

Samenvatting Regulatie en Integratie 2

1. Hematopoïese en hemostase

1.1 HC

Mannen Hb < 8, vrouwen < 7.

Symptomen zijn afhankelijk van snelheid ontstaan anemie, leeftijd, cardiopulmonale capaciteit. Moe, kortademig, angineus, hoofdpijn, oorsuizen, sterren zien, duizelig bij opstaan

LO: bleke slijmvliezen: conjunctiva, snelle pols, hoge polsdruk (groot verschil diastolisch en systolisch) hypercirculatie, ejectiongeruis. Lepeltjesnagels, raghaden, dof haar, ijzertekort, tongatrofie (ijzertekort, vit B12-tekort). Gele sclerae, vergrote milt, hemolyse. Hyperreflexie, pathofysiologische reflexie: vit B12. Botafwijkingen: congenitaal, hemolytische anemie

Lab: Hb, ery's, Ht, % reticulocyten, leuko's/trombo's, bloeditstrijk, morfologie

Celgrootte: MCV = Ht/ery's (micro 85-95 fl macro)

Cel Hb: MCV = Hb/Ht (20-24 mmol/L)

Macro; foliumzuur, B12

Micro; ijzertekort

60% van het ijzer zit in ery's.

Bij een laag hepcidine is er een verhoogde ijzeropname

Hemosiderose: een teveel aan ijzer. Prim: hemochromatosis, sec: transfusies

Ferritine is een acuut fase-eiwit

IF in de maag (pariëtale cellen: autoimmuun, antistoffen hiertegen) → complex opname in distale deel ileum.
→ Schilling

Globine: sikkelcel, thalassemie

1.2 HC

PGI2 en NO remmen de bloedplaatjesaggregatie

	Afwijkende primaire hemostase	Stollingsstoornis
Prototype	Trombocytopenie/ -pathie, ziekte von Willebrand	Hemofilie
Bloeding	Onmiddellijk	Uitgesteld
Petechieën	J	N
Hemartros	N	J
Intramusculaire bloeding	Ongebruikelijk	Vaak
Epistaxis	Vaak	Ongebruikelijk
Menorrhagie	Vaak	Ongebruikelijk

WBP; weibel palade bodies

Type I: DDAVP, komt het meeste voor

Hemofilie A, B (VIII, IX)

II, VII, IX, X → lever

1.3.1 ZSO: Gestoorde hemoglobinesynthese

De hematopoëse of bloedcelvorming is een complex en zeer dynamisch proces waar vele factoren bij betrokken zijn. Bepaalde proteïnen die daarbij een meer of minder specifieke functie vervullen zijn de hematopoïetische groeifactoren. Andere factoren zijn metalen en vitaminen. De regulatie van de hematopoëse wordt gemakkelijk verstoord. Deze stoornissen kunnen aangeboren of verworven zijn. Anemie is een veel voorkomend verschijnsel. De symptomatologie en de noodzaak tot behandeling wordt bepaald door de ontstaansoorzaak, de snelheid van ontstaan en bijkomende factoren zoals de algemene conditie van de patiënt (leeftijd, HVZ).

1a. Hematopoëse in diverse levensstadia; prenataal → tot 2,5 mnd yolk sac, daarna lever, milt en beenmerg.

Postnataal → beenmerg; wervels, sternum, rib, femur en tibia. Bij de geboorte merg van bijna elke bot. Op volwassen leeftijd vooral centraal skelet en proximale einden van de lange botten. Bij hogere vraag; gebieden met rood beenmerg doen nog 1x mee. Bij pathologische processen opnieuw inschakeling van de lever en de milt.

1b. Hematopoëse onderzoeken: beenmergpunctie, bloeditstrijk, aantal ery's, aspiratie been van post iliac crest. Bij kinderen ook ant tibiaal bot. Volwassenen ook sternum.

1c. Groeifactoren: glycoproteïnen die de differentiatie en proliferatie reguleren van hematopoïetische progenitorcellen en de functie van rijpe bloedcellen. Ze werken op receptoren op hematopoïetische cellen bij verschillende fases van de ontwikkeling om progenitorcellen in stand te houden en de toename te stimuleren van 1 of meer cellijnen in respons op bloedverlies en infectie.

- Pluripotente stamcellen beïnvloed door: IL3, IL6, IL11, stamcelfactor (SCF)
- colony stimulerende factor (CSF) en IL en erythropoïetine (EPO) reguleren de lineage committed progenitorcellen

- trombopoïetine (TPO), IL6 en IL11 controleren de bloedplaatjesproductie.

Hematopoïese remmen: TNF en TGF-beta

G-CSF; hematopoïetisch herstel versnellen na chemo en beenmergtransplantatie.

TPO; maligne aandoeningen → minder plaatjestransfusies nodig na zware chemo

EPO: anemie behandelen bij chronisch nierfalen.

1d. Genese RBC: RBC-voorlopers gaan door verschillende fases in het beenmerg.

- Pronormoblasten; kleine normoblasten (celdeling) en voorlopers bevatten steeds minder RNA en meer Hb in het cytoplasma. Kern meer condens en soms zelfs verloren van de late normoblast in het beenmerg → reticulocyt

- Reticulocyt; rest ribosomaal RNA en kan nog steeds Hb maken. In beenmerg 1-2 dagen → circulatie → verlies RNA → ery's na 1-2 dagen. Rijpe RBC; biconcave discus zonder kern.

- RBC met kern; normoblasten normaal niet in perifere bloed. Wel indien extramedullaire hematopoïese en beenmergaandoeningen. 10% ery's gaat dood in merg bij normale erythropoïese. Meer bij thalassemie, megaloblastaire anemie

- Erythropoïese; EPO (chr 7). Productie nieren (90%) en lever (10%). Productie gereguleerd door O₂-druk in de weefsels. EPO; groter deel van het beenmerg inzetten voor erythropoïese en CFU-E gestimuleerd om te prolifereren en te differentiëren.

1e. Synthese hemoglobine; Hb belangrijkste functie RBC; O₂ vervoeren naar weefsels en CO₂ terug van de weefsels naar de longen. Hb-molecuul: 2 alfa en 2 beta polypeptide ketens. Hb-synthese in mito's van de ontwikkelende RBC. Belangrijke beperkende stap: omzetting glycine en succiniczuur in delta-aminolavuline-zuur (ALA) door ALA-synthetase. Vit B6 is een co-enzym voor deze reactie, geremd door haem en gestimuleerd door EPO. 2 moleculen delta-ALA → pyrrool ring (porphobilinogeen). Ringen groeperen in 4; protoporphyrinen. IJzer invoegen om haem te vormen. Haem in globineketens → Hb.

Transferrine aan oppervlaktereceptor van de ontwikkelende RBC. IJzer vrijkomen en vervoerd naar mito.

1f. Zuurstof dissociatiecurve; sigmoidale vorm → O₂-druk uitzetten tegen de sat (%).

* bij een lage pH (acidose) een lagere O₂-affiniteit; shift naar R

* bij een hoge pH (alkalose) een hoge O₂-affiniteit; shift naar L

O₂-affiniteit ook verhoogd door 2,3 DPG en lagere T

2a. Oorzaken anemie; bloedverlies, ijzertekort, versterkte menstruaties, zwangerschap, lactatie, hemoglobinopathie, laag vit B12, foliumzuurtekort, myelodysplasie, gestoorde aanmaak, hemolyse, ernstig nierlijden, maligniteiten, chronische ontstekingsprocessen, chronische infectieziekten, endocriene ziekten, alcohol, leveraandoeningen, thalassemie.

2b. Verschijnselen anemie: bleekheid, moe, oorsuizen, sterren zien, gevoelig voor kou, snelle pols, kortademigheid, bleke slijmvliezen, angineus, hoofdpijn, duizelig bij opstaan, lepeltesnagels, raghaden, dof haar, tongatrofie, gele sclerae, hyperreflexie, pathologische reflexen, zwakte, CI, klopping/trekking, tachycardie, hartfalen, dyspnoe d'effort.

2c. Classificatie anemie; op basis van celgrootte en hoeveelheid Hb per cel

- microcytair hypochroom: lage kleurindex, kleine diameter van de ery's

- macrocytair hyperchroom: hoge index en grote diameter

- normochrome normocytair: normale kleurindex, normale diameter

RBC	Klein (micro)	Groot (macro)		Normaal
Indices MCV	Laag MCV (<80fl)	Hoog MCV (>96 fl)		Normaal
Beenmerg		Megaloblast	Normoblast	
Diagnose	IJzerdeficiëntie, thalassemie, anemie chron ziekte, sideroblastaire anemie	Vit B12 of foliumzuur deficiëntie	Alcohol, meer reticulocyten (hemolyse, haemorrhage), leverziekte	Acuut bloedverlies, anemie door chronische ziekte, nierfalen, bindweefselziekte, menginfiltratie/fibrose, endocriene ziekte, haemolytische anemie

2d. IJzermetabolisme;

* Intake (voeding): normaal dagelijks dieet 15-20 mg ijzer. Slechts 10% absorptie.

IJzerdeficiëntie/zwangerschap: absorptie 20-30%. Non-haem ijzer: cereals. Haem ijzer: Hb en myoglobine in rood of orgaanvlees. Haem ijzer wordt beter geabsorbeerd dan niet-haem ijzer

* Absorptie: duodenum/jejunum. Factoren die de ijzerabsorptie beïnvloeden; ferrous ijzer beter dan ferric

ijzer. Maagzuur helpt om ijzer in de ferrous staat te houden en oplosbaar te houden. Formatie met niet-oplosbare complexen zorgt voor een verminderde ijzerabsorptie. IJzerabsorptie verhogen met lage ijzeropslag en verhoogde EPO-activiteit (bloeding, hemolyse, hoogte). Verlagen bij ijzerstapeling, behalve bij erfelijke haemochromatose.

Non-haem ijzer oplossen in lage pH van de maag. Ferric → ferrous.

IJzer in mucosa cel → plasma of opslag als ferritine: cruciale factor: ijzerstatus lichaam. Vanuit opslag naar darmlumen → ijzerbalans

IJzerbalans normaal binnen nauwe grenzen. Absorptie is gerelateerd aan totale ijzeropslag. Bij deficiëntie is er meer absorptie: 3-4 mg dd

* Transport: normaal serumniveau 11-30 micromol/L. Dagritme; 's ochtends hoog. Transport in plasma gebonden aan transferrine. Elk transferrine molecuul bindt 2 atomen ferric ijzer, normale saturatie 1/3. Grootste deel gebonden ijzer afkomstig van macrofagen in reticulo-endotheliaal systeem en niet van de absorptie van de darm. Transferrine gebonden ijzer hecht aan specifieke receptoren van de ery's en reticulocyten in het merg en het ijzer wordt verwijderd. Gemiddelde volwassen man: 20 mg ijzer dd; RBC-afbraak in macro's vh reticulo-endotheliaal systeem → Hb

* Opslag; 2/3 totaal lichaamsijzer in circulatie als Hb (2,5-3g). In reticulo-endotheliale cellen, hepatocyten en skeletspiercellen (500-1500mg), 2/3 opslag ferritine, 1/3 hemosiderine. Kleine hoeveelheid in het plasma. Ferritine is een wateroplosbaar complex. Makkelijker te mobiliseren dan hemosiderine voor Hb-formatie. Hemosiderine niet-oplosbaar ijzer-eiwit complex in macro's in het beenmerg, lever en de milt.

* Utilisatie: elke dag 0,5-1 mg verliezen in de feces, urine en zweet. Menstruatie: 30-40 ml bloedverlies per maand → 0,5-0,7 mg ijzer/dag. Menstruatie > 100mL → ijzerdeficiëntie: meer ijzerabsorptie van de darm kan niet voldoende compenseren. Vraag ijzer verhoogd: groei (0,6mg/dag), zwanger (1-2mg/dag)

2e. Ontstaansoorzaken ijzergebreksanemie: onvoldoende ijzer voor Hb-synthese; bloedverlies, verhoogde vraag, minder absorptie, slechte inname

2f. Pernicieuze anemie; megaloblastaire anemie door het onbreken van IF in het maagsap tgv een auto-immuungastritis. Atrofie van de maagmucosa met consequent falen van IF-productie en vit B12-malabsorptie. Pariëtaal cel antilichamen bij 90%, IF antilichamen bij 50%

2g. Oorzaken anemie door vit B12-deficiëntie resp foliumzuurdeficiëntie

- lage dieet inname (veganisten), verstoorde absorptie (PA, gastrectomie, congenitale deficiëntie van IF, ileusziekte/resectie, bacteriële overgroei, tropische spruw), abnormaal metabolisme

- lage dieet inname (hoge leeftijd, lagere sociale conditie, vasten, alcoholmisbruik, GI-ziekte, kanker), antifoliumzuur geneesmiddelen; anticonvulsiva, MTX, pyrimethamine, trimethoprim. Meer verbruik: zwanger, lactatie, prematuriteit, hematologische ziekten, maligne aandoeningen, ontstekingsziekten, metabole ziekten, hemodialyse/peritoneaal dialyse, malabsorptie → dunne darm ziekten.

1.4.1 ZSO: Hemolyse

Een bijzondere oorzaak van anemie is die welke veroorzaakt wordt door een verhoogde afbraak van ery's, hemolyse. De klinische verschijnselen die wijzen op een hemolytische anemie zijn zeer gevarieerd in ernst samenhangend met de diversiteit aan onderliggende oorzaken. Met een zorgvuldige anamnese, LO en gericht labonderzoek zijn de oorzaken van hemolyse doorgaans goed na te gaan.

1. Waar hemolyse;

- extravasculair → meestal: RBC verwijderd uit de circulatie door macro's in het reticulo-endotheliale systeem; vooral in de milt

- intravasculair → meer vrij plasma Hb gefilterd door renale glomerulus en komt in de urine: kleine hoeveelheden geabsorbeerd door renale tubuli. In renale tubuluscel wordt het Hb afgebroken; neerslaan in cellen als haemosiderine. Urine; Pearls reactie.

Deel van het vrije plasma Hb geoxideerd in methaemoglobine: ferrihaem + globine

Plasma haemopexine bindt aan ferrihaem, indien onvoldoende capaciteit binding aan albumine → methaemalbumine; Schumm's test. In lever Hb verwijderen gebonden aan haptoglobine en haemopexine en deel van het vrije Hb.

Lab hemolyse: verhoogde RBC-afbraak, hoog serum bilirubine (ongeconjugeerd), hoog urinair urobilinogeen (bilirubine-afbraak in de darmen), laag plasma haptoglobine, hoog serum LDH

Verhoogde RBC-productie: reticulocytose, ery hyperplasie van het beenmerg.

Abnormale rode cellen: sferocyten, sikkcel, rode cel fragmenten

Intravasculair; hoog plasma Hb, haemosiderurie, laag of afwezig haptoglobine, methaemalbumine (+ Schumm's)

2. Erfelijke vormen haemolytische anemie

* Rode celmembraan defecten;

-Hereditary spherocytose (HS); meest in Noord-Europa, 1/5000, AD, defect rode celmembraan, verlies

delen celmembraan als ze de milt passeren, oppervlakte, minder volume, cellen spherocytisch, stijver, minder vervormbaar, niet door de milt → dood. Spectrine-deficiëntie, verhoogde Na-permeabiliteit, verhoogd actief transport uit de cel. Geelzucht bij de geboorte of later, soms anemie, splenomegalie, ulcera op de benen

- Hereditary elliptocytosis; AD, 1/2500, RBC ellips → spectrine en andere eiwitafwijkingen. Minder dan HS, minderheid anemie, enkeling splenectomie

- Hereditary stomatocytosis; RBC bleke centrale area, grote hoeveelheid → membraandefect of alcoholmisbruik

* Haemoglobine abnormaliteiten

- normaal volwassen Hb; alfa en beta ketens. Globineketens worden op dezelfde manier gemaakt als eiwit

- abnormaal Hb; globineketenproductie (thalassemie), structuur globineketens (sikkelcel), gecombineerde defecten van globineketenproductie en structuur (sikkelcel beta-thalassemie). Genetische defecten van Hb zijn de meest voorkomende van alle genetische verstoringen.

* Thalassemie

Normaal een balans tussen alfa en beta ketens (1:1). Hier is de synthese van globinegenen verstoord → weg balans → ineffektieve erythropoïese. Precipitatie van globineketens in rijpe RBC → hemolyse

- beta-thalassemie; onvoldoende/abnormale betaketens, veel alfa ketens. Puntmutatie, minor, intermedia, major

- alfa-thalassemie; gendeletie, soms mutatie

* Sikkelsyndromen

Enkele base mutatie van A → T, beide genen → sikkelcelanemie. Vooral in Afrika.

Gedeoxygeneerd sikkelcel Hb is onoplosbaar en polymeriseerd. Minder flexibiliteit, stug, initieel reversibel, niet als de membraan niet meer flexibel is. Lagere survival RBC, vastlopen in microcirculatie (obstructie/infarct). Infectie, uitdroging, kou, acidose, hypoxie.

Anemie, milde geelzucht, verschillende lengten vingers, vaso-occlusieve problemen.

* Metabole stoornissen van de RBC

Rijpe cel: geen kern, mito's en ribo's. Glucosemetabolisme 90% glycolyse. Pyruvaat kinasedeficiëntie.

Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie.

3. Specifieke symptomen en klachten van hemolytische anemie: geelzucht, anemie, splenomegalie, ulcera benen, galstenen

Minor: anemie mild of niet. Intermediate: anemie mild. Major: failure tot thrive, bacteriële infecties, anemie, hepatosplenomegalie, botexpansie, schedel-X → hair on end alfa-thalassemie; 4 genen afwezig: vroeg overlijden: bleek, oedeem, hepatosplenomegalie (hydrops fetalis)

Sikkelcel: botpijn, pleuritispijn, hemiparese, fits, nierproblemen, pijnlijke miltinfarcten, priaprisme, pijn lever, vatbaar voor infecties, chronische beenulcera, galstenen, aseptische botnecrose, blindheid, chronisch nierfalen.

4. Verworven vormen hemolytische anemie

- immuun;

* auto-immuun; warm, koud

* allo-immuun; hemolytische transfusiëreactie, hemolytische ziekte pasgeborenen, na allogene beenmerg- of orgaantransplantatie

* geneesmiddel-geïnduceerd

- niet-immuun

* Verworven membraandefecten; paroxysmale nocturhale haemoglobinurie (PNH)

* mechanisch; microangiopathische hemolytische anemie, kleprothesen, march hemoglobinurie

* secundair aan systemische ziekte, nier- en leverfalen

5. Coombs test; detectie auto-antilichamen oppervlak RBC. Antiglobulinetest.

Normale RBC + serum/plasma van de patiënt → incubatie in vitro

Anti-human globuline toevoegen → agglutinatie → +

6. + en – therapie hemolytische anemie:

* erfelijk

Splenectomie (RBC membraandefecten)

Beta-thalassemie; langdurig foliumzuursuppletie, bloedtransfusies 4-6 weken, splenectomie (profylaxe tegen infectie). IJzerchelatie: desferrioxamine + ascorbinezuur 200mg dd, beenmergtransplantatie

Alfa: transfusie

Sikkelcel: steady-state → geen. Uitlokkende factoren vermijden of snel behandelen. Acuu: iv vloeistoffen, O₂, ab, analgetica. Profylaxe pneumococceninfectie en H influenzae. Foliumzuur → zwangeren, ernstige

hemolyse. Pijnstillers, transfusie, beademing, splenectomie, hydroxylcarbamide

* verworven

Warme auto-immuun: corticosteroïden, splenectomie, azathioprine, cyclofosfamide

Koud; onderliggende oorzaak behandelen, kou vermijden

Hemolytische ziekte pasgeborenen (HDN); fototherapie (mild), transfusie

PNH: geen specifieke behandeling, bloedtransfusie, langdurig antistolling, immunosuppressiva

7. Splenectomie bij behandeling hemolytische anemie: grootste deel van de hemolyse vindt plaats in de milt
→ milt wegnemen. Wel meer infecties.

RC

Lepeltjesnagels: ijzerebrek

APR afwezig, KPR verhoogd → gecombineerde strengziekte → vit B12

1.5.1 ZSO: Bloedstolling en hemostase

Hemostase is een complex systeem dat zorgt voor het voorkomen van excessief bloedverlies door de vorming van een bloedplaatjesprop verstevigd door een fibrinenetwerk. Door de vorming van een stolsel wordt enerzijds bloedverlies verhinderd en tevens gunstige omstandigheden geschapen voor verdere wondgenezing in de zin van aantrekking van verschillende celsoorten zoals leuko's, macro's, myofibroblasten en fibroblasten en voor proliferatie van de endotheelcellen. Hemostase is afhankelijk van interactie tussen de vaatwand, bloedplaatjes en stollingseiwitten. Door aangeboren of verworven afwijkingen in dit systeem kunnen symptomen van een verhoogde bloedingsneiging of tromboseneiging ontstaan.

a. Verschil primaire en secundaire hemostase;

Prim: vorming van het plaatjesstolsel → collageen, vWF, bloedplaatjes. Plaatjeshechting op plek van de beschadigde vat. Hechten, activeren, stoffen uitscheiden, andere plaatjes aantrekken en aan elkaar zitten.
Secundair: fibrinevorming → tissue factor, stollingsfactoren (stollingsremming). Versteviging via tissue factor / factor VII-stollingsactivatie. Initiatie; IX, X. Amplificatie: XI, V. Propagatie: IX, IIa trombine
Fibrinolyse: afbraak fibrinestolsel door plasmine → fibrine, t-PA, plasminogeen (litteken)

b. Functies vaatwand stelpen bleeding en preventie trombose:

normaal endotheel heeft een antitrombotisch oppervlak, normaal geen plaatjesadhesies en trombusvorming, deels door de negatieve lading, maar ook → trombomoduline en heparansulfaat expressie (TM, HS), synthese van prostacycline (PGI₂) en stikstofdioxide (NO) → vasodilatatie, plaatjesaggregatieremming.

Productie plasminogeen activator (t-PA)

Schade aan vaten veroorzaakt reflex vasoconstrictie (serotonine, tromboxaan A₂, ADP → uit granulae trombo's), endotheliale schade leidt tot verlies van antitrombotische eigenschappen, plaatjesactivatie en stolling en remming van fibrinolyse.

Bloed en collageen → plaatjesactivatie.

Plaatjes binden aan collageen via vWF.

c. Stoffen geproduceerd door endotheelcellen; vasodilatatie en bloedplaatjesremming: NO en PGI₂

d. Vasoconstrictie en bloedplaatjesactivatie: Tromboxaan A₂ (TXA₂) en ADP. Serotonine geeft alleen vasoconstrictie.

f. Bloedplaatjesadhesie = het door bindweefselvorming aan elkaar groeien van 2 tegen elkaar aan liggende weefseloppervlakken, soms met strengvorming: verkleving. Bloedplaatje + beschadigd bloedvat
Aggregatie = samenvoeging, samenklontering; groep van bloedplaatjes vormen

g. Factor die een rol speelt bij adhesie van bloedplaatjes aan het subendotheel: vWF. Aandoeningen met gestoorde interactie:

VWD (tekort vWF I), Syndroom van Bernard-Sourier

II vWF: functioneel afwijkend. III geen vWF

Remmen van de stolling: antitrombine, TF-remmer, proteïne C/S

h. Factor die de activatie van de stollingseiwitten op gang brengt; TF (VII → VIIa). TF = glycoproteïne die tot expressie komt op het oppervlak van cellen die zichtbaar worden na schade. Complex VIIa + TF activeert X en IX.

i. Fibrinestolsel opruimen:

Plasminogeen ---- (t-PA+, PAI I/II-) → plasmine
Fibrinogeen --- (trombine) --→fibrine (fibrinogeen) -----(plasmine+) ---→ fibrine (fibrinogeen), degradatie producten (FDPs), in bloed te meten.

j. Bloeding: lokaal probleem; klachten op 1 plek, bloeding op 1 plek, geen spontane bloedingen, niet overmatig bloeden na trauma.

Operatie, trauma

1.5.2 ZSO: Bloedverlies door verhoogde bleedingsneiging

Bloedverlies kan tot stand komen door een laesie (wond, ulcus, tumor), maar ook door een verhoogde bleedingsneiging. Vaatafwijkingen en trombocytenaandoeningen spelen een cruciale rol bij purpura en weefselbloedingen

a. Overzicht vormen niet-trombocytopenische purpura: abnormale functie ter trombocyten of vaatwandafwijkingen of beide; purpura fulminant (Waterhouse-Friderichsen) en de purpura van Schönlein-Henoch; uitsluitend vasculaire type. Purpura bij scorbuut, de purpura senilis (degeneratie vaatwanden), purpura cachectica bij uitputtende ziekten en purpura mechanica/traumatica → gesprongen adertje in conjunctiva bij heftig hoesten, purpura annularis teleangiectodes (erytheem + bloeding benen), purpura pulicosa door vlooienbeten, purpura rheumatica (SH), purpura variolosa bloedige zwarte pokken). Purpura door infecties: schade vasculair endotheel.

Congenitaal; hereditaire hemorragische teleangiectasie (Rendu-Osler Weber)

Verworven; infecties, vaculitis, geneesmiddelen (corticosteroïden), vit-C deficiëntie, leeftijd.

Verskil easy bruising en extern geweld: vorm en lokatie hematoom. Bij stoten grillige blauwe plek.

Mishandeling: vingerafdrukken bovenarm. Matcht het LO met het verhaal van de patiënt?

Easy bruising; goedaardige stoornis bij gezonde vrouwen. Blauwe plekken op armen, benen en romp bij lichte traumata. Huidvezelfragiliteit. Kan verdenking op ernstige bleedingsstoornis geven.

b. Indeling oorzaken trombocytopenie: infectie, geneesmiddelen

Verhoogde sequestratie: ophoping in de milt

verminderde aanmaak; leukemie, maligniteit, defect voorlopercellen

Verhoogde afbraak; auto-immunreactie

Meer verlies; transfusies

c. Symptomen en lab idiopathische trombocytopenische purpura (ITP);

Na virusinfectie of vaccinatie, plaatjes autoantilichamen, verworven immunologisch.

Bij kinderen: acuut, na infectie

Volwassenen: chronisch, vooral vrouwen.

Snel blauwe plekken, vaak bloedneuzen, ecchymosen, petechiën, mucocutane bloedingen (oraal/GI/hevigere menstruaties), purpura.

Minder trombo's, 60-70% autoantilichamen plaatjes, rest van de cellen normaal. Antistoffen aan trombo's; macro's in milt afgebroken. Normaal of verhoogd aantal megakaryocyten beenmerg. Beenmergonderzoek > 60 jaar. Perifere bloedstrijk: nauwelijks trombo's tussen de ery's, grote trombo's met normale morfologie.

Pseudotrombopenie door aggregatie van trombo's rond neutro's -> klont → niet tellen (ander soort cel) → EDTA/citraat (controle).

Bij ITP vaak opvallend geringe bleedingsneiging ondanks lage trombocytenaantallen; aanmaak trombo's verhoogd, vooral jong (Actiever), minder bleedingsneiging.

d. Vormen plaatjesfunctiestoornissen (trombocytopathie):

HIV, Hep C, SLE, serum elektroforese Ig-levels, Coombs met anemie.

Congenitaal: Bernard-Sourier (geen trombomembraan glycoproteïne 1b, de bindingsplaats voor vWF → falen plaatjesadhesie.

Glanzmann's trombosthenie → geen plaatjes membraan glycoproteïne IIb en IIIa complex; geen fibrinogeenbinding en falen van plaatjesaggregatie. Storage pool ziekte; geen opslag van dense bodies → slechte plaatjesfunctie.

Verworven: myeloproliferatief, medicatie (aspirine), uremie en leverziekte, paraproteïnemie

CASUS: Vrouw 26, kleine puntbloedinkjes benen, week ervoor griepig, bloedplaatjes laag ($12 \times 10^9/L$)

e. Vragen/LO/aanvullend lab: andere bloedingen, menstruaties, medicatie, vorm/lokatie purpura, blauwe plekken, milt vergroot.

Hematologische maligniteit, TTP; vWF hoog moleculair gewicht, stapeling, neurologische verschijnselen

vWF niet knippen; lange strengen, trombo's plakken vast.

Behandeling: plasmaferese, corticosteroiden → antilichaamproductie remmen. Potentieel lethaal. Kan congenitaal, kan verworven.

Lab: bloedbeeld, TTP: eryfragmenten (microscop), hemolytische anemie, LDH hoog, bilirubine hoog.

f. Therapie ITP: iv IgG (trombo's kunnen niet afgebroken worden, receptor bezetten). Prednison 1mg/kg, glucocorticoïden, immunosuppressie (Retuximab), splenectomie.

Acuut (kinderen); meestal spontane remissie. Steroïden of hoge dosis iv Ig alleen als plaatjes < 20x10/L en er bloeding is.

Chronisch (volwassenen); spontane remissie zeldzaam. Verminderde productie plaatjes autoantilichamen en verwijdering antilichaam gecoate plaatjes.

Prednisolon 40-60mg dd, 20% complete respons → geen verdere behandeling

60% partiële respons waarvan ½ lichte bloeding (30-100x10/L). Eventueel lage dosis steroïden: prednisolon 5-15 mg dd of verder geen behandeling.

Andere ½ misschien relaps; splenectomie net als de 20% die niet reageert op de behandeling.

90% respons op splenectomie, 30% eventueel relaps. Immunosuppressiva: azathioprine, cyclophosphamide. Splenectomie niet bij jonge kinderen → meer pneumococceninfecties

iv hoge dosis Ig; snelle toename aantal plaatjes door blokkade van de Fc-receptoren op macrofagen in de milt, anti-D, transfusie plaatjes; levensgevaarlijke bloeding.

1.6.1 ZSO: Stollingsstesten bij bloedingsneiging

De verdenking van een bloedingsneiging ontstaat op grond van bloedingscomplicaties. Het is dus een klinische diagnose.

Blauwe plekken, bloedneuzen en overmatige menstruatie hebben vaak een lokale oorzaak. Recidiverende bloedingen in gewrichten, GI-bloedingen, postoperatieve bloedingen en een noodzaak van een bloedtransfusie na een betrekkelijk kleinen ingreep zijn meer specifieke indicaties voor een stollingsstoornis. De meeste oorzaken van bloedingen zijn terug te voeren op verworven afwijkingen. Het doel van lab is de onderliggende oorzaak van een bloedingsneiging op te sporen

1. Meest voorkomende aangeboren stollingsafwijkingen:

* Haemofilie A; laag VIII:C, vWF=, 1/5000 mannen

- <1% frequent spontane bloedingen, haemarthros, gewrichtsvorming, spierbloeding

- 1-5% ernstig bloeden na trauma, soms spontane episoden

- >5% bloeden na trauma of operatie

* Haemofilie B; deficiëntie factor IX, 1/30.000 mannen. Behandelen met factor IX-concentraties

* VWD; stoornis in plaatjesfunctie en factor VIII:C-deficiëntie, deficiëntie of abnormaal vWF (plaatjesadhesie, stabiliserende factor).

1) milde verlaging vWF; AD

2) afname deel hoogmoleculair gewicht multimeren; AD

3) AR, hele lage vWF

1,2 milde klinische verschijnselen. Bloeding na licht trauma of operatie, neusbloeding, menorrhagie

3 Ernstige bloeding, zelden gewrichts- en spierbloeding

	Haemofilie A	Haemofilie B	Vit K-def
Bloedingstijd	=	Hoog	=
PT	=	=	Hoog
APTT	Hoog	Hoog	Hoog
VIII:C	Laag	Laag	=
vWF	=	Laag	=

Waarom bloedingen: normale hele factor VIII/vWF-complex. Haemofilie alleen vWF. VWD allen VIII:C; snelle destructie van C-molecuul in afwezigheid van vWF dat normaal C beschermd. Het type bloeding is bij A en B hetzelfde. Allebei X-gebonden overerven.

Vrouw haemofilie; vader+, moeder draagster. X-inactivatie.

Aangeboren; geen antistoffen, behandelen met factor VIII (niet bij verworven)

CASUS

Vrouw 28, vaginaal bevallen 1^e kind, direct na bevalling geen overmatig bloedverlies, enkele dagen post-partum na-curettagage ivm vaginaal bloedverlies → 3E erytransfusie. 2 maanden na bevalling spontaan blauwe plekken extremiteiten, sinds 1 dag pijnlijke zwelling L elleboog, geen neus-/tandvleesbloedingen

(wijst op vaatwand of bloedplaatjesdefect).

d. Type stollingsstoornis: stollingsprobleem: uitgestelde bloeding, geen petechiën, wel haemarthros, vaak intramusculaire bloeding, epistaxis en menorrhagie ongebruikelijk

e. Vragen onderscheid aangeboren/verworven: eerder tekenen overmatig bloeden, altijd blauwe plekken, als kind vaak bloedneuzen, familiale stollingsziekten, tonsillectomie/kies trekken → nabloeding.

f. Typen verworven stollingsafwijkingen:

- Vit K-def; gamma-carboxylatie van glutaminezuur; II, VII, IX, X op proteïne C en S. Hoog PT en APTT.

Zonder vit K geldt calciumbinding en complexvorming met PF-3 om normaal functie uit te voeren; inadequate opslag, malabsorptie vit K, orale coagulantia. Blauwe plekken, haematurie, GI/cerebrale bloeding. Behandeling: vit K1 10 mg iv.

- Leverziekte; vit K-def (intra/extra hepatische cholestase), minder synthese stollingsfactoren (hepatocellulaire schade), trombocytopenie (hypersplenie door splenomegalie → portale hypertensie of foliumzuurdeficiëntie), functionele abnormaliteiten (plaatjes en fibrinogeen; leverfalen), gedissemineerde intravasculaire stolling DIC (acuut leverfalen)

- DIC: coagulatie en plaatjesaggregatie → verspreide intravasculaire coagulatie → plaatjesconsumptie (trombocytopenie, bloeding), fibrinogeneratie (minder stollingsfactoren, bloeding. Activatie fibrinolyse, FDPs), trombotische gebeurtenissen (maligniteit, septicaemie, hemolytische transfusiereacties, obstetrische oorzaken, trauma, brandwond, operatie, malariaïnfectie, leverziekte, slangenbeet.

Kliniek: acuut ziek en in shock. Van geen bloeding tot hemostatisch falen met verspreide bloedingen.

Bloeding: mond, neus, venapunctie, ecchymosen. Meest aangedaan; huid, hersenen, nieren.

Hoog PT, APTT, TT en laag fibrinogeenlevel. Hoog FDPs (D-dimeer); hoge fibrinolytische activiteit. Ernstige trombocytopenie. Bloedfilm: gefragmenteerde RBC

- Excessieve fibrinolyse: respons op intravasculaire depositie van fibrine. Operatie (borst, prostaat, pancreas, uterus) → vrijkomen t-PA.

Kliniek zie DIC: verspreide bloeding

Hoog PT, APTT, TT, laag fibrinogeen, veel FDPs

Geen gefragmenteerde RBC en trombocytopenie; geen gedissemineerde stolling

- Massieve transfusie; minder plaatjes, laag factor V en VIII, genoeg van andere stollingsfactoren. Intervals checken: plaatjes, PT, APTT

- Stollingsremming: hoge factor VIII:C autoantilichamen → ernstige bloeding. Plasmaferese, hoge dosis iv Ig of immunosuppressiva. Lupus antistolling; autoantilichamen tegen fosfolipiden. Hoog APTT, remming niet stollingsfactor activiteit. Geen bloeding, behalve bij trombocytopenie (trombose, herhaalde miskramen)

g. Lab als screening van het stollingsprobleem: bloedbeeld, bloedingstijd, PT, APTT, VIII:C, vWF, TT, FDPs CASUS Hb 7,1, Ht 0,35, leuko's 10,4x10/L, bloedingstijd 3 minuten, trombo's 426x10/L, PT 13 s, APTT 75 s

h. PT = protrombintijd; de tijd (12-16 s) die nodig is om het onderzochte bloedplasma te doen stollen na toevoeging van een tromboplastine-oplossing (TF) en calciumchloride, is omgekeerd evenredig aan de in het plasma aanwezige hoeveelheid protrombine; proef ter bepaling van het stollingsvermogen van het bloed → extrinsiek; indien hoog: abnormale factor I, II, V, VII, X, leverziekte, warfarine. Negatieve lading; fosfolipiden

APTT = activated partial thromboplastine tijd (norm 23-31 s). Voor de activering gebruikt men een suspensie van kaoline of elaginezuur, waardoor de stollingstijd sterk wordt verkort

→ intrinsiek; indien hoog: deficiëntie of remming van XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I (niet VII).

Calcium en fosfolipiden; concentratie op een oppervlak

i. APTT geschikt als screening:

	<i>Plaatjes #</i>	<i>Bloedingstijd</i>	<i>APTT</i>	<i>PT</i>	<i>TCT</i>	<i>Fibrinogeen</i>
<i>Trombocytopenie</i>	X					
<i>Plaatjes dysfunctie</i>		X				
<i>Haemofilie</i>			X			
<i>Factor VII-def</i>				X		
<i>Dysfibrinogenemie</i>					X	
<i>Hypofibrinogenemie</i>						X

j. Artefacten verlengde APTT: heparinecontaminatie, polyasthemische patiënt, wanneer plasma/citraat ratio niet gecorrigeerd is. Deels gevulde bloedbuisjes, verlengde opslag/verwarming voor processing, geklonterde sample, labtestartefact. Lupus anticoagulant (LA), FDPs, specifieke factorremmers.

k. Uitvoeren bloedingstijd = de tijdsduur gedurende welke de bloeding uit een prik-wondje niet tot staan komt; normaal 3-5 minuten. Meet plaatjes plugformatie in vivo; sphygmomanometer cuff om de arm met 40mmHg. Twee 1mm diepe, 1 cm lange incisies in de onderarm. Tijd noteren stop bloeding. Indien verhoogd: plaatjesfunctiedefect. Progressieve toename plaatjes # < 80x10/L. Bloedingstijd niet bij lage plaatjesaantallen.

Screening bloedplaatjesmethode: PFA plaatjes functie analyse: PFA-100; meten van de sluitingstijd

I. Aanvullende testen oorzaak verlengde APTT: deficiëntie of remming correctietesten. Correctie stollingsfactor-def; toevoeging normaal plasma aan het patiënt plasma. Geen correctie van een abnormaal resultaat na toevoeging van normaal plasma is suggestief voor de aanwezigheid van een stollingsremmer. CASUS Factor VIII activiteit 2% (matig ernstige hemofilie >1%), IX 110%, II 100%

m. Vermoeden aandoening: Hemofilie A, VIII:C heel laag

n. Aanvullende testen: vWF =, Verhoogd APTT, PT =, bloedingstijd =

o. Overeenkomst en verschil beleid aangeboren en verworven hemofilie A; familie bij behandeling betrekken bij aangeboren.

Verworven: factor VIII replacement therapie, Novo7 (geactiveerd recombinant factor VIIa). Antistofvorming; corticosteroiden, immunosuppressiva (cyclofosfamide), plasmawisseling, Rituxamab.

2. Het endocriene systeem

2.2.1 HC en patiëntdemonstratie

Hoog ACTH: ziek, misselijk, afgevallen, bruine kleur → Addison

Behandeling: cortisol, prednison, dexamethason.

Adrenocorticale insufficiëntie: prim → hoog ACTH en pigmentatie. Sec → laag ACTH, weinig pigmentatie

Vertiligo; antistoffen tegen pigment

Corticosteron voorloper van aldosteron.

Cortisol is 's ochtends hoog, rest van de dag lager, ook ACTH

Cushing; veel glucocorticoïden: remming van de immuunrespons. Bijnier veel cortisol, hypofyse veel ACTH, ACTH producerende tumor (ectopisch)

Cushing; hypofyse probleem. Centraal: toename lichaamsgewicht, spieratrofie, blauwe plekken, psychische verschijnselen, vollemaans gezicht, huidatrofie (striae), vrouwen > mannen. Cortisol geen dagritme, hele tijd hoog.

Diagnostiek: dexamethasontest: 's avonds innemen (1mg), volgende ochtend geen cortisol meer.

Ectopisch; reageert niet op hoge dosis dexamethason

Hypofysair: reageert wel op hoge dosis dexamethason (10mg, maar verzwakt)

2.2.2 ZSO: de patiënt met een veranderd uiterlijk

Acromegalie en de ziekte van Cushing zijn vormen van overactiviteit van de hypofyse die grote veranderingen in lichaamsbouw veroorzaken. Hypopituitarisme geeft tegenovergestelde veranderingen in de lichaamssamenstelling.

a. Bij hypopituitarisme belangrijk om hypofyse tumor aan te tonen dan wel uit te sluiten. Wanneer geopereerd moet worden, zo nodig, eerst een substitutietherapie van met name bijnierhormoon en schildklierhormoon instellen.

* Adrenal; hydrocortison 15-40mg dd, startdosis 10mg, verhogen 5mg lunch, 5 mg avond. Normaal geen mineralocorticoïd

* schildklier: thyroxine 100-150 microg dd (1-2 dagen na hydrocortison), kg, leeftijd, co-morbiditeit (cardiaal) → hartkloppingen, ritmestoornissen.

b. Indicaties operatie hypofysetumor:

-transphenoïdale route

+ relatief kleine ingreep, potentieel curatief bij microadenomen en kleine macroadenomen

- risico CSF-lekkage en meningitis, sommige uitsteeksels niet toegankelijk

- erg grote tumoren; open transfrontale route

+ goede toegankelijkheid

- grote ingreep: gevaar frontale lobschade, hoogrisico subsekwente hypopituitarisme.

Operatie afhankelijk van de grootte (compressie omgeving, chiasma), hormoonproducerend (prolactine, ACTH Cushing, GH acromegalie), snelheid groei, functie van de hypofyse.

c. Behandeling acromegalie; bij iedereen, behalve ouderen en mensen met minimale abnormaliteit,

GF<5mU/L. De complete genezing is langzaam: operatie met radio

→ trans-sphenoïdale operatie, transfrontale operatie, externe radiotherapie, octreotide, dopamineagonisten

* operatie; trans-sphenoïdaal → klinische remissen 60-80% met hypofyse microadenoom en 50% bij macroadenoom. Transfrontaal zeldzaam, alleen bij massieve macroadenomen.

* Geneesmiddelen:

- dopamine agonisten; tumor verschrompelen/verkleinen voor de definitieve therapie, minder symptomen,

minder GH-secretie → gemengde GH-producerende en prolactine-producerende tumoren. Bromocriptine

10-60mg dd, cabergoline 0,5mg dd. Langzaam starten. Alleen dopamine → zeldzaam GH voldoende

reduceren → mild of combi met somatostatine

- somatostatine analogen: octotide, langreotide. Resistentie, kortdurende behandeling terwijl andere behandeling wordt opgestart. Langwerkend: vervangende subcutane behandeling: meer galstenen, duur
- GH-antagonisten; pegvisomant. Binden aan receptor en dimerisatie van de GH-receptor voorkomen. Als GH niet voldoende daalt → somatostatine

* Externe radio: na chirurgie en niet normaliseren van de GH-levels, vaak niet primair, vaak gecombineerd met somatostatineanaloog of dopamineagonist → langzame biochemische respons op radiotherapie (minstens 10 jaar). Hypopituitarisme, secundaire tumoren hersenen.

+ niet invasief, minder recidief na operatie

- langzaam, niet altijd effectief, laat tumorinductie

d. Regelkring verstoord Cushing; neoplasie bijnierschors, verhoogde cortisolproductie, ectopische ACTH-productie (bronchusca) of overproductie van ACTH door een basofiel adenoom van de hypofysevoorkwab, iatrogeen (corticosteroiden)

Ectopisch ACTH-syndroom: ergens anders wordt ook ACTH geproduceerd buiten de hypofyse.

Adrenaal cortisol excess: endogene cortisol secretie door adrenale tumor of nodulaire hyperplasie met suppressie van het ACTH

e. Biochemisch Cushing (hypercortisolisme): cortisol 's ochtends en 's avonds (bij Cushing geen ritme, vooral 's avonds hoog), ACTH.

Bevestigen Cushing: dexamethasontest → falen complete suppressie van de plasma cortisol levels.

Ongestoord 1mg → geen Cushing, cortisol dagritme geen

f. Oorzaken Cushing:

- ACTH-afhankelijk (detecteerbaar); hypofyseafhankelijk (Cushing), ectopische ACTH-producerende tumor, ACTH-toediening

- ACTH-onafhankelijk: bijnieradenoem/ca, glucocorticoïd toediening

- alcoholgeïnduceerde pseudo Cushing

Ectopisch ACTH-syndroom; korte VG, pigmentatie, afgevallen, hypokaliëmie, diabetes, plasma ACTH >200ng/L

Bijnier CT/MRI, hypofyse MRI, plasma K, hoge dosis dexamethasontest, plasma ACTH, CRH-test, Thorax-X

Hypofyse stimulatie: CRH → cortisol omhoog; hypofyseprobleem. Cortisol =; ectopisch.

Hypofyse remming: hoog dexamethason, cortisol lager → hypofyse. Cortisol =; ectopisch

Beiden wijzen in dezelfde richting; 90% diagnose zeker. Gouden standaard; sinus petrosus sample; gradiënt → hypofysair

g. Klinische verschijnselen congenitale bijnierhyperplasie (CAH); AR-deficiëntie van een enzym in de cortisol synthese, minder cortisol secretie, meer ACTH-secretie om cortisol op peil te houden. Verandering steroïd voorlopers in androgene steroïd pathway, minder testosteron. Aldosteronsynthese verstoord → onnodig zoutgebruik.

Kan Addison beeld geven. Ernstig; bij de geboorte ambiguïteit of bijnierfalen (collaps, hypotensie, hypoglycemie), zoutverlies (hypotensie, hyponatriëmie), clitorale hypertrofie, urogenitale abnormaliteiten, labioscrotale fusie. Soms niet herkend bij jongens.

Later precocious puberteit met hirsutisme, primaire amenorrhoe. Hirsutisme voor de puberteit is suggestief voor CAH

CASUS 1 cortisol 8h 0,87 micromol/L (0,2-0,55), ACTH 8h 20 pmol/L (3-15), cortisol na 1mg dexa 0,85 micromol/L (<0,05), cortisol na 8mg dexa 0,20

→ hypofyse-afhankelijk, ACTH-afh

CASUS 2 cortisol 8h 0,55, ACTH 8h <1pmol/L, cortisol na 1mg dexa 0,58, na 8mg dexa 1,09

→ adrenale tumor

CASUS 3 cortisol 8h 0,93, ACTH 8h 27 pmol, na 1mg dexa 1,07, na 8mg dexa 1,09

→ ectopische ACTH-bron

CASUS 4 meisje 12 jaar met overmatige haargroei op het lichaam. Cortisol 8h 0,36, ACTH 8h 22pmol/L

Onderzoek: Lage dosis dexatest; is hier sprake van Cushing?

CAH: hoog ACTH, hoog 17-OH-progesteron, hoog androgenen, DHEA → virilisatie.

2.2.3 ZSO: Farmacologie van glucocorticoïden

Glucocorticoïde geneesmiddelen worden veelvuldig gebruikt

a. Belangrijkste farmacologische toepassingen glucocorticoïden: een van de 3 groepen steroïdhormonen die door de bijnierschors worden geproduceerd: bevordering gluconeogenese, remming allergische reacties en ontstekingsreacties, antiflogistisch. Het belangrijkste hormoon van deze groep is cortisol. Anti-inflammatoir, immunosuppressief, substitutie, water- en elektrolytenhuishouding, huidafwijkingen, bijnierschorsinsufficiëntie, hypopituitarisme, adrenogenitaal syndroom, neoplastische ziekten.

- hypothalamus: neg feedback, minder endogeen glucocorticoïden vrijkomen (CRF, ACTH)
- cardiovasculair; minder vasodilatatie, minder vloeistof exsudatie
- skeletspier; minder osteoblasten, meer osteoclasten
- ontsteking/immunitet; minder influx en activiteit leuko's, minder activiteit mononucleaire cellen, minder angiogenese, minder fibrose, minder clonale expansie van T- en B-cellen, minder actie cytokine-secreterende T-cellen.
- mediatoren: minder productie en actie cytokines
- algemeen; minder activiteit aangeboren/verworven immuunsysteem, minder heling.

b. In praktijk verschillende glucocorticoïden die allemaal een ontstekingsremmende werking hebben volgens eenzelfde mechanisme: andere $t_{1/2}$ en andere toedieningsvormen, werkingsduur.

c. Biologische $t_{1/2}$ corticosteroïden; de tijd die nodig is om de hoeveelheid van een geneesmiddel in het lichaam te halveren. Maatstaf voor de eliminatiesnelheid van een in het lichaam werkzame stof en derhalve voor de werkingsduur. Biologische $t_{1/2} >$ plasma $t_{1/2}$. De biologische werking treedt later in dan op grond van de plasmaspiegel kan worden verwacht, waarschijnlijk omdat de werking indirect tot stand komt via stimulering van de intracellulaire enzym synthese.

d. Corticosteroid bij hartfalen: prednison of dexamethason \rightarrow dexamethason, bij hartfalen kan de neiging tot vochtretentie groot zijn, geldt ook voor cor pulmonale. Dexa indien waterretentie ongewenst is. Prednison houdt juist vocht vast

e. Maatregelen om bij langdurige corticosteroïdentherapie de kans op bijwerkingen te verkleinen; laag mogelijke dosis waarbij effect voldoende is, minder frequent, kortere duur, bisfosfonaten/calcium, hyperglycemie/hypertensie controleren, maagbeschermer (pantoprazol), lokale toedieningsvorm ipv systemisch.

CASUS Vrouw 55, enkele maanden hoge dosering prednison (60mg/dag) vanwege polymyositis, goede reactie

1. Problemen plotseling stoppen prednison: bijnieratrofie, minder ACTH, corticoïdonthoudingssyndroom (koorts, myalgie, arthralgie, malaise), secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (minder cortisol), opvlamming polymyositis.

2. Gezwollen enkels: waarschijnlijk oedeem, oorzaken \rightarrow verminderde pompfunctie van het hart, minder nierfunctie, minder eiwitten in het bloed, leverziekte, zwangerschapsvergiftiging, trombose, lymfeedeem, infectie, medicatie \rightarrow vocht vasthouden, mineralocorticoïd houdt zout vast.

verhoogde hydrostatische druk, verlaagde colloïdosmotische druk, verhoogde permeabiliteit capillairen

3. Andere bijwerkingen: hypertensie, spierzwakte, osteoporose, ulcus pepticum, verminderde wondgenezing, verhoogde transpiratie, convulsie, latente DM, oogaandoening, psychische stoornissen, verhoogde bloedingneiging.

4. Heup gebroken bij val \rightarrow operatie; complicaties: infectiegevaar, trombose, slechte wondgenezing, verminderde botgenezing.

CASUS Man 72, koortsende ziekte met huidafwijkingen, auto-immuunlijden (periartthritis nodosa), proef prednison 1x60mg dd. VG tuberculieuze pleuritis, DM II glibenclamide 5mg 3dd en metformine 500mg 2dd, hypertensie goed gereguleerd met atenolol 50mg 1dd en hydrochloorthiazide 12,5mg 1dd

1. Voorzorgen prednison: tuberculostatica (reactivering), DM meer behoefte insuline of bloedglucose verlagende middelen, controle hypertensie, leeftijd, osteoporose, maagbeschermer, psychose, verward Na 3 maanden 60mg prednison zijn de koorts en de huidafwijkingen verdwenen, afbouwen: 4^e maand 50mg, 5^e maand 40mg, 6^e maand 30mg, 7^e maand 20mg, 8^e maand 10mg en daarna stoppen. Na stoppen extreem moe en ontwikkelt koorts

2. Endogene dagelijkse corticoïdproductie gezonde persoon: 15-30 mg/dag = 7,5 mg prednison

Prednison = 4x cortisol

3. Endogene glucocorticoïdproductie na 8 maanden behandeling: 0

4. DD koorts: infectie, onthoudingssyndroom, bijnierschorsinsufficiëntie

5. 60mg na 2 weken al willen afbouwen; ineens stoppen, hoeft niet te worden afgebouwd. Pas na 3-4 weken invloed op bijnier

6. Afbouwschema afmaken: elke week afbouwen afhankelijk van de klachten; 7.5, 5.0, 2.5, 0

2.3.1 HC en Patiëntdemonstratie

Hypofyse: hoog GH bij acromegalie, 30-35 jaar, 1: 1000

Handen, voeten (elke 2 jaar 1 maat groter), vette, grove huid, veel transpireren, CPS, dikke lippen, moe, hoofdpijn.

Eerst: hoofdpijn, moe, tintelingen handen

Kinderen: vergrote lengtegroei, minder geslachtshormoon: groeischijven sluiten niet, minder afweer,

gigantisme

IGF-1: maat GF daarvoor

Diagnose: glucose tolerantietest

Oraal glucose: normaal GH lager. Bij acromegalie: GH =

Onbehandeld: levensduur 15 jaar korter. Hypofyse adenoom verwijderen

Normaal GH < 5

2.3.2 ZSO: De patiënt met een veranderd uiterlijk

Hypofysaire aandoeningen kunnen de vascularisatie tussen hypothalamus en hypofyse verstoren. Er ontstaat dan hypopituitarisme met hyperprolactinemie. Hyperprolactinemie kan vele oorzaken hebben. Diabetes insipidus ontstaat meestal niet door hypofysaire ziekten, maar door hypothalamische uitval. Primaire uitval van de bijnierfunctie (Addison) geeft een ander klinisch beeld dan hypofysaire uitval van ACTH-productie. Primair overgewicht door een te ruime inname van calorieën geeft een ander klinisch beeld dan overgewicht bij een Cushing syndroom.

a. Regelkring energiehuishouding, stoornissen die kunnen leiden tot obesitas → genetische en omgevingsfactoren, voedselinname, controle van de eetlust, energieverbruik (basaalmetabolisme, fysieke activiteit), thermogenese. Obesitas; veel leptine, maar resistent hiervoor. Hypothalamus beschadiging; meer eten, meer leptine.

b. Obesitas vs Cushing:

Cushing; dunne huid, makkelijk blauwe plekken, haargroei, acné, spierzwakte, vollemaansgezicht, hypervolemie, hirsutisme, bold type. Slechte wondgenezing, pigmentatie, huidinfectie, osteoporose, pathologische fracturen, paars/rode striae, ribfracturen, proximale myopathie, hoog ACTH, hoge cortisol excretie. Cortisol 8h en 24h. Kliniek: spieratrofie (dunne armen en benen, dikke buik). Bij obesitas: totale dikheid.

c. Oorzaken hyperprolactinemie; prolactinoom, co-secretie prolactine bij acromegalie, hypofyseadenomen (tumor), PCOS, primaire hypothyreoïdie, idiopathisch. Ook: oestrogeentherapie, nierfalen, leverfalen, postictus, borstwandschade.

iatrogeen: dopamine antagonisten

Fysiologisch; zwangerschap, lactatie, ernstige stress, medicatie, slaap. Hypofysesteellaesie (trauma, sarcoïdose); geen remming meer

d. Gevolgen hyperprolactinemie; galactorroe, oligomenorrhoe/amenorrhoe, minder libido man en vrouw, impotentie, subfertiliteit, oestrogeen/androgene def (hypogonadisme: laag LH en FSH), osteoporose, verlate puberteit. Hypofysetumor: hoofdpijn, gezichtsvelddefecten, gynaecomastie.

e. Behandeling hyperprolactinemie; dopamine-agonist; bromocriptine, initiële dosis laag en innemen bij eten of bedtijd. Dosis gradueel verhogen. Afhankelijk van de kliniek en het prolactine-niveau. Verkleinen prolactinoom. Alternatief specifiek voor D2-dopamine receptor; cabergoline, quinagolide.

De definitieve behandeling is afhankelijk van de grootte van de tumor, de wens van de patiënt, wens fertiliteit, lokale ervaring en faciliteiten.

Trans-sphenoidale operatie, radio

f. Nefrogene DI vs hypothalamische DI;

- hypothalamisch; deficiëntie of ongevoeligheid voor vasopressine; polyurie, nocturie, compensatoire polydipsie. Dagelijkse urine 10-15L → dehydratie. Meest voorkomende oorzaak: hypothalamische-hypofyse operatie.

Hoog/= plasma osmolaliteit en lage urine osmolaliteit, hoog/= plasma Na, hoog 24h urinevolume, falen urine concentratie → synthetisch vasopressine-analoog desmopressine (DDAVP), alleen urine concentratie na exogene vasopressine. Bij nefrogene DI is er geen concentratie na toediening.

- nefrogene; niertubuli resistent tegen hoog/= plasma vasopressine. Erfelijk: geslachtsgebonden recessief, autosomale postreceptor defect in ADH-gevoelig waterkanaal (aquaporine-2). Verworven; nierziekte, sikkkelcelziekte, medicatie, hypercalciëmie, hypokaliëmie.

g. Psychogene polydipsie vs DI: meer inname van water, plasma Na laag, osm laag, urine niet geconcentreerd. Vasopressine niet te meten. Langdurig; niermedulla washout. Minder concentrerend vermogen van de nier. Waterdeprivatie test (dorstproef): minder plasma osm in het begin, vasopressine secretie en actie kan gestimuleerd worden, urine concentreren, initieel verlaging, urine osm verhogen met de duur van de waterdeprivatie

DI: hoog Na, hoge osm, niet concentreren

h. Regelkring verstoord bij Addison; primair hypoaldosteronisme.

Afvallen, anorexie, malaise, zwakte, koorts, depressie, impotentie/amenorrhoe, braken, diarree, verward, syncopie, abdominale pijn, obstipatie, myalgie, gewrichtspijn, rugpijn. Pigmentatie (nieuwe littekens, handpalmen), houdingsafhankelijke hypotensie, verwaarlozing, dehydratie, minder lichaamsbehaaring.

Destructie bijnierschors: minder glucocorticoïd, mineralocorticoïd, geslachtshormonen. Verschil met hypothalamische-hypofysaire ziekte waarbij mineralocorticoïd-secretie vaak grotendeels intact blijft →

gestimuleerd door ANG II. Adrenale geslachtshormonen productie vaak grotendeels onafhankelijk van hypofyse-actie.

Addison: minder cortisol, hoog CRH en ACTH-productie (hyperpigmentatie).

Oorzaak: auto-immuunziekte >90%, TBC <10%, chirurgische verwijdering, bloeding/infarct.

i. Verschil Addison en centraal tekort ACTH: ACTH, pigmentatie, cortisol, aldosteron, renine

	Addison	Tekort ACTH
ACTH	Hoog	Laag/N
Cortisol	Laag	Laag
Aldosteron	Laag	N
Renine	Hoog	N
K	Hoog	N
Pigment	Hoog	Laag

CASUS 1 Vrouw 36, amenorrhoe, prolactine licht verhoogd 1200 mU/L (<600), CT tumor 3,6 cm)

→ geen prolactinoom; alleen steelcompressie, macroadenoom

Prolactinoom = adenoom van de lactotrope cellen van de hypofysevoorkwab, al dan niet met hyperplasie van de hypofyse. Microprolactinoom <10mm, macroprolactinoom >10mm. Beide gepaard met amenorrhoe.

Indien macroprolactinoom: serum prolactine 2.000-500.000 mU/L

CASUS 2 Vrouw psychotische verschijnselen, haloperidol 15mg per dag, libidoverlies, prolactine 1700 mU/L

Verder onderzoek noodzakelijk: haldol is een dopamine antagonist die hyperlactinemie kan veroorzaakt, dat kan leiden tot galactorrhoe en amenorrhoe bij vrouwen en impotentie bij mannen → niet noodzakelijk, wel als het heel hoog was.

CASUS 3 Man 40, polydipsie 8L/dag, urineproductie navenant, plasma Na 149 (139-144). Polyurie en polydipsie neemt niet af na toediening van 0,2mL Minrin (desmopressine 0,1mg/ml) nasaal.

→ Nefrogene DI.

CASUS 4 Man 60, Addison, hydrocortison en fludrocortison, griep in bed, 39.5 T

→ T > 38.0 of ernstige stress; dagelijkse hoeveelheid glucocorticosteroiden verhogen. Gehele koortsperiode 's ochtends 60 mg hydrocortison en 's avonds 30mg. Koorts over: in enkele dagen afbouwen tot de normale dosis. Niet opknappen of na 3 dagen nog steeds ziek → huisarts. Vragen naar braken? Fludrocortison = (mineralocorticoid). Alleen in huis of is er iemand bij?

CASUS 5 Vrouw 35, Addison, hydrocortison en fludrocortison, gastro-enteritis frequent braken en diarree.

→ niet binnen houden → huisarts. Injectie 100mg Solucortet of 25 mg Diadreson-F aquosum in spier.

Onvoldoende: opname, medicatie iv. 1-2 ampullen glucocorticoidpreparaat via injectie thuis; 5jr houdbaarheid in de koelkast.

Ingrepen onder narcose → chirurg/anesthesioloog inlichten over glucocorticoiden stress-schema. Kleine medische ingrepen (zonder narcose/tandarts): op dag van de ingreep de dosis verdubbelen.

2.4.1 ZSO: Schildklierziekten

Schildklierziekten komen zeer vaak voor, vooral bij vrouwen. De incidentie van hyperthyreoidie bij vrouwen bedraagt 3/1000 per jaar. De ziekte van Graves en het toxisch (Multi) nodulaire struma zijn samen verantwoordelijk voor 90% van alle gevallen van hyperthyreoidie. De incidentie van hypothyreoidie bij vrouwen bedraagt eveneens 3/1000 per jaar. 15-20 per 1000 vrouwen worden met schildklierhormoon behandeld wegens hypothyreoidie. Ook een te grote schildklier komt frequent voor. De schildklier kan hierbij diffuus vergroot zijn (diffuus struma, simple goitre) of nodulair vergroot (multinodulair struma). Ook kan het zijn dat de schildklier slecht op een plaats vergroot is (solitaire schildkliernodus). Met name in het laatste geval dient uitgesloten te worden dat de zwelling berust op een kwaadaardige aandoening (schildklier carcinoom). Gelukkig berust slechts 5% van de solitaire schildkliernodi op een carcinoom.

a. Subklinische hypothyreoidie = geen klinische verschijnselen, alleen biochemisch. TSH hoog en fT4 normaal. Subklinische hyper: TSH laag en fT4 normaal.

b. Lab: klinische verdenking hypothyreoidie; TSH en fT4, niet fT3 voegt weinig toe.

c. Behandeling hypo: Thyroxine (T4) levenslang. Bijwerking: hartkloppingen. Startdosis afhankelijk van de ernst, duur en deficiëntie en leeftijd en fitheid van de patiënt (cardiaal). Ischemische hartziekte: lagere initiële dosis, vooral ernstige en langdurige hypo, ECG; verhogen als er geen AP is en ECG niet veranderd. Soms start T3, bij voldoende progressie T4 starten en T3 5 dagen later stoppen. Evaluatie; klinische en thyroïdfunctie na minstens 6 weken steady dosis. Serum TSH blijft hoog → dosis T4 verhogen, test herhalen na 6 weken, doorgaan tot TSH normaal is. Belang levenslange behandeling uitleggen, mogelijkheid andere auto-immuun endocriene ziekten

CASUS 1 Vrouw 24, recent gejaagdheid, nerveus, hartkloppingen, overmatig transpireren, diarree, 4 kg in 6

weken afgevallen, hyperthyreote indruk, pols 120/min, geen tekenen Graves opthalmopathie, twijfel of schildklier beiderzijds in lichte mate diffuus vergroot is of eenzijdig.

1. Lab: TSH, vrij T4. Thyroglobuline antilichamen meestal aanwezig bij Graves (TPO?), TSH-receptor antilichamen geen routinemeting, maar meestal aanwezig: TSI 80%, TBII 60-90% bij Graves.
 2. Beeldvorming: thyroïd opname scan (scintigrafie): functionerende en niet-functionerende noduli. Bij Graves diffuus aankleuren, bij thyreoiditis geen opname, toxische nodulus: 1 plek aankleuren. X-borst/thorax: trachea compressie, grote retrosternale extensies
 3. + en – behandelopties (thyreostatica, chirurgie, radioactief jodium) Graves/ toxische nodus: Toxische nodus gaat meestal niet weg met thyreostatica. 50% terugval na thyreostatica. Radio: duurt maanden voordat effect bereikt wordt. Graves is een auto-immuunrespons, serum IgG antilichamen binden aan thyroïd TSH-receptor → meer thyroïd hormoon productie. Iodine-131 accumuleert in de schildklier en maakt de klier kapot door lokale straling.
- Graves: medicatie, jodium, chirurgie
Toxische nodulus; jodium
Medicatie: bijwerkingen (agranulocytose, infecties), geen angst jodium/operatie, lange t ½, niet bij zwangerschap
Jodium: laat effect, risico hypo, niet bij zwangerschap (pas 6 maanden na behandeling)
Operatie: complicaties, snel effect, therapieresistentie, ernstige Graves.

CASUS 2 Vrouw 28, lichte klachten hyperthyreoïdie, 4 maanden tevoren bevallen van gezonde zoon, schildklier diffuus licht vergroot en niet pijnlijk bij palpatie.

1. DD: Graves, postpartum thyreoiditis
 2. Diagnostiek: TSH, fT4, thyroglobuline antilichamen (Graves uitsluiten), scintigrafie (geen opname)
 3. Therapie: self-limiting, evt beta-blokker (symptomen, propranolol 40-80mg elke 6-8h)
- Na enkele weken hyper overgegaan in hypo
4. Advies: expectatief, evt kort thyrox, maar wel snel afbouwen. Vaak nauwelijks klachten bij een laag fT4

CASUS 3 Vrouw 65, struma al meer dan 20 jaar, in laatste jaren geleidelijk groter geworden, palpatie multinodulair struma (80gr)

1. Anamnese en LO: slikstoornissen en ademhalingsproblemen, heesheid, pijn, kleinere krop is sneller zichtbaar (slikken) dan palpabel. Grootte, vorm, consistentie en mobiliteit, onderrand, kan geruis aanwezig zijn. Geassocieerde lymfeklieren zoeken en trachea positie bepalen. Hf, AH (dyspnoe, stridor), medicatie, welke vergroting binnen welke tijd, eerdere straling, langdurige iodinedef, familie, stemverandering. Tekenen van pemberton; armen omhoog → rood hoofd, armen zakken; roodheid weg.
2. Hulponderzoek: TSH, fT4, echo: noduli cysteus of solide, CT (zonder jodium), X-borst/thorax; compressie. FNA: 5% maligne van de solide dominante noduli. Scintigrafie: functionele (hot, zelden maligne) of niet-functionele (koude, 10% maligne) noduli, slikfoto (slokdamcompressie), longfunctieonderzoek (trachea, inspiratoire belemmering flow-volume)
3. Indicatie voor behandeling: abnormale thyroïd functie, belemmerende symptomen, mogelijkheid maligniteit, symptomen van druk op de trachea en slokdarm, cosmetische redenen, mechanische bezwaren, + pemberton

CASUS 4 Vrouw 25, recent een zwelling in de hals, solitaire zwelling die meebeweegt bij slikken

1. Onderzoek: FNA, <50: maligniteit uitsluiten
 2. Behandeling papillair schildklierca: primair chirurgie: totaal of bijna totale thyroïdectomie voor een lokale aandoening. Regionaal of verder: nek-dissectie → lokale klierverspreiding of betrokkenheid lokale structuren. Therapeutisch radiodine dosis → lokatie behandeling. Chirurgie: histologisch compleet/radiodine en scanning compleet; suppressieve dosis (verlagen TSH) en monitoren (klinisch en biochemisch: serum thyroglobuline)
- Prognose: goed, vooral bij jonge mensen (<40)

2.5.1 HC: Botombouw en ziekten van het bot

AF verhoogd bij botproblemen en leverproblemen

PTH:

- meer reabsorptie Ca distale niertubulus
- mobiliseren Ca uit botten
- stimulatie indirect Ca-opname via de darm (stimulering vorming 1,25(OH)2D3 in nier)

1,25(OH)2D3

- Verhoogde Ca opname in de darm
- mobiliseert Ca uit botten
- mineralisatie van pasgevormd bot.

2.5.2 ZSO: Botombouw

Het botstelsel is een systeem met meerdere functies. Mechanische functie (stevigheid), calciumregulerende eenheid en hematologische functie van het beenmerg. Bij botziekten zijn er vaak storingen in de calciumregulatie waarbij later de mechanische functie van het bot in het geding komt. Primaire stoornissen in de calciumregulatie die buiten het bot gelegen zijn (PTH, vit D) kunnen ook aanleiding geven tot stoornissen in de mechanische functie van het bot.

a. Tekening

b. 30-jarige leeftijd piek botmassa bereikt. Door het botmodulerende proces wordt dit bot voortdurend afgebroken en vervangen door nieuw gevormd bot: duur voordat al het bot van een 30-jarige is vervangen → 10% per jaar → 10 jaar

c. GH; groei van de lange beenderen, kraakbeengroei

Oestrogeen; stimulatie/remming lineaire groei

Androgeen; groei van de lange beenderen, groeispuurt

GH, oestrogeen, androgeen → meer formatie, minder resorptie

Cortisol; catabool anti-groei effect, veroorzaakt negatieve calciumbalans, minder Ca absorptie darm, meer

renale Ca excretie, Ca verlies catabool op botweefsel → botafbraak

Schildklierhormoon; essentieel voor normale groei, nodig voor volledige expressie van GH. Hypo: langzame botgroei.

Cortisol, schildklierhormoon → meer resorptie

d. Productie 1,25(OH)₂D₃: zonlicht op de huid, vit D inname in het voedsel (darm). Laag Ca, via toename

PTH een verhoogde Vit D₃. Prolactine stimuleert ook de synthese.

Effecten Vit D tekort op het bot; plasma Ca minder kunnen verhogen, minder Ca opname uit de darm,

minder renale reabsorptie van Ca, minder Ca uit bot naar het ECF.

Osteomalacie is onvoldoende mineralisatie van het bot.

e. Effecten PTH en calcitonine;

PTH; hogere plasma Ca concentratie. Stimulus van PTH vrijkoming is een laag Ca plasma.

Ca mobiliseren uit bot (meer botresorptie), renale reabsorptie van Ca ondersteunen (distale nefron), indirect de darmabsorptie van Ca via Vit D verhogen

Calcitonine; vrijkoming bij hoge plasma Ca concentratie. Voorkomt botresorptie, ondersteunt de renale excretie. Kleine rol in dagelijkse Ca-balans. Schildklier verwijderd → geen verstoring Ca-balans.

Schildklier tumor met grote hoeveelheid calcitonine-secretie: geen ziekteverschijnselen. Behandeling: Paget → osteoclasten overactief en bot verzwakt door resorptie. Calcitonine stabiliseert het abnormale botverlies.

2.5.3 ZSO: Ziekten van het bot

Ca 2,10-2,55 mmol/L

Fosfor 0,9-1,5 mmol/L

Calciurie <8 mmol/24h

AF <125 U/L

Osteomalacie = beenverweking; onvoldoende verkalking van het bot agv een stoornis in de fosfor- of calciumstofwisseling (gebrekkige opname Ca in de darm, te groot verlies via de darm/nieren, Ca tekort in voedsel of vit D def. Symptomen: pijn, vermoeidheid, spierzwakte: ernstige ruisvormingen kunnen door de verweking van het bot optreden.

Bloed: laag Ca, laag fosfaat

Osteoporose = algemene of plaatselijke atrofie van het skelet tgv een verminderde activiteit van de osteoblasten en daardoor van de botopbouw → afbraak > regeneratie. X; bot verhoogd doorlaatbaar.

Bloed: Ca = , fosfor = ,

Symptomen: pijn, skeletvervorming, spontane fractures.

Oorzaak: idiopathisch, Cushing, menopauze, hyperparathyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypopituitarisme,

cortison, DM, RA, bloedziekten, inactiviteit, X, nefrose, deficiënte voeding

Hyperparathyreoïdie; hoog Ca in plasma

Hypoparathyreoïdie = Ca-stofwisselingsstoornis (hypocalciëmie, hypocalciurie, hyperfosfatemie, hyperfosfaturie) op grond van onvoldoende werking van de bijnierschilddklieren; soms complicatie schildklierchirurgie. Laag Ca, hoog fosfaat

Hyperparathyreoïdie = verhoogde werking van de bijnierschilddklieren, vaak door adenoomvorming. Hoog Ca, laag fosfaat

Hypercalciëmie = hoog Ca in bloed; renale-, GI- en neurologische symptomen, polyurie/dipsie, anorexie, obstipatie, misselijk, braken, apathie, verward

Paget = lokale metabole botziekte van pijpbeenderen, schedel, WK, bekken. Botresorptie gevolgd door groei van atypisch sclerotisch beenweefsel dat leidt tot deformatie en dat sterk gevasculariseerd is. Aanhoudende botpijn, spontane fracturen, neurologische verschijnselen, hoog AF. Oorzaak?

- a. Verschil in botsamenstelling tussen osteomalacie en osteoporose; bij osteoporose is er een afwijkende architectuur die normaal gemineraliseerd is, maar deficiënt in kwaliteit, kwantiteit en structurele integriteit. Osteomalacie is een intacte architectuur die inadequaat gemineraliseerd is (botmatrix)
- b. PTH bij pseudohypo-parathyreoïdie; verhoogd. Eindorgaan weerstand tegen PTH door mutatie in Gsx-eiwit die gekoppeld is aan de PTH-receptor. Klein postuur, korte metacarpalen, subcutane calcificatie, intellectuele stoornissen. Ongevoelig voor PTH.
- c. Operatie bijschildklieren hyperparathyreoïdie: nierstenen of verstoorde nierfunctie, betrokkenheid bot of verminderde corticale botdichtheid, hypercalciëmie (>3,0 mmol/L), jonge patiënt <50, eerdere episode ernstige acute hypercalciëmie, verhoogde calciumexcretie.
- d. Meest voorkomende oorzaak acute hypercalciëmie bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis. Algemeen hypercalciëmie: primaire hyperparathyreoïdie (90%) en tumor (9%). Acuut: tumor. Meta bot; afbraak; PTH-like peptide → stofjes afgeven die op de receptor gaan zitten. Behandeling: adequate rehydratie, CVD monitoren om hydratatiesnelheid te controleren, Ca renaal uitscheiden, eventueel diureticum. Iv bisfosfonaten: pamidronaat 15-60mg iv in 0,9% fysiologisch zout of dextrose in 2-8h of 2-4 dagen. Hoge vloeistofinname, hoge vit D/calcium inname vermijden, meer bewegen

CASUS 1 Man 56, pijnklachten R heup, X groot onregelmatig gebied van ontkalking R femurkop en -hals
 Ca 2,47, fosfor 1,3, calciurie 6, AF sterk verhoogd → Paget
 CASUS 2 Man 37, chronische rugklachten, skelet kalkarm, ernstige osteoporose
 Ca 2,4, fosfor 1,2, AF 76, calciurie 8 → secundaire oorzaken van osteoporose: hyperthyreoïdie, Cushing, maligniteit, hypogonadisme. Zoeken tot oorzaak gevonden is, alles uitsluiten. Bloedprikken naar oorzaken; testosteron, TSH, fT4, cortisol, vit D, PTH, eiwitspectrum, bloedbeeld
 CASUS 3 Vrouw 76, lage rugklachten, 46kg, 1.66m, verspreid vlekkelijke skeletafwijkingen.
 Ca 2,1, fosfor 0,67, AF 178, calciurie 2 → osteomalacie; magere oudere vrouw, op basis van vit D-def.
 CASUS 4 Man 34, geen klachten
 Ca 2,96, fosfor 0,78, AF 90, calciurie 8 → primaire hyperparathyreoïdie (asymptotisch)
 Therapie: veel drinken, Ca/vitD inname beperken, meer beweging, geen effectieve medicatie. Operatie: botdichtheid, <50, nierstenen?

2.6.1 ZSO: Endocriene hypertensie

Bij Conn vaak hypokaliëmie → bij alle patiënten met hypertensie het kaliumgehalte bepalen. Feochromocytoom vaak aanvalsgewijze fenomenen.

- a. Aldosteronexcess → hypokaliëmie; Na/K-ATPase aanzetten. Na-retentie en urinair K-verlies → hoger totaal lichaamsNa en BP na uren tot dagen. Meer K-verlies met de urine → hypokaliëmie
- b. Chronisch dropgebruik (>200 g/dag) → beeld hyperaldosteronisme nabootsen; remming 11beta-hydroxylase → verstoorde aldosteronsynthese. Drop: veel zout; ook water vasthouden, hoge BP, K-verlies. Cortisol → cortisol remming door glyceritinezuur in drop. Werking op de mineralocorticoïd receptor, hoog cortisol.
- c. Hypokaliëmie door diureticagebruik onderscheiden van hypokaliëmie door dropgebruik en van hypokaliëmie door Conn-syndroom:

	K	Aldosteron	Renine
Diuretica; verhoogde renale excretie	Laag	Hoog	Hoog
Conn; verhoogde aldosteron secretie	Laag	Hoog	Laag
Drop; exogene mineralocorticoïd	Laag	Laag	Laag

- d. Werkingsmechanisme kaliumsparende diuretica
 * spironolacton; groep van synthetische corticosteroiden met antagonistische werking tov aldosteron. Remt uitwisseling Na met K in de distale tubulus. Blokkade mineralocorticoïd receptoren.
 * amiloride/triamtereen; remmen Na-opname door epitheliale Na-kanalen te blokkeren in de verzamelbuis en minder renale K-excretie door lumen negatieve transepitheliale spanning. Allemaal K-sparend; minder Na reabsorptie (in ruil voor K) in verzamelbuis. Corticale verzamelbuis; remmen actieve Na+2Cl-K+NH4+-cotransport zonder tussenkomst van aldosteron (amiloride/triamtereen) en via blokkade van de aldosteronreceptor (spironolacton)
- e. Belangrijkste test voor de diagnostiek van het feochromocytoom; Tumoren in sympathisch zenuwstelsel, 90% begint in de bijnier, 25% multipel, 10% maligne. Norepinefrine,

epinefrine → groot/extra adrenaal → norepinefrine

* Meten urinemetabolieten: metanefrines, normaal bij 3 24h-verzamelingen van metanefrines sluit de diagnose uit. Plasma en urine catecholamines (direct). Clonidine suppressie en glucagonstimulatie alleen bij de specialist. CT-abdomen: grote tumoren lokaliseren, MRI laesie duidelijk zien.

f. Voorbehandeling voor operatie feochromocytoom: duur 10-12 dagen. Complete alfa en beta-blokkade met phenoxybenzamine (20-80mg dd), dan propranolol (120-140mg dd). Alfa (vasodilatatie en vocht oraal/iv) voor Beta (bij reactieve tachycardie). Geen labetalol. Operatie bij een onvoorbereide patiënt; gevaren voor zowel hypertensie als hypotensie. Ervaren anesthesist en chirurg, Na-nitroprusside beschikbaar in geval van ontwikkeling ernstige hypertensie.

g. Screening multipele endocriene neoplasie I: door een mutatie meer kans op neuro-endocriene tumoren: 90% begin hyperparathyreoïdie, bijnierhyperplasie, 60-70% pancreas, hypofyse tumoren, nierstenen Calcium meten als screening

MEN II; feochromocytoom: metanefrinen of catecholaminen. Medullair ca van de schildklier (MCT): calcitonine, totale thyroïdectomie (slechtere prognose). MEN IIb is een ander fenotype; lijkt op Marfan: lang, smal gezicht, neurinomen mond, dikke lippen.

2.7.1 ZSO: De patiënt met een groeistoornis

Een normale groei en ontwikkeling is de beste graadmeter voor een goede gezondheidstoestand op de kinderleeftijd. Alle mogelijke ziekten kunnen de groei verstoren, zelfs zonder dat ze op grond van andere symptomatologie gediagnosticeerd zijn. Het vastleggen van de groei en ontwikkeling van een kind is daarom een diagnostisch hulpmiddel voor de gezondheidstoestand en goede kennis van de normale groei en regulatie is een noodzaak voor een ieder die professioneel met kinderen te maken krijgt. Afwijkingen in lengte- en gewichtsgroei zijn vaak specifiek voor bepaalde ziektebeelden, indien men op de hoogte is van het normale groeipatroon, de variaties daarin en de hormonale regelmechanismen die daarbij een rol spelen.

Groei en regulatie van de groei

* Algemene aspecten

Groei en ontwikkeling van de mens omvat alle processen waardoor een bevruchte eicel de omvang, vorm en functies bereikt van een volwassen individu.

Groei is: een anabool proces en zelfregulerend.

Groei vindt plaats door: celdeling/celvergroting en ontwikkeling van organen en orgaansystemen.

Normale groei is zelfregulerend → groei treedt op zolang het totale systeem of subsystemen daar behoefte aan hebben. Onder normale omstandigheden is groei gelimiteerd. In het systeem zijn eindpunten van de groei ingebouwd en regelsystemen, die de snelheid en omvang van de groei regelen. Via terugkoppelingsmechanismen, die werken volgens homeostatische principes, regelt het menselijk organisme de eigen groei. Hoe de limiterende mechanismen en de terugkoppelingsmechanismen werken, is grotendeels nog onbekend. Verstoring van de zelfregulatie kan leiden tot groeiachterstand of ongebreidelde groei zoals bij maligne tumoren. De werking van zelfregulatie is duidelijk zichtbaar bij processen als regeneratie en inhaalgroei.

Regeneratie: het evenwicht tussen celvernieuwing en celdood wordt gereguleerd door homeostatische mechanismen: deze zijn erop gericht de grootte en functie van de weefsels en organen te bewaren. Het vermogen tot celdeling, en daarmee het vermogen tot regeneratie, is echter niet in alle weefsels in gelijke mate aanwezig.

1. In sommige weefsels is na voltooiing van het orgaan het vermogen tot celdeling verloren gegaan en kan de functie van verloren gegaan weefsel ook nauwelijks worden gecompenseerd → zenuw- en hartspierweefsel.
2. In andere weefsels is echte regeneratie niet meer mogelijk, maar kunnen functionele eenheden door volumetoename compensatie leveren voor verloren gegaan weefsel (compensatoire hypertrofie) → alveoli, nefronen, skeletspiervezels
3. In andere weefsels is het vermogen tot celdeling bewaard gebleven en zal het optreden zodra er een beroep op wordt gedaan. Leverweefsel heeft een zeer sterk regenererend vermogen. Ook immuuncompetente lymfocyten zullen prolifereren als ze door het juiste antigeen worden geactiveerd.
4. Er zijn ook weefsels die zich voortdurend vernieuwen → huid, darmepitheel en beenmerg

Groei en modulering van weefsels door: toename van het aantal cellen door celdeling (hyperplasie), toename van het celvolume (hypertrofie), toename van de extracellulaire matrix, geprogrammeerde celdood (apoptose). In de embryonale fase vindt groei voornamelijk plaats door celdeling. In de foetale en postnatale fase vooral door toename van het celvolume en toename van de extracellulaire matrix.

Tijdens de celontwikkeling vindt differentiatie van groepen cellen plaats → gespecialiseerde organen en orgaansystemen met verschillende functies. Tijdens de groei treedt ook modellering van weefsel op. Door apoptose kan plaatselijk weefsel verdwijnen, terwijl op andere plaatsen door celdeling of volumetoename extra groei optreedt. Al deze processen liggen genetisch vast en verlopen strikt gecontroleerd.

Kraakbeen → bot: de structuur van de groeiplaat blijft ongewijzigd, terwijl de individuele cellen hun cyclus doorlopen en het bot in lengte toeneemt. Epifysaire chondrocyten in de rustende zone kunnen door bepaalde prikkels (GF) aangezet worden tot celdeling die plaatsvindt in de proliferatiezone. De dochtercellen nemen in grootte toe (hypertrofische zone) en scheiden bestanddelen uit voor de kraakbeenmatrix. Op het grensvlak met de diafyse groeien bloedvaatjes de matrix in. De hypertrofische cellen verdwijnen en de kraakbeenmatrix wordt door perivasculaire cellen afgebroken. Hierdoor blijven septa over, waarop zich osteoblasten hechten. Deze zetten osteoid af en vormen primaire bottrabeculae (zone van ossificatie). Tenslotte breken osteoclasten de resterende matrix af en krijgen de trabeculae hun uiteindelijke structuur.

Factoren die de groei bepalen; voor een goed verloop van groei en ontwikkeling moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- de voeding moet voldoende bouwstoffen bevatten, die op de juiste manier in het lichaam moeten worden opgenomen, getransporteerd en in de cel gemetaboliseerd.
- een goed functionerend endocrien systeem is nodig om samen met een groot aantal weefsel GF, een optimale groei en functie van de organen te waarborgen
- het neurohormonale systeem zorgt voor integratie van al deze groeiregulerende invloeden. Hierop hebben psychologische en emotionele factoren een belangrijke invloed
- eindorganen moeten zelf ook een normale groeipotentie hebben. Erfelijke factoren spelen daarin vaak een limiterende rol maar ook ziekten kunnen op dit niveau negatief inwerken.

* Intrauteriene groei

1. Embryonale fase; deze duurt tot de achtste zwangerschapsweek. In deze fase vindt vooral celdeling plaats. Door morfologische en functionele differentiatie ontstaan organen en orgaansystemen, zoals spierweefsel en GI-tract. Aan het einde van deze periode heeft de vrucht een gewicht van ongeveer 5 gram

2. Foetale fase; in deze periode vindt vooral de functionele ontwikkeling van de orgaansystemen plaats. De groei door celdeling maakt geleidelijk plaats voor groei door toename in grootte van bestaande cellen. Aanvankelijk is er meer groei in lengte dan in gewicht. De hoogste lengtesnelheden worden bereikt rond de 20^e zwangerschapsweek. Vanaf de 20^e week neemt vooral het gewicht snel toe, namelijk van 50 gram tot 3500 gram bij de geboorte. De snelste gewichtstoename is rond de 35^e week.

Aan de hand van de hoofdomtrek, buikomtrek, biparietale diameter en femurlengte kan de groei van de foetus gevolgd worden. De verschillende parameters kunnen worden gemeten met echo. Hoe eerder de meting wordt verricht, hoe kleiner het interval voor de leeftijd en dus hoe nauwkeuriger de leeftijd van de foetus is aan de geven. Een termijnbepalingsecho wordt vooral gedaan wanneer de datum van de laatste menstruatie niet bekend is.

Bouwstoffen bereiken de foetus via de placenta. Om de snelle groei tijdens de foetale fase mogelijk te maken is een ruime toevoer van bouwstoffen noodzakelijk (glucose, aminozuren, vetzuren, mineralen). De moeder levert deze nutriënten via de placenta. Goed functioneren van de placenta is dan ook essentieel voor een optimale foetale groei.

GF worden door de foetus zelf geproduceerd → peptide GF, die een rol spelen bij de embryonale en foetale groei. De meeste GF worden niet in bepaalde klieren geproduceerd, maar lokaal in de weefsels. Ze werken ter plaatse, via paracrine of autocrine mechanismen. Klassieke hormonen (GH, schildklierhormoon en geslachtshormonen) spelen bij de intrauteriene groei geen rol van

betekenis.

Peptide GF foetus: fibroblast GF (FGF), epidermale GF (EGF), transformerende GF (TGF alfa en beta), insulineachtige GF (IGF I en II), plaatjesGF (PDGF)

* Groei tijdens kinderjaren

In de embryonale fase treedt morfologische en functionele differentiatie op, waardoor organen en orgaansystemen ontwikkelen. In het tempo waarmee deze orgaansystemen zich tijdens de kinderjaren verder ontwikkelen, doen zich belangrijke verschillen voor. De systemen die belangrijk zijn voor communicatie en transport (CZS, endocriene systeem, circulatie, steun- en bewegingsapparaat) ontwikkelen zich al vroeg. Organen die een rol in het metabolisme vervullen (lever, GI, nieren en longen) groeien in overeenstemming met het lichaamsgewicht. Het afweersysteem ontwikkelt zich tijdens de kinderjaren explosief en gaat na de adolescentie weer gedeeltelijk in regressie. Het systeem voor de voortplanting ontwikkelt zich pas laat, namelijk in de fase die we kennen als de puberteit.

Ook na de geboorte is de groei afhankelijk van een groot aantal factoren. Zo wordt de lengte voor 70% bepaald door genetische factoren. Het belang van psychosociale factoren blijkt onder meer uit groeivertraging bij kinderen met emotionele problemen. Onjuiste of onvoldoende voeding en ziekten leiden tot verstoring van het normale groeiverloop. Ook hormonen en GF spelen een belangrijke rol bij de regulatie van de postnatale groei. Belangrijkste hormonen die tijdens de postnatale fase de groei en ontwikkeling van een kind beïnvloeden: GH, insuline, glucocorticoiden, schildklierhormoon, geslachtshormoon, vitamine D.

De GH-secretie verloopt pulsatieel. De puls frequentie is vrij stabiel (1 puls per 200 minuten). De puls amplitude is aan variatie onderhevig; hoogste pulsen tijdens de slaap. Tijdens de puberteit neemt de amplitude sterk toe. In het algemeen is de 24h-GH-secretie bij lange kinderen hoger dan bij kleine kinderen.

Onder invloed van GH worden in de lever en andere organen IGF's gemaakt. Hiertoe bindt GH aan een GH-receptor op een levercel, die daardoor tot de productie van IGF's en IGF-bindende eiwitten wordt aangezet. De IGF's worden daarna via het bloed naar de doelorganen gebracht. Insuline → regulatie glycogeen synthese, Schildklierhormoon → CZS-ontwikkeling, Geslachtshormonen → puberteitsspurten, Glucocorticoiden → groeivertraging, Vit D → botmineralisatie, GH → IGF-synthese

* Groei in de puberteit

Puberteit = de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken die leidt tot geslachtsrijpheid. Door ontwikkeling van geslachtsklieren en de toename van secretie van geslachtshormonen voltrekken zich belangrijke psychosociale en lichamelijke veranderingen. Door toename van de amplitude van de GH-secretie en de serum IGF-I en IGFBP3-spiegels treedt de puberteitsspurten op, waarna de volwassen eindlengte wordt bereikt.

Puberteit gekenmerkt door 2 onafhankelijke maar in de tijd gerelateerde processen: gonadarche en adrenarche →

- Gonadarche; ontwikkeling van het hypothalamus-hypofysaire-gonadale systeem. Voorwaarde optimale puberteitsontwikkeling; goede lichamelijke conditie, een goede voeding en een ongestoord metabolisme.

- Adrenarche; ontwikkeling van de zona reticularis in de bijnier die gepaard gaat met de toename van de androgeen secretie. Loopt ongeveer 2 jaar voor op de gonadarche en is verantwoordelijk voor het begin van de pubisbehaaring en okselbehaaring. Rijping van de enzymen betrokken bij de steroïdsynthese in de zona reticularis speelt een belangrijke rol.

Geslachtshormoonsecretie begint met een toename van de secretie van GnRH door de hypothalamus; pulsatiele secretie waar de hypofyse gevoelig voor is. GnRH bereikt via het portale vaatsysteem de hypofysevoorkwab. Daar zet het de gonadale cellen aan tot synthese en secretie van LH en FSH. Gonadotrofine spiegel; in de loop van de eerste levensmaanden treedt er een stijging op (testosteron en oestrogeen verhoogd, maar niet zo sterk als in de puberteit). Vervolgens juveniele fase tot 9^e-10^e jaar; spiegel zeer laag. Daarna nemen de LH en FSH weer toe, eerst 's nachts, later ook overdag.

De hoogte van de LH-productie heeft nauwelijks invloed op het volume van de testikels. Testisvolume wordt vooral bepaald door tubuli seminiferi (afhankelijk van FSH)
Het slikken van alleen oestradiol zorgt voor een remming van de normale ovulatie. Door ontbreken van progesteron treedt er geen uitrijping van het baarmoederslijmvlies op, waardoor er geen normale menstruatie kan plaatsvinden. Door veroudering en erosie kan er onregelmatig bloedverlies optreden.

Auxologie

* Meettechnieken:

→ lichaamslengte: bij kinderen tot 2 jaar wordt de lichaamslengte liggend gemeten; meetbak heeft een hoofdplankje en een voetenplankje, hoofd tegen plankje, voetenplankje tegen beide voeten, enkels in hoek 90 graden, tenen wijzen recht naar boven, aflezen

Na 2 jaar staande meten: Harpenden stadiometer, schoenen en sokken uit, haren los, kind recht tegen de meetlat en zo lang mogelijk maken, X-benen enkels uit elkaar dat de knieën elkaar net raken, hakken op de vloer, Frankfurter vlak, hoofdplankje met lichte druk op het hoofd, aflezen

→ lichaamsgewicht; alleen ondergoed, midden op het vlak van de weegschaal, aflezen

→ lichaamsverhoudingen

- zithoogte; ontspannen zitten met rug en billen tegen de meetlat, handen in de schoot, bovenbenen in horizontale stand en onderbenen in een hoek van 90 graden, rug recht tegen de meetlat, Frankfurter-vlak, hoofdplankje lichte druk op het hoofd, aflezen

- beenlengte = lichaamslengte – zithoogte

Bij jonge kinderen is de romp relatief lang tov de benen, terwijl dit bij pubers juist andersom is. Bij volwassenen ongeveer gelijke lengte

→ spanwijdte; afstand top L middelvinger en top R middelvinger bij gestrekte armen. Na puberteit bij jongens 4 cm meer dan lichaamslengte en bij meisjes 1 cm. Ratio spanwijdte/lichaamslengte < 1.05 normaal (marfan >)

→ Schedelomtrek: de groei van de hersenen is bepalend voor de groei van de schedel. Meetlint over de protuberantia anterior van het voorhoofd en de protuberantia van het achterhoofd, lint aantrekken om haar plat te drukken, aflezen

* Groeiparameters

- Groeicurve: aparte curves voor meisjes en voor jongens. SDS-lijnen meisjes lager dan die van de jongens. Aan de hand van de SDS-lijnen kan de groei van het kind worden beoordeeld
De groei van een kind met groeihormoondeficiëntie verloopt in de neonatale fase normaal, omdat het GH hier een zeer beperkte rol speelt. Typisch: afbuiging aan het einde van het eerste jaar.

In de puberteit vindt een sterker dan normale gewichtstoename plaats.

- De groeisnelheid is de lengtetoeename per tijdseenheid (cm/jaar)

SD-score = lengte - gemiddelde lengte op die leeftijd / SD

- streflengte (TH) = lengte die een jongen of meisje zou moeten bereiken op grond van de genetische achtergrond

TH-zoon = ((vaderlengte + moederlengte + 13) / 2) + 4,5 = gemiddelde ouderlengte + 11

TH-dochter = ((vaderlengte + moederlengte - 13) / 2) + 4,5 = gemiddelde ouderlengte - 2

TH-SDS = (TH - gemiddelde lengte van het geslacht) / SD geslacht

Skeletleeftijd wordt bepaald aan de hand van de X van de hand en pols vergeleken met referentiefoto's. Vorm epifysen, deze sluiten steeds meer aan bij de metafyse naarmate een kind ouder wordt → groeischijven steeds dunner en uiteindelijk verbenen ze (meisje 15, jongen 17)

Puberteitsstadia: ontwikkeling uitwendige geslachtskenmerken → Tanner

- Meisjes; mammaontwikkeling een maat voor de puberteitsontwikkeling, pubis- en okselbehaarung een maat voor de secretie van androgenen (ook de groei van de clitoris staan onder deze invloed). Bij het prepubertaire meisje bedekken de labia majora de labia minora. In de puberteit groeien de minora onder invloed van oestrogenen. Oestrogenen stimuleren de accumulatie van vet en veranderen de vetverdeling; meer op de heupen

Mammaontwikkeling:

M1: tepel verheven boven het vlak van de borst

M2: knopvormige verheffing van de areola en vergroting van de diameter van de areola, lichte welving omgeving en bij palpatie een vrij harde schijf voelbaar
M3: verdere welving van de mammae en voortgezette vergroting van de diameter van de areola
M4: toenemende vetafzetting rond de areola vormt een secundaire verheffing boven het niveau van de borst

M5: Volwassen stadium, areola valt terug in het niveau van de borst en is sterker gepigmenteerd.
Pubisbehaarung:

P1: geen

P2: weinig gepigmenteerde beharing vooral langs labia

P3: eerste donkere, duidelijk gepigmenteerde en gekrulde pubisharen op de labia

P4: volwassen type beharing, oppervlakte kleiner

P5: spreiding in de breedte, type en oppervlakte van beharing volwassen

P6: verdere spreiding in de breedte of omhoog (10%)

- Jongens: androgenen → uitgroei penis en scrotum, ontwikkeling pubisbehaarung, ontwikkeling baardgroei en overige lichaamsbehaarung, verlaging van de stem en toename van de spiermassa.

G1: testes, scrotum en penis hebben dezelfde grootte en vorm als bij jong kind

G2: vergroting scrotum en testes, de scrotumhuid wordt dunner en gerimpeld. Penis weinig vergroting

G3: vergroting lengte penis en verdere groei testes en uitzakken van het scrotum

G4: toenemende vergroting penis en zichtbaar worden contouren glans, vergroting testikels en meer pigmentatie scrotum

G5: volwassen stadium

Pubisbehaarung

P1: geen

P2: weinig gepigmenteerde, niet gekrulde beharing, vaak donzig, basis penis, soms scrotum

P3: donkere, duidelijk gepigmenteerde en gekrulde pubisbehaarung rond basis penis

P4: type beharing duidelijk volwassen, oppervlakte niet

P5: spreiding in de breedte tot op de dijen, geen opstijging in de mediaanlijn

P6: beharing opstijgen in de linea alba (80%)

Demografische groeiverschillen

In de wereld bestaat een enorme variatie in de lichaamsgroei tussen de populaties: genetica, voeding, infectieziekten.

Globaal 3 groepen: Kaukasisch (relatief lichte huidskleur, lang gestalte, Europa), Mongolide (klein gestalte, Centraal en Oost-Azie, Amerika), Negroïde (donkere huidskleur, variatie qua lichaamslengte, Afrika).

Menarche 6 maanden eerder in Zuid-europa tov Noord-Europa, Aziatisch eerder dan Europees

Secundaire verschuivingen zijn toe te schrijven aan: verbeterde voedingstoestand en verbeterde gezondheidstoestand → betere SE-omstandigheden en afname infectieziekten door betere curatieve en preventieve gezondheidszorg. Ook belangrijk: reductie gezinsgrootte, toegenomen mobiliteit.

Groeivertraging

Indien minimaal 3 op elkaar volgende meetpunten, elk met een ruim interval (>6 maanden), naar een steeds lagere SDS afglijden. Afbuiging >0,25 SDS per jaar of >1SDS over een langere periode → nadere diagnostiek

- Idiopathische klein gestalte = geringe lengte zonder bijkomende afwijkingen: normale lengte en gewicht bij de geboorte, geen aanwijzingen organische of endocriene ziekte of psychosociale problematiek, normale voedingstoestand

* familiair: lengte SDS < -1.3, maar binnen streeflengtebereik, geen pathologische oorzaak geringe lengte ouders

* niet-familiair: lengte SDS < -1.3 en beneden streeflengtebereik

- Primaire groeivertraging; intrinsiek defect van botten/steunweefsels door genetisch defect of prenatale schade

- * skeletdysplasie: abnormale verhouding romp/beenlengte, bijkomende afwijkingen typisch voor betreffende afwijking
 - achondroplasia, hypochondroplasia, multipale epifysaire dysplasie, spondylo-epifysaire dysplasie
- * Stoornissen botmetabolisme: abnormale verhouding romp/beenlengte, dysmorphieën
 - mucopolysaccharidosen, mucopolipidosen
- * klinisch gedefinieerde syndromen met numerieke chromosomale afwijking: complex typische dysmorphe symptomen
 - Turner, Down, gemengde gonadale dysgenese
- * klinisch gedefinieerde syndromen zonder numerieke chromosomale afwijking: complex dysmorphe sympt, normaal aantal chromosomen, soms bekende genmutatie
 - Silver Russell syndroom, Prader Willi syndroom, Von Recklinghausen
- * Intra-uteriene groeivertraging: dysmaturiteit, geboortelengte < -2SD, geen inhaalgroei in de eerste 2 levensjaren, vaak
 - onbekende oorzaak, soms bekend; prenatale infectie, intoxicatie (alcohol, roken)

- Secundaire groeivertraging: factoren buiten de steun- en botweefsels, vaak vertraagde botrijping. Bij ernstige chronische aandoeningen zijn remmende factoren oorzaak van de groeivertraging. Ook ontbreken groeibevorderende hormonen. Aanvankelijk groeibelooft in overeenstemming met TH-SDS, gevolgd door groeivertraging. Na het opheffen van de oorzaak, vaak inhaalgroei.

→ ernstige chronische longaandoeningen, cyanotische hartafwijkingen, chronische nieraandoeningen, chronische anemie, chronische inflammatoire darmafwijkingen, chronische malabsorptie, endocriene afwijkingen, GH-deficientie, hypothyroidie, hypercortisolisme, psychogene kleine gestalte

Diagnostiek: geruuststellen indien; lengte SDS > -1.3 is en groeicurve niet afbuigt en de lengte SDS zich binnen het streeflengtebereik bevindt

Intrauteriene groeiretardatie → laag geboortegewicht en lage geboortelengte

M Crohn → buikpijn, diarree, opgezette buik

Hersentumor → hoofdpijn, misselijk, ochtendbraken

Hypothyroidie → traagheid, obstipatie, bradycardie, hyporeflexie

GH-deficientie → schedelbestraling

CF → recidiverende longontstekingen

Familiaal klein gestalte → lengte SDS (ouders) < 2

Skeletdysplasie → afwijkende lichaamsproporties

Turner → halswebben, cubiti valgi, brede thorax

Cushing → vollemaanasgezicht, striae

Glycogeen-stapelingsziekte → hepato-splenomegalie

Casus 10:

lengte en gewicht geboorte onder -2SD (37weken) → small for dates. Schedelomtrek ook onder -2SD → proportioneel (alcohol, chromosomaal, intrauteriene infectie). Placentaire insufficiëntie, zwangerschapshypertensie of roken leiden tot dysproportionele intrauteriene groeivertraging. Kleine oogspelen, ingezonken neusrug, hypertelorisme, kleine neus, afwezig filtrum, hypoplastische bovenlip, laagstaande oren. Distale falangen van de tenen zijn verkort, waardoor de teennagels hypoplastisch zijn. De tenen vallen gedeeltelijk over elkaar heen, clinodactylie van de kleine teen → foetaal alcohol syndroom. Eventueel ook: haemangiomen, hartafwijkingen, MR, palatoschisis, postnatale groeiachterstand, urogenitale afwijkingen

Casus 24:

jongen 15, groeiachterstand en uitblijven puberteitsontwikkeling, 158 cm, 45 kg, P1G1 (pathologisch)

Info: puberteitsontwikkeling ouders, groei en puberteitsontwikkeling andere gezinsleden, tractus

digestivus, psycho-sociale gegevens, groeibelooop en LO.

Wakker worden: hoofdpijn en misselijk → hypofysaire insufficiëntie, Kallmann

Centrale hypothyreoïdie, GH-deficientie, laag gonadotrofine/testosteron en cortisol → totale uitval hypofysevoorkwab (panhypopituitarisme). Skeletleeftijd 11 jaar → langdurig hormonale insufficiëntie

X: verkalkingen hypothalamusgebied en erosie sellabodem → craniofaryngioom; operatie en radio

* ADH, GH, hydrocortison, testosteron, thyroxine

normale puberteitsspurts 20-30cm

GH-deficientie volwassenen: verminderd uithoudingsvermogen, vermoeidheid, gewichtstoename.

Casus 1:

Klein gestalte en een uitblijvende puberteitsontwikkeling 13,5 jr → Turner; webbing, brede thorax, hypoplastische mamillae (met enige inversie), 45 XO, gonadotrofinen sterk verhoogd. Vaak hoeftijzernier, onderpolen van de nieren zijn met elkaar verbonden, stuwing. HVZ: aortaklepstenose, 2-slippige aortaklep, vernauwingen aorta. Keloidvorming in het litteken

Casus 14:

Klein gestalte, goed geboortegewicht en –lengte

→ (niet) familiair klein gestalte, GH-deficientie, emotionele deprivatie

Aanvullend: groeigegevens jongen en ouders, broers en zussen

Casus 21:

Jongen 2.5, groeiachterstand met opvallend korte armen en benen, romp minder achtergebleven, schedelomtrek hoger

Rhizomele verkorting (dicht bij de romp), acromeel (uiteinden), mesomeel (er tussen in)

→ achondroplasia; de breedte van het spinale kanaal, neemt normaal naar caudaal toe. Hier niet het geval.

Verlengde merg op de craniocervicale overgang gecompriemd door nauwe foramen magnum.

AD

Beh: orthopedische beenverlenging

Casus 31:

Jongen 14jr, sterk afbuigende lengtegroei, stagnerende puberteit, veel plagen, matige schoolprestaties

Trommelstokvingers en tenen: verdikt en bolvormig (darm, long, hart)

→ cardio-respiratoire anamnese, groeibelooop en puberteit andere gezinsleden, tractus digestivus anamnese (voeding), psychosociale gegevens, gegevens voorgaande specialistische onderzoeken (5-12jr)

* hypofysaire insufficiëntie, chronische inflammatoire darmziekte

→ M Crohn

Groeisnelheid afhankelijk van wanneer je in de puberteit komt.

Meisjes 20-25cm groei, jongens 25-30 cm. Meisjes beginnen eerder en zijn eerder klaar.

Ongesteld; nog 5 cm groeien, 2-3 jaar na begin borstontwikkeling

Jongens begin puberteit: groei testikels (>4ml), eerste FSH dan LH. Groeispurts 10-15 ml.

Testosteron: baardgroei, lichaamsbeharing, baard in de keel.

Korte lengte, toename kg; endocrien: schildklier, Cushing, hypothyreoïdie, lage GF, laag geslachtshormoon.

Kleine lengte en laag kg; GI

Lange lengte en hoog kg; vet eten

Kleine lengte: normale variatie of pathologisch

Normaal: familiair of constitutionele vertraging (late puberteit, steeds verder van het lijntje, X-hand achterlopen op de leeftijd, laag GH en testosteron, Cushing, GI, coeliakie.)

Pathologisch: proportie of dysproportie

Proportie; prenataal (IUGR, dysmorf, chromosomaal), postnataal (endocrien, psychosociaal, malnutritie, GI, cardiopulmonaal, chronische anemie, renale aandoeningen)
Dysproportie; skeletspierdysplasie, rickets, achondroplasie, korte benen, groot hoofd, korte boven armen en benen

3. Diabetes mellitus

3.1 Inleiding

In NL ongeveer 600.000 mensen bekend met DM. Ongeveer 10% heeft de klassieke vorm van DM (type I). De symptomen zijn het gevolg van absolute insulinedeficiëntie. Daarnaast zijn er naar schatting nog 250.000 patiënten met DM II waarbij de diagnose nog niet bekend is. DM leidt op den duur tot een hoge incidentie van macro- en microvasculaire complicaties

3.1.1 ZSO: Hyperglycemie en insulineresistentie

DM is de toestand van chronische hyperglycemie. Soms kan er kortdurend een hyper ontstaan zonder dat er sprake is van DM; hevige stress.

Chronische hyperglycemie wordt veroorzaakt door een absoluut of relatief tekort aan insuline in het bloed. De wijze waarop dit ontstaat kan verschillen: verminderde secretie van insuline, verminderde gevoeligheid voor insuline of door een combinatie. De mate van insulinetekort kan verschillen en is bepalend voor de ernst van de symptomen en van de metabole gevolgen. Een totale of vrijwel totale insulinedeficiëntie leidt tot het beeld van diabetische ketoacidose, terwijl een geringe insulinedeficiëntie symptomloos kan bestaan.

3.2.1 ZSO: Type I DM

Karakteristieke, ernstige symptomen die in korte tijd ontstaan. Ondanks deze acute symptomen bestaat er een veel langere preklinische periode, waarbij er al sprake is van een langzaam afnemende insulinesecretie. De oorzaak van deze gestoorde insulinesecretie is een autoimmuundestructie van de betacellen in de eilandjes van Langerhans.

3.2.2 PD DM I

3.3.1 ZSO: Type II DM

Van alle vormen van DM komt II het meeste voor, prevalentie 5% bij 45+ en stijgt snel met de leeftijd, 10% bij 70+. Het aantal onbekende DM-patiënten is minder groot omdat de bewustwording voor de ziekte groter is geworden en omdat er meer op gelet wordt. De incidentie zal nog verder toenemen en op steeds jongere leeftijd gesteld worden.

Type DM II is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van HVZ door arteriosclerose; meer kans MI. Vaak ook gepaard met andere risicofactoren voor atherosclerose zoals hypertensie en veranderde concentratie en samenstelling van lipoproteïnen in het bloed. Vaak ook gepaard met overgewicht. Deze clustering van risicofactoren wordt vaak aangeduid met metabool syndroom. De pathogenese van DM II is complex, maar het gaat om een combinatie van insulinedeficiëntie en insulineresistentie (niet veroorzaakt door afwijkingen in aantal of structuur van de insulinereceptor). Ook bij mensen zonder DM komt insulineresistentie voor; overgewicht, primaire hypertensie. Er ontstaat dan geen DM zolang de verminderde insulinegevoeligheid kan worden gecompenseerd met een verhoogde insulinesecretie. Pas als de betacellen niet langer in staat zijn om te voldoen aan de verhoogde insulinebehoefte ontstaan hyperglycemie en diabetes. De mate van insulineresistentie en insulinedeficiëntie kan variëren in de tijd. Zo kan de insulinesecretie in de loop van de jaren langzaam uitdoven zodat er uiteindelijk met insuline-injecties behandeld moet gaan worden. Insulineresistentie en insulinedeficiëntie kunnen ook verbeteren.

Er bestaan grote verschillen in de prevalentie van DMII in de wereld, maar ook in de ernst van de ziekte en de kans op complicaties. DM komt veel vaker voor bij Turkse en Surinaamse NL → lagere SES, vaker overgewicht, inactiviteit, raciale achtergrond

3.3.4 ZSO: Complicaties van diabetes

Onderscheid in acute en chronische complicaties. DM kan ook allerlei andere nadelige effecten hebben op iemands lichamelijk en psychosociale functioneren. Ook wordt het beloop van de zwangerschap door diabetes beïnvloed, stoornissen in het bewegingsapparaat kunnen ontstaan, de infectiekans is bij slecht ingestelde diabetes verhoogd, acceptatieproblematiek kan ontstaan. Onder acute complicaties wordt verstaan; optreden van hypoglycemie of van een ernstige hyperglycemische ontregeling: ketoacidose en de non-ketotische hyperosmolaire ontregeling. De grootste bedreiging is het ontstaan van chronische complicaties

3.5.1 ZSO: Hypoglycemie

Een belangrijke complicatie van insulinetherapie is het optreden van een hypo. Bij het gebruik van orale

bloedsuikerverlagende middelen (vooral sulfonylureum-derivaten) kunnen eveneens hypo's ontstaan. Factoren die dit uitlokken zijn achteruitgang in de nier- en leverfunctie (accumulatie werkzame metabolieten), lichamelijke activiteit (daling insuline behoefte), overslaan van maaltijden. Bij intensieve insulinetherapie hebben de eventuele hypo's een ernstiger beloop en de typische waarschuwingssymptomen treden niet meer tijdig op en er kunnen stoornissen in het hormonale contraregulatie-mechanisme ontstaan.

4. Pijn en pijnbehandeling

4.1 Inleiding

Pijn is een onplezierige sensorische en emotionele ervaring die verbonden is met werkelijke of potentiële weefselschade of in termen van zulke beschadiging wordt beschreven. Acute pijn heeft doorgaans een signaalfunctie. Chronische pijn kan een teken zijn van voortdurende nociceptieve prikkeling. Voor de beleving van pijn is niet alleen de perceptie van een noxische fysische stimulus, maar ook de interpretatie daarvan als pijnlijk van groot belang. Pijn geeft de arts essentiële informatie voor de diagnose → plaats, aard, al dan niet uitstralend, continue of in aanvallen

4.1.1 HC Pijn en pijnbehandeling

Perifere nociceptoren: huid, mucosa

A-beta: proprioceptie

Geleiding naar ruggenmerg: dorsale ganglion

M&W; pijn al remming in ruggenmerg: interneuronen

Soorten: inflammatoir, neuropathisch, nociceptief

Aangrijpingspunt: Substance P

Acetaminofen → paracetamol (COX-3 remmer, geen NSAID)

Leukotriënen; bronchoconstrictief

Aspirine; irreversibel COX-remmer

Ibuprofen/naproxen; reversibele COX-remmer

Restgroep; COX-2 (Rofecoxib)

PG: vasoconstrictie

Nierfalen: COX 1 en 2

4.1.2 ZSO: Het pijnsysteem

Bij beschadiging van weefsels (trauma) treden zowel lokale als systemische reacties op. Zij worden enerzijds in gang gezet door uit de beschadigde cellen vrijkomende mediators als gevolg waarvan zenuwen (A-delta en C) worden geprikkeld, en anderzijds door directe prikkeling van nociceptoren (pijnreceptoren). De vrijkomende mediators veroorzaken lokale reacties die worden gekarakteriseerd door de verschijnselen van een ontstekingsreactie (calor, rubor, dolor, tumor). De centrale systemische effecten komen tot uiting als gevolg van de voorgeleiding van de prikkels naar het ruggenmerg en van daar naar de hersenen. Hierbij is een hoeveelheid aan neurotransmitters betrokken. Aldus ontstaat een ontregeling van zowel een lokale als centrale regelkring.

De pijnlijke prikkels worden opgevangen door nociceptoren in de diverse weefsels. De mechanoreceptoren veroorzaken via snelle A-delta neuronen een stekende scherpe pijnsensatie, de polimodale nociceptoren geven via trage C-neuronen een dof brandende pijn. Acute pijn is hierdoor bifasisch, met in eerste instantie een kortdurende scherpe pijn die na een variabel tijdsinterval wordt gevolgd door een aanhoudende diepe borende en doffere pijn. De eerste pijn is meestal het gevolg van de veroorzakende stimulus, terwijl de tweede pijn het gevolg is van de resulterende weefselbeschadiging (bloeding, oedeemvorming, verbreking van de weefselintegriteit, biochemie).

De prikkels worden via het ruggenmerg naar hogere systemen getransporteerd. De opstijgende banen splitsen in 2 delen:

- de tr neospinothalamicus die via de laterale en mediale thalamus op de sensibele en motore cerebrale cortex geprojecteert (plaats, type, ernst en duur van pijn)

- de tr paleospinothalamicus die via de formatio reticularis op het limbische systeem koppelt en voor de emotionele beleving van de pijn zorg draagt (mijden, ontsnappen, emoties). Via de reticulair formatie vindt ook stimulatie van het autonome zenuwstelsel en het neuroendocriene systeem plaats. De pijnprikkel worden in de hersenen geïnterpreteerd en als pijn herkend en ervaren. Er bestaat een grote interindividuele variabiliteit in de ervaring van pijn. De oorzaak is deels psychisch, deels het gevolg van de mate van vrijkomen van endorfines. Pijnbeleving wordt mede bepaald door leeftijd, geslacht, etnoculturele

achtergrond, bijkomende ziekte, ernst van het trauma en omgevingsfactoren. Het laten voortbestaan van acute pijn kan leiden tot het ontstaan van chronische pijn.

Mogelijke complicaties;

* *pulmonale complicaties*: pijn geeft splinting (verstarring) van het diafragma en afname van de beweeglijkheid van de thoraxwand. Hierdoor treden veranderingen op in de ademhaling, waardoor de longfunctie en de gaswisseling wordt verstoord. De ademfrequentie neemt meestal toe. Vermindering van hoesten en zuchten door pijn en splinting verstoren het klaren van de luchtwegen van slijm en veroorzaken atelectase met hypoxemie en hypercapnie. Longinfecties kunnen optreden.

* *Skeletspierspasmen*; reflectoire segmentale en suprasegmentale motoractiviteit veroorzaakt spierspasmen die enerzijds de pijn doen toenemen en anderzijds kan resulteren in abdominale en thoracale spierspasmen. Hierdoor wordt de ademhaling verstoord.

* *Stressrespons*; als gevolg van pijn kunnen stressresponsen optreden. Hiervoor zijn angst-, vecht- en vluchtmechanismen verantwoordelijk en de hypothalame reacties die het lichamenlijk mogelijk maken een trauma te overleven. De respons heeft metabole, hormonale en hemodynamische componenten en treedt op via het autonome zenuwstelsel en het neuroendocriene systeem.

- *Endocrien*; toename secretie hypothalame releasingfactoren en hypofyse hormonen: beta-endorfine, ACTH, GH, prolactine, ADH, AVP. Als gevolg toename van hormonen als cortisol, renine, angiotensine II, aldosteron, glucagon en afname van insuline en testosteron. Sympathicusstimulatie; toename adrenaline en noradrenaline, met plantair en palmair zweten en pupildilatatie

- *Metabool*; hyperglycemie, insulineresistentie, toename gluconeogenese en lipolyse, verandering in waterhuishouding en elektrolyten (ADH).

Afbraak spierweefsel via gluconeogenese en synthese van acute fase eiwitten. Het gevolg van de stressrespons is een toename van zuurstofconsumptie en CO₂-productie en het ontstaan van een gegeneraliseerde katabole toestand

* *Tromboembolische complicaties*; Pijn veroorzaakt immobiliteit en verhoogt daardoor de kans op de ontwikkeling van trombose.

* *Verstoring van de GI en genitourinaire functies*; Door de pijn wordt de maagontlediging en de motiliteit van het GI-kanaal vertraagd, terwijl de secretie van maagdarmsappen toeneemt. De tonus van spiersfincters neemt toe waardoor o.a. urineretentie optreedt.

* *Veranderingen in de mentale status van de patiënt*; onbehandelde pijn veroorzaakt angst en slapeloosheid die op zich weer de pijnbeleving versterken.

* *Cardiovasculaire complicaties*; pijn veroorzaakt sympathicusoveractiviteit met als gevolg tachycardie, hypertensie, toename van de perifere vaatweerstand en HMV, toename van myocardiale arbeid en zuurstofconsumptie. Vooral bij patiënten met cardiovasculaire afwijkingen kan dit myocardischemie en infarctering optreden

* *Vagale stimulatie*; in een aantal gevallen kan pijn, afhankelijk van de lokalisatie een verhoging van de vagale tonus veroorzaken, met als gevolg misselijkheid, braken en spasmen van gladde spieren. De motiliteit van het GI-kanaal en de urinewegen neemt hierdoor ook af.

* *Ontwikkeling van complex regionaal pijnsyndroom I (CRPS I)*; zelfs zeer kleine traumata kunnen op termijn aanleiding geven tot het ontwikkelen van CRPS I (=posttraumatische dystrofie, sympathische reflexdystrofie, causalgie en Sudeckse atrofie)

a. Info: plaats van pijn en de aard van de pijn; structuren die daar liggen, met welke structuren ze verbonden zijn, welke aandoeningen hebben welke soort pijn: stekend, drukkend, prikkelend.

Referred pain; pijn die uitstraalt naar een andere plaats in het lichaam dan waar de oorzaak van de pijn gelegen is, bv schouderpijn bij diafragma-prikkeling.

Fantoompijn; pijn die geprojecteerd wordt in een geamputeerd lichaamsdeel.

Acuut/chronisch/psychisch/organisch.

b. Mediatoren die aangrijpen op nociceptoren van perifere zenuwuiteinden bij een weefselbeschadiging; K, histamine, PG → uit beschadigde cellen. Serotonine; uit plaatjes die geactiveerd worden bij schade. Substance P; primaire sensore neuronen.

Mechanische en warmstimuli gemedieerd door lokale chemicaliën.

c. Type sensorische receptoren op perifere zenuwuiteinden betrokken bij de registratie van pijn:

nociceptoren: A-delta en C

Type zenuwvezels betrokken bij doorgeleiding van de pijn naar het ruggenmerg: tractus neospinothalamicus en tr paleospinothalamicus

d. Neurotransmitters afgegeven aan zenuwuiteinden C-vezels: substance P, GABA, glycine. 2^e neuron ook actiepotentialen.

e. Lokale anesthetica van invloed op de spinale afgifte van neurotransmitters: blokkeren de geleiding.

Activatie opioïd receptoren blokkeert de pijnperceptie door minder neurotransmitter vrijkoming vanuit primaire sensore neuronen en postsynaptische remming van de secundaire sensore neuronen.

4.2 Behandeling van pijn met analgetica

Zowel op het niveau van de nociceptoren als in de hersenen en de hiertussen gelegen structuren kan pijn worden bestreden met behulp van geneesmiddelen. Onderscheid tussen een causale en een symptomatisch gerichte behandeling.

Causaal; wegnemen van de pijnprikkel

Symptomatisch; uitsluitend het symptoom pijn bestrijden.

- Lokaal: geleiding van pijnveroorzakende zenuwimpulsen blokkeren. De beleving van pijn en de daarmee samenhangende gemoedstoestand kan worden beïnvloed met psychofarmaca. Soms kan ook psychotherapie daarbij een belangrijke rol spelen.

- De algemene anestetica geven een algehele depressie van het CZS, waardoor het bewustzijn van patiënt wordt uitgeschakeld.

Het ontstaan van pijnsignalen kan in bepaalde mate worden tegengegaan door niet-opioïde analgetica, terwijl de voortgeleiding in het ruggenmerg kan worden geremd door de opioïde analgetica, die ook in de hersenen de gewaarwording en emotionele beleving van pijn beïnvloeden. Het is van belang om onderscheid te maken tussen musculoskeletale (steun- en bewegingsapparaat) en viscerale pijn (ingewanden) enerzijds en neurogene pijn anderzijds. Neurogene pijn worden onderscheiden in nociceptief neurogene pijn en neuropathische pijn. In het eerste geval ontstaat de pijn in intact zenuwweefsel. In het 2^e geval is er sprake van pijn bij een manifeste zenuwbeschadiging. Neurogene pijn is weinig gevoelig voor de klassieke analgetica → co-analgetica (TCA, anti-epileptica)

4.2.1 ZSO: Niet-opioïde analgetica

Werken voornamelijk op de plaats waar de pijnprikkel ontstaat; onderverdeling in PG-synthetaseremmers (=NSAIDs) en overige niet-opioïden. Ze tasten het bewustzijn niet aan en hebben behalve een analgetische werking vaak ook een antipyretische en een antiflogistische werking

- Werkingsmechanisme niet-opioïde analgetica; remming PG-synthese → vicieuze cirkel onderbreken. Lage PG-spiegels bloed en weefsels leiden tot een verlaagde activiteit van de keten van pathofysiologische gebeurtenissen en daardoor van de pijn, de koorts en de ontstekingsreacties. Acetylsalicylzuur: COX-remmer
- Aangrijpingspunt niet-opioïde analgetica; arachidonzuur ---- (COX)----→ PG H₂ ----→ PG, prostacycline, tromboxanen
- Vormen van pijn behandelen met niet-opioïde analgetica; hoofdpijn, pijn door traumata, pijn van de spieren/gewrichten, kiespijn, dysmenorrhoe, peri/postoperatieve pijn, galsteen/niersteen koliek, griep, verkoudheid, vaccinatie
- Acetylsalicylzuur (aspirine) als prototype NSAIDs en paracetamol belangrijkste niet-opioïden. Aspirine vs andere NSAIDs; plaatjesaggregatie reversibel of niet. Aspirine vs paracetamol → paracetamol heeft geen anti-inflammatoir effect, werkingsmechanisme is niet volledig opgehelderd. Resorptie P 80%, A 80-100%. Plasma-eiwitbinding P verwaarloosbaar bij therapeutische dosis, A > 90%. Toepassing P hetzelfde als A + lichte/matige artrosepijn. A; P + reumatische pijn, acuut/chronisch gewrichtsreuma, lumbago, neuralgie, hyperthermie. Bijwerkingen P; therapeutische dosis weinig → overgevoeligheid A frequent; GI-stoornissen, bloedverlies GI-tract, soms overgevoeligheid
- Onverstandig aspirine als pijnstillers bij COPD: bijwerkingen kunnen bronchospasmen zijn. Longoedeem kan optreden bij chronisch gebruik door ouderen. Additie gelijktijdig gebruik: PG-synthetaseremmers en corticosteroiden → maagklachten
- Voorzichtig NSAIDs bij astma: bronchospasmen, interactie corticosteroiden
- T ½ salicylzuur is bij analgetische doseringen 2-3 uur, bij antaflogistische doseringen 4-12 uur en kan bij toxische doseringen zelfs oplopen tot 20 uur → een steeds hogere dosis → tijd tot halvering wordt dan ook steeds hoger
- Niet-opioïde analgetica OTC (over the counter): paracetamol, naproxen, ibuprofen, aspirine. Grootste therapeutische breedte: Therapeutische breedte = TD50-ED50; het verschil tussen de dosis van een geneesmiddel waarbij 50% van de proefpersonen last heeft van bijwerkingen en de dosis waarbij het geneesmiddel bij 50% van de proefpersonen effectief is. Zwangerschap: regelmatig gebruik PG-synthetaseremmers tijdens de laatste 3 maanden of vlak voor partus ontraden vanwege complicaties → passage placenta; langere duur, verminderde weeënactiviteit, voortijdige sluiting van de d Botalli, nierfunctiestoornis, nierinsufficiëntie met oligohydramnie en GI-bloeding/perforatie bij foetus. Lager geboortegewicht, hogere perinatale sterfte. Laatste trimester: op indicatie, laagst mogelijke dosering, niet tijdens de laatste dagen en partus. Geringe mate overgaan in moedermelk – incidenteel

therapeutische analgetische doseringen geen schadelijke invloed op het kind. Gevaar sensibilisatie.
i. Meest voorkomende bijwerkingen NSAIDs GI: pH en pKa-afhankelijk lokaal effect (dosis gerelateerd en afhankelijk van de oplosbaarheid van de PG-synthetaseremmer in een zure omgeving); ook kan door een direct effect op de mito membraan door vrijzetting van vrije radicalen de GI-mucosa beschadigen. Lokaal oppervlakkige laesies zoals erosies. Door remming van de productie van beschermende PG wordt de beschermende functie van het maagslijmvlies door PG-synthetaseremmers verminderd. Onafhankelijk van de toedieningsroute.

Factoren: leeftijd, maagklachten, ulcus ventriculi, hyperaciditeit, alcohol, orale coagulantia, complicatie ulcus, orale corticosteroiden, SSRI's, duur/dosis van het middel, meerdere PG-synthetaseremmers, ondervoeding, levercirrhose.

Maatregelen om deze bijwerkingen te voorkomen: maagbeschermer, PPI, meer selectieve COX2-remmer
j. Geneesmiddeleninteracties NSAIDs; corticoïden, diuretica, MTX, ACE-remmers (niertoxiciteit), SSRI's, ASA.

k. Overwegingen keuze paracetamol en NSAIDs bij bestrijding pijn: effect, toxiciteit, prijs, toedieningsvorm. Ontsteking op de voorgrond; NSAIDs eerste keus. Ernst van de klachten/aandoeningen, hoogte risico GI-complicaties.

Keuze NSAID; risico GI-complicaties: niet; ibuprofen, diclofenac: laagste dosis, ruime ervaring, kosten
Reactie varieert sterk per patiënt. Preventief maagbescherming of selectieve COX2-remmer (cardiovasculaire effecten?)

Risico maagzweer, VG, prednison, hogere leeftijd, acenocoumarol

l. Niet verstandig niet-opioïde analgetica te combineren → toxiciteit verhogen zonder dat er een opvallende verbetering van de werking wordt bereikt. Uiteenlopende $t_{1/2}$ → uitkijken bij dosisverhoging.

Wel combi: acetylsalicylzuur/paracetamol in combi met codeïne; verhoogde analgetische werking.

Codeïne sterk obstiperend, duizelig, suf, misselijk.

Paracetamol/tramadol.

4.2.2 ZSO: Opiïde analgetica

Primaire aangrijpingspunt in het CZS. Ze beïnvloeden zowel de pijndrempel als de pijntolerantie zonder het bewustzijn in belangrijke mate te verlagen

a. Werkingsmechanisme opioïde analgetica: specifieke receptoren in het CZS bezetten

- kappa; spinale analgesie, miosis, sedering

- delta; analgesie

- mu; supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie, euforie, afhankelijkheid

- sigma; dysforie, hallucinaties, ademhalingsprikkeling, stimulering vasomotore centra

b. Opiïdreceptoren in de systemen betrokken bij pijn: zenuwplexus van de darmwand (obstipatie)

c. Basis dierexperimenteel onderzoek de klinische effectiviteit van analgetica voorspellen: wisselende farmaca, dieren kunnen de mate van pijn niet aangeven.

e. Opiïdreceptoren CZS: zenuwplexus darmwand, GI-tract, tr urogenitals, luchtwegen, tr circulatorius, huid.

f. Farmacologische effecten morfine: analgetisch (mu), obstipatie (zenuwplexus darmwand). Sufheid, remming ademhaling, obstipatie, misselijk, braken, pijn epigastrio, spasmen galwegen, urineretentie, hypotensie, bradycardie, afhankelijkheid fysiek/psychisch

g. Niet verstandig drugsverslaafde met methadon, pentazocine als pijnstiller;

Methadon = opiaatagonist met sterk analgetische werking. Pentazocine is een opiaatagonist met zwak antagonistische werking. Pentazocine: dezelfde bijwerkingen als morfine + stijging BP, tachycardie, psychomimetische verschijnselen (dysforie, hallucinaties, nachtmerries, angst). Andere opiaatagonisten, na pentazocine, gedurende enkele uren vrijwel geen analgetisch effect. Bij hoge dosis gewenning, kans op afhankelijkheid in vergelijking met morfine groot. Versterking depressieve werking op het CZS

h. Morfine minder effectief wanneer het oraal wordt toegediend: resorptie is oraal variabel. F = wisselend en sterk verminderd door groot First-pass-effect

i. Fentanyl als pleister met gereguleerde afgifte voor behandeling voor ernstige chronische pijn.

+/- gereguleerde afgifte, minder bijwerkingen, onafhankelijk van het slikvermogen, minder invasief, GI-problemen, huidirritatie, resorptie → 90% systemische circulatie, constante spiegels, snelle metabolisering. Dosis aanpassing niet mogelijk.

j. Middelen bij behandeling van opioïdafhankelijkheid: methadon: begindosering aan de hand van de onthoudingsverschijnselen, gewoonlijk 20 mg, evt na 3-4h herhalen. Behandeling voortzetten met 30-50mg en in 3 weken langzaam afbouwen. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen. Levensbedreigende overdosering; naloxon.

Partiële agonist buprenorfine (bij onthoudingsverschijnselen). Terugvalpreventie: methadon, naltrexon (opioïdantagonist). Clonidine; lichte symptomen.

k. Voordeel intrathecale morfine-toediening; binnen de hersen- of ruggenmergsvliezen. Directe werking

I. Heroïne heeft een lage affiniteit voor opioïdreceptoren, maar wordt in het lichaam omgezet in morfine. Heroïne in vergelijking met morfine 2-3x werkzamer en veel verslavender; bij heroïne effecten na enkele seconden in zeer hevige mate; flash. Heroïne heeft een snelle piek, snel door BBB, snel kick/euforie m Tolerantie en afhankelijkheid bij opioïden; afhankelijk van de duur en de dosis, co-medicatie, t ½ , piekconcentratie hersenen. Mu-receptor (pijn).
 Minder afhankelijk dan morfine; alfentanil, fentanyl, sufentanyl
 n. Ernstige ademhalingsdepressie door overdosis morfine; naloxon, geen O2. Competitieve (vrijwel volledige) antagonist voor de opiatreceptor. Naloxon; geen agonistische werkingscomponent (minder ademhalingsdepressie)
 o. Bijwerkingen morfine therapeutische doseringen: sufheid, minder ademhaling, obstipatie, misselijk en braken, pijn epigastrio, spasmen galwegen, urineretentie, duizelig, stemmingswisselingen, hallucinaties, nachtmerries, zweten, hypotensie, bradycardie, afhankelijkheid, droge mond, visusstoornissen, oligurie, huidreacties, pluritus.
 p. Opioïden absoluut niet toepassen: acute ademhalingsdepressie, astma/COPD, cyanose, hersentrauma, verhoogde intracraniale druk, delirium tremens, coma, convulsieve aandoeningen, ileusverschijnselen, acute leverziekte, galkoliek na galwegoperaties.
 Terughoudendheid; cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, verminderde ademreserve (emfyseem), kyfosciose, overmatige slijmvorming in de luchtwegen.

4.2.3 ZSO en WG; Farmacotherapie van pijn

Onderscheid maken tussen de verschillende verschijningsvormen van pijn. Pijnbehandeling moet in overeenstemming zijn met de aard en de lokalisatie van de pijnveroorzakende stimulus en de ernst van de pijn. Acute oppervlakkige pijn is goed behandelbaar met niet-opioïde analgetica en door blokkade met lokale anesthetica van perifere zenuwen. Diepe somatische pijn is beter behandelbaar met opioïden.

Algemene principes: pijnbron identificeren en de ernst van de nociceptieve stimulus vaststellen, adequate doseringen geven en handhaven, therapie regelmatig evalueren en indien noodzakelijk aanpassen aan de individu.

2. Morfine-pulmonair oedeem → opletten, wel een standaard behandeling, minder angst, minder preload
 - Pethidine-galsteenkoliek → CI na galwegoperatie, bijw spasmen van de galwegen
 - Paracetamol-artritis → geen anti-inflammatoir effect
 - aspirine-dyspepsie → frequente bijwerking GI-stoornissen → maagpijn, misselijk, zuurbranden, braken, dyspepsie

3a. Man 50, levercirrhose door overmatig alcoholgebruik in licht verwarde toestand, hevige rugpijn, codeïne → obstipatie, zwak analgetisch effect
 CI: hersentrauma. Bijw: misselijk, braken, hoofdpijn, dorst, duizelig, suf, desoriëntatie. Interactie met alcohol → versterking depressieve werking op CZS (ademhalingsdepressie, sedering)

3b. Vrouw ulcus pepticum in VG, dysmenorrhoe, diflunisal
 → analgetisch, antiflogistisch (niet-opioïd). CI: actief ulcus pepticum. Terughoudendheid: maagdarmbloeding of ulcus in de anamnese.

Bijw: GI-stoornissen: maagpijn, zuurbranden, misselijk, braken, diarree, maagdarmlucera/bloeding
 3c. Man 80, ernstige chronische bronchitis, dag na val opname met pneumonie, partiële zuurstofdruk in arteriële bloed blijkt erg te laag te zijn, terwijl CO2 juist aanmerkelijk is verhoogd. Veel pijn vanwege 2 gebroken ribben → injectie morfine. CI: astma, COPD, acute ademhalingsdepressie, hersentrauma
 Bijw: sedatie, ademhalingsdepressie.

CASUS 1 Man 23, door de enkel, zwelling, ernstige pijn, niet op staan of lopen, lijken geen fracturen op X, duidelijk ruimte in de mediale enkelband, enkelverrekking, tape, analgetische medicatie.

1. Optreden pijn: zwelling door vocht, druk op omliggende structuren, weefselbeschadiging → mediators vrij, nociceptie

2. Analgeticum; NSAID

Na 2 dagen pijn niet verminderd, maagpijn en zuurbranden, maagklachten door medicatie (aspirine).

Maatregelen: andere NSAID (evt PPI). Na een week heftige klachten, X fractuurlijn in distale einde van de tibia. Operatief ingrijpen: osteosynthese.

3. Probleem aspirine: verlengde bloedingstijd, slechte wondgenezing.

4. Toediening aspirine stoppen voordat je geen effect meer ziet: 1 week

5. Acute fase effect opheffen: transfusie + trombo's

CASUS 2 Meisje 6, hoge koorts (39.7), hoofdpijn, carbasalaatcalciumpoeders in kastje.

Terughoudendheid met jonge gedehydrateerde kinderen. Acetylsalicylzuurbevattende producten bij kinderen die symptomen vertonen van griep alleen als andere maatregelen tekortschieten. Kans op syndroom van

Reye: leverproblemen, encephalopathie

CASUS 3 Vrouw 40, hevige aanvalsgewijze pijn R bovenbuik; galsteenkolië. NSAID, spasmolyticum/anticholinergicum

Diclofenac; volw im 75 mg/dag, zo nodig 2x 75mg/dag met een tussenpoos van enkele uren (andere injectieplaats). Evt combi met orale/rectale toediening tot maximaal 150 gr/dag gedurende 1-3 dagen. Daarna dosering minderen op geleide van de klachten. Ook bij acute jichtaanval, nier- of galsteenkolië. Onvoldoende: morfine 10mg (im/sc)

CASUS 4 Vrouw 17, dysmenorroe maandelijks. NSAID, anticonceptiepil

CASUS 5 Vrouw 45, terminale nierinsufficiëntie, dialyse, sedert 2 dagen ernstige hoofdpijn, zelf medicatie

1. Advies: paracetamol ; geklaard door de lever. NSAIDs worden door de nieren uitgescheiden
2. Geen effect, hoofdpijn erger, misselijk, fotofobie → migraine
3. Farmacotherapie; 1000 mg paracetamol/ibuprofen/naproxen/diclofenac, NSAID + prokineticum → lange aanvallen: sumatriptan
4. Frequent optreden; beta-blokker, geen NSAID bij nierproblemen
5. Nierinsufficiëntie implicaties voor therapie; dosisaanpassing afhankelijk van de nierklaring

CASUS 6 Vrouw 36, moeizame partus, ernstige pijn, pijnstilling

1. Gevaar opioïden: verlenging van de partus, depressie ademhaling bij de pasgeborene, variatie foetale hartritme minder, foetale/neonatale bradycardie. Placenta passeren, niet rond de bevalling geven. Pethidine kan worden gebruikt tijdens de baring → depressie AH pasgeborene
2. Gevaar niet-opioïden: verlengde zwangerschapsduur, minder weeënactiviteit, voortijdige sluiting d Botalli, nierfunctiestoornissen/-insufficiëntie met oligohydramnie en GI-bloeding of perforatie bij de foetus
3. Vorm analgesie: epiduraal; opiaat en lokaal anestheticum
- Baring vordert niet, uitputting, grote kans hypoxie foetus, keizersnede, gezond kind dat suffiënt ademhaalt, moeder 4 dagen ernstige wondpijn
4. Medicatie: geen NSAID/paracetamol, morfine
5. Complicaties: medicatie: braken, obstipatie, respiratoire depressie

Medicatie het beste tussen 4^e en 6^e maand.

CASUS 7 Vrouw 21, 2 maanden zwanger, rugklachten.

Medicatie: paracetamol. Vanwege complicaties geen NSAIDs tijdens de laatste 3 maanden, 1^e en 2^e semester weinig over bekend.

CASUS 8 Man 65, 15 jaar RA, ernstige pijnen

1. Pijnmedicatie eerste optreden: NSAIDs
2. Toename pijn, nauwelijks meer beheersbaar: 6-12 weken na begin van de klachten in aanmerking voor DMARDs: controle om bijwerkingen te beperken. Werking na 2-3 maanden zichtbaar. MTX, Prednison, infliximab, evt opioïden
- Vingergewrichten vervangen door prothesen
3. Consequentie langdurige pijntherapie: verhoogde bloedingsneiging
4. Onmiddellijke postoperatieve periode: morfine, paracetamol/morfine → dan heb je minder morfine nodig

CASUS 9 Man 70, gemetastaseerd prostaatca, pijn in de botten en buik, sterk psychologische component, chemo en bestraling, belemmerd door pijn in de rug, na 2 jaar ondraaglijke pijnen, bedlegerig (terminaal)

1. Pijnstillers starten: niet-opioïd, zwak werkend opioïd
2. Psychologische component; praten, begeleiding, psychologische hulp, TCA's, SSRI's, verhoogde werking opioïden centraal
3. Rugpijn: rugpenprik erboven
4. Andere pijnstillers: morfine parenteraal, fentanyl pleister, zetpil
5. Problemen bij dosisophoging: meer en ernstigere bijwerkingen: obstipatie, verminderd bewustzijn, ademhalingsdepressie, suf, onrustig, hallucinaties, delirant beeld, jeuk
6. Bijwerkingen bestrijden: laxantia, antihistaminica.

CASUS 10 Man 39, 2 maanden geleden glasverwonding aan pols, naast 2-tal buigpezen ook n ulnaris doorgesneden, doof gevoel in de hand en verminderde knijpkracht. Tintelende, brandende pijn en pijscheuten in de pink die een stekend karakter hebben

1. Pijntype: neuropathisch
2. Middelen: amytriptyline (TCA), antiepileptica

3. Toelichting bijsluiter: off-label use → niet waarvoor het eigenlijk geregistreerd is. Uitleggen dat ze geen epilepsie of depressie hebben. Brengt iets meer risico's met zich mee.
4. Werkzaamheid opioïden: onduidelijk. In de praktijk minder werkzaam.

5. Anesthesiologie

5.1 Inleiding

Anesthesioloog betrokken bij meer dan de helft van de patiënten die in een ziekenhuis zijn opgenomen: pre-operatieve optimalisatie van de patiënt, het daadwerkelijk verlenen van anesthesie voor operatieve ingrepen en diagnostische ingrepen, postoperatieve zorg, cardiopulmonale reanimatie, behandeling van ernstige acute en chronische pijnen, palliatieve zorg, opvang van ernstige traumapatiënten en de behandeling van de patiënten op de IC

5.1.1 Inleiding tot de anesthesiologie

5.2.1 ZSO: De voorbereiding op de anesthesie, de keuze van de anesthesietechniek en de risico's van anesthesie

Beheersbare en omkeerbare methode om het ZS geheel of gedeeltelijk te onderdrukken waardoor al dan niet bewusteloosheid, pijnloosheid, spierverslapping en reflexonderdrukking optreden en de patiënt wordt beschermd tegen de mogelijke schadelijke gevolgen van het therapeutisch of diagnostisch medisch handelen. Ook door anesthesie zelf kunnen complicaties optreden. Dit gebeurt o.a. door beïnvloeding van de in het CZS gelokaliseerde regulatiemechanismen van de vitale orgaansystemen. Een aantal factoren is in sterke mate bepalend voor het complicatierisico van de anesthesie. Deze worden bij het preoperatieve onderzoek opgespoord; gezondheidstoestand, aanwezigheid risicoverhogende factoren (roken, alcohol, ziekten, medicatie), en de aard van de operatie. Indien noodzakelijk kan aanvullend onderzoek gedaan worden (lab, röntgen, longfunctie). Ook kan worden besloten de lichamelijke toestand eerst te optimaliseren alvorens tot een operatie over te gaan. Op basis van de resultaten wordt in overleg met de patiënt de keuze van de anesthesietechniek bepaald en de patiënt wordt voorgelicht over de risico's van anesthesie.

a. Doelen preoperatieve poli anesthesiologie:

- kennismaken anesthesist, verwachte impact bespreken, angsten en bezorgdheden over anesthesie uiten, behandeling postoperatieve pijn, verwachte perioperatieve gebeurtenissen, risico's anesthesie
- type operatie, onderliggende conditie, VG eerdere anesthesie, andere ziekten, preoperatieve medische status, additionele medische evaluatie, behandeling voor operatie, VG, LO, lab, medicatie

b. Waarde preoperatieve zwangerschapstest; mogelijk spontane abortus en geboorte afwijkingen geassocieerd met operatie en anesthesie. Vooral eerste 12-20 weken. Geen duidelijke oorzakelijke verbanden, associaties lachgas, test op indicatie, geen routine. Laatste menstruatie, anticonceptie

c. Mallampati classificatie = de grootte van de tong in relatie tot de mondholte. Zittend, hoofd in neutrale positie, mon zo wijd mogelijk open, tong zo ver mogelijk naar buiten

I; uvula, ant/post pijlers, zacht gehemelte. Makkelijk te ventileren en te intuberen

II: zacht gehemelte, uvula

III: zachte gehemelte en basis uvula

IV: moeilijk gehemelte zichtbaar. Moeilijk te ventileren en te intuberen.

d. Thyromentale afstand = voorspellend voor een mogelijk moeilijke intubatie, normaal 6-8 cm, hoofd maximaal achterover, afstand kin en schildklier. Met vingers van de patiënt de afstand meten

e. Werkingsmechanisme beta-blokkers: verlaging HVM, BP en perifere vaatweerstand, beïnvloeding RAAS en CZS. Preoperatief; minder mortaliteit op lange termijn bij patiënten met CAD die een hoogrisico niet cardiale operatie ondergaan. Minder myocard ischemie, antihypertensieve medicatie continueren in perioperatieve periode

f. Endocarditisprofylaxe; bij patiënten met aangeboren of verworven afwijking van het hart of de grote vaten → ingrepen die bacteriëmie kunnen veroorzaken. Klepprothesen.

Eerder endocarditi, hartklepafwijkingen, aangeboren hartafwijkingen, coarctatio aortae, persisterende d Botalli, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, geïmplanteerd lichaamsvreemd materiaal.

Ingrepen; mondholte waarbij een bloeding te verwachten is, bovenste luchtwegen, geïnfecteerd weefsel, tr urogenitalis

* amoxicilline, flucloxacilline, clindamycine, macrolide.

- sepsis, kleppen kapot, emboliën vegetaties

g. Preoperatieve longfunctietesten: geen waarde

h. Lange termijn effecten DM: autonome dysfunctie, cardiovasculaire ziekte, nierinsufficiëntie, retinopathie, neurologische complicaties, vertraagde maaglediging (reflux), hypo voorkomen.

i. Perioperatieve beleid DM:

- langwerkende insulinen vervangen door kortwerkend

- verlaagde dosis insuline de morgen van de operatie
 - nuchter insuline → iv glucose
 - langwerkende orale antidiabetica stoppen en kortwerkende middelen gebruiken
 - metformine altijd stoppen; risico perioperatieve geneesmiddelgeïnduceerde lactatacidose
 - glucose dagcurve; tussen 5-15 mmol/L
- Perioperatieve insuline afhankelijk van: kg, leverziekte, corticosteroïd, infectie, cardiopulmonale bypass
- j. Reden nuchter: pulmonale aspiratie van maaginhoud voorkomen (regurgitatie). NPO na middernacht. Heldere vloeistoffen 2h, vast/troebele vloeistoffen 6h. Verbeterde maaglediging indien vertraagd en neutraliseren maagzuur. Geen hoest/slikreflex, geen reflexen, spierverslappers
- k. ASA-classificatie; gegradeerde, beschrijvende schaal
- * I; geen organische, fysiologische, biochemische of psychiatrische stoornissen
 - * II; milde systemische ziekte zonder functionele limitatie (goed gecontroleerde hypertensie, ongecompl. DM
 - * III; ernstige systemische ziekte met functionele beperkingen (DM met vasculaire complicaties, doorgemaakt MI, ongecontroleerde hypertensie)
 - * IV; ernstige systemische ziekte; constant levensbedreigend (congestief hartfalen, onstabiele AP, leverfalen
 - *V; niet de verwachting om te overleven met of zonder operatie. Geruptureerde aorta-aneurysma, intracranïële bloeding met verhoogde intracranïële druk
 - *VI; hersendode patiënt; orgaantransplantatie
- E → emergency, IE → gezonde persoon met emergency; appendectomie

COPD 48, sporadisch salbutamol : ASA II

l. 67 gebarsten abdominaal aneurysma die acuut wordt geopereerd (VG 2x PTCA vanwege angineuze klachten); VE

m. Factoren die de keuze van de anesthesietechniek bepalen: lokaal/regionaal/algeheel, vaardigheden anesthesioloog, beschikbaarheid operatie, VG, voorkeur patiënt/chirurg, duur operatie, houding van de patiënt, kosten middelen, na opname naar huis/opname, locatie operatie, medicatie

n. Predatoren perioperatieve risico: geslacht, leeftijd, ASA, algemene conditie, voedingsstaat, coronairziekte, luchtweg- en longpathologie, Mallampati, vloeistof- en elektrolytenbalans, metabole status, graad van urgentie, operatieplaats, duur van de operatie, anesthesietechniek

o. 3 grote groepen anesthesietechnieken;

- gemonitorde anesthesie care (MAC); meer dan gemiddelde sedatie. Ernstig zieke patiënten; nauwkeurige monitoring, hemodynamische of respiratoire ondersteuning

- regionaal; extremiteiten, laag abdomen, bekken. Carotide endarterectomie, wakkere craniotomie. Indien nodig iv sedatie of analgesie

- gegeneraliseerde anesthesie; reversibele status van bewusteloosheid

- * amnesie, analgesie, remming reflexen, skeletspierrelaxatie.

Bijw: respiratoire depressie, cardiovasculaire depressie, verlies luchtwegfunctie en –bescherming

Complicaties: hypoxemie, hypotensie, hartstilstand, aspiratie maagzuur, tandschade.

5.3.1 ZSO: Locoregionale anesthesietechnieken

Bij veel medische ingrepen zijn meerdere anesthesietechnieken mogelijk, waarbij vaak ook combinaties van 2 anesthesietechnieken worden gebruikt

a. Werkingsmechanisme lokaal anestetica: dosis afhankelijk blokkeren van de Na-kanalen; initiatie en propagatie van actiepotentialen blokkeren. Transmembraan porie pluggen, interactie met residu S6 transmembraan helical domein van het kanaaleiwit. Geleiding snellen blokkeren bij zenuwvezels met een kleine diameter. Pijnsensatie snelle geblokkeerd dan andere sensoriek. Onderbreken van de actiepotentiaal. Zwakke basen pKa 8-9 grotendeels geïoniseerd 7,4 pH. Vollesig geïoniseerd < 7.0.

Niet geïoniseerd; zenuw penetreren. Zuur milieu; minder effect.

b. Ideaal lokaal anestheticum; use-dependence → vaker vuren, eerder verdoofd

Lage pKa, snelle werking, ontstekingsgebied zenuwen indringen, hoge potentie, goedkoop, grote therapeutische breedte, kiezen werkingsduur, lage toxiciteit, voldoende hydrofiel en lipofiel.

c. Verschillen aminoester en aminoamide;

- ester; inactief in plasma en weefsels (vooral lever) door niet-specifieke esterases

- amide; meer stabiel, langere plasma T_{1/2}. Voorkeur: zelden allergische reacties. Manier van het metabolisme bepaalt de werkingsduur

d. Eerste verschijnselen te hoge dosis lokaal anestetica; doofheid of tinteling van de tong of de lippen, metaalsmaak, licht in het hoofd, tinnitus, visuele stoornis. Progressie: gestoorde spraak, desoriëntatie, toevallen, tremor, verwarring, trekkingen, cardiovasculaire collaps (myocarddepressie, vasodilatatie)

e. Bariciteit = soortelijk gewicht. CSF SG 1,006-1,009.

Lokale anestetica opgelost in water; laag SG dan CSF

Lokale anestetica opgelost in glucose: hoog SG dan CSF; afdalen in CSF

- f. Voordelen spinaal anesthesie boven algehele anesthesie: geen manipulatie luchtweg, geen complicaties trachea-intubatie. Geen bijwerkingen zoals: misselijk, braken, verlengd gevaar of slaperigheid, wakkere patiënt is een waardevolle monitor, minder confusie, minder postoperatief delier (ouderen met heupfracturen)
- g. Postspinale hoofdpijn; na kleine proportie subarachnoid blokkers. Vooral: jonge vrouwen, grote naalden. Vooral bij zitten/staan, afname bij liggen. CFS lekt vanuit de ruimte binnen de hersenvliezen door het prikgaatje van de spinaalnaald naar buiten (lek dura mater); bedrust en voldoende drinken en pijnstilling -> onvoldoende: bloedpatch; ruggenprik zelfde niveau, naald in wervelkanaal, maar niet door de hersenvliezen, naald in epiduraalruimte. 10-15mL afnemen dat via de ruggenprik in de epiduraalruimte wordt gespoten. Bloed kleeft sterk; gaatje in de hersenvliezen dichtgeplakt. Typische pijn vanuit de nek naar frontaal.
- h. Voordelen epiduraal boven spinaal: door katheter een gecontroleerde setting, kan snelle dosisverandering geven (langdurige procedures), toediening enige dagen voor postoperatieve analgesie.

Spinaal alleen lumbaal, intense motore en sensore blokkade, snelheid en duur afhankelijk van: gebruikt anestheticum, volume en dosering.

Epiduraal: lumbaal/thoracaal/cervicaal; achterlaten catheter, gecontroleerd Block, bijdoseren, technisch moeilijker.

5.4.1 ZSO: Farmacologie van anestetica

Veel van deze farmaca worden ook door niet-anesthesiologen gebruikt voor andere doeleinden (sedatie, anxiolyse, analgesie)

- a. Ach in synapsspleet; Ach bindt aan nicotinereceptoren op postsynaptische cel. Nicotinereceptoren hebben 2 bindingsplaatsen voor Ach → binden, kanaal open, monovalente cationen kunnen uitwisselen. Na in spiervezels, depolarisatie, actiepotentiaal, contractie skeletspiercel. In spleet AChE die Ach hydrolyseert: acetyl-CoA en choline
- b. Verschil niet-depolariserende en depolariserende spierverlappers:
 ND; grootste groep, Ach-receptoren blokkeren (soms ook ionkanalen blokkeren), competitieve antagonist zonder activatie, 70-80% moet geblokkeerd zijn om te falen.
 D; agonisten op Ach-receptor. Binden aan receptor en wel activatie → fasciculaties. Minder snelle afbraak van Ach. Receptor langer bezet houden → kanaal open; spiercel blijft gedepolariseerd
 AChE-remmers: blokkering competitieve middelen, Ach beschermd tegen hydrolyse, kan verder diffunderen in de spleet, kansen op onbezette receptor te vinden voor hydrolyse verhoogd. Groter diffusie-effect belangrijker dan competitieve interactie.
 Bij D; onaangedaan of zelfs verhoogd door AChE middelen
 - Fasciculaties: voor paralyse niet bij competitieve middelen. Correlatie hoeveelheid fasciculaties en ernst postoperatieve spierpijn vaak geproduceerd door succinylcholine
 - Tetanic fade; falen van de instandhouding van de spierspanning in korte periode van zenuwstimulatie. Verhoogd bij ND in vergelijking met normale spieren; Block presynaptisch nAChRs niet bij D.
- c. CI Suxamethonium; bradycardie, hoog K (grote verwondingen ongeval of brandwonden), verhoogde IOD, verlengde spierverlappingsduur, pseudo-cholinesterase-deficientie, maligne hyperthermie, dialyse, open oog verwondingen
- d. Inhalatie anestetica die het slechts oplossen in het bloed hebben de snelste inductietijd; factoren die de inductiesnelheid bepalen bloed:gas partition-coefficient, olie:gas partition-coefficient. Bloed:gas laag → inductie en herstel sneller.
 Anestetica toegevoegd aan ingeademde lucht in een concentratie die in evenwicht anesthesie zal veroorzaken. Snelheid waarmee evenwicht bereikt wordt is afhankelijk van de bloed:gas coefficient. Lagere bloedoplosbaarheid → sneller proces van evenwicht instellen. Minder middel hoeft geabsorbeerd te worden door de longen om partiële druk in het bloed te krijgen
- e. Inhalatieanestheticum bij adipeuze patient; isofluraan of desfluraan.
 Desfluraan; minder oplosbaar in bloed en vet: inductie en herstel sneller, minder lipofiel, soms ademhalingsirritatie; hoesten, bronchospasmen
 Isofluraan: hypotensie, coronaire vasodilatatie, cardiale ischemie met CAD
- f. Maligne hyperthermie; zeldzame erfelijke aandoening door mutatie Ca-releasing kanalen van het sarcoplasmatisch reticulum → intense spierspasmen (hitte productie) en dramatische stijging lichaamsT. Mortaliteit 65%.
 Behandeling: dantroleen; remmen spiercontracties door Ca-release te voorkomen uit SR
- g. +/- lachgas (nitrous oxide); snelwerkend (lage bloed:gas), effectieve analgesie in lage dosis die geen bewusteloosheid kan veroorzaken, minder pijn tijdens de bevalling, minder potent → zelfs bij 80% geen

chirurgische anesthesie. Vaak een toevoeging (70%) zodat andere anestheticum lager gedoseerd kan worden, snelle inductie en herstel. Herstel: gas van het bloed naar de alveoli: minder alveolaire partiële O₂-druk; diffusie hypoxie (uitkijken bij respiratoire ziekten)

Korte periode: geen toxische effecten.

langer (>6h): inactivatie methionine synthese → DNA en eiwitsynthese → beenmergdepressie → anemie en leukopenie. N₂O in lichaamsholte → expansie. Gevaarlijk bij pneumothorax of vasculaire luchttembolus of obstructie dunne darm. Meer kans op abortus en foetale abnormaliteiten bij operatie staff.

h. Thiopental wel inductie maar geen onderhoud: hoge vetoplosbaarheid. Iv bewusteloos binnen 20s en duurt 5-10 minuten, sneller inductie en herstel (cumulatie, minder snel herstel).

Langdurende hangover; herhaalde iv dosis: progressief verlengde anesthesieperioden → plateau bloedconcentratie progressief hoger, accumulatie.

i. Intra-operatief opioïden: analgesie en minimale cardiale depressie

1. Lagere MAC (minimale alveolaire concentratie) inhalatiemiddel
2. Afvlakken hypertensief en tachycardie respons op endotracheale intubatie en incisie
3. Analgesie werkt ook in vroeg postoperatief interval, sneller wakker worden fasciliteren
4. Dosis 10-20x analgetische dosis → complete anesthesie groot deel van de patiënten. Analgesie, hypnose, amnesie.

5.5.1 ZSO: Uitvoering van de algehele anesthesie

Om de patiënt te kunnen beademen en te bewaken tijdens de uitvoering van de anesthesie maakt de anesthesioloog van diverse apparatuur gebruik. Algehele anesthesie kent verschillende fasen: voorbereiding, inleiding, onderhoud, uitleiding, herstel. Elk van deze fasen heeft zijn eigen problemen en complicaties.

CASUS Vrouw 40, knobbeltje R borst, fibroadenoom, verder goed gezond, verwijderen onder algehele anesthesie in dagopname

1a. Monitoring: routine; puls oximetrie, automatisch BP, ECG, capnografie (CO₂ uitademingslucht), O₂-analyzer (FiO₂; meting O₂-fractie in de lucht), ventilatie drukmonitor, thermometrie.

1b. iv inductie of inhalatie: iv, sneller, gecontroleerder, ingang medicatie. Alleen inhalatie bij extreme angst, MR, geen intramusculaire ingang, duurt langer, geur, lekkage. In kritisch interval de meeste complicaties; bewustzijnsverlies, stop ademhaling, zelf de luchtweg niet vrij kunnen houden.

1c. – iv inductie; spontane ventilatie opheffen zonder de zekerheid dat handmatige ventilatie uitgevoerd kan worden. Endotracheale intubatie uitvoeren terwijl de patient licht geanestheseerd is; hypertensie, tachycardie, bronchospasme.

Volgorde: Preoxygenatie → opioïden → snel werkend inductiemiddel → masker beademing → spierverslapping → endotracheale intubatie.

1d. LMA; laryngeal mask airway; tube met opblaasbare cuff in pharynx. Minder pijn en hoesten dan bij endotracheale tube, makkelijk in te brengen. Standaard LMA beschermt niet tegen longaspiratie. Zittende positie, verdenking trauma cervicale WK, intubatie niet succesvol, insertie minder ver dan endotracheaal, ondersteunt spontane en kunstmatige ventilatie, niet diep af kunnen zuigen → dagoperatie.

Supraglottisch de luchtweg open houden, beperkte ademhalingsondersteuning.

Cuff leeg voor insertie en insmeren, anesthesie indien bij bewustzijn, nek extensie, mond wijd open, apex masker met opening naar beneden gericht naar de tong, naar achter duwen richting de uvela, natuurlijke buiging volgen van de oropharynx en rust op pyriforme fossa. Geplaatst: cuff opblazen met lucht tot goede afsluiting. Luchtstroom; luisteren stethoscoop of end tidal CO₂.

Procedures chirurgische posities; behalve supine

1e. Misselijk op PACU; gebieden in de hersenstam hebben de controle over de misselijkheid en braakreflexen; bevatten receptoren voor dopamine, ACh, histamine en serotonine. Binding van de receptoren leidt tot misselijkheid en braken.

Farmaca: anticholinergica (scopolamine), serotoninereceptorantagonisten (ondansetron), antidopaminergica (droperidol, metoclopramide), antihistaminica (promethazine), corticosteroiden (dexamethason)

CASUS Vrouw 48, DM (dagelijks kleine hoeveelheid insuline) goed gereguleerd, jaren angineuze klachten (dagelijk beta-blokker, zonodig nitrobaat), overgewicht, Mallampati I, knobbel R borst (adenoca) Borstamputatie met uitruimen van de okselklieren. ASA III

2a Monitoring: Routine + intra-arteriele katheter (BP, glucose), TEE (transesofagus echo), blaaskatheter: volume monitoring, duur van de ingreep (>4h), centraal veneuze lijn?, BIS

2b. Rapid sequence inductie = hoogrisico zuuraspiratie; obesien/obstetrisch, symptomen gastro-oesofageale reflux, pas gegeten, darmobstructie.

Snel van wakker naar geanestheseerd, endotracheale intubatie. Eerst preoxygeneren, dan thiopental (iv) onmiddellijk gevolgd door succinylcholine, 1 minuut wachten en dan trachea-intubatie zonder eerst te

verzekeren dat handmatige ventilatie uitgevoerd kan worden (risico). Vanaf inductie iv tot goede plaatsing tube; assistent goed drukken op cricoid kraakbeen (Sellick's manoeuvre) → passieve regurgitatie voorkomen van maag naar pharynx.

intubatie niet succesvol en masker ventilatie onvoldoende; hypoxemie, ritmestoornissen, hartstilstand
2c. BIS: diepte van de slaap inschatten, awareness tijdens de anesthesie monitoren. Aangepast EEG; hersengolfactiviteit. Getal tussen 0 en 100, Tijd tot ontwaken verbeteren. Algehele anesthesie 40-60. Anesthesie anders bij obesen.

indicaties: trauma, sectio met algehele anesthesie, obesen, ouderen, moeilijk te stabiliseren

2d. Oorzaken intraoperatieve hypoxemie; R hoofdstam intubatie, pneumothorax, bronchospasmen, aspiratie maaginhoud

2^e. Oorzaken postoperatieve onrust: pijn, angst, hypoxemie, hypercarbia, acidose, hypotensie, hypoglycemie, operatie complicaties, bijwerkingen geneesmiddelen

3. Invasieve arteriële bloeddrukmeting: intraoperatief gebruik weloverwogen hypotensie, continue BP-meting eindorgaanschade of hoog risico operatie, anticipatie brede perioperatieve schommelingen, noodzaak meerdere bloedgasanalyses, inadequate non-invasieve BP-meting (obesen)

Complicaties: hematoom, neurologische schade, arterie embolie, ledemaat ischemie, infectie, intra-arteriele injectie geneesmiddelen.

4. Wakkere intubatie: hoog risico; inductie anesthesie zonder eerst veiligstellen van de luchtweg. Afhankelijk van de patient status; sedativa, opioïden met topische of lokale anesthesie. Inadequate mondopening, gezichtstrauma, cervicale ruggenmergschade, chronische cervicale ruggenmerg aandoening, laesies bovenste luchtweg.

inductiemiddelen als luchtweg veiliggesteld is.

5. Oorzaken hypotensie na inductie: lagere systolische of MAP >25%, gebrek intense sensore stimulatie, myocard ischemie, hypovolemie, spanningspneumothorax

6. Geen masker en intubatie:hulp inschakelen; 1 poging / noodzaak chirurgische luchtweg / noodzaak niet-chirurgische luchtwegventilatie (LMA, transtracheale jet ventilatie, combitube)

7. Gevaren postoperatieve hypothermie; meer O₂-consumptie postoperatief; probleem CAD, rillen kan myocard ischemi triggeren. Meer chirurgische infecties.

8. Oorzaken hypertensie PACU: pijn, angst, inadequate behandelde essentiële hypertensie, hypoxemie, hypercarbia. Hypoglycemie, geneesmiddelenreacties, hyperthyreoidie, feochromocytoom, maligne hyperthermie, blaasdistensie.

5.6.1 ZSO: De anesthesioloog als onderdeel van een regelkring

Normaal wordt de homeostase door de patiënt zelf geregeld, echter tijdens de anesthesie is dit onmogelijk en wordt deze functie overgenomen door de anesthesioloog → beïnvloeden, bewaken en handhaven van de vitale functies. De anesthesioloog is dus de externe regelaar van fysiologische processen en daarmee onderdeel van de regelkring

3a. Bloeddrukverandering onder invloed chirurgische stimuli: verhoogd door sympaticusstimulatie

3b. Algehele anesthesie en BP: verlaging; cardiovasculaire depressie

3c. BP-veranderingen waarnemen tijdens anesthesie: bloeddrukmeter, invasieve arteriële katheter (continue BP meten. Bleek, snelle zwakke pols, suf, capillaire refill (vasoconstrictie), urineproductie (blaaskatheter 1h)

3d. BP beïnvloeden; vocht toedienen, transfusie, medicatie (vasodilatatie/vasoconstrictie), infusie vloeistoffen, anesthesie, analgesie, hypnose

3^e

BP → BP-meter → meting → anesthesist (comparator setpoint en selector) → effectoren (selectie methode RR-regulatie) → toepassen gekozen methode → BP

3f. Ademhaling (regelmaat, diepte, frequentie) → capnografie, saturatiemeter → CO₂, sat% (observatie ademhalingspatroon) → anesthesist (comparator setpoint en selector) → effector (bijstellen beademing) → toepassen gekozen methode → ademhaling

Variabele → sensor → comparator (setpoint) → selector → effector → variabele

5.6.2 ZSO: De anesthesioloog als selector en uitvoerder

Gebruik maken van diverse methoden om een vrije luchtweg te handhaven en inbrengen van centraal veneuze lijnen voor het meten van de CVD en het toedienen van vocht en bepaalde medicatie.

Endotracheale intubatie

1. Rugligging, frontale vlak aangezicht evenwijdig aan frontale vlak thorax (sniffing), hoofd op kussen/hoofdsteun van 8 cm dikte

2. Laryngoscoop met gebogen blad met L hand via R mondhoek inbrengen. Tong L van de laryngoscoop schuiven; zichtbaar huig, achterkant oropharynx, achterste commissuur van de larynx en epiglottis

3. Punt blad verder schuiven tot epiglottis basis, zonder deze mee te nemen

4. Laryngoscoop met handvat lichten uitgaand van de schouder, niet steunen op tanden/tandvlees bovenkaak. Toegang larynx volledig zichtbaar met stembanden als 2 witte gordijntjes
5. Via mondhoek endotracheale buis inbrengen, punt richting naar larynxopening, opening tussen scoop en de buis
6. Buis voorbij de stembanden, dan verder inbrengen tot maatteken 21cm thv bovenste tandenrij of 23cm thv lippen (normale volwassene)
7. Buis werkelijk in trachea; beide handen drukken op basis van de borstkas terwijl je met 1 oor aan de buisopening luistert; lucht eruit geperst
8. Ballon opblazen tot geen lucht meer ontsnapt langs de tube
9. Tube met lintje om hals bevestigen

Nasotracheale intubatie

1. zie endotracheaal
2. Onder laryngoscopisch zicht buis via neusholte tot in pharynx schuiven en verder in trachea brengen; tang Magill; buis vasthouden en manipuleren zonder verlies van zicht.
3. Spontane ademhaling; ervaren onderzoeker; blinde nasotracheale intubatie. Buis via neusholte in pharynx en achterhoofd vastnemen met andere hand. Hoofd draaien naar zijde gebruikte neusholte en in flexie tot ademen door endotracheale buis gehoord wordt (expiratie: buis beslaan). Deze positie + punt buis voor de larynxopening; tijdens inspiratie buis snel maar voorzichtig voorbij stembanden schuiven
4. Verder zie endotracheaal 6 t/m 9

Katheterisatie v subclavia

CI: VCS-syndroom, obstructie v subclavia, voorafgaande operaties/bestraling in subclaviagebied, ernstige bloedingsneiging, infecties insertiegebied, pneumothorax contralateraal, niet coöperatieve patiënt

Materiaal: zie v jugularis interna

Techniek:

1. Trendelenburg, hoofd 45 gr afgewend, opgerolde handdoek tussen schouderbladen met schouder op bed
2. Insertieplaats thv corticoclaviculaire ligament (clavicula halverwege naar achteren). Iets lateraal; huid infiltreren met 1% lidocaïne waarna ook diepere lagen infiltreren
3. Aanpriknaald met punt in richting fossa jugularis achter clavicula brengen en opschuiven tot veneus bloed wordt verkregen. Zie verder 4 t/m 11 v jugularis interna

Katheterisatie v jugularis interna

CI: infecties halsgebied, voorafgaande operatie halsgebied, VCS-syndroom, ernstige bloedingsneiging

Materiaal: 1% lidocaïne, 5 en 10 ml spuit, dunne naalden, steriele handschoenen, jas, pet en mondmasker, steriele doeken, materiaal huidsterilisatie: ether, jodium 1%, 10x10 steriele gazen, hechtmateriaal, pleisters, steriele schaar, betadine zalf, I6G plastic aanpriknaald met metale binnennaald, centrale venenkathete, voerdraad, verbindingstukken, driewegkraan, infuussysteem.

Strikt aseptische omstandigheden: handen goed wassen, steriele handschoenen, pet en mondmasker, insertiegebied ontvetten en ruim joderen, omgeving ruim afdekken met steriele doeken.

* Achterste introductieplaats

1. Trendelenburg, hoofd 45 gr afwenden
2. Introductieplaats net onder snijpunt v jugularis externa en m sternocleidomastoïdeus. Infiltratie 1% lidocaïne, vervolgens dieper
3. Aanpriknaald 5ml spuit opvoeren met punt in richting van het jugulum; ondertussen trachten bloed op te zuigen
4. Veneus bloed opzuigen; plastic naald over metale binnennaald opschuiven, metale binnennaald verwijderen
5. Controle: uit plastic naald makkelijk bloed opzuigen
6. Voerdraad via plastic naald inbrengen, plastic naald verwijderen
7. Over voerdraad centrale venenkatheter opschuiven, voerdraad verwijderen, controle 5
8. Infuussysteem (evt verbindingstuk en driewegkraan) op katheter aansluiten. Doorgankelijkheid: infuuszak onder lichaamsniveau; uit katheter bloed in infuussysteem
9. Katheter vasthechten aan huid
10. Voor infusie, plaats katheter röntgenologisch controleren, kathetertip op overgang VCS en R atrium
11. Insteekplaats; ruim betadine zalf, insteekplaats steriel verbinden en afplakken

* Voorste introductieplaats;

1. zie 1 achterste
2. Insertieplaats: top 3-hoek: sternale en claviculaire tak m sternocleidomastoïdeus en clavicula
3. Palpeer a carotis: iets lateraal --. V jugularis interna

4. Na lokale anesthesie aanpriknaald onder een hoek van 30-45 gr in richting ipsilaterale tepel schuiven tot veneus bloed verkregen wordt
Verder 4 t/m 11 achterste introductieplaats.

v jugularis; frequent, arteriële punctie, pneumothorax, CVD-meting

v subclavia; frequent, langdurig, pneumothorax, goed te tunnelen: langer subcutaan; minder infectie, stevigheid, minder luxatie

v femoralis; minder frequent, grotere infectiekans, weinig kans op complicaties, vaker bij kinderen.

5.7.1 ZSO: Anesthesie bij de (ex-premature) neonat

De gehele peri-operatieve begeleiding van de neonat vereist een specifieke deskundigheid van de anesthesioloog en wordt dan ook bij voorkeur uitgevoerd door een kinder-anesthesioloog in een kinderziekenhuis. Dit geldt met name voor de ex-premature neonat. Deze kan niet beschouwd worden als een kleine volwassene en heeft dan ook zijn eigen farmacologie en specifieke medische problemen waarmee rekening gehouden moet worden bij het maken en het uitvoeren van het anesthesie plan.

3a. Dosis- en intervalaanpassingen bij digoxine neonat: plasma eliminatie t ½ veel langer (renale klaring) door lagere GFR (20%), verminderde tubulusfunctie. Renale klaring digoxine is gecorreleerd met kreatinine klaring → GFR. Dosis reduceren en/of spreiden om toxiciteit te vermijden.

3b. Farmaco die voor de eliminatie afhankelijk zijn van glucuronidatie een verlengde t ½ : morfine, benzo's, propofol (verlengde werkingsduur pasgeborene). Minder enzymactiviteit; verlengde t ½

3c. Surfactant functie: verlaging van de oppervlaktespanning van een vloeistof. Gevormd door type II alveolaire cellen. Meer longcompliantie, preventie longcollaps aan het einde van de uitademing.

LaPlace; $P = (2T)/r$ $P =$ gasdruk, $T =$ oppervlaktespanning, $r =$ straal

3d. Oorzaken retinopathie of prematurity (ROP); immaturiteit retinale vaten, groei abnormale nieuwe vaten. Soms noodzakelijk herhaaldelijke oogoperaties. Ongeorganiseerde groei van de retinale bloedvaten → littekenvorming, blindheid. Bloedvaten zijn fragiel, lekken, bloeding, loslating. Laag geboortegewicht (<1250gr, <31 wk), O2-toxiciteit, relatieve hypoxie.

behandeling: perifere retinale ablatie. Destructie avasculaire retina; laser fotocoagulatie. Cryotherapie; gebieden bevroren (ontsteking, ooglidzwellig). Ernstige ROP: sclerae buckling/vitreotomie, intravitreale injectie Avastin.

3^e.

5.7.2 ZSO: Fysiologische en farmacologische veranderingen bij de oudere patiënt

In de loop der jaren heeft zich een sterke verschuiving voorgedaan in de leeftijdsgroepen die voor een operatie in aanmerking kwamen. Momenteel vormt leeftijd geen belemmering meer, hoewel er wel sprake is van een verhoogd risico. Ouderen hebben een verhoogde kans op complicaties. Factoren die hieraan bijdragen zijn co-morbiditeit (cardiopulmonaal, endocrien en metabool), het gebruik van meerdere geneesmiddelen en de natuurlijke fysiologische en farmacologische veranderingen bij de ouder wordende mens. De thermoregulatie is een voorbeeld van de veranderde fysiologie in de ouder wordende mens.

5.7.3 ZSO: het postoperatieve delier in de oudere patiënt

Veel oudere patiënten klagen na een grotere operatie over mentale en psychologische veranderingen zoals vermoeidheid, concentratiestoornissen, leerproblemen, geheugenstoornissen en afname van verbale vaardigheden. In de meeste gevallen treedt bij oudere patiënten de postoperatieve verstoring van de cognitieve functies op in de eerste postoperatieve week. Hoe ouder de patiënt des te hoger is de kans hierop. Indien bij de postoperatieve oudere patiënt een delier optreedt, dan gaat dit gepaard met een hogere mortaliteit en een langere ziekenhuisopname.

6.1.1 ZSO: Een volledig ontregelde geriatrie patiënt

Mw G, 1923, verdenking heupfractuur L

- VG: Hypertensie, DM II, Parkinson, onderarmsfractuur 1976, appendectomie 1974. Medicatie: metoprolol 2x 50mg, tolbutamide 2x 1000mg, 3x levodopa/cardbidopa 225/50mg, diclofenac 2x 50mg. Allergie: gb.

Roken: 10 sig/dag al 60 jaar. Alcohol: 2 E/week. Familie: HVZ+

- Anamnese: verzorgingstehuis, 's nachts toilet deels slaapdrongen, uitgegleden en gevallen op de L heup, niet zelf opstaan en meteen veel pijn L heup, snel gevonden door personeel, huisarts constateerde beenlengteverschil en exorotatie L been → insturen. Tot nu redelijk zelfstandig, af en toe huishoudelijke hulp en zelfverzorging. Bij boodschappen enige tijd zeurende pijn in de liezen

- LO: Heldere adequate vrouw, cor S1 S2 geen souffles, pulm VAG bdz geen bijgeluiden. Status lokalis: duidelijke drukpijn thv trochanter major en pijscheuten L lies. Beenlengte verschil ten nadele van L (exorotatie), geen duidelijke rigiditeit of tandrad aan de armen, moeilijk slikken (verslikken tijdens onderzoek)

- Aanvullend: X-bekken; L mediale collumfractuur, tevens artrose van beide heupgewrichten, visus en

gehoor beperkt

- Lab: Hb 7.2, Na 132, creatinine 100, nuchter glucose 10, BSE 36, verder geen afwijkingen, ECG: normaal sinusritme, 60 bpm, geen repolarisatiestoornissen

- Conclusie: 83 vrouw met mediale collus fractuur L en artrose beide heupen. Comorbiditeit: DM, Parkinson, hypertensie, polyartrose, kwetsbaar en verhoogd risico op postoperatieve complicaties (delier).

6.1.2. ZSO: Casus

Mw G 1974, sinds 1 jaar last van gewichtstoename en striae op de huid, voelt zich depressief, verdenking Cushing naar internist, ter bevestiging onderzoek doen:

