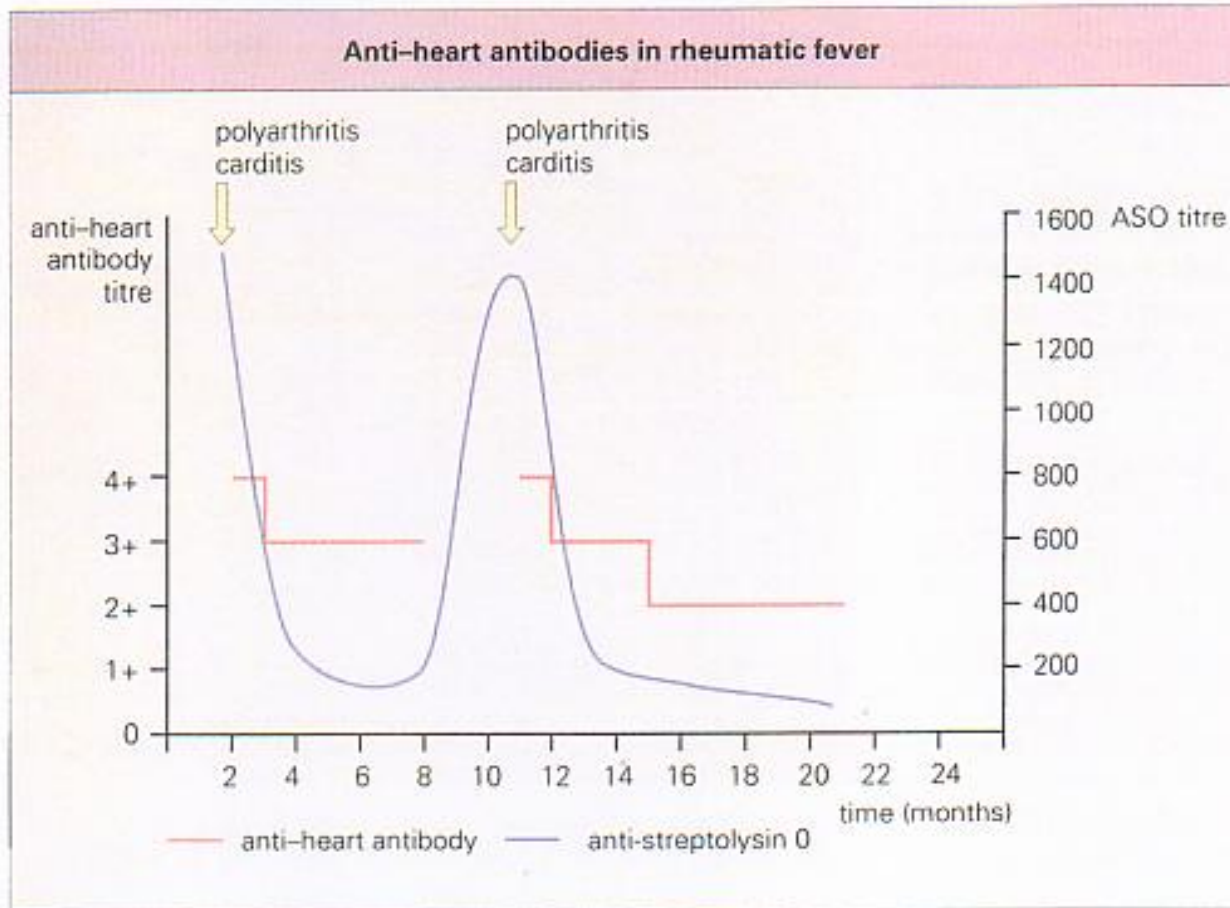


Fig. 11.5 This patient suffered recurrent attacks of rheumatic fever. The anti-heart antibodies persisted between attacks and were slow to decline. Modified from Zabriskie J B, Hsu K C & Segal BC (1970).



Wie manifestiert sich das rheumatische Fieber?

- Polyarthritits der großen Gelenke
- Pankarditis
- Hauteffloreszenzen
- Neurologische Symptome (Chorea minor)

Chorea minor

(Chorea Sydenham)



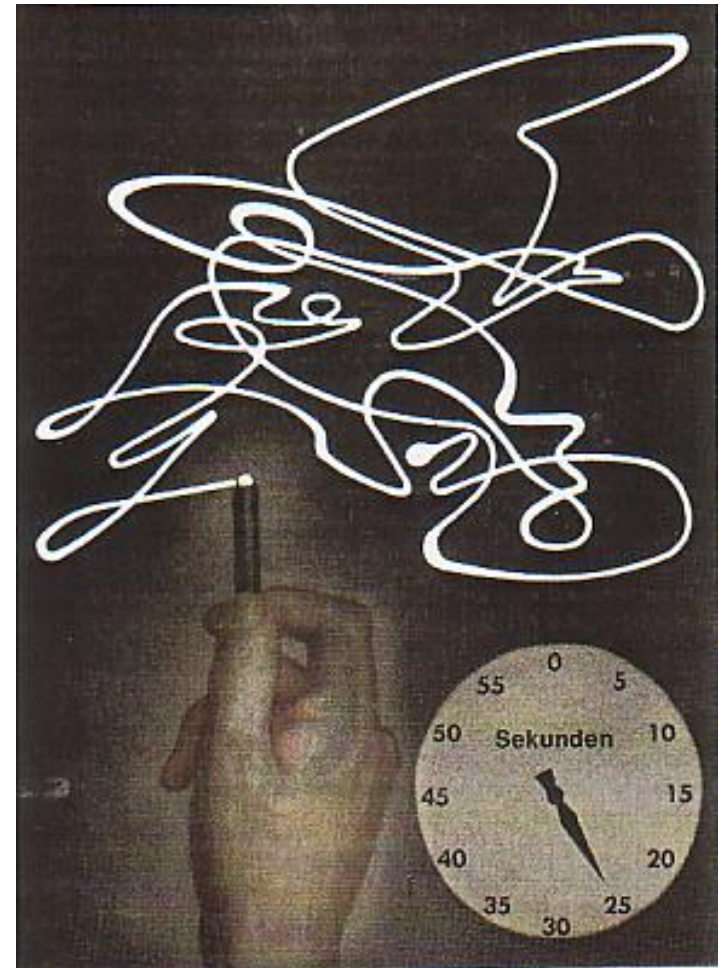
- Erstbeschreibung durch den englischen Arzt Thomas Sydenham (1624 - 1689)

- Hyperkinesien der Extremitäten
- Hyporeflexie
- Meist bei Mädchen im Alter von 6 – 13 Jahren



Chorea minor

- Die ursprünglich gegen Streptokokken gebildeten Antikörper kreuzreagieren mit strukturell ähnlichen Zellbestandteilen in den Basalganglien (Striatum) im Gehirn, die für die hemmende Dosierung und Feinabstimmung von Bewegungen verantwortlich sind.
- das Striatum wird jedoch nicht irreversibel zerstört, wie bei der Chorea Huntington



Sydenham-Chorea: Sichtbarmachung der unkoordinierten Spontanbewegungen mit Hilfe einer vom Patienten in der Hand gehaltenen elektrischen Taschenlampe

Die Jones Kriterien zur Diagnose des rheumatischen Fiebers

(AHA 1944)

- **Hauptkriterien**

- Karditis (70 %)
- Polyarthritits (60 %)
- Chorea minor (30 %)
- Subkutane Knötchen (5 %)

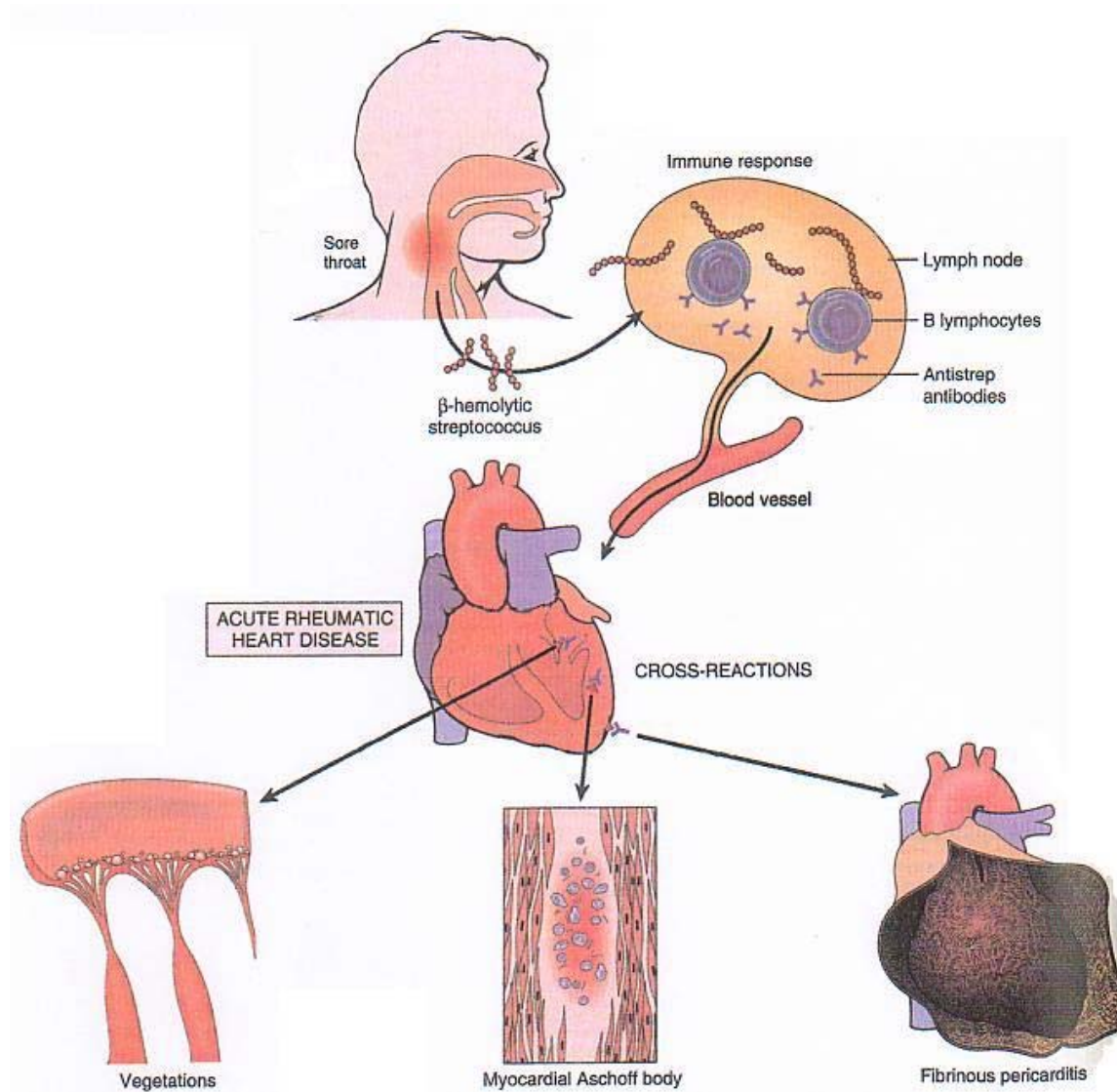


- Erythema marginatum (7 %)

- **Nebenkriterien**

- Fieber
- Gelenksschmerzen
- BSG, CRP Erhöhung
- Leukozytose
- Verlängerung der PQ-Zeit im EKG
- Früheres rheumatisches Fieber

Pathogeneseweg



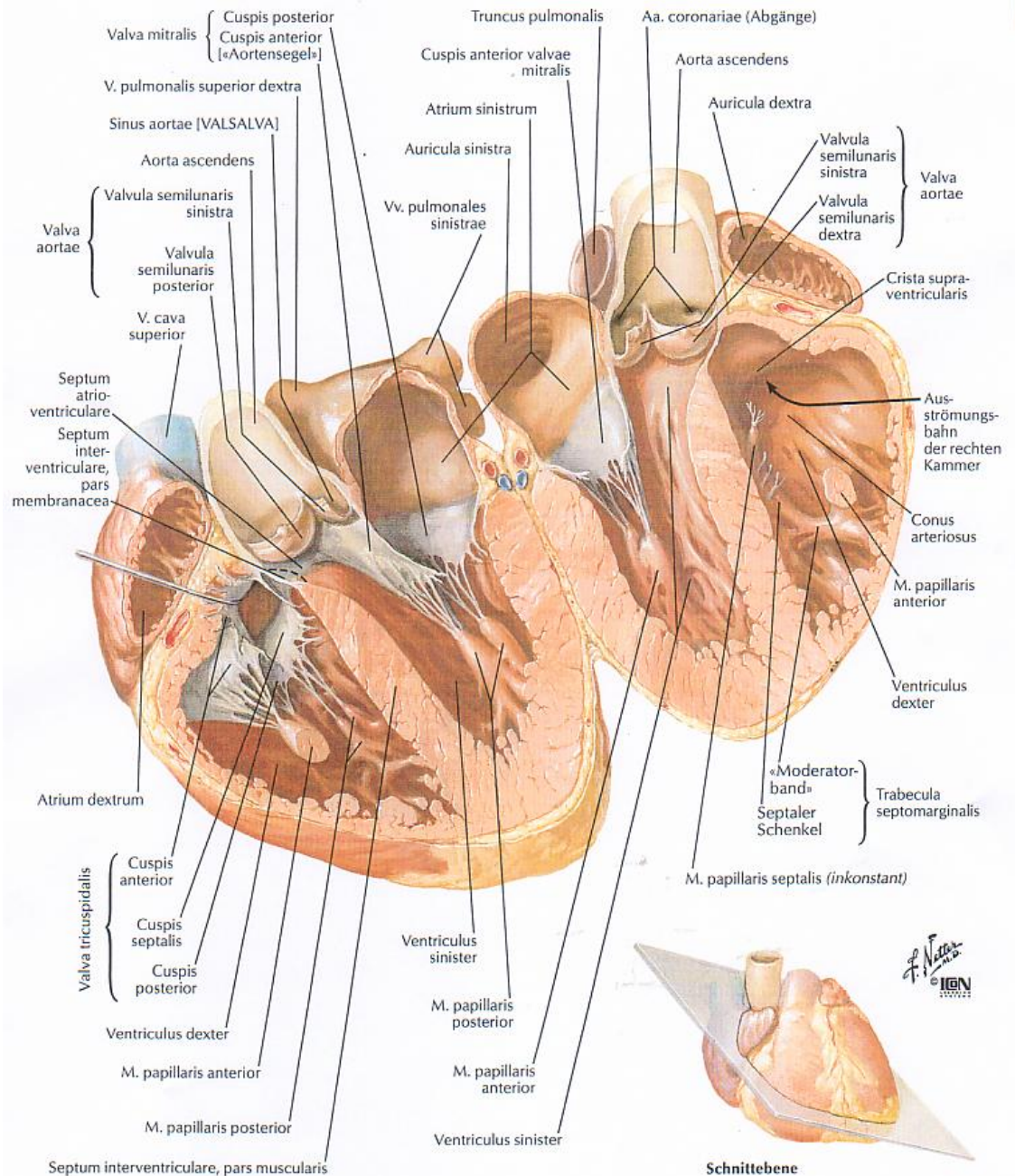
Pathogenese

- Im Detail nicht exakt bekannt
- Vermutung:
 - es kommt zu einer Hypersensitivitätsreaktion gegen Zellwandbestandteile der Streptokokken
 - Autoimmunreaktion, da Antikörper gegen bestimmte Streptokokkenproteine mit körpereigenen Glykoproteinen an Herz, Gelenken und Neuronen kreuzreagieren

3 Krankheitsphasen

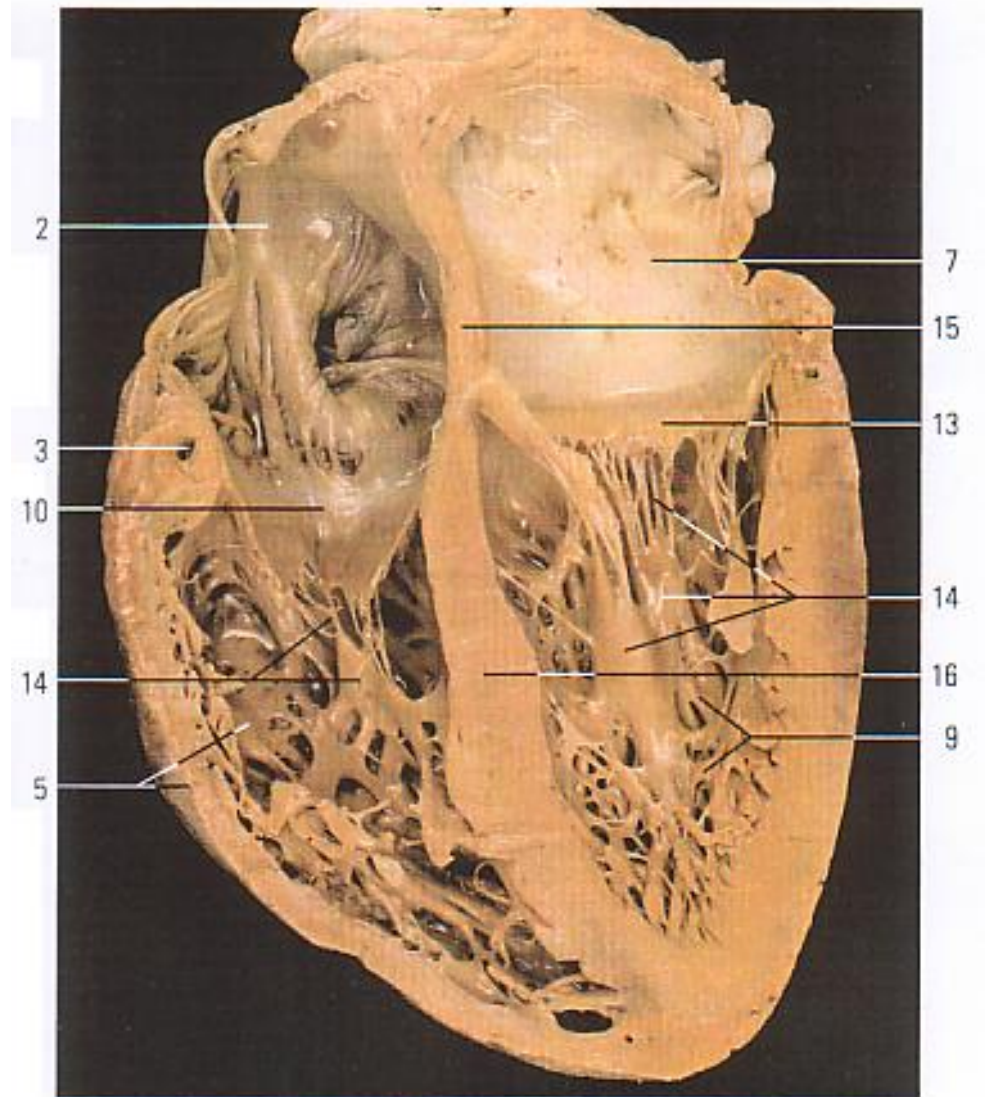
- Exsudative Frühphase
 - 2 bis 3 Wochen nach Streptokokkeninfekt entsteht eine entzündliche Reaktion mit degenerativer Veränderung des kollagenen Bindegewebes
 - Oberflächliche Thromben an den Herzklappen (meist Mitralklappe)

Anatomischer Aufbau der Herzklappen



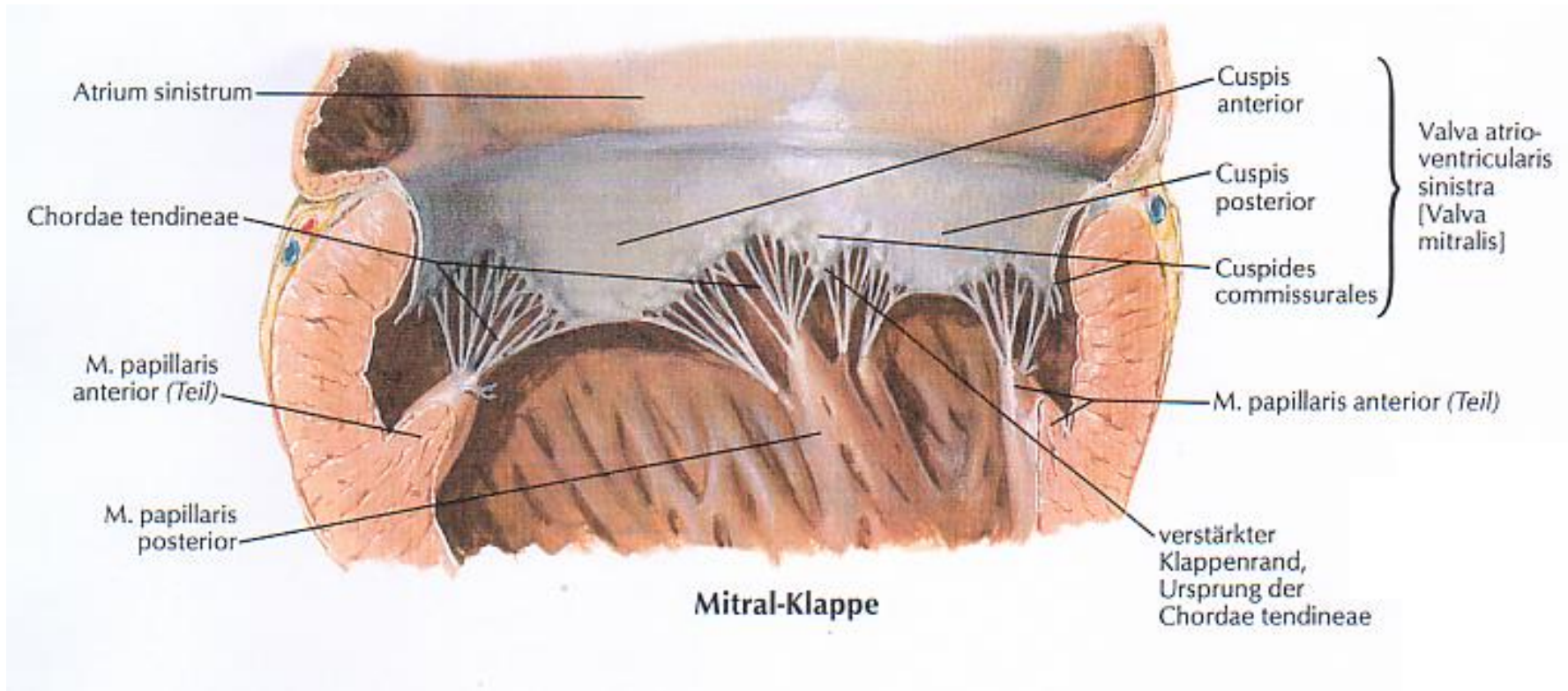
F. Netter M.D.
© IGM 1993

Herzpräparat im Längsschnitt

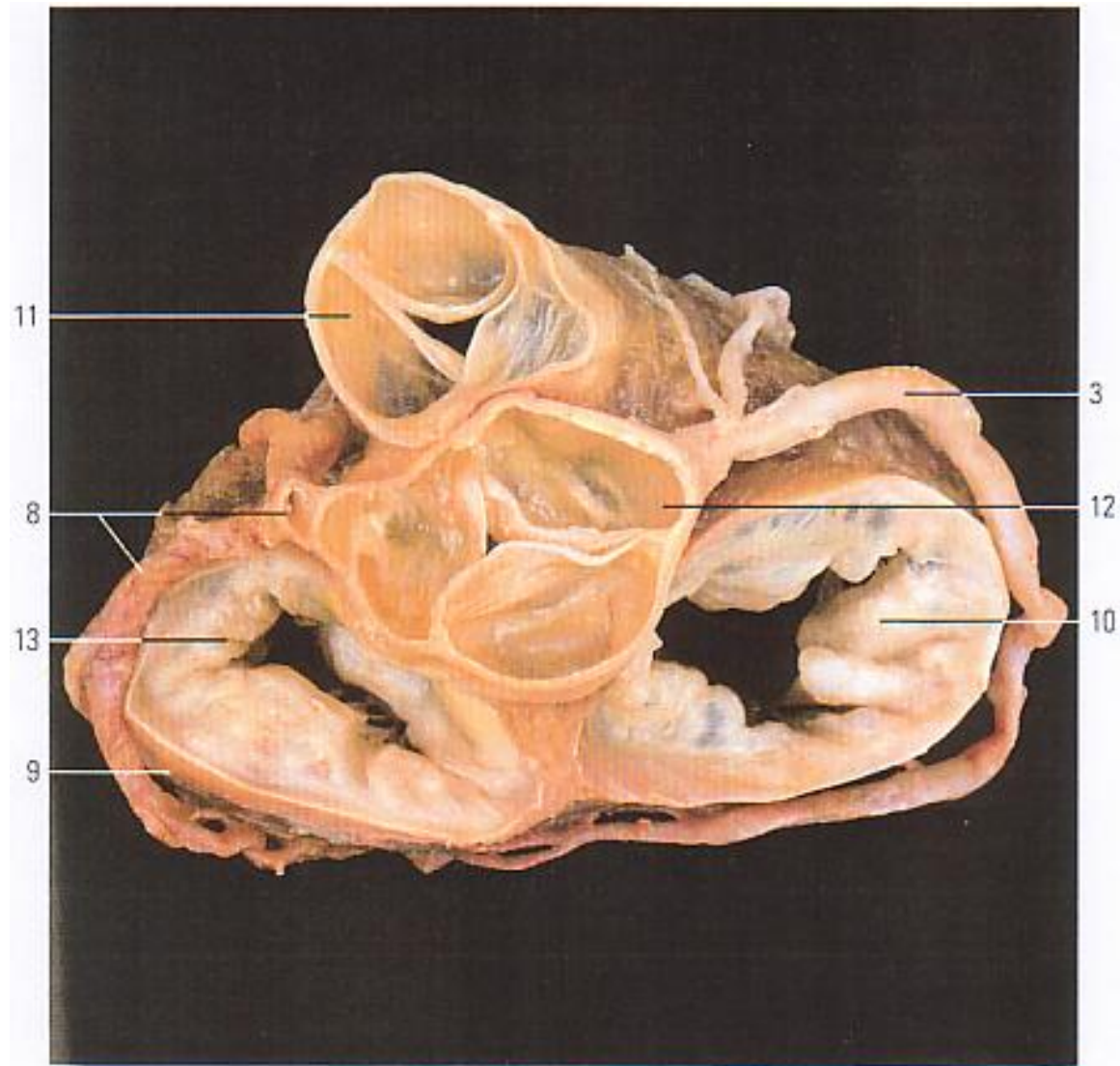


Längsschnitt durch das Herz mit den beiden Segelklappen.
Die linke Kammerwand ist wesentlich dicker als die rechte.

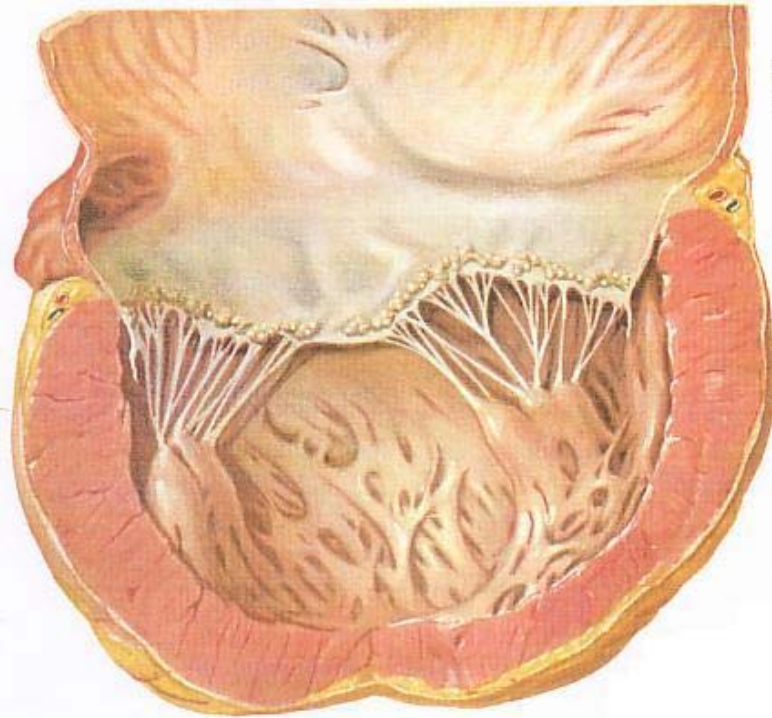
Anatomischer Aufbau der Mitralklappe



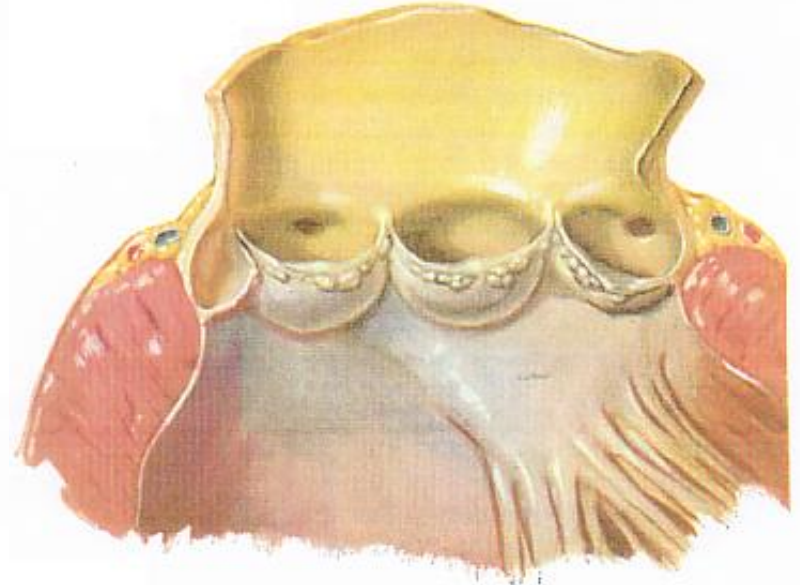
Sicht auf die Ventilebene



Degenerative Veränderungen der Herzklappen



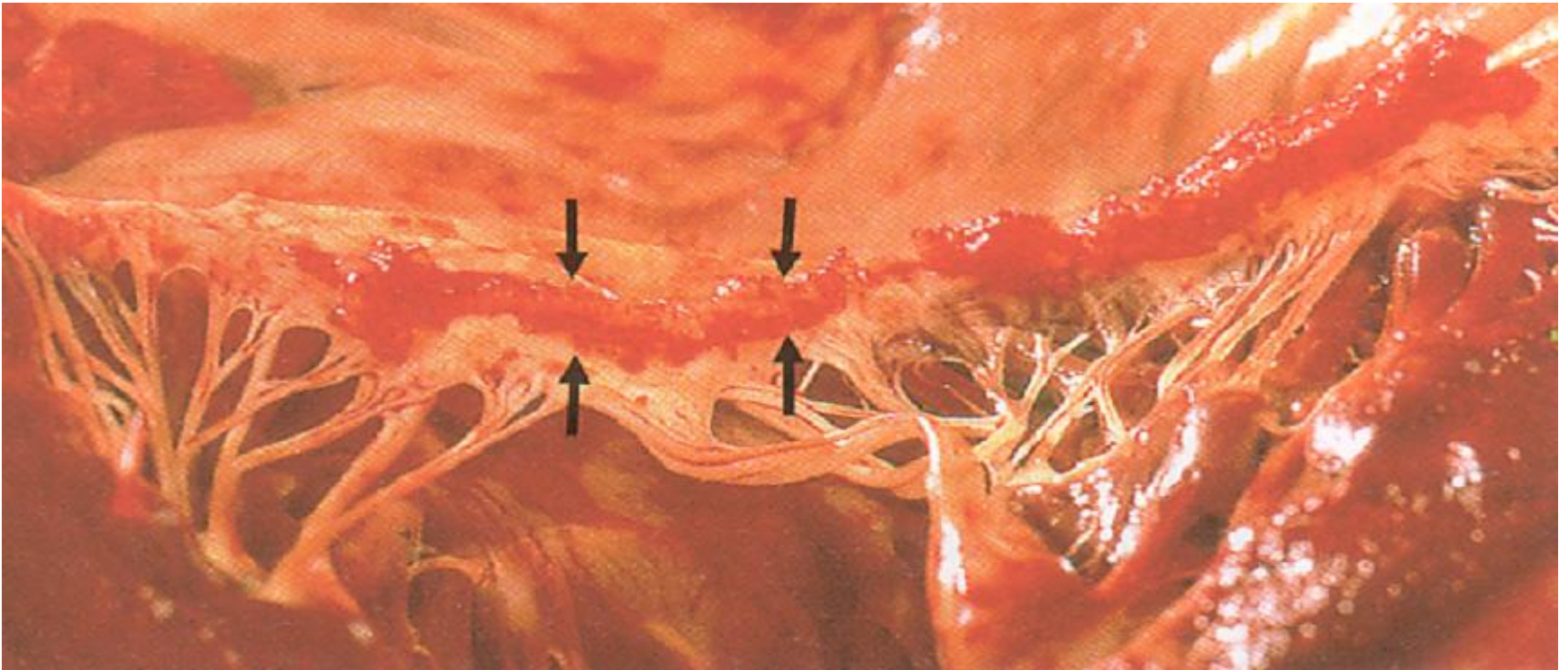
Rheumatische Vegetationen an der Mitralklappe



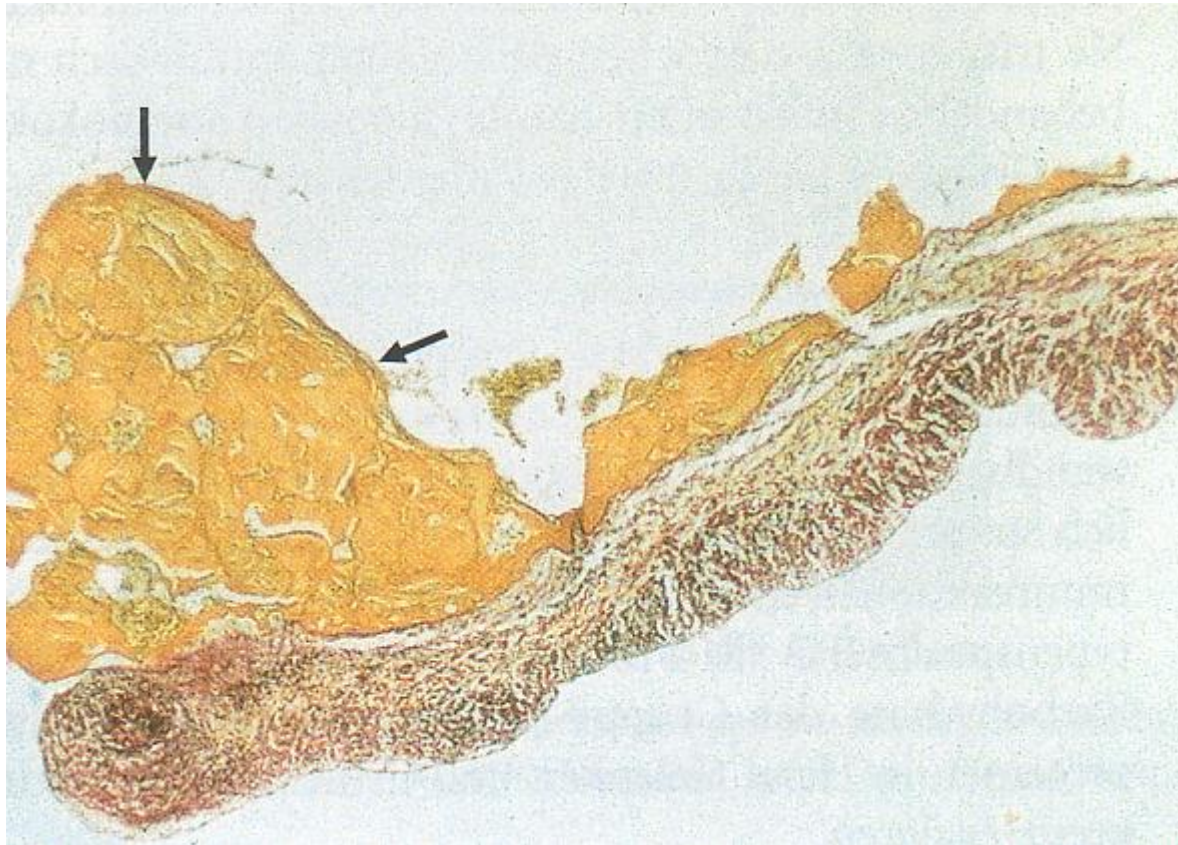
Rheumatische Vegetationen an der Aortenklappe

Rheumatische Vegetationen an der Mitralklappe und Aortenklappe

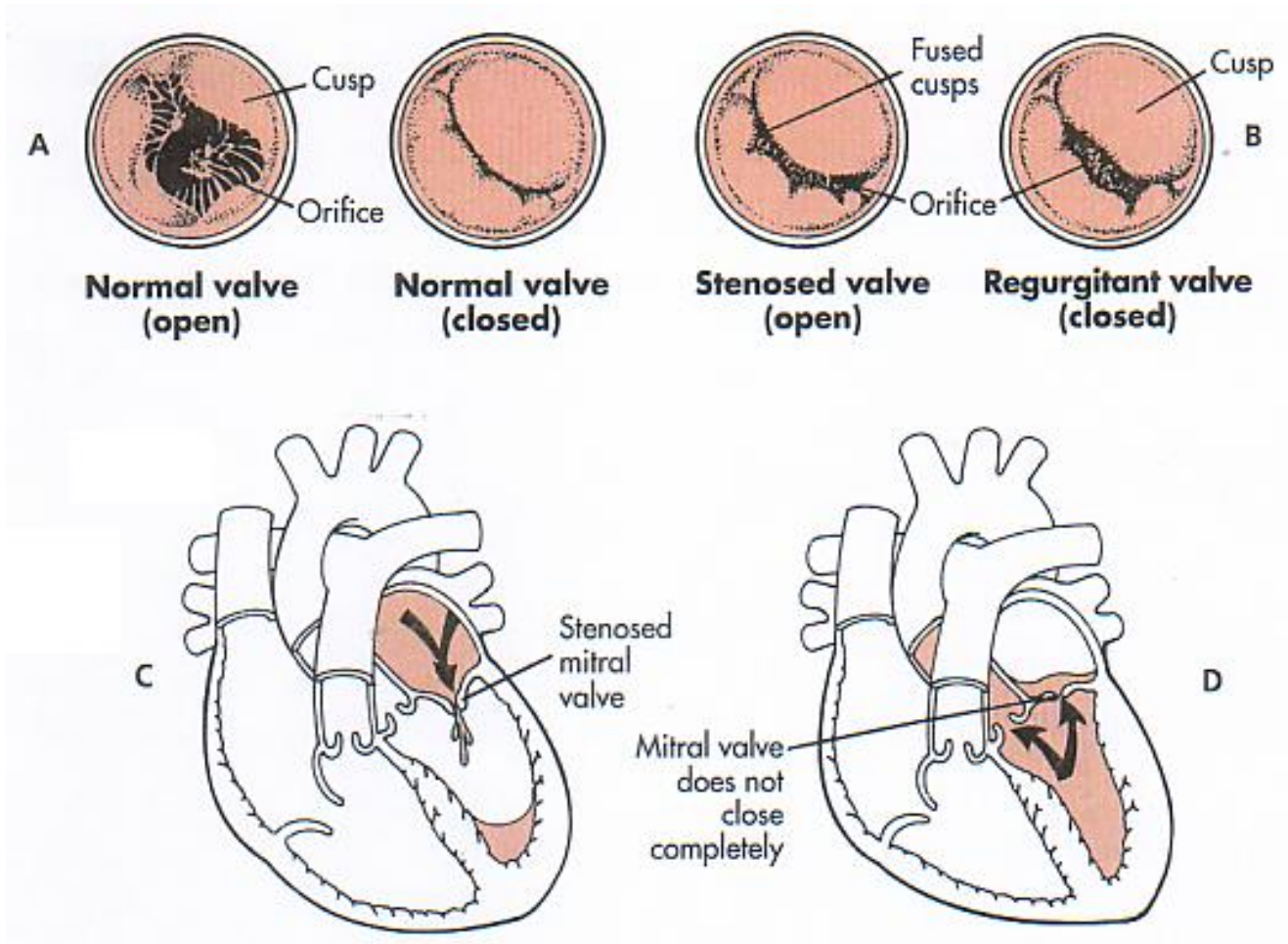
Kleine thrombotische Auflagerungen am Klappenschließungsrand



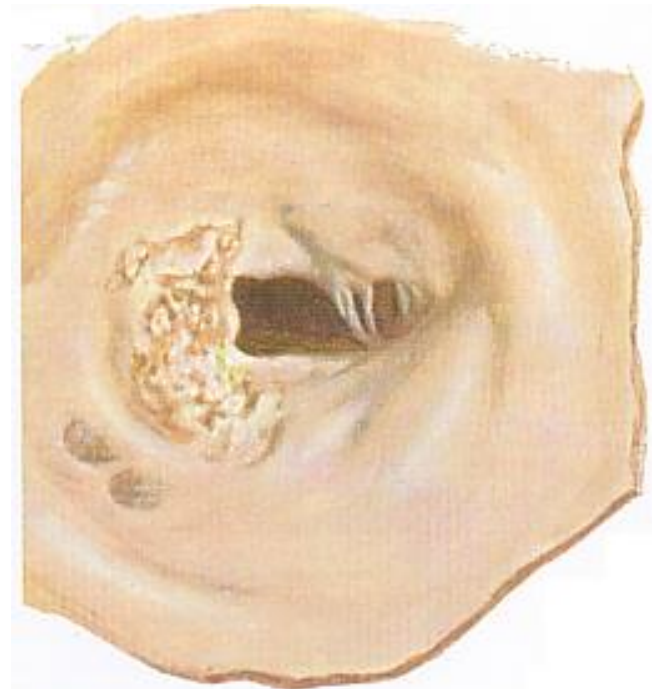
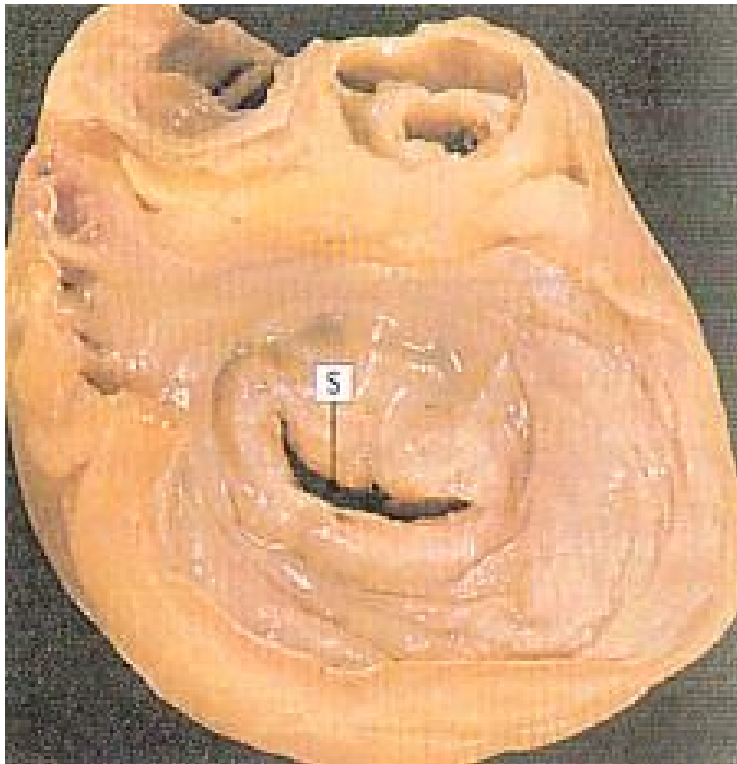
Fibrinplättchenthrombus am Klappenschließungsrand



Degenerative Veränderungen an der Mitralklappe



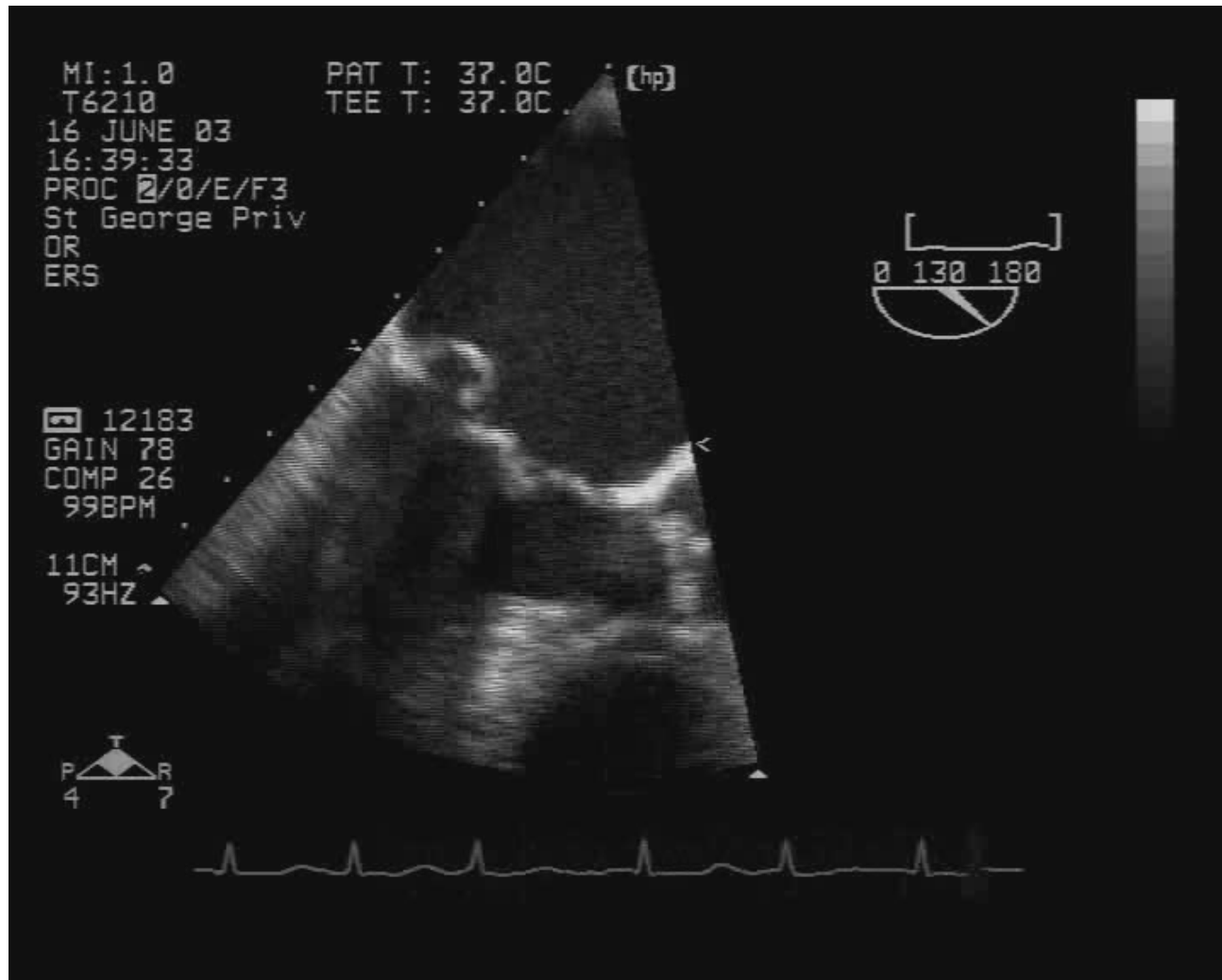
Beeinflussung der Klappenmechanik durch rheumatische Vegetationen



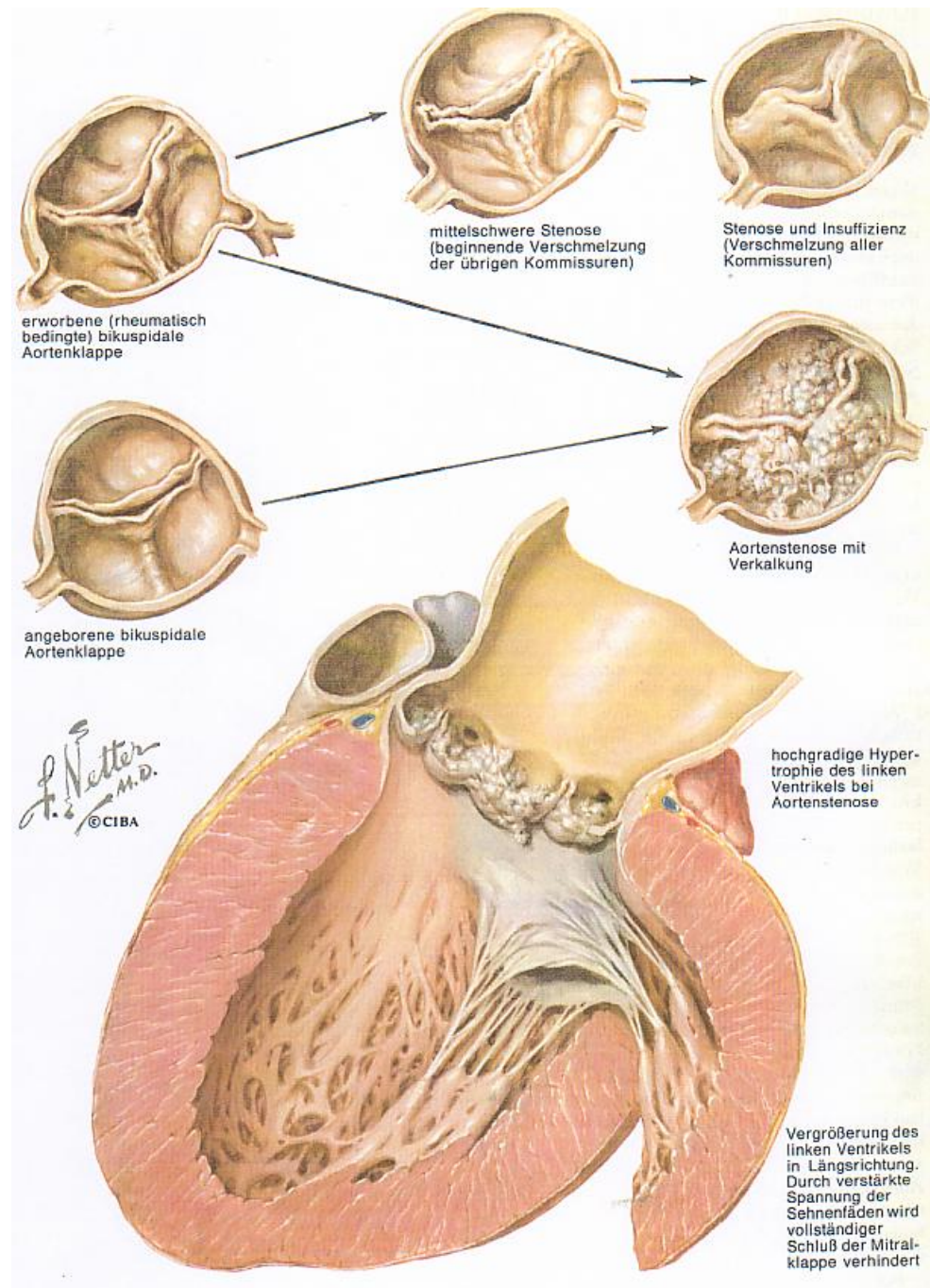
Kalkspange an anterolateraler
Kommissur der Mitralklappe
als Teilursache der
Klappenschlußunfähigkeit

- Mitralklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz

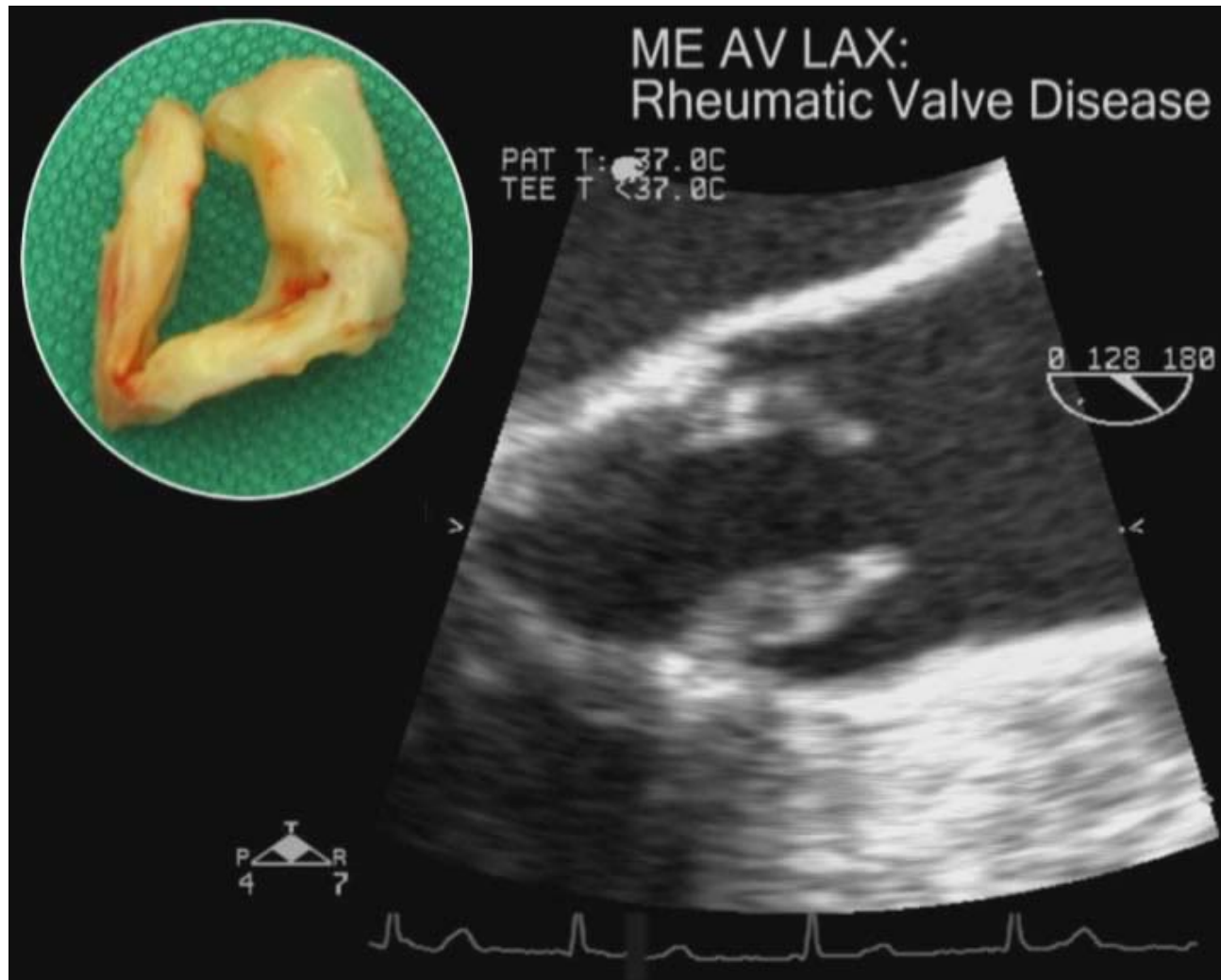
Mitralinsuffizienz in der Echokardiographie



Degeneration der Aortenklappe

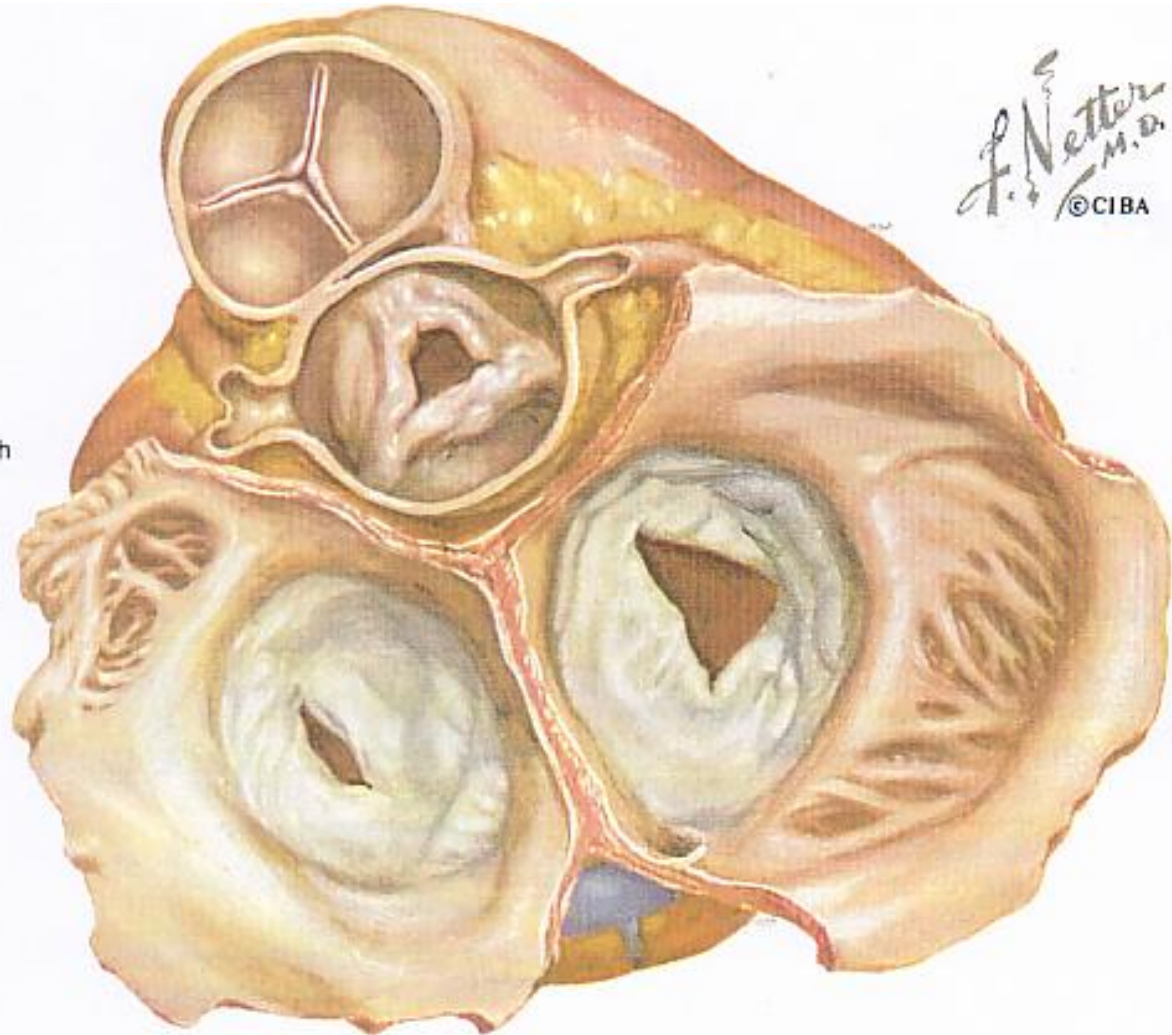


Rheumatische Degeneration der Aortenklappe in der Echokardiographie

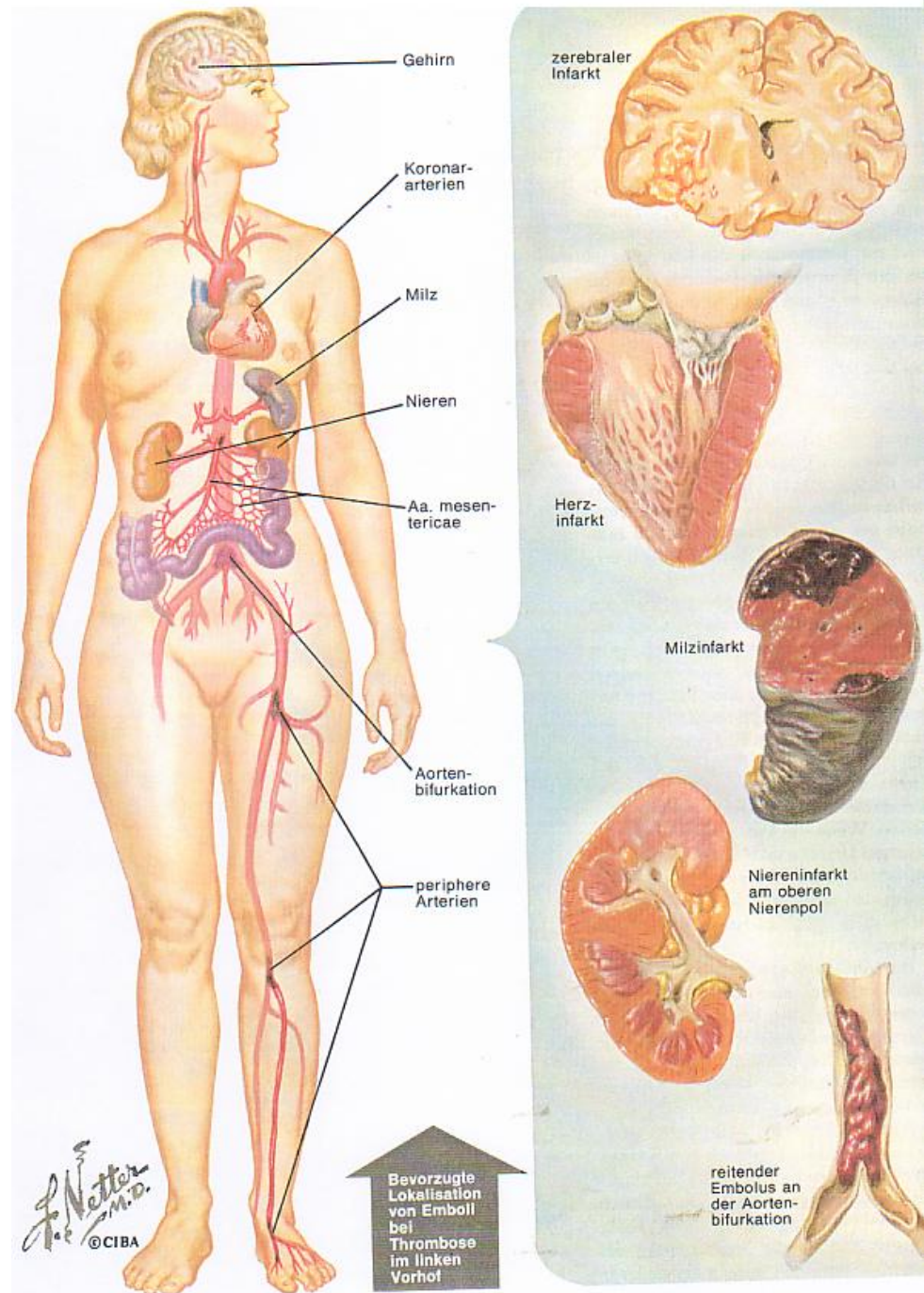


Multivalvulärer Befall

Multivalvulärer Befall
(Ansicht von oben):
Aortenklappe infolge
Verschmelzung aller
3 Kommissuren stenotisch
und insuffizient; Mitralklappe
stenotisch mit
schlitzförmiger Öffnung;
Trikuspidalklappe mit
dreieckiger, fixierter,
stenotischer und schluß-
unfähiger Öffnung;
Pulmonalklappe
unverändert



Thrombo-embolische Komplikationen



3 Krankheitsphasen

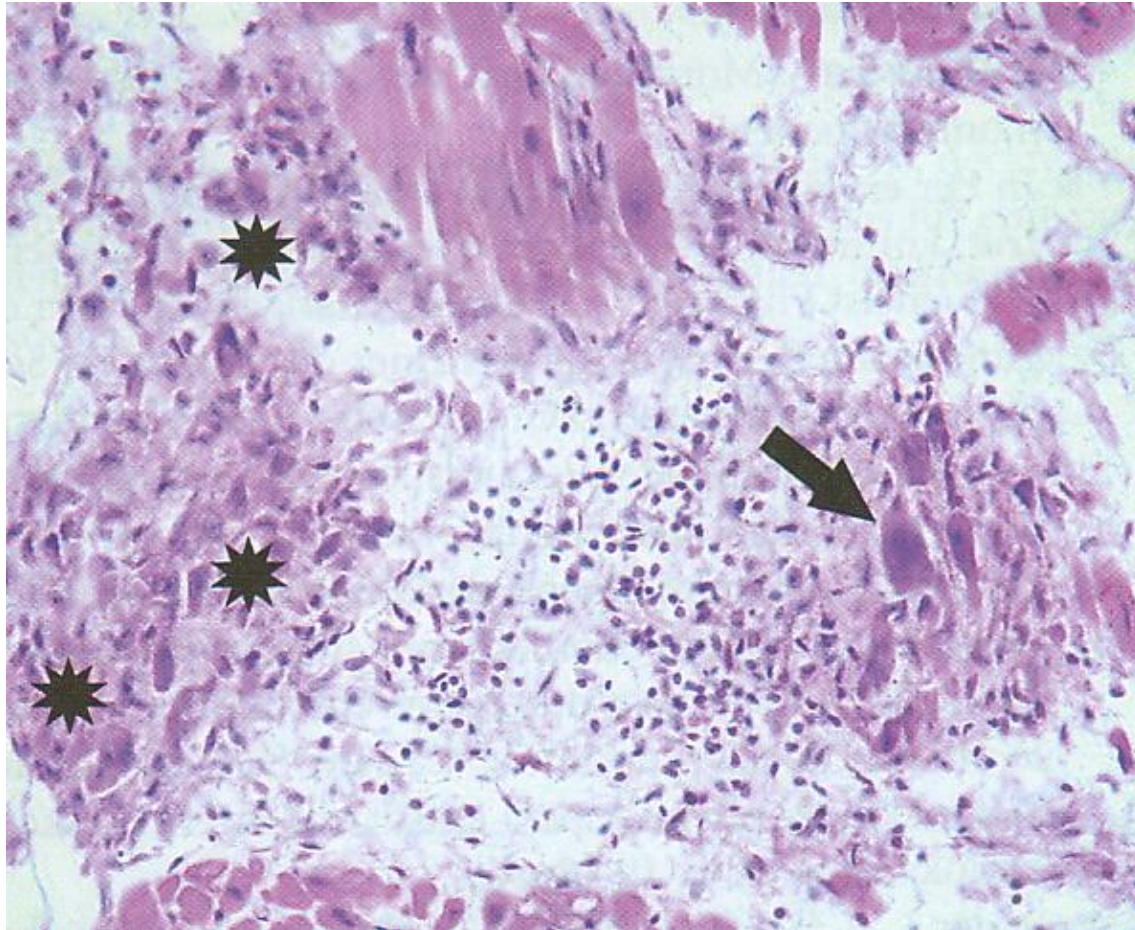
- Proliferative Phase
 - Nach 3 bis 8 Wochen Bildung von Aschoff-Geipel-Körperchen (rheumatisches Granulom) im Interstitium des Myokards
 - Anitschkow Riesenzellen
 - Fibrinoide Nekrose mit T-Lymphozyten (Verhältnis CD4+ zu CD8+ Zellen 4:1) und Plasmazellen

Aschoff, Karl Albert Ludwig, dt. Pathologe in Berlin, (1866-1942)

Geipel, Paul Rudolf, dt. Pathologe, (1869-1956)

Anitschkow, Nikolai Nikolajewitsch, russ. Pathologe, (1885-1964)

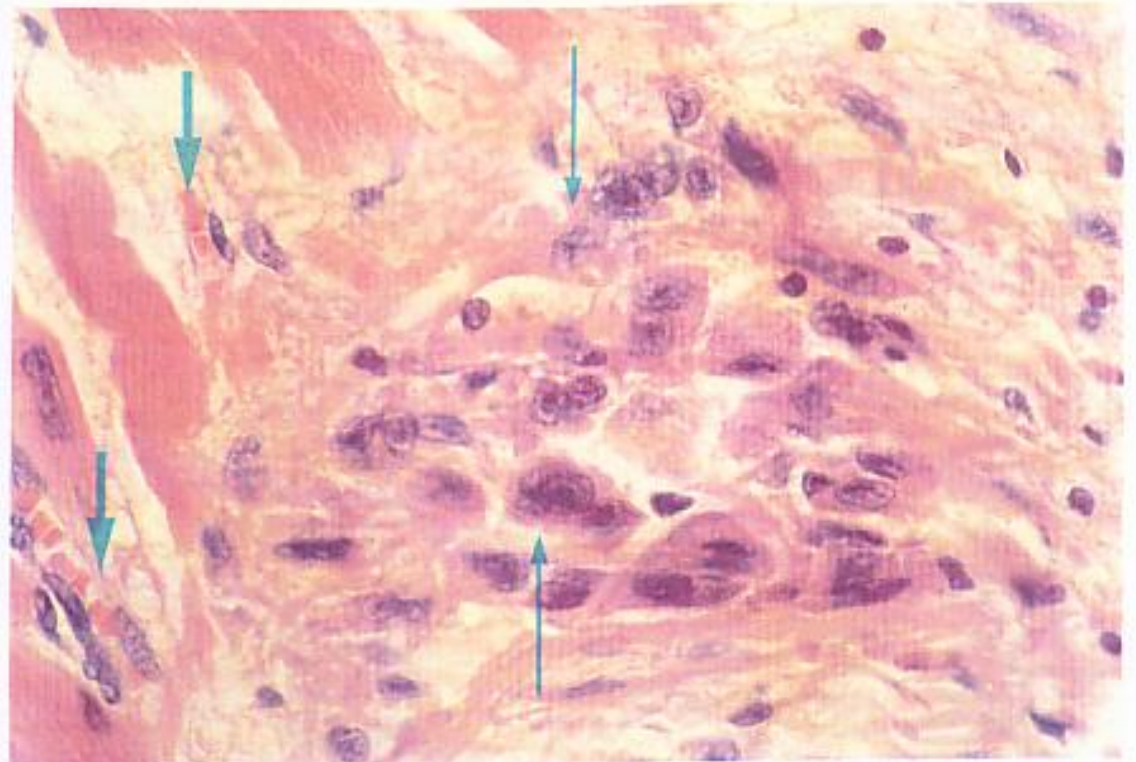
Rheumatisches Granulom im Myokard mit Entzündungszellen



Histologie des rheumatisch veränderten Myocards

Beim akuten Rheumatismus kann eine Pankarditis entstehen. Die pathognomonische Läsion im Myokard ist das Aschoff-Knötchen, typischerweise neben einem kleinen Blutgefäß (randlich zwei Kapillaren →) gelegen. Es besteht aus verschiedenen histiozytären Zellen (→). Einige besitzen einen länglichen Kern mit prominentem Nukleolus („Eulenaugen“- oder Anitschkow-Zellen). Die sog. Aschoff-Zellen haben 1-4 rundliche Kerne, ähnlich denen der Anitschkow-Zellen, und basophiles Zytoplasma. Daneben kommen kleinere histiozytäre Zellen vor. Die großen Zellen des Knötchens könnten myogener oder histiozytärer Natur sein. Im Knötchen liegt häufig nekrotisches kollagenes Bindegewebe. Aschoff-Knötchen heilen durch Fibrose; die Funktion des Myokards bleibt erhalten.

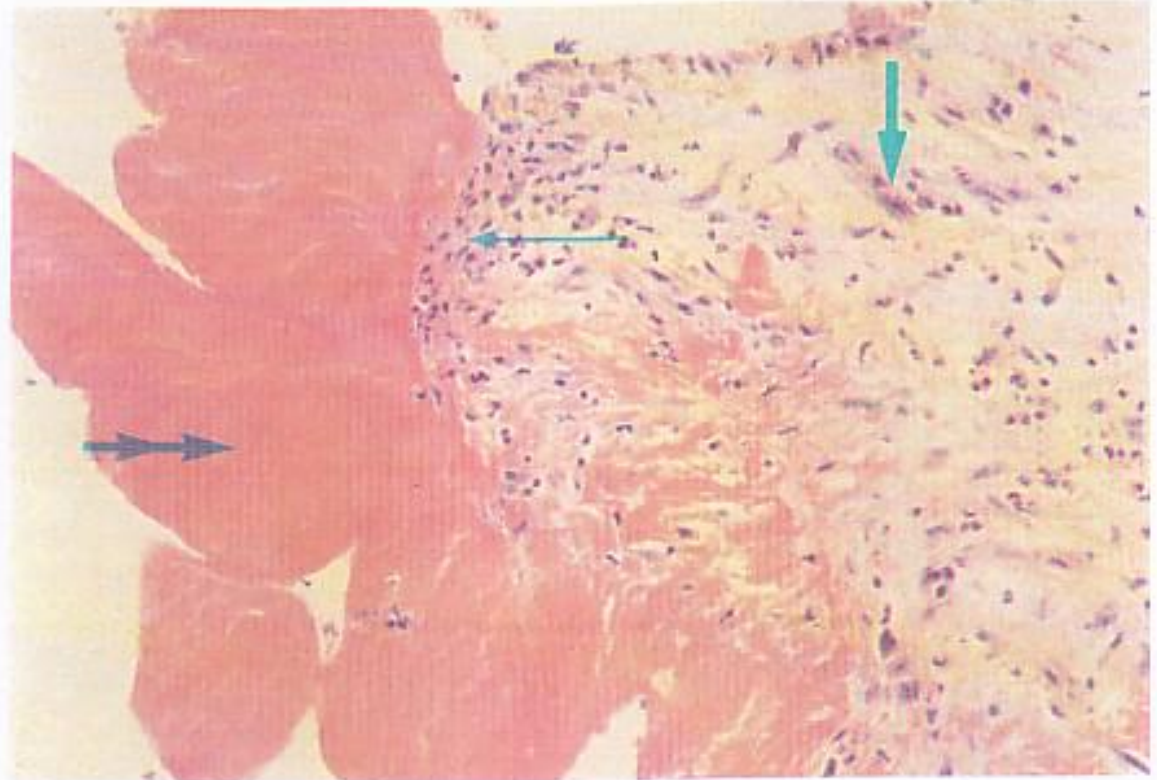
HE x 580



Histologie der rheumatisch veränderten Mitralklappe

Beim rheumatischen Fieber ist das Endokard entzündet; es bilden sich kleine Thromben entlang der Schließungsränder der Herzklappen. Diese „Vegetationen“ bestehen zunächst aus verschmolzenen Thrombozyten und später auch aus Fibrin. Hier sehen wir ein Mitralklappensegel mit einer stark eosinophilen Vegetation (→→). Das Segel ist dicker und enthält mehr Bindegewebe als normalerweise; wir finden neben Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen auch kleine Blutgefäße (→). Die Grenze zwischen Klappensegel und Vegetation ist unscharf. Die Basis der Vegetation (→) ist von Makrophagen und auch Fibroblasten infiltriert. Die Organisation der Vegetation führt zur verformenden Narbe und damit zur Insuffizienz und/oder Stenose der Klappe.

HE x 235

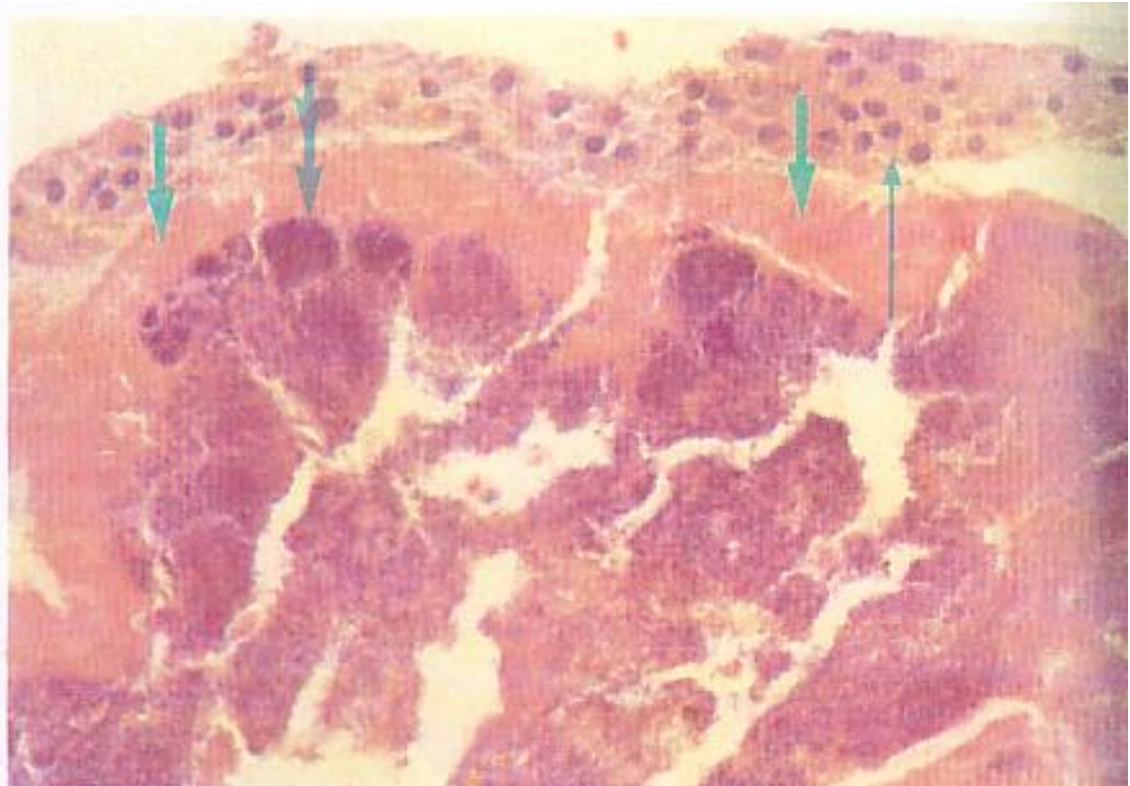


Vergleich bakteriologische Endokarditis

Bakterielle Endokarditis: Aortenklappe

Bei der bakteriellen Endokarditis bilden sich die Vegetationen mit den Mikroorganismen am Endokard, meist an Klappensegeln. Im Gegensatz zu den kleinen, konsistenten und festhaftenden sterilen Vegetationen beim akuten Rheumatismus sind die Vegetationen bei der infektiösen Endokarditis oft groß und brüchig; es kommt zur Ablösung von Bruchstücken und zu Embolien. Die Oberfläche der Vegetation besteht aus Thrombozyten und Fibrin (→) und wird von mononukleären Zellen bedeckt (←). Darunter finden wir eine feingranuläre Masse aus Bakterien (*Streptococcus viridans*, ↔). Die Thrombozyten-Fibrinschicht schützt die Bakterien (z. B. gegen Phagozyten, Antibiotika), so dass sie sich ungehindert vermehren können.

HE x 470

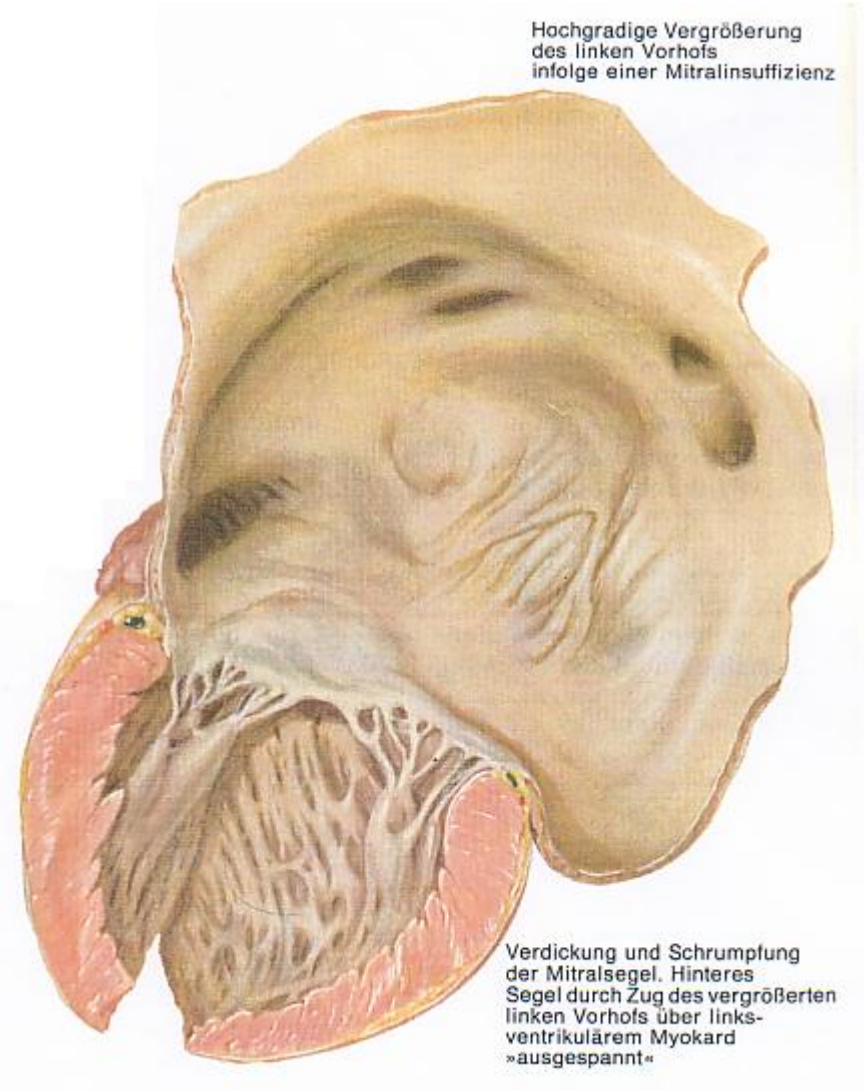


3 Krankheitsphasen

- Defektheilung und rheumatische Narbe
 - Am Ende der entzündlichen Reaktion kommt es zur Bildung von fibroblastenreichen Granulationsgewebe => rheumatische Narbe

Schädigung der Herzklappen

- Narbenbildung
 - 1. Verdickung des Klappenrandes
 - 2. Verkürzung
 - 3. Verwachsungen mit Beteiligung der Sehnenfäden

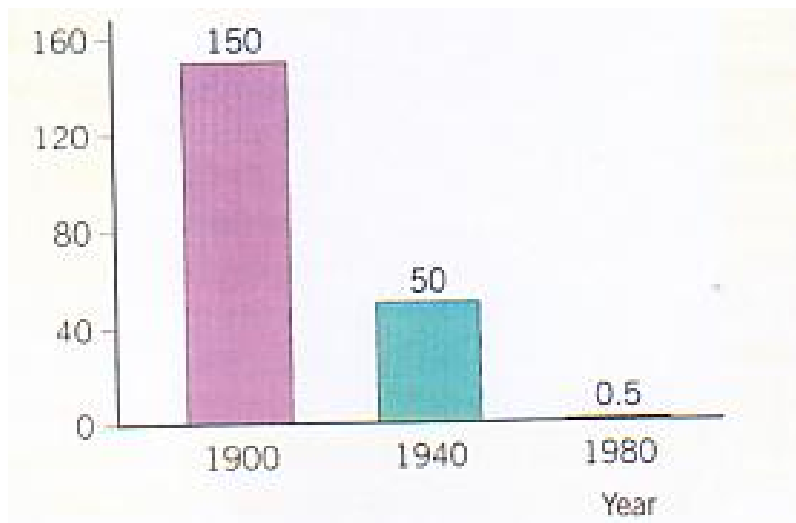


Prognose

- Durch den Einsatz von Antibiotika hat sich die Prognose des rheumatischen Fiebers in den letzten 40 Jahren stark verbessert
 - Rückgang von tödlichen Krankheitsverläufen in der Akutphase von 20 auf 2%
 - Entscheidend für die entgültige Prognose ist, ob ein Klappenfehler entsteht (klinische Symptomatik meist erst nach 20 bis 30 Jahren)

Epidemiologie

- Abnehmende Inzidenz des akuten rheumatischen Fiebers in den USA



Inzidenz/100 000 Einwohner

Chirurgische Therapie

- Klappenersatz mittels mechanischer oder biologischer Klappenprothesen
- Indikation zur OP bei Patienten mit Schweregrad II oder III nach New York Heart Association

Grad I	Auskultatorisch Geräusch hörbar, Patient asymptomatisch
Grad II	Herzgeräusch, leichte Müdigkeit; Herzklopfen, Dyspnoe beim Treppensteigen
Grad III	Gegenüber Grad II fortgeschrittene Symptome, Dyspnoe beim Gehen
Grad IV	Symptome bereits in Ruhe, Herzinsuffizienzzeichen (Gestaute Halsvenen, Ödeme)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit