

herzblatt



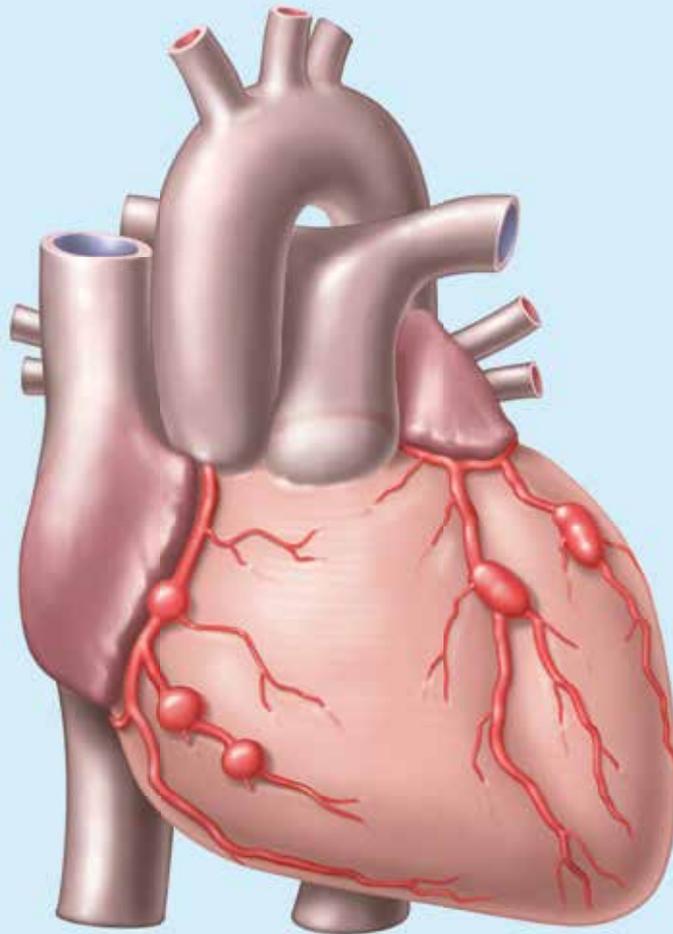
Leben mit angeborenem Herzfehler | Deutsche Herzstiftung e. V.

SONDERDRUCK

Das Kawasaki-Syndrom

Die häufigste erworbene Herzerkrankung im Kindesalter

Prof. Dr. med. Herbert E. Ulmer
Universitätsklinikum Heidelberg



Das Kawasaki-Syndrom

Die häufigste erworbene Herzerkrankung im Kindesalter

Prof. Dr. med. Herbert E. Ulmer, Universitätsklinikum Heidelberg

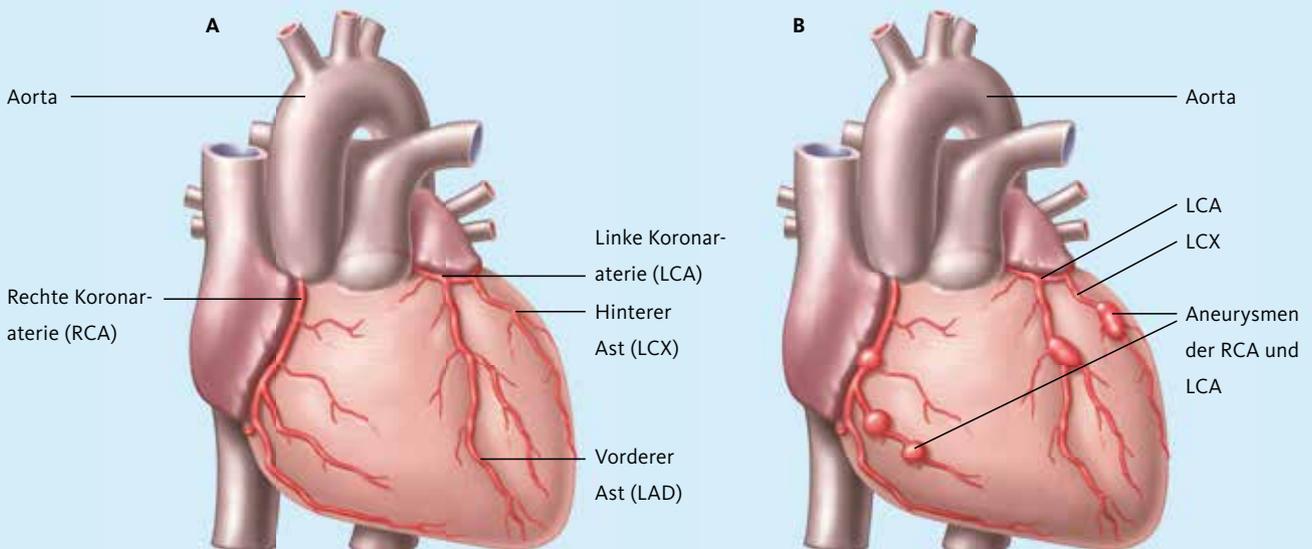
Das Kawasaki-Syndrom ist eine akut auftretende und selbstständig endende Vaskulitis (entzündliche Gefäßerkrankung) der kleinen und mittelgroßen Arterien, insbesondere der Koronararterien (Herzkranzgefäße), unbekannter Ursache. Sie betrifft fast ausschließlich Säuglinge ab dem 6. Lebensmonat und Kleinkinder bis zum 5. Lebensjahr.

Das Kawasaki-Syndrom ist heute weltweit in den Industrieländern die häufigste Ursache einer erworbenen Herzerkrankung im Kindesalter. Die mit einer starken entzündlichen Reaktion verschiedener Organe des Körpers beginnende Er-

krankung würde zwar ohne Behandlung nach etwa 6 bis 8 Wochen spontan vorüber sein, hätte aber während dieser Zeit bei jedem vierten betroffenen Kind schwerste, bleibende Schäden an den Koronararterien verursacht, die im weiteren Verlauf nicht selten zu schwerwiegenden Komplikationen führen (*Abbildung 1*). Eine bessere Kenntnis des Krankheitsbilds und die Entwicklung von Möglichkeiten einer frühzeitigen speziellen Behandlung haben diese Gefahr in den letzten 30 Jahren erheblich vermindert.

Abbildung 1

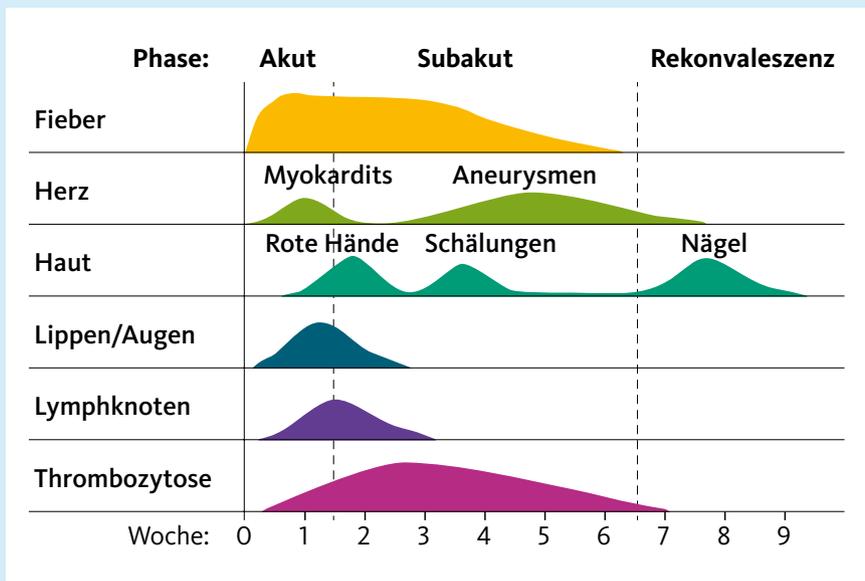
Koronararterien beim Kawasaki-Syndrom.



- A** regelrechter Ursprung, Verlauf und Kaliber der rechten (RCA) und der linken (LCA) Koronararterie mit deren Hauptästen LCX (umschlingender Ast der linken Koronararterie) und LAD (absteigender Ast der linken Koronararterie);
- B** Aneurysmen (umschriebene Aufweitungen) im Verlauf der rechten und linken Koronararterie beim Kawasaki-Syndrom.

Abbildung 2

Zeitlicher Ablauf der Kawasaki-Erkrankung.



Die einzelnen Symptome oder äußerlich sichtbaren Zeichen treten nicht gemeinsam, sondern zeitlich versetzt auf. Es lassen sich drei aufeinanderfolgende Phasen abgrenzen: Die akute, die subakute und die Erholungsphase (Rekonvaleszenz).

Definition und Vorkommen

Im Januar 1961 sah Dr. Tomisaku Kawasaki in Tokio bei einem 4-jährigen Jungen erstmals eine bis dahin in ihrer Einheit ungewöhnliche Erkrankung, die mit hohem Fieber, verschiedenen Hauterscheinungen, einseitiger Lymphknotenschwellung und anderen auffälligen Symptomen einherging. Als er in den nächsten Jahren eine Zunahme der Häufigkeit dieses immer gleichartigen Symptomenkomplexes beobachtete, fasste er 1967 die ersten 50 seiner Fälle unter der Bezeichnung **Mucocutanes Lymphknotensyndrom (MCLS)** zusammen. Eine akute oder anhaltende Beteiligung des Herzens beim MCLS fiel anfangs nicht auf. Nachdem aber einige Zeit später bei den zuvor betroffenen Kindern gehäuft Fälle von plötzlichem Herztod aufgetreten waren, zeigte sich, dass bei diesem Syndrom bis dahin nicht erkannte bedeutsame Schädigungen im Bereich der Koronararterien die entscheidende Rolle für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung spielten.

Anfang der 1970er-Jahre wurde dieser Symptomenkomplex dann auch in den USA und in Europa zunehmend häufiger gesehen beziehungsweise als Krankheitseinheit erkannt. Seit dieser Zeit wird das MCLS international nach seinem Erstbeschreiber als **Kawasaki-Syndrom** bezeichnet.

Das Kawasaki-Syndrom kommt in allen Ländern und bei allen ethnischen Gruppen vor, bevorzugt aber in Japan mit einer Häufigkeit von 150 Fällen pro Jahr bei 100 000 Kindern unter

5 Jahren. Dort erkrankt im Laufe seiner Kindheit 1 von 150 Kindern. In den USA kommen etwa 25, in der Bundesrepublik Deutschland 10 bis 15 von 100 000 Kindern unter 5 Jahren pro Jahr zur Beobachtung. Somit erkrankten in Deutschland jährlich etwa 500 Kinder neu, einige Tausend leben mit den Folgeschäden. Die Zahl der Fälle ist in den letzten Jahren weltweit erheblich angestiegen, was wohl am ehesten auf die inzwischen größere Aufmerksamkeit bei der Diagnostik zurückzuführen ist.

Mehr als 80 Prozent der Kinder sind zu Beginn der Erkrankung jünger als 4 Jahre und etwa 25 Prozent jünger als 12 Monate. Fälle in einem Alter unter 6 Monaten oder jenseits des 5. Lebensjahres sind dagegen selten. Sie kommen aber vor und verlaufen dann in der Regel besonders schwer. Jungen sind in einem Verhältnis von 1,5 : 1 häufiger betroffen als Mädchen. In 6 Prozent der Fälle werden auch Geschwister befallen, jedoch so gut wie nie gleichzeitig; bei Zwillingen liegt diese Zahl sogar bei 13 Prozent. Bei jedem 4. Kind mit Kawasaki-Syndrom in Japan war zumindest ein Elternteil in der Kindheit selbst betroffen. **Rezidive** (Rückfälle) sind mit 1 Prozent ausgesprochen selten. Da sie meist innerhalb weniger Wochen auftreten, sind sie nur schwer von noch nicht ganz ausgeheilten Ersterkrankungen abzugrenzen.

Ein akutes Kawasaki-Syndrom kann zu jeder Jahreszeit auftreten. Es gibt jedoch einen deutlichen Gipfel in den Winter- und Frühjahrsmonaten, in denen zwei Drittel aller

Erkrankungen beginnen. Das Kawasaki-Syndrom ist jedoch nicht ansteckend.

Symptome und akuter Verlauf

Typischerweise läuft das Kawasaki-Syndrom in **drei aufeinanderfolgenden Phasen** ab (*Abbildung 2*):

1. Die **akute Phase** beginnt abrupt mit meist hohem Fieber. Im Verlauf von 3 bis 6 Tagen entwickeln sich die typischen sichtbaren Symptome (siehe unten), die als Kriterien für die Diagnose herangezogen werden können.
2. Die **subakute Phase** dauert 2 bis 4 Wochen. Während dieser Zeit entstehen die meisten **Koronaraneurysmen**. Im Blut steigt die Zahl der **Thrombozyten** (Blutplättchen), die eine **Gefäßthrombose** (Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel) verursachen können, stark an. Äußerlich sind dann auch die typischen Abschälungen der Haut an den Fingern und Zehen zu beobachten (siehe unten).
3. Die **Phase der Rekonvaleszenz** (Genesung) kann Wochen bis Monate dauern. Abgeschlagenheit und verminderte Belastbarkeit bessern sich oft nur sehr langsam.

Das Kawasaki-Syndrom ist eine der wenigen Erkrankungen, deren Diagnose sich auch heute noch nahezu ausschließlich auf sichtbare Symptome und Erscheinungen am befallenen Kind stützen muss, denn es gibt keine spezifischen Laborbefunde. Die **diagnostischen Kriterien** haben sich seit ihrer ersten Zusammenstellung vor 40 Jahren so gut wie nicht verändert und sind von großer Zuverlässigkeit (*Tabelle 1*).

1. Akute Phase:

Auf den ersten Blick unterscheiden sich die beschriebenen Symptome nur wenig von den Erscheinungen, die bei anderen, häufiger vorkommenden Erkrankungen im Kleinkindalter bekannt sind, zum Beispiel bei Infektionskrankheiten wie Masern und Scharlach oder bei einer Medikamentenüberempfindlichkeit (*Abbildung 3*). Dennoch finden sich Besonderheiten, die den Symptomenkomplex in seiner Gesamtheit wieder typisch machen. Die Rötung und meist auch Schwellung der Hände und Füße treten sehr früh nach dem akuten Beginn des hohen Fiebers auf, das nicht auf Antibiotika anspricht. Die stark geröteten Bindehäute sind trocken, das heißt es findet keine Tränenbildung statt, und nicht schmerzhaft. Auffallend ist, dass die ausgeprägte Lymphknotenschwellung am Hals nur einseitig auftritt und nicht mit Schmerzen oder Schluckbeschwerden einhergeht. Die massiven und oft erst richtungsweisenden Hautablösungen an Fingern und Zehen treten erst

spät auf, meistens in der 2. Woche nach Beginn des Fiebers. Zu diesem Zeitpunkt hat die Entwicklung der gefährlichen Veränderungen an den Koronararterien bereits begonnen oder ist gar schon fortgeschritten.

Nur bei etwa 70 Prozent der Kinder mit Kawasaki-Syndrom zeigt sich das komplette Spektrum der typischen Symptome. Bei den übrigen 30 Prozent liegt ein **inkomplettes Kawasaki-Syndrom** vor. Es findet sich hauptsächlich bei jungen Säuglingen meist vor dem 6. Lebensmonat. Das inkomplette Kawasaki-Syndrom wird in der Regel vergleichsweise später diagnostiziert, verläuft schwerer und führt wegen der fehlenden oder zu spät einsetzenden Behandlung häufiger als bei älteren Kindern zu den gefürchteten **Koronaraneurysmen** (Ausstülpungen an den Herzkranzgefäßen; *Abbildung 1*).

Tabelle 1

Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Kawasaki-Erkrankung

- ▶ **Hohes Fieber ungeklärter Herkunft für die Dauer von mindestens 5 Tagen!**
- ▶ **Vorliegen von mindestens 4 der 5 folgenden Symptome:**
 1. Erscheinungen an Armen und Beinen
Akut: Rötung und Schwellung an Händen und Füßen
Später: Hautabschälungen an Fingern und Zehen
 2. Hautausschlag am Stamm (Bauch und Rücken)
 3. Beidseitige, trockene, schmerzlose Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung)
 4. Hochrote, trockene, aufgesprungene Lippen und sogenannte Erdbeerzunge
 5. Einseitige Schwellung der Halslymphknoten (Durchmesser über 1,5 cm)

Liegen 4 bis 5 Symptome vor, besteht ein **komplettes Kawasaki-Syndrom**, sind nur 2 bis 3 Symptome vorhanden, spricht man vom **inkompletten (unvollständigen) Kawasaki-Syndrom**.

Andere Erscheinungen wie Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Schmerzen an den großen Gelenken, gesteigerte Erregbarkeit usw. können zwar vorkommen, sind aber nicht als spezifische diagnostische Kriterien zu werten.

Abbildung 3

Typische äußerlich sichtbare Zeichen im Verlauf der Kawasaki-Erkrankung.



- A beidseitige trockene Bindehautentzündung;
- B Exanthem (Hautflecken) am Körperstamm;
- C große, einseitige, schmerzlose Lymphknotenschwellung am Hals;
- D rote Lippen und hochrote Erdbeerzunge;
- E Hautabschälungen an den Zehen

Ein **inkomplettes Kawasaki-Syndrom** liegt vor, wenn:

- ▶ bei unerklärtem Fieber über mehr als 5 Tage 2 bis 3 Kriterien erfüllt sind oder
- ▶ bei unerklärtem Fieber über mehr als 7 Tage bei einem Säugling unter 6 Monaten auch nur weniger als 2 Kriterien erfüllt sind (*Tabelle 1*).

Die Diagnose **atypisches Kawasaki-Syndrom** wurde bis vor Kurzem gestellt, wenn neben den typischen Kriterien zusätzliche auffällende krankhafte Erscheinungen im Vordergrund standen, wie zum Beispiel eine Lungen-, Nieren- oder Hirnhautentzündung, die mit dem klassischen Kawasaki-Syndrom nicht in unmittelbarer Verbindung stehen. Diese Bezeichnung wird allerdings heute kaum noch verwendet.

2. Subakute Phase:

Die subakute Phase des Kawasaki-Syndroms beginnt, wenn beim unbehandelten Kind nach 10 bis 12 Tagen das Fieber spontan zu sinken beginnt, Lippenrötung und Augensymptome sich zurückgebildet haben und Hautablösungen an den Fingern und Zehen sichtbar werden. Diese Phase dauert in

der Regel 2 Wochen, kann sich aber auch über 4 bis 6 Wochen erstrecken. Sie ist der gefährlichste Zeitraum im Verlauf der Erkrankung, weil sich ohne eine bereits begonnene oder spätestens bis etwa zum 11. Tag einsetzende spezielle Behandlung (Seite 8) der wesentliche Bestandteil der Erkrankung in Form einer Vaskulitis an den Koronararterien zu manifestieren beginnt beziehungsweise bereits begonnen hat. Gleichzeitig erreicht der Anstieg der Thrombozyten im Blut seinen Höhepunkt (Anstieg auf das 5- bis 10-Fache des Normalwerts).

Diese Kombination aus entzündlich veränderten Gefäßwänden der Koronararterien und einer großen Zahl thrombosefördernder Blutplättchen kann zu **kritischen Durchblutungsstörungen** des Herzmuskels bis zum vollständigen Verschluss einer Koronararterie, das heißt einem **akuten Herzinfarkt**, führen. Die Gefäße können auf die Entzündung aber auch mit einer Aufweichung reagieren. Es kommt dann zur Aufweitung der Koronararterien, das heißt zur Bildung von Koronaraneurysmen, die ebenfalls zu kritischen Veränderungen der Durchblutung des Herzmuskels führen können.

Das oberste Ziel ist daher, durch eine rechtzeitig beginnende spezielle Behandlung die Entwicklung derartiger gefährlicher Gefäßveränderungen zu verhindern.

3. Phase der Rekonvaleszenz:

Diese Phase der Erkrankung beginnt, wenn sich alle Symptome und sichtbaren Erscheinungen der subakuten Phase zurückbilden und sich die Zahl der Thrombozyten sowie die allgemeinen Entzündungswerte im Blut wieder normalisieren. Dies ist im Spontanverlauf der Erkrankung, das heißt ohne spezielle Behandlung, 5 bis 7 Wochen nach Beginn des Fiebers der Fall.

Unter einer geeigneten Behandlung ist die Dauer der einzelnen Phasen von Kind zu Kind sehr unterschiedlich, weniger deutlich voneinander abgegrenzt und wesentlich kürzer.

Veränderungen an den Koronararterien

Obwohl die äußeren Erscheinungen während der Anfangsphase der Kawasaki-Erkrankung sehr eindrucksvoll sind, darf nicht vergessen werden, dass die eigentliche Bedrohung in der **Vaskulitis**, das heißt der entzündlichen Gefäßerkrankung der kleinen und mittleren Arterien des ganzen Körpers, besteht. Hierbei ist der Befall der Koronararterien, die den Herzmuskel mit Blut versorgen, am häufigsten, akut am bedrohlichsten und am folgenschwersten. Die Vaskulitis ist auch verantwortlich für die Schwere der Erkrankung und die mit ihr verbundene Sterblichkeit. Dies gilt sowohl für die frühe Phase als auch für den späteren Verlauf, in dem zunehmend häufiger Komplika-

kationen und Spätfolgen beobachtet werden. Veränderungen können auch an Gefäßen anderer Bereiche des Körpers auftreten, zum Beispiel Kopf-, Arm- und Baucharternen. Sie finden sich dort aber im Vergleich zu den Koronararterien deutlich seltener.

Entzündliche Veränderungen an den Koronararterien können in den meisten Fällen ab dem 5. Tag nach Beginn des Fiebers gefunden werden, wenn man gezielt echokardiographisch (Seite 10) danach sucht. Eine allgemeine Schwächung des Herzmuskels tritt zwar 1 bis 2 Tage früher auf und ist sogar häufiger vorhanden, jedoch ist sie meistens gering ausgeprägt und bildet sich innerhalb weniger Tage spontan zurück.

Die Art der anfänglichen Koronarveränderungen ist nicht einheitlich (*Abbildung 4*). Mögliche Formen sind:

- ▶ **Verdickungen der Gefäßwand** der Koronararterien meistens nahe an deren Abgang aus der Aorta (Hauptschlagader) über einige Zentimeter Länge;
- ▶ **diffuse Aufweitungen der Gefäße (Ektasie)** ohne umschriebene Einengungen;
- ▶ **ballonförmige, umschriebene Erweiterungen der Koronararterien (Aneurysmen)** unter Beteiligung aller Wand-schichten.

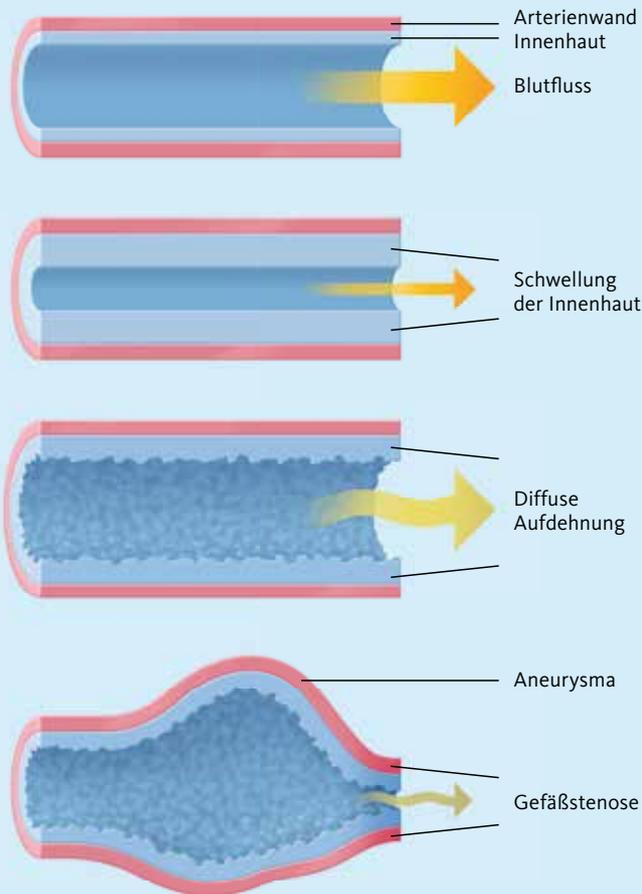
Die nicht selten erst nach dem 7. Tag erkennbaren Aneurysmen können an nur einem, aber auch an beiden Herzkranzgefäßen auftreten. An einem Gefäß können sich auch mehrere Aneurysmen hintereinander bilden. Meistens sitzen die Aneurysmen an der Abgangsstelle kleiner Arterienäste. Ihre äußere Form kann **sakkulär** (kugelförmig) oder **fusiform** (fingerförmig) sein (*Abbildung 4*). Nach einer Faustregel gilt eine Auf-

| Glossar | |
|----------------------------------|--|
| Acetylsalicylsäure (ASS): | Medikament, das bei Kawasaki-Syndrom zur Dämpfung der Gefäßentzündung und zum Schutz vor der Entstehung von Blutgerinnseln verwendet wird. Ein bekannter Handelsname ist „Aspirin“. |
| Aneurysma: | Erweiterung einer Arterie, Gefäßaussackung (Mehrzahl: Aneurysmen) |
| Endothel: | Gefäßinnenhaut |
| endotheliale Dysfunktion: | erhöhte Steifigkeit der Gefäße aufgrund einer gestörten Funktion der Gefäßinnenhaut |
| fusiform: | fingerförmig |
| Gefäßthrombose: | Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel |
| Giant-Aneurysma: | riesiges Aneurysma (bei Koronaraneurysmen: Durchmesser über 8 mm) |
| Ischämie: | verminderte Durchblutung |
| Koronaraneurysma: | Aneurysma (siehe dort) an einem Herzkranzgefäß |
| Koronararterien: | Herzkranzgefäße; sie versorgen den Herzmuskel. Es gibt eine linke (LCA) und eine rechte (RCA) Herzkranzarterie. Die linke teilt sich in zwei Hauptäste auf: den linken umfließenden Ast (LCX) und den linken absteigenden Ast (LAD). |
| Phenprocoumon: | Medikament zur Hemmung der Blutgerinnung (zum Beispiel „Marcumar“) |
| refraktär: | nicht auf eine Behandlung ansprechend |
| Rezidiv: | Rückfall |
| sakkulär: | kugelförmig |
| Stenose: | Verengung |
| Syndrom: | Gleichzeitiges Vorkommen bestimmter Krankheitszeichen, zwischen denen ein Zusammenhang besteht |
| Thrombose: | Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel |
| Thrombozyten: | Blutplättchen |
| Thrombus: | Blutgerinnsel (Mehrzahl: Thromben) |
| Vaskulitis: | entzündliche Gefäßerkrankung |

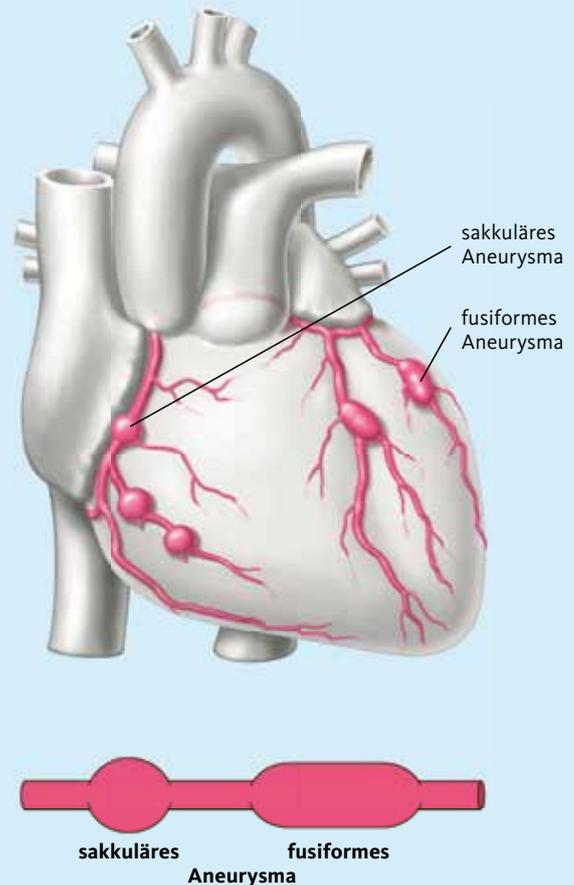
Abbildung 4

Veränderungen an den Koronararterien bei der Kawasaki-Erkrankung.

A Wandveränderungen



B Koronaraneurysmen



A Wandveränderungen unterschiedlicher Ausprägung von der einfachen Verdickung und Schwellung mit Einengung des inneren Durchmessers der Koronargefäße über Wandunregelmäßigkeiten mit Gefäßerweiterung bis zum Aneurysma, evtl. mit umschriebener Gefäßstenose (Verengung);

B Verschiedene Formen von Aneurysmen der Koronararterien: fusiform = fingerförmig; sakkulär = kugelförmig.

weitung eines Koronargefäßabschnitts dann als Aneurysma, wenn der Durchmesser mindestens 20 Prozent des Durchmessers der Aortenwurzel beträgt.

Bezogen auf ihren größten Innendurchmesser werden die Koronaraneurysmen beim Kawasaki-Syndrom in **drei Größen** eingeteilt:

- ▶ **klein:** Durchmesser unter 5 mm;
- ▶ **mittel:** Durchmesser 5 bis 8 mm;
- ▶ **groß:** Durchmesser über 8 mm, auch als **Giant**- beziehungsweise **riesige** (gigantische) **Aneurysmen** bezeichnet.

Die Größe der Aneurysmen ändert sich nicht selten in den ersten Wochen der Erkrankung, wobei sie meist ihren größten Durchmesser etwa in der 6. Woche nach Erkrankungsbeginn erreichen. Jenseits der 6. Woche nach dem Auftreten des ersten Aneurysmas bilden sich selten noch weitere neue Aneurysmen aus.

Eine sichere Prophylaxe oder Behandlung zur vollständigen Verhinderung der Entwicklung von Aneurysmen bei der Kawasaki-Erkrankung gibt es trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet bis heute nicht. Allerdings konnte durch Entwicklung einer sehr speziellen prophylaktischen Behandlung

bei rechtzeitigem Einsatz in der Akutphase der Erkrankung die Häufigkeit der Entwicklung von Aneurysmen von 25 Prozent auf 3 bis 5 Prozent gesenkt werden. Auch heute ist es noch nicht möglich, die weitere gewebliche Entwicklung aufzuhalten oder eine Rückbildung bereits bestehender Koronaraneurysmen zu erreichen. Im Gegensatz dazu können aber lebensbedrohliche Komplikationen im Langzeitverlauf wie zum Beispiel Thrombosen oder drohende Gefäßverschlüsse durch eine Konsequente, langfristige Herabsetzung der Blutgerinnung sowie notfalls auch durch eine Bypass-Operation weitgehend verhindert beziehungsweise behandelt werden.

Behandlung während der akuten Phase

Ist die Diagnose „Kawasaki-Syndrom“ bei einem hochfiebernden Kind als gesichert anzusehen, ist nach einer echokardiographischen Untersuchung umgehend mit der speziellen medikamentösen Behandlung zu beginnen. Dies gilt in gleicher Weise für die klassische und für die inkomplette Form des Kawasaki-Syndroms.

Eine weitergehende kardiologische Diagnostik wie zum Beispiel Herzkatheter, MRT- oder CT-Untersuchungen des Herzens dürfen den sofortigen Beginn der Behandlung nicht verzögern. Sie können, falls sich hierfür ein Bedarf ergibt, später im weiteren Verlauf durchgeführt werden.

Zur Behandlung der Kawasaki-Erkrankung während der akuten beziehungsweise subakuten Phase werden gezielt **zwei Strategien gleichzeitig nebeneinander** verfolgt:

- ▶ ein aggressives Verfahren gegen die akuten Entzündungserscheinungen an den Gefäßen und
- ▶ eine größtmögliche Prophylaxe (Vorbeugung) der Entwicklung von Koronaraneurysmen beziehungsweise Verhinderung von Sekundärkomplikationen bei bereits eingetretenen Veränderungen.

Acetylsalicylsäure (ASS, „Aspirin“) in einer **hohen Dosis von täglich 80 bis 100 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 4 Dosen**, ist seit Jahrzehnten unbestritten die wirksamste Substanz, um die **Inflammation**, das heißt die entzündliche Schwellung der Gefäßwände, während der Akutphase der Kawasaki-Erkrankung zu bekämpfen. Hiermit können die durch die Inflammation hervorgerufenen Einengungen des Durchmessers der Koronararterien (*Abbildung 4*) und die dadurch möglichen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels wirksam vermindert werden.

Spricht das Kind auf ASS an, klingt das Fieber meist innerhalb von 24 Stunden vollständig ab. Ist das Kind 48 Stunden fieberfrei gewesen, kann die ASS-Dosis auf täglich 3 bis

5 mg/kg Körpergewicht herabgesetzt werden. Diese niedrige Dosis hat nur noch wenig entzündungshemmende Wirkung, aber einen ausgeprägten Effekt gegen die Neigung der Thrombozyten, miteinander zu verkleben und dadurch in den Blutgefäßen Thromben (Blutgerinnsel) zu bilden, die zum Beispiel die Koronararterien vollständig verstopfen könnten. Diese niedrig dosierte ASS-Therapie ist deshalb auch bei einem inzwischen **asymptomatischen** (beschwerdefreien) Kind über 6 bis 8 Wochen unverändert fortzusetzen, bis sich die Zahl der Thrombozyten im Blut und die Entzündungswerte wieder normalisiert haben.

Kinder, bei denen sich inzwischen Koronaraneurysmen entwickelt haben, erhalten ASS in dieser Dosis unverändert und zunächst zeitlich unbegrenzt weiter. Die gleichzeitige Verabreichung anderer fiebersenkender oder entzündungshemmender Substanzen wie zum Beispiel Ibuprofen sollte vermieden werden, weil hierdurch die Wirkung von ASS in gefährlicher Weise herabgesetzt wird.

Intravenöses Immunglobulin (IVIG), das in Höchstdosen verabreicht wird, ist die zweite unverzichtbare Säule in der Akutbehandlung der aktiven Phase der Kawasaki-Erkrankung. Es handelt sich dabei um ein Hochkonzentrat von **Gamma-globulinen** (Eiweißkörper zur unspezifischen Infektabwehr), die aus dem Blutplasma mehrerer Spender gewonnen werden. Obwohl sie seit Mitte der 1980er-Jahre mit großem Erfolg eingesetzt werden, ist der Mechanismus der Wirkung der Gammaglobuline auf die Koronararterien noch immer nicht bekannt. Neben der Unterdrückung der Entzündungsreaktion liegt der Haupteffekt der IVIG darin, die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Koronaraneurysmen von 25 Prozent auf 3 bis 5 Prozent zu senken, falls sie rechtzeitig verabreicht wurden. Intravenöse Immunglobuline sind hier bisher die einzige bekannte wirksame Behandlung. Aber auch bei rechtzeitiger und sachgerechter Anwendung der IVIG-Therapie kommt es bei etwa 5 Prozent der Betroffenen zur Ausbildung von Koronaraneurysmen. Ein besonderes Risiko hierfür besteht bei männlichem Geschlecht, einem Erkrankungsalter unter 6 Monaten oder über 8 Jahren sowie bei einer länger anhaltenden Fieberphase.

Die Patienten erhalten eine **einzige Infusion von IVIG in einer Dosis von 2 g/kg Körpergewicht über 12 Stunden**. Diese Therapie muss innerhalb der ersten 10 Tage, nach Möglichkeit innerhalb der ersten 7 Tage, nach Beginn der Erkrankung erfolgen und gleichzeitig mit ASS eingesetzt werden. Eine Verabreichung vor dem 5. Erkrankungstag ist weniger hilfreich und erfordert erfahrungsgemäß höhere Dosen. Ein erster Einsatz nach dem 10. bis 25. Tag kann dann noch sinnvoll und erfolgreich sein, wenn sich bis dahin noch keine Ko-

ronaraneurysmen entwickelt haben. Es ist dann jedoch mit einer geringen Wirkung zu rechnen.

Eine 2., in Einzelfällen auch 3. Verabreichung von IVIG ist dann angezeigt, wenn nach dem Abschluss der 1. Gabe das Fieber länger als 36 Stunden weiterbesteht oder nach 2 bis 3 Tagen erneut auftritt, was bei bis zu 15 Prozent der Betroffenen beobachtet wird.

Kinder, die eine IVIG-Infusion erhalten haben, sollten in den folgenden 11 bis 12 Monaten nicht gegen Masern oder Varizellen (Windpocken) geimpft werden. Eine wohl lebenslang anhaltende Gefährdung der betroffenen Kinder besteht aber gegenüber der Influenza-Infektion (echte Grippe), weshalb regelmäßige Grippeimpfungen zu empfehlen sind.

Eine **refraktäre** (nicht auf die Behandlung ansprechende) Kawasaki-Erkrankung liegt vor, wenn nach einer sachgerechten 1. Behandlungsrunde mit ASS und IVIG innerhalb von 24 bis 48 Stunden die Zeichen der entzündlichen Reaktion nicht rückläufig sind und das Fieber nicht verschwunden ist beziehungsweise erneut ansteigt. Es handelt sich bei diesen so kurzfristig wiederkehrenden Symptomen nicht um ein **Rezidiv** (Rückfall), sondern um ein **Wiederaufflammen** der nicht be-

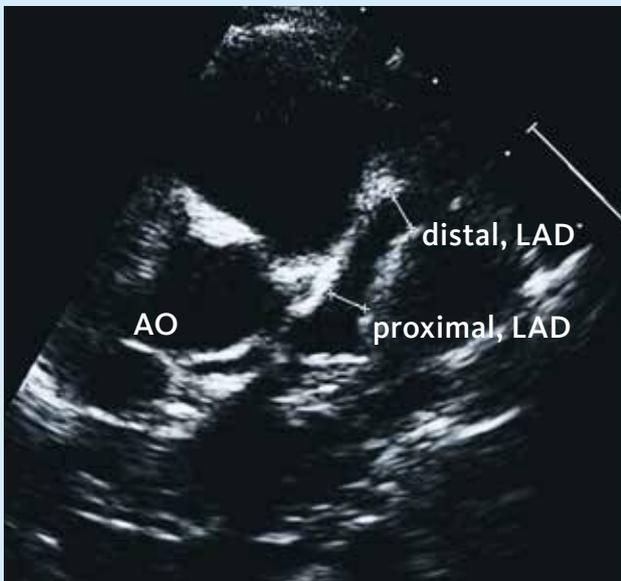
herrschten Erkrankung mit einem nun deutlich erhöhten Risiko zur Ausbildung von Koronaraneurysmen. Da diese Fälle sehr unterschiedlich verlaufen, gibt es auch zum therapeutischen Vorgehen unterschiedliche Erfahrungen, aber bisher keine allgemeinen Richtlinien. Etliche dieser Patienten sprechen aber auf eine 2., gegebenenfalls auch auf eine 3. Verabreichung von IVIG an.

Früher häufiger eingesetzte Therapien wie zum Beispiel mit **Kortison** nach verschiedenen Schemata haben nur in wenigen Einzelfällen Erfolg gezeigt. Kortison erhöht zudem die Gefahr der Ausbildung von **Stenosen** (Verengungen) der Koronargefäße und wird daher heute nur noch als **Ultima Ratio** (letztes Mittel) angesehen. Ähnliche Erfahrungen gibt es auch mit einer Reihe anderer Medikamente.

Infliximab ist ein **monoklonaler Antikörper**, der erst seit Kurzem zur Verfügung steht. Dieser mit einem gentechnischen Verfahren hergestellte, nicht körpereigene Antikörper blockiert gezielt den körpereigenen Eiweißstoff TNF-alpha, der an der Zerstörung der Blutgefäße beteiligt ist und bei der akuten Kawasaki-Erkrankung im Blut in erhöhter Konzentration

Abbildung 5

Echokardiographische Darstellung von Veränderungen der Koronararterien beim Kawasaki-Syndrom.



A Erweiterung und Wandverdickung

A Erweiterung und Wandverdickung des vorderen Astes der linken Koronararterie (LAD) proximal, das heißt nahe am Abgang von der Aorta (AO, Hauptschlagader) und distal (weiter vom Abgang entfernt);

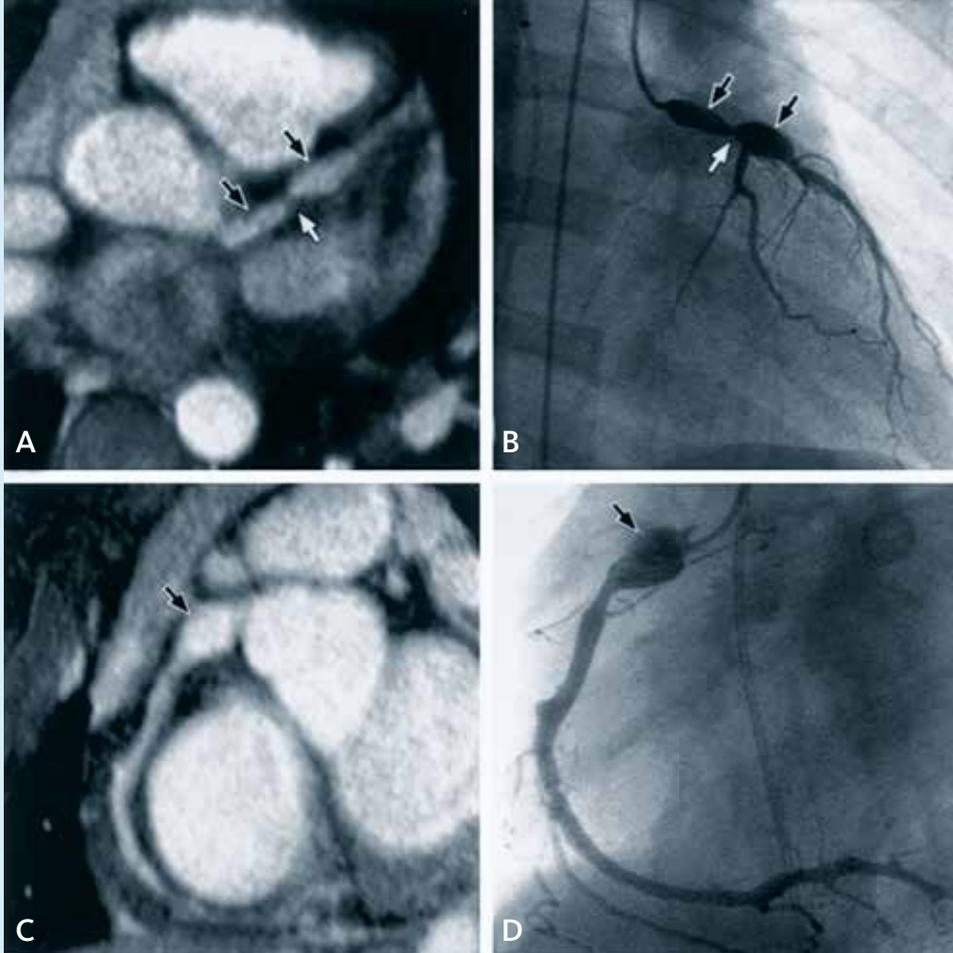


B Aneurysma

B aortennahes, kugelförmiges Aneurysma des Hauptstamms der linken Koronararterie (LCA) mit einem Durchmesser von 5 mm.

Abbildung 6

Kernspintomographische (MRT, links) und angiographische (Herzkatheter, rechts) Darstellungen von Veränderungen der Koronararterien beim Kawasaki-Syndrom.



A und B

linke Koronararterie mit zwei aufeinanderfolgenden fingerförmigen Aneurysmen (schwarze Pfeile), die eine dazwischen liegende Verengung erkennen lassen (weißer Pfeil);

C und D

in ganzer Länge aufgeweitete rechte Koronararterie mit einem kugelförmigen Aneurysma am Anfang (schwarzer Pfeil).

vorliegt. Obwohl Infliximab beim Kawasaki-Syndrom erst an einer kleinen Zahl von Patienten erprobt wurde, ist die beobachtete Wirkung vielversprechend. Es ist daher zu erwarten, dass Infliximab hier zunehmend häufiger und früher eingesetzt wird. Auch über die routinemäßige Anwendung bereits in der Akutphase der Erkrankung wird derzeit diskutiert.

Diagnostik von Koronarveränderungen

Eine sichere, wenig belastende und wiederholt durchführbare bildgebende Darstellung der Koronararterien ist von entscheidender Bedeutung für alle Kinder mit Verdacht auf das Vorliegen oder mit einem bereits manifesten Kawasaki-Syndrom.

Die **Echokardiographie** (Ultraschall) ist vor allem für die Erstdiagnostik sowie die Beurteilung des Verlaufs in der akuten

und subakuten Phase unersetzlich geworden. Bereits mit der einfachen 2-D-Echotechnik kann der erfahrene Untersucher alle am Anfang wichtigen Untersuchungen erfolgreich durchführen (*Abbildung 5*). An erster Stelle müssen die beiden Koronararterien, das heißt die **rechte Koronararterie** (RCA) sowie die **linke Koronararterie** (LCA) mit ihren beiden Hauptästen, dem **linken umgreifenden Ast** (LCX) und dem **linken absteigenden Ast** (LAD), von ihrem Abgang an der Aorta aus soweit wie möglich dargestellt werden (*Abbildung 1*). Zu suchen ist nach Wandverdickungen, langstreckigen Aufdehnungen des Gefäßdurchmessers und vor allem nach umschriebenen Erweiterungen der Gefäße, den Aneurysmen. Besonders der Abgang der beiden Koronararterien und die Aufteilung der linken Koronararterie in ihre beiden Äste LCX und LAD sind bevorzugte Stellen für die Ausbildung der fingerförmigen Aneurysmen,

die sich eventuell später zu den Giant-Aneurysmen mit einem Durchmesser von mehr als 8 mm aufweiten können. Kugelförmige Aneurysmen, die sich oft wie die Perlen einer Kette aneinanderreihen, finden sich eher an der rechten Koronararterie.

Die erste Echokardiographie muss unmittelbar beim Aufkommen des Verdachts auf eine Kawasaki-Erkrankung erfolgen. Die Untersuchung sollte, zumindest solange das Fieber anhält, mindestens alle 2 Tage wiederholt werden. Auch wenn das Fieber nach der Behandlung mit ASS und IVIG abgeklungen ist, sollten nach 2 Wochen sowie ungefähr 6 bis 8 Wochen später echokardiographische Kontrollen erfolgen.

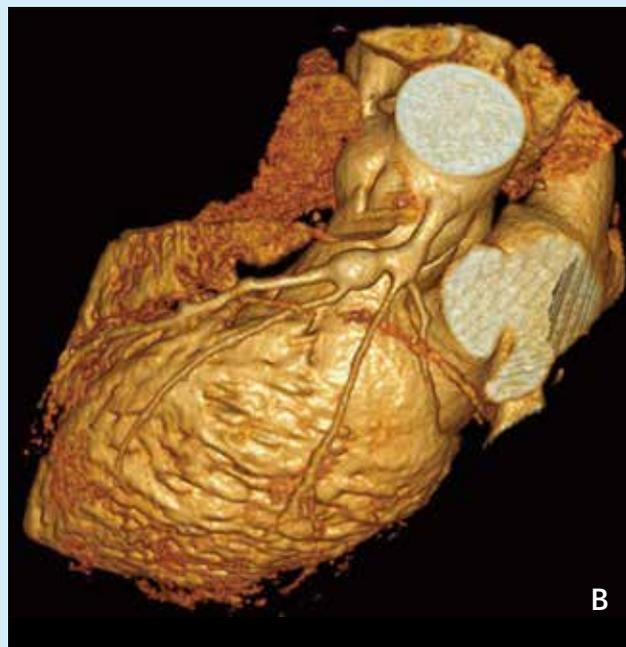
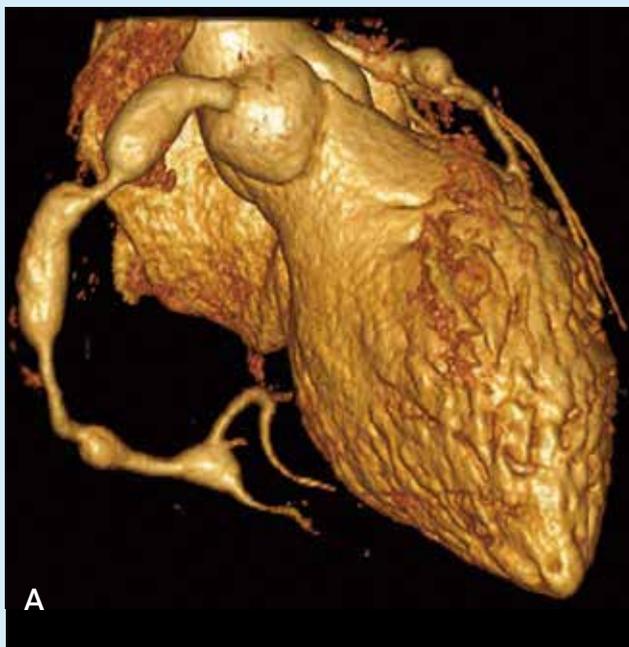
Mit der **Kernspintomographie** (MRT) kann es gelingen, periphere (weiter außen gelegene) Koronaraneurysmen zu erfassen und darzustellen, die mit dem Ultraschall nicht mehr erreichbar sind. Das Verfahren benutzt keine Röntgenstrahlung, die Durchführung der Untersuchung dauert aber einige Minuten (in ruhiger Körperlage) und die Auflösung der Bilder ist etwas geringer als bei einer **Computertomographie** (CT, siehe unten) oder einer Katheterangiographie (*Abbildung 6*). Andererseits können mit MRT-Untersuchungen im Verlauf

Hinweise auf die Entwicklung regionaler Durchblutungsstörungen des Herzmuskels gewonnen werden. Da beim MRT keine Röntgenstrahlung eingesetzt wird, sind die Untersuchungen beliebig oft wiederholbar und deshalb besonders für Verlaufsbeobachtungen geeignet.

Die **Computertomographie** (CT) hat durch große technische Fortschritte in den letzten Jahren ein Auflösungsvermögen erreicht, welches es möglich macht, auch bei Kindern die Koronararterien in ihrer Gesamtheit und mit vielen Details abzubilden. Hierzu gehört bei Bedarf auch eine scharfe dreidimensionale Darstellung (*Abbildung 7*). Das Verfahren ist nichtinvasiv und in wenigen Sekunden Aufnahmezeit durchführbar, andererseits aber mit einer vergleichsweise hohen Belastung durch Röntgenstrahlen verbunden. Durch verschiedene Nachbearbeitungsverfahren können die beim Kawasaki-Syndrom gefährlichen Veränderungen an den Koronararterien deutlich sichtbar gemacht werden (*Abbildung 8*). Es sind dabei nicht nur Größe und Form von Koronaraneurysmen beurteilbar, sondern in Erweiterung zu den anderen bildgebenden Verfahren auch der innere Aufbau der betroffenen

Abbildung 7

Computertomographische (CT) 3-D-Darstellung mehrerer großer Aneurysmen der Koronararterien beim Kawasaki-Syndrom.



A Giant-Aneurysmen (Rieseneurysmen) der rechten Koronararterie.

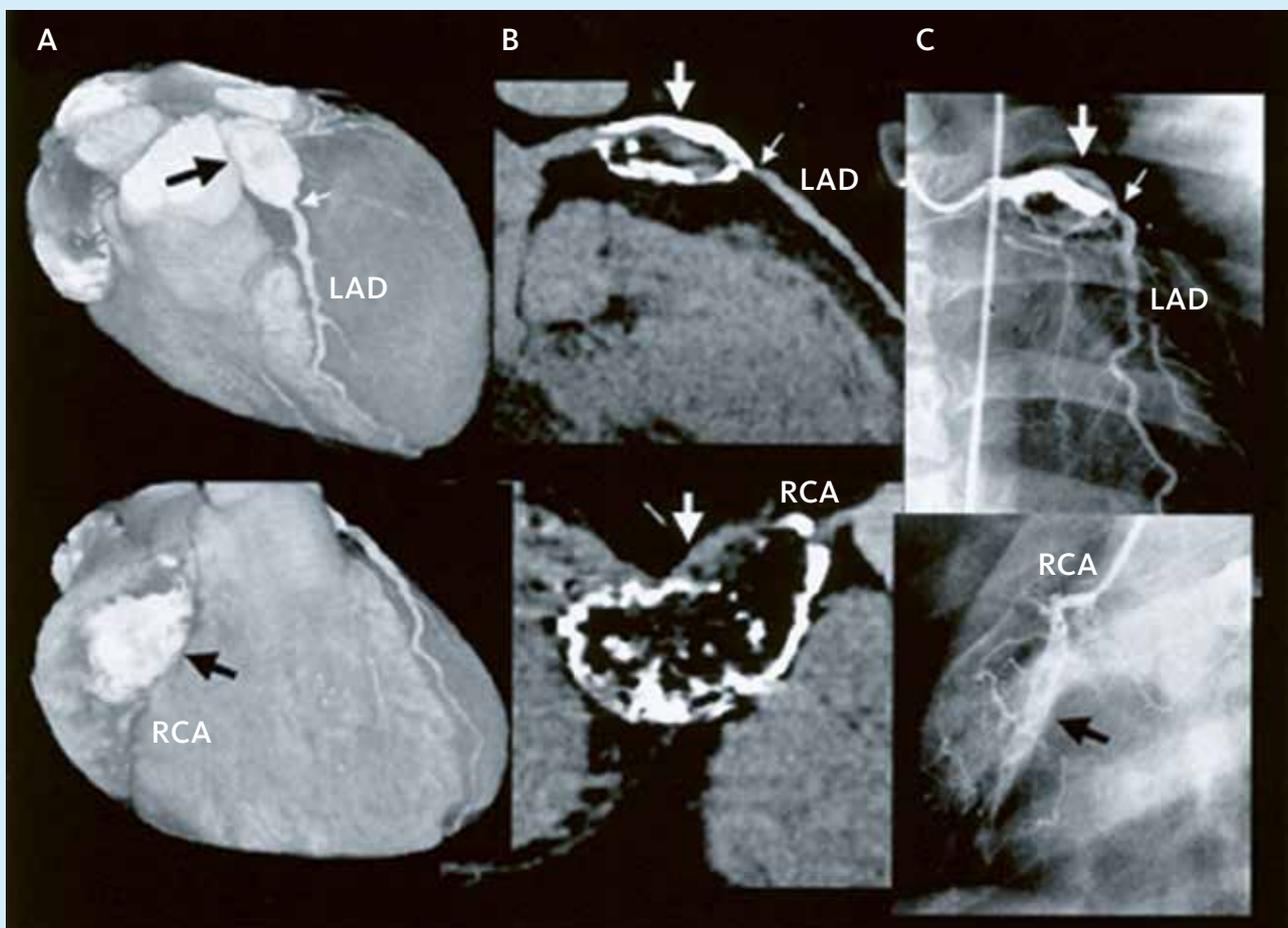
B Langstreckiges, zentrales, fingerförmiges sowie daran anschließendes kugelförmiges Aneurysma der linken Koronararterie an typischer Stelle.

Gefäße. Dies sind neben Wandunregelmäßigkeiten auch innere thrombotische Auflagerungen, Verkalkungen und Stenosen, deren Darstellungen in der Qualität denen mit konventioneller Angiographie der Koronararterien gleichzustellen, wenn nicht gelegentlich sogar überlegen sind. Die hohe Strahlenbelastung durch das hierfür einzusetzende **schnelle Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT)** setzt aber dem Routineeinsatz gerade bei jungen Kindern enge Grenzen, zum Beispiel bei gezielten Fragestellungen, die mit anderen Techniken wie der Echokardiographie nicht zu klären sind.

Die **Herzkatheterung mit Koronarangiographie** ist technisch heute durch den geübten Kinderkardiologen beim Kawasaki-Syndrom auch im frühesten Alter mit vertretbarem Risiko möglich. Die dafür erforderlichen Einrichtungen stehen zudem nahezu überall zur Verfügung. Der Einsatz dieser Technik, die eine Sondierung des Herzzinneren, das heißt ein invasives Vorgehen und die Injektion von Kontrastmittel in die betroffenen Gefäße, verlangt, ist in jedem Einzelfall gegen den Einsatz der zuvor beschriebenen Techniken abzuwägen. Vielerorts wird diese Untersuchung noch routinemäßig etwa

Abbildung 8

Vergleich der Darstellung eines Giant-Aneurysmas jeweils an der linken (LAD) und an der rechten (RCA) Koronararterie.



Die großen Pfeile zeigen auf das jeweilige Aneurysma, die kleinen weißen Pfeile auf eine Stenose der LAD am Aneurysmaende.

A 3-D-CT in Außenansicht;

B gestrecktes 2-D-CT mit gut erkennbaren Veränderungen der Innenwand der Aneurysmen;

C angiographische Darstellung derselben Gefäße, bei der vor allem die Verengung des Durchmessers der beiden Gefäße und die dadurch bedingte Flussbehinderung zu erkennen sind.

6 bis 12 Monate nach Beginn der Erkrankung durchgeführt, um bei inzwischen erfolgter Rückbildung zentral gelegener Veränderungen das Vorliegen eventueller weiterer, mehr peripher gelegener Aneurysmen oder Stenosen zu erkennen. Auch bei Patienten, die einen Eingriff an den Koronararterien hinter sich haben, kann eine Koronarangiographie zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses sinnvoll sein.

Entwicklung der Koronaraneurysmen

Kinder, die im Verlauf der akuten und subakuten Phase eines Kawasaki-Syndroms bei Untersuchungen mit adäquater Technik keine Veränderungen an den Koronararterien erkennen ließen, zeigten bei bisherigen Studien im Langzeitverlauf zumindest über die ersten 2 Lebensjahrzehnte keine weiteren oder neuen diesbezüglichen Krankheitserscheinungen am Herzen.

Hatten sich im Frühverlauf milde, vorübergehende Verdickungen der Wand der Koronararterien oder mäßige beziehungsweise vorübergehende Erweiterungen eines Koronargefäßes gezeigt, so waren auch diese Kinder beziehungsweise Jugendlichen in den ersten 10 bis 20 Jahren nach ihrer Erkrankung in der Regel vonseiten des Herzens subjektiv beschwerdefrei. Langzeitbeobachtungen über einen längeren Zeitraum mit inzwischen verbesserter Ultraschalltechnik (zum Beispiel **Gewebe-Doppler**) lassen aber zumindest bei einem größeren Teil der Betroffenen Auffälligkeiten sicher erkennen, auch wenn diese zum Zeitpunkt der Untersuchung noch gering sind. So zeigen die ansonsten elastischen Koronararterien eine **vermehrte Steifigkeit**, das heißt eine **endotheliale Dysfunktion**. Funktionell ist dieser Befund in den ersten Jahren meist noch nicht beeinträchtigend. Über einen längeren Zeitraum muss jedoch mit der Entwicklung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels gerechnet werden.

Bei Kindern mit Aneurysmen in der Frühphase der Kawasaki-Erkrankung sind folgende Entwicklungen dieser Veränderungen möglich:

- ▶ in 50 Prozent **Rückbildung zu normaler Größe**;
- ▶ in 25 Prozent **Verkleinerung, aber Persistenz** (Bestehenbleiben);
- ▶ in 25 Prozent **Persistenz ohne Rückbildungstendenz**.

Die **Rückbildung zu normaler Größe** findet sich vorrangig bei kleinen Aneurysmen, beim weiblichen Geschlecht, bei einem Alter über 6, aber unter 12 Monaten und bei **distalen**, das heißt weiter peripher sitzenden Aneurysmen. Die Rückbildung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle in den ersten beiden Jahren nach Beginn der Erkrankung, ist aber auch später noch

möglich (*Abbildung 9*). Eine vermehrte Steifigkeit der Gefäßwand (endotheliale Dysfunktion, siehe oben) fand sich aber bei nahezu 90 Prozent dieser Fälle im Langzeitverlauf, auch wenn keinerlei Aneurysmen mehr darstellbar waren.

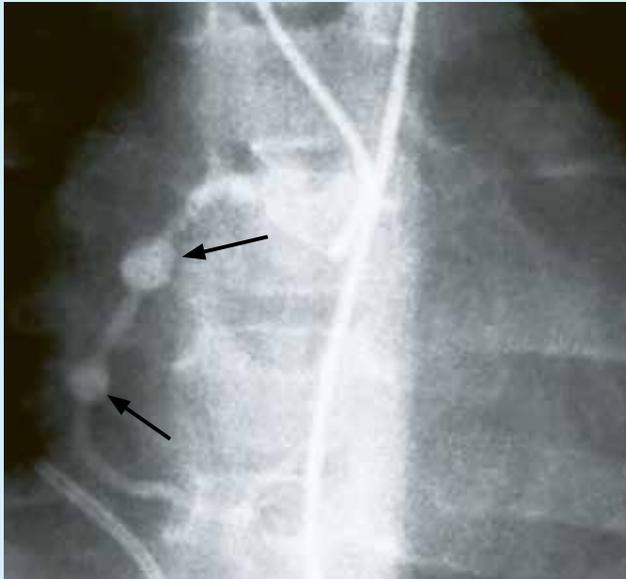
Eine **Verkleinerung, aber Persistenz** von Aneurysmen der Koronararterien nach der frühen Phase der Kawasaki-Erkrankung beinhaltet mit einer Häufigkeit von 15 bis 20 Prozent die Gefahr der **Ausbildung von umschriebenen Stenosen** der Gefäße. Die bevorzugten Stellen sind dabei der Eingang oder der Ausgang eines Aneurysmas, die sich im Zuge der Verkleinerung narbig verändern, schmal bleiben und sich mit dem Wachstum des Kindes zunehmend verengen. Bei etwa 10 Prozent dieser Betroffenen kann es hierdurch zu einem vollständigen Verschluss des Gefäßes kommen. Entwickelt sich die Stenose rasch, das heißt innerhalb der ersten Monate, so kann in bis zu 10 Prozent der Fälle ein **Herzinfarkt** auftreten. Entwickelt sich die Stenose bis zu ihrem möglichen Verschluss aber langsamer, das heißt über einen Zeitraum von mehr als 1 bis 2 Jahren, dann haben sich zwischenzeitlich häufig **kleine Umgehungsgefäße** ausgebildet, über die der Herzmuskel jenseits der Verschlussstelle zumindest unter Ruhebedingungen noch hinreichend durchblutet und mit Sauerstoff versorgt wird.

Bei Untersuchungen unter körperlicher Belastung oder durch vorsichtige Infusion von Stressmedikamenten (zum Beispiel Adrenalin) können aber mit dem Elektrokardiogramm (EKG), dem Echokardiogramm, der Szintigraphie oder dem MRT bei etwa 15 Prozent **Ischämien** (Sauerstoffmangelzustände) des Herzmuskels aufgedeckt werden. Sind derartige Veränderungen nachweisbar, sind sportliche Aktivitäten zu unterlassen und die Kontrollen kurzfristiger durchzuführen. Ferner muss die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen geprüft werden. Diese sind im Prinzip **interventionell**, das heißt durch Aufweiten einer Verengung mithilfe eines **Ballonkatheters**, oder **operativ** durch Anlegen eines **Bypasses** (Gefäßbrücke) möglich (Seite 15). Solange Aneurysmen nachweisbar sind, ist auch die Thromboseprophylaxe mit ASS unverändert fortzusetzen.

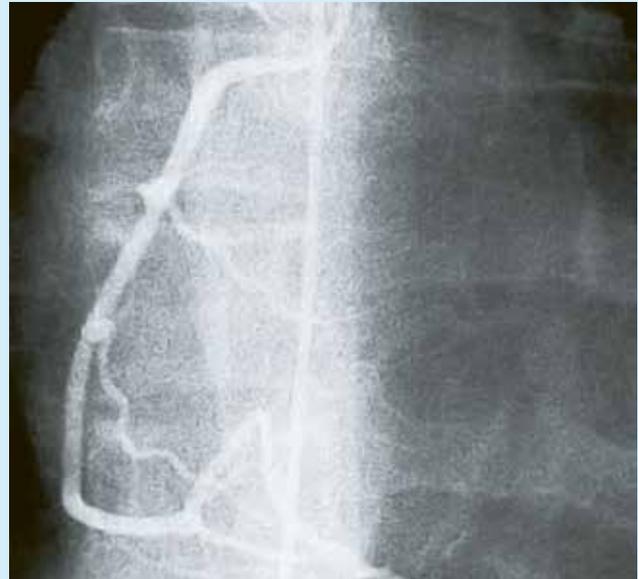
Bei **Persistenz ohne Rückbildungstendenz** der Koronaraneurysmen entwickeln sich mit 20 Prozent am häufigsten **Gefäßstenosen**, und auch noch nach Jahren können Infarkte auftreten. Es handelt sich dabei häufig um jüngere Menschen im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, bei denen ein Herzinfarkt ohne spezielle Vorgeschichte beziehungsweise ohne die üblichen Risikofaktoren auftritt. Erst bei den Angiographien zeigt sich dann das Bild beziehungsweise der Restbefund nach einem in der Kindheit abgelaufenen Kawasaki-Syndrom. War die Erkrankung im Kindesalter jedoch bekannt und haben sich im Verlauf Giant-Aneurysmen entwickelt (*Abbildung 8A*), haben diese Patienten die schlechteste Prognose hinsichtlich

Abbildung 9

Angiographie der rechten Koronararterie beim Kawasaki-Syndrom im Abstand von knapp 20 Jahren.



09/1990



01/2010

Die nahezu vollständige Rückbildung der kugelförmigen Aneurysmen (links, Pfeile) ist auf dem rechten Teil der Abbildung gut zu erkennen.

bedrohlicher, vom Herzen verursachter Ereignisse. Diese Giant-Aneurysmen haben einen Durchmesser von über 8 mm, es wurden aber auch Aneurysmen mit bis zu 20 mm Durchmesser beobachtet. Der Blutfluss durch diese sackartige Gebilde ist langsam und turbulent, sodass die Thromboseneigung besonders groß ist. Hier muss die Gerinnungshemmung mit ASS dringend um Phenprocoumon (zum Beispiel „Marcumar“) erweitert werden. Im Laufe der Zeit kommt es auch zu Verkalkungen der Wand der Aneurysmen (*Abbildung 8B*), die eventuell schon bestehende Stenosen meist an deren Ausgang verstärken. Derartige Veränderungen sind mit der Echokardiographie nur noch schwer darstellbar und können auch gelegentlich angiographisch schwierig zu beurteilen sein. Hier liegt die diagnostische Domäne der **ultraschnellen, hochauflösenden Computertomographie** (MSCT; *Abbildung 7*)

Katheterinterventionen und Operation

Die großen Erfolge der nichtoperativen **katheterinterventionellen Behandlung** von Stenosen der Koronargefäße beim Erwachsenen mit **koronarer Herzkrankheit** rechtfertigten den Versuch, diese Verfahren auch bei Kindern mit Koronarstenosen

in Zusammenhang mit dem Kawasaki-Syndrom einzusetzen. Dies hat sich zwar als technisch machbar, im Wesentlichen aber als wenig wirksam erwiesen. Die umfangreichsten Erfahrungen wurden verständlicherweise aufgrund der großen Häufigkeit der Erkrankung in Japan gesammelt.

Die einfache **Ballonangioplastie**, das heißt Dehnung mit einem Katheterballon, hat wegen der dazu bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen oft erforderlichen höheren Drücke nicht zum Erfolg geführt. Entweder konnten die Engstellen nicht anhaltend aufgeweitet werden, oder an den Interventionsstellen bildeten sich innerhalb kurzer Zeit neue, jetzt katheterbedingte Aneurysmen.

Auch die Einlage von **Stents** (Gefäßstützen) erwies sich als wenig brauchbar, weil der Stent nicht mitwachsen oder sich ein Knick bilden kann. Lediglich Kinder in einer akuten Notfallsituation durch einen Gefäßverschluss oder Kinder mit Giant-Aneurysmen haben von dieser Technik vorübergehend profitiert.

Bei Kindern mit mehreren hintereinander liegenden Aneurysmen an einem Gefäß oder mit langstreckigen Stenosen darf nach internationalen Richtlinien grundsätzlich keine Katheterintervention erfolgen.

Auch hinsichtlich durchgeführter **Operationen an den Herzkranzgefäßen** liegen aus Japan die meisten Erfahrungen vor, inzwischen mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 20 Jahren. Notwendig sind solche Operationen bei Herzschmerzen, um die Durchblutung des Herzmuskels zu verbessern und einen **drohenden Herzinfarkt** zu vermeiden.

Insgesamt müssen bei etwa 5 Prozent aller Betroffenen mit Aneurysmen und bei etwa 40 Prozent mit Giant-Aneurysmen im Laufe des Lebens **Bypass-Operationen** durchgeführt werden. Dabei werden eine oder mehrere Engstellen an einer betroffenen Koronararterie durch eine Umleitung mithilfe einer kleinen Arterie aus dem Brustraum überbrückt (**Bypass**). Der Zeitraum von der akuten Erkrankung bis zu einer eventuellen Operation kann stark schwanken (1 bis 40 Jahre), liegt aber im Mittel bei 8 Jahren.

Die Frühergebnisse dieser Operationen sind sehr gut, die Sterblichkeit liegt nahezu bei null. 15 Jahre später sind allerdings nur noch etwa 70 Prozent dieser Gefäßbrücken ausreichend durchgängig. In diesen Fällen haben sich dann aber Ballondilatationen und/oder Stents als Zweitmaßnahme als hilfreich erwiesen.

Langzeitverlauf

Mehr als zwei Jahrzehnte ging man davon aus, dass ein Kind nach überstandener akuter Kawasaki-Erkrankung lebenslang nicht mit weiteren Problemen oder gar bedrohlichen Spätfolgen rechnen müsse, vor allem wenn sich etwa 3 Monate nach Ablauf der Frühphase keine Aneurysmen gebildet hatten. Inzwischen haben aber regelmäßige **kardiologische Langzeituntersuchungen** über ebenfalls zwei Jahrzehnte gezeigt, dass bei einer weitaus größeren als bisher vermuteten Zahl ehemals Betroffener Veränderungen am Herzen auftreten können, die möglicherweise erst im späteren Verlauf entstehen beziehungsweise erkannt werden.

Diese Langzeitveränderungen sind im Einzelnen:

- ▶ **Spätentwicklung von Obstruktionen** (Abflussbehinderung) oder Thrombosen in den Herzkranzgefäßen,
- ▶ **endotheliale Dysfunktion** mittelgroßer Arterien im ganzen Körper (Seite 17),
- ▶ **diastolische Dysfunktion** des Herzmuskels (erschwerter Füllung des Herzens in der Entspannungsphase).

Das Wichtigste in Kürze

- ▶ Am Kawasaki-Syndrom erkranken in Deutschland jährlich etwa 500 Kinder neu, Tausende leben mit den Folgeschäden. Es handelt sich damit nicht um eine Fehlbildung des Herzens, sondern um die häufigste erworbene Herzerkrankung im Kindesalter.

- ▶ Entscheidend für den Verlauf der Erkrankung ist, wie schnell sie erkannt und behandelt wird. Ohne rechtzeitige Diagnostik und gezielte Therapie drohen bleibende Schäden am Herzen, die im weiteren Verlauf zu schweren Komplikationen führen können.

- ▶ Hat ein Kind über mindestens 5 Tage hohes Fieber, das nicht durch eine Infektion (zum Beispiel Masern, Scharlach) oder eine andere erkennbare Ursache ausgelöst wird, muss der behandelnde Kinderarzt unbedingt an die Möglichkeit eines Kawasaki-Syndroms denken (Seite 4), wenn bestimmte weitere bestimmte Symptome vorliegen.

- ▶ Ist die Diagnose gestellt, muss die Behandlung (Seite 8) sofort einsetzen, um das Risiko bleibender Schäden so niedrig wie möglich zu halten.

- ▶ Während der akuten Erkrankungsphase und in den Wochen danach sollten die Kinder regelmäßig echokardiographisch untersucht werden, um mögliche Veränderungen am Herzen rechtzeitig zu erkennen.

- ▶ Gefürchtet sind vor allem Aneurysmen (Gefäßausstülpungen) an den Koronararterien (Herzkranzgefäßen), die zu Herzinfarkt und plötzlichem Herztod führen können.

- ▶ Haben sich Aneurysmen an den Koronararterien gebildet, müssen diese überwacht und in schweren Fällen durch Operation oder Intervention (das heißt über einen Katheter) behandelt werden (Seite 14).

- ▶ Bei Kindern, die einmal am Kawasaki-Syndrom erkrankt waren, können sich auch noch im späteren Leben gefährliche Veränderungen am Herzen entwickeln. Die Betroffenen benötigen daher eine regelmäßige kardiologische Langzeitbetreuung (Seite 16).

- ▶ Die Gefahren des Kawasaki-Syndroms können heute durch eine rechtzeitig eingeleitete Behandlung erheblich vermindert werden.

Tabelle 2

Strategien für das Langzeit-Management in Abhängigkeit von der Risikostufe des Patienten*

Risikostufe I:

Keine Veränderungen an den Koronararterien (Herzkranzgefäßen)

- ▶ Keine ASS-Prophylaxe oder Begrenzung der körperlichen Aktivität ab 6 bis 8 Wochen nach Beginn der Erkrankung
- ▶ Kardiologische Beurteilung und Risikobesprechung: **alle 5 Jahre**

Risikostufe II:

Vorübergehende Entzündungszeichen an den Koronararterien

- ▶ Keine ASS-Prophylaxe oder Begrenzung der körperlichen Aktivität ab 6 bis 8 Wochen nach Beginn der Erkrankung
- ▶ Kardiologische Beurteilung und Risikobesprechung: **alle 3 Jahre**

Risikostufe III:

Kleine oder mittelgroße Aneurysmen (Gefäßausstülpungen) an einer einzelnen Koronararterie

- ▶ ASS-Prophylaxe (täglich 3 bis 5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) bis zur vollständigen Rückbildung der Aneurysmen
- ▶ Alter bis zu 10 Jahren: keine Sportbegrenzung ab 6 bis 8 Wochen nach Beginn
Alter über 10 Jahre: Entscheidung nach Belastungstest alle 2 Jahre
Keine Kontaktsportarten, solange ASS-Prophylaxe erfolgt
- ▶ Kardiologische Untersuchung (EKG, Echo, Belastungstest): **jährlich**
- ▶ Herzkatheter und Angiographie bei Verdacht auf Durchblutungsstörungen des Herzens

Risikostufe IV:

Ein großes oder mehrere komplexe Aneurysmen ohne Stenose

- ▶ ASS-Prophylaxe (täglich 3 bis 5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) und Phenprocoumon (zum Beispiel „Marcumar“; INR-Wert 2–2,5)
- ▶ Freizeitsport, mäßige dynamische Belastung. Keine Kontaktsportarten
- ▶ Kardiologische Untersuchung (EKG, Echo, Belastungstest): **halbjährlich**
- ▶ Erster Herzkatheter und Angiographie **6 bis 12 Monate** nach Beginn der Erkrankung, ersatzweise schnelle, hochauflösende Computertomographie
- ▶ Wiederholte Bildgebungen (MRT, CT) bei Verdacht auf Durchblutungsstörungen

Risikostufe V:

Koronarveränderungen mit Stenosebildung (Verengung) oder nach Verschluss

- ▶ ASS-Prophylaxe (täglich 3 bis 5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) und Phenprocoumon (INR-Wert 2–2,5) besonders bei Giant-Aneurysma (Riesenaneurysma)
- ▶ Eventuell niedrig dosierte Beta-Rezeptorenblocker
- ▶ Geringer, dynamischer Freizeitsport. **Kein Schulsport!**
Bei bestehenden Durchblutungsstörungen: **keinerlei Sport!**
- ▶ Kardiologische Untersuchung (EKG, Echo, Belastungstest): **halbjährlich**
- ▶ Herzkatheter und Koronarangiographie, wenn eventuell erforderliche therapeutische Maßnahmen (**Katheterintervention oder Operation**) beurteilt werden müssen

* Nach den Richtlinien der American Heart Association, 2004

Entwicklung von Obstruktionen oder Thrombosen in den Herzkranzgefäßen, die während der Akutphase entstandene Aneurysmen zeigen, entwickeln sich meist schon innerhalb der ersten beiden Jahre, auch wenn die Aneurysmen die Tendenz zur vollständigen **Regression** (Rückbildung) erkennen lassen. Nicht selten wird diese Regression jedoch begleitet von umschriebenen narbigen Veränderungen der Gefäßwand, die dann eine ringförmige Stenose des Gefäßdurchmessers verursachen. Folgen sind eine Ischämie des nachgeschalteten Herzmuskels bis zu Totalverschlüssen der Koronararterien in bis zu 5 Prozent dieser Fälle. Eine derartige Entwicklung kann langsam und von den Kindern weitgehend unbemerkt, aber auch akut verlaufen. Besteht ein Verdacht darauf, zum Beispiel bei Herzschmerzen unter Belastung, sind frühzeitige Kontrolluntersuchungen notwendig. Bevorzugt betroffen sind Patienten mit ehemals größeren Aneurysmen, jungem Alter und männlichem Geschlecht.

Eine **endotheliale Dysfunktion** mittelgroßer und kleiner Arterien des Herzens, aber auch von Gefäßen anderer Körperregionen, bedeutet einen **Verlust der Elastizität** der ehemals entzündlich veränderten Arterien, auch wenn diese im Verlauf nie aneurysmatische Veränderungen gezeigt haben. Ursache ist eine **Verhärtung der Gefäßinnenhaut** (Endothel). Dies wirkt sich ähnlich wie die Arteriosklerose bei älteren Menschen aus, ohne dass diese Veränderungen selbst jedoch arteriosklerotischer Natur sind. Andererseits ist nach heutigen Erkenntnissen davon auszugehen, dass in derartigen Fällen die Entstehung einer allgemeinen Arteriosklerose auch schon in jüngeren Jahren gefördert wird. Eine endotheliale Dysfunktion wird in mehr als 30 Prozent aller Fälle nach einer Kawasaki-Erkrankung im Langzeitverlauf beobachtet und stellt somit eine ernst zu nehmende Herausforderung für eine gezielte **Prävention** (Vorbeugung) dar.

Eine **diastolische Dysfunktion des Herzens**, das heißt eine erschwerte Füllung der linken Herzkammer wegen vermehrter Steifigkeit des Gewebes, wurde erst vor einigen Jahren mithilfe modernster Ultraschalltechniken identifiziert. Sie lässt sich bei einer großen Zahl aller Betroffenen in Bereichen ehemaliger großer oder bleibender Aneurysmen nachweisen. Es ist zu erwarten, dass auch diese Störung Einfluss auf den Langzeitverlauf nehmen wird.

Langzeit-Management

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Ausgangslagen und des unterschiedlichen Verlaufs wurden von großen, international zusammengesetzten kardiologischen Komitees abgestuf-

te Strategien für das Langzeit-Management nach Kawasaki-Erkrankung erstellt (*Tabelle 2*). Diese finden international weitestgehende Anwendung und werden nach jeweils neuestem Erkenntnisstand in regelmäßigen Abständen diskutiert und überarbeitet.

Die kardiologische Erfahrung zeigt aber auch heute noch

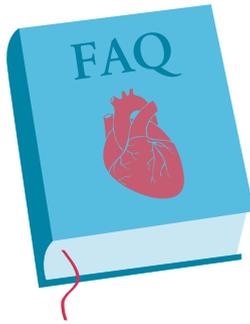
„Das Herz vergisst eine abgelaufene Kawasaki-Erkrankung nie.“

Allerdings können vermehrte Anstrengungen dazu beitragen, die Behandlungsstrategien und damit die heute bereits deutlich verbesserte Prognose dieser Erkrankung weiter günstig zu beeinflussen.



Prof. Dr. med. Herbert E. Ulmer
Universitätsklinikum Heidelberg

Häufig gestellte Fragen zum Kawasaki-Syndrom



Das Kawasaki-Syndrom wurde Mitte der 1960er-Jahre entdeckt. Gab es diese Erkrankung vorher noch nicht?

Dr. Tomisaku Kawasaki, dem Leiter der japanischen Rot-Kreuz-Kinderklinik, waren zwischen 1961 und 1966 Kinder mit einer Erkrankung aufgefallen, die einheitliche Symptome an Haut, Augen und Schleimhäuten aufwies und zunächst als **atypische Scharlach-Erkrankung** angesehen wurde. Genauere Untersuchungen bei weiteren Fällen zeigten dann aber noch andere einheitliche zugehörige Auffälligkeiten, was in der medizinischen Fachsprache als **Syndrom** bezeichnet wird.

Erst später wurde die schwerwiegendste Komponente der Erkrankung erkannt: eine Gefäßentzündung an den mittelgroßen Arterien wie zum Beispiel auch den Koronararterien. Danach wurde die Erkrankung als **Vaskulitis**, das heißt entzündliche Gefäßerkrankung, angesehen und dieser Gruppe von Erkrankungen zugeordnet.

Vaskulitis-Erkrankungen bei Kindern sind schon seit längerer Zeit bekannt, sie haben jedoch ein vergleichsweise uneinheitliches Erscheinungsbild. Durch die inzwischen erlangten Kenntnisse des speziellen Symptomenkomplexes beim **Kawasaki-Syndrom** konnten im Nachhinein etliche frühere, bis dahin nicht einzuordnende Erkrankungen, nun dem nach dem Entdecker des Zusammenhangs benannten Kawasaki-Syndrom zugeordnet werden.

Es handelt sich also nicht um eine neue Krankheit, sondern um einen neu entdeckten Zusammenhang.

Wodurch wird das Kawasaki-Syndrom verursacht?

Trotz intensiver weltweiter Forschungsaktivitäten über inzwischen zwei Generationen von Ärzten ist es bisher nicht gelungen, eine einheitliche Ursache für das Kawasaki-Syndrom zu identifizieren.

Fieber, Hauterscheinungen und das frühe Alter, in dem die Erkrankung am häufigsten auftritt, lassen zwar an eine Virusinfektion denken, diese Erscheinungen sind jedoch zu unterschiedlich und vor allem nicht ansteckend. Die prompte Reaktion auf

Immunglobuline (IVIG) und ASS beziehungsweise auch Kortison weisen auf eine immunologische Reaktion hin, deren Mechanismus jedoch bis heute nicht befriedigend aufgeklärt ist. Die unterschiedliche Häufigkeit bei Japanern, Amerikanern und Europäern sowie in bestimmten Familien zu verschiedenen Zeitpunkten sprechen für eine genetisch bedingte Bereitschaft. Der beziehungsweise die verantwortlichen Gene sind bisher nicht sicher nachgewiesen.

Die gegenwärtigen Vorstellungen gehen davon aus, dass unterschiedliche Viren beziehungsweise verschiedene Antigene eine bisher nicht aufgeklärte immunologische Reaktion in Gang setzen, die dann bei bestimmten, genetisch prädisponierten Kindern den einheitlichen Symptomenkomplex des Kawasaki-Syndroms als gemeinsame Endstrecke auslösen.

Ist das Kawasaki-Syndrom ansteckend oder sonst übertragbar?

Das Kawasaki-Syndrom ist durch Übertragung von Viren, Bakterien oder Allergenen von Mensch zu Mensch nicht ansteckend. Wahre Epidemien sind nicht bekannt. Aus unbekanntem Grund besteht allerdings ein gehäuftes Auftreten in den Winter- und Frühjahrsmonaten, wobei die betroffenen Kinder regional nicht miteinander in Verbindung stehen. Das leicht gehäufte Vorkommen bei Geschwistern, Zwillingen und Eltern einer Familie tritt zu völlig unterschiedlichen Lebenszeiten auf, was nicht an eine Übertragung, sondern an das Vorliegen einer gemeinsamen genetischen Veranlagung denken lässt.

Ist die anfangs hochdosierte und später niedrigdosierte, aber über einen langen Zeitraum eingenommene Acetylsalicylsäure (ASS) gefährlich?

Die anfangs hochdosierte Behandlung der akuten Gefäßentzündung mit ASS bis zum Abklingen des Fiebers, die nur in wenigen Fällen mehr als 3 bis 4 Tage dauert, ist für die betroffenen Kinder lebensrettend. Auf die Einnahme kann daher auf keinen Fall verzichtet werden.

In extrem seltenen Fällen liegt bei Menschen eine Bereitschaft für das **Reye-Syndrom** vor, das bei Einnahme von ASS sehr selten zu Störungen der Leber- und neurologischen Funktionen führen kann. Dann muss notwendigerweise zum Beispiel auf das weit weniger wirksame Kortison umgestiegen werden.

Die Einnahme von relativ niedrig dosierter ASS über einen meist längeren Zeitraum, zum Beispiel solange Aneurysmen nachweisbar sind, dient der Prophylaxe von Thrombosen und wirkt damit Verschlüssen der Koronargefäße, das heißt einem Herzinfarkt, entgegen. Gelegentlich kommt es hierunter zu Bauchbeschwerden, denen meist diätetisch begegnet werden kann. Auch eine

leicht verstärkte Neigung zu Hämatomen (Blutergüssen) ist zu beobachten, wovor jedoch vermehrte Aufmerksamkeit schützen hilft.

Es ist keine Substanz bekannt, die beim Kawasaki-Syndrom so wirksam ist wie ASS.

Wie ist nach einem Kawasaki-Syndrom hinsichtlich Impfungen bei den betroffenen Kindern vorzugehen?

Eine Impfung als Prophylaxe gegen die Kawasaki-Erkrankung selbst kann es nicht geben, da die möglichen Auslöser, die am Anfang der Erkrankung stehen, sehr vielfältig und zum größten Teil noch gar nicht bekannt sind.

Bei den herkömmlichen Impfstoffen, zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln, Influenza usw., handelt es sich um abgeschwächte Lebendimpfstoffe, gegen die der Körper eigene Antikörper bilden muss, um sich zu schützen. Mit der lebensnotwendigen Verabreichung hochdosierter Immunglobuline (IVIG) in der Akutphase der Kawasaki-Erkrankung werden jedoch darin enthaltene erworbene Antikörper eingegeben, sodass die Bildung körpereigener Antikörper durch eine Impfung vorübergehend unterdrückt wird. Diese Impfungen sollten daher nicht früher als 9 Monate nach der IVIG-Gabe begonnen oder fortgesetzt werden, falls damit zuvor schon begonnen worden war. Im weiteren Langzeitverlauf scheint nach einer Kawasaki-Erkrankung eine besondere Anfälligkeit gegenüber Influenza-Viren zu bestehen, sodass diese Impfung regelmäßig aktualisiert beziehungsweise aufgefrischt werden sollte.

Prof. Dr. med. Herbert E. Ulmer, Universitätsklinikum Heidelberg

Kinder
Herzstiftung



Kontakt

Kinderherzstiftung der
Deutschen Herzstiftung e. V.
Bockenheimer Landstr. 94-96
60323 Frankfurt am Main
Telefon 069 955128-0
Fax 069 955128-313
www.kinderherzstiftung.de
info@kinderherzstiftung.de

Gestaltung

Ramona Unguranowitsch, Berlin

Medizinische Grafiken

MedicalARTWORK, Mainz

Druck

Druckhaus Becker GmbH, Ober-Ramstadt
www.druckhaus-becker.com

KS34