

Kardiologie 2008  
 DOI 10.1007/s12181-008-0049-1  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer Medizin Verlag -  
 all rights reserved 2008



**CME.springer.de –  
 Zertifizierte Fortbildung für Kliniker  
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an der CME-Fortbildung der Zeitschrift *Der Kardiologe* in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erfolgt ausschließlich online auf CME.Springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen. Das Portal ist auch über [www.dgk.org/cme](http://www.dgk.org/cme) erreichbar.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

**Registrierung/Anmeldung**

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

**Zertifizierte Qualität**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
**Fachzeitschriften Medizin/Psychologie**  
**CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17**  
**69121 Heidelberg**  
**E-Mail: [cme@springer.com](mailto:cme@springer.com)**  
**CME.springer.de**

**F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff<sup>1</sup> · M. Hofbeck<sup>2</sup> · S. Bohl<sup>1</sup> · M.W. Bergmann<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Franz-Volhard-Klinik für molekulare und klinische Kardiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Tübingen

# Kawasaki-Syndrom

## Zusammenfassung

Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute Vaskulitis der mittelgroßen, extraparenchymalen Arterien. Betroffen sind Kinder <15 Jahren, 76% der Patienten sind <5 Jahre. Die jährliche Inzidenz variiert zwischen 17 (West-Europa) und 112 (Japan) pro 100.000 Kinder unter 5 Jahren. Die Genese ist unklar; epidemiologische Daten lassen eine Interaktion aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren vermuten. Das Initialstadium ist gekennzeichnet durch hohes Fieber >39°C über mehr als 5 Tage trotz antipyretischer Therapie, Exanthem mit Palmar- und Plantarerythem, beidseitige konjunktivale Injektion, entzündliche Veränderungen des Mund- und Rachenraumes und Lymphknotenschwellungen im Halsbereich. Ab der 2. Woche löst sich das Exanthem in großen Schuppen ab. Die Therapie in der akuten Phase besteht aus Acetylsalicylsäure in Hochdosis (100 mg/kg KG i.v.) sowie Immunglobulinen. Letztere reduzieren die Inzidenz von Aneurysmata der Koronararterien. Ohne Therapie treten diese in der subakuten und chronischen Phase bei bis zu 25% der Patienten auf. Die Langzeittherapie hängt von Ausmaß und Dynamik der Koronarveränderungen ab. Bei Vorliegen von Koronaraneurysmata erfolgt v. a. eine effektive orale Gerinnungshemmung. Bei sekundär auftretenden Koronarstenosen oder thrombotischen Aneurysmaverschlüssen kommen interventionelle und chirurgische Verfahren zum Einsatz. Alle Kawasaki-Patienten müssen lebenslang kardiologisch betreut werden.

## Schlüsselwörter

Kawasaki-Syndrom · Vaskulitis · Koronaraneurysma · Immunglobuline · Acetylsalicylsäure

## Kawasaki syndrome

### Abstract

Kawasaki syndrome is an acute vasculitis of the medium-sized extraparenchymal arteries. It affects children <15 years; 76% of the patients are under 5 years. The yearly incidence ranges from 17 in Western European countries to 112 in Japan per 100,000 children of less than 5 years. The exact etiology is unknown, but epidemiological data suppose an interaction of genetic predisposition and environmental factors. In the acute state, Kawasaki disease is characterized by high fever >39°C lasting more than 5 days despite antipyretic therapy, skin exanthema with palmar and plantar erythema, bilateral conjunctivitis, and inflammation of the oropharyngeal tract with cervical lymphadenopathy. After 2 weeks, the exanthema resolves with extensive peeling. Medical treatment in the acute state consists of high-dose aspirin (100 mg/kg body weight i.v.) and gamma globulins. The latter reduce the incidence of coronary aneurysms. Without therapy, up to 25% of patients develop coronary aneurysms in the subacute and chronic phases. Long-term therapy depends on the extent and dynamic changes of the coronary manifestations. Coronary aneurysms require primarily oral anticoagulation. In the case of secondary coronary stenosis or thrombotic occlusions, catheter interventions and surgical management are indicated. All patients with Kawasaki syndrome must undergo lifelong cardiological follow-up.

### Keywords

Kawasaki syndrome · Vasculitis · Coronary aneurysm · Acetylsalicylic acid · Gamma globulins

**Das Kawasaki-Syndrom ist eine Vaskulitis der mittelgroßen Arterien bei Kindern <15 Jahren. Zur Ätiologie und Pathogenese existieren bislang nur Theorien, epidemiologische Daten lassen eine Interaktion aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren vermuten. In das entzündliche Geschehen können im kardiovaskulären System das Perikard, Myokard, Endokard, die Aorta und die Herzklappen involviert sein. Hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist jedoch die koronare Beteiligung entscheidend, deren Spektrum von subklinisch bis zur tödlichen akuten Myokardischämie reicht. Die Diagnose des Kawasaki-Syndroms ist schwierig angesichts einer Kombination aus unspezifischen klinischen Zeichen. Die Therapie besteht aus der medikamentösen Modulation der Inflammation und aus der medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Versorgung der Koronarveränderungen.**

Nach Lektüre dieses Beitrags wird der Leser in der Lage sein, das Kawasaki-Syndrom zu diagnostizieren sowie eine individualisierte Therapie für das akute Stadium und den Langzeitverlauf zu empfehlen.

### Definition

Das Kawasaki-Syndrom wurde erstmals 1967 von Tomisaku Kawasaki beschrieben. Es umfasst eine akute **► Vaskulitis** v. a. der mittelgroßen, extraparenchymalen Arterien, deren Genese unklar ist und die selbstlimitierend verläuft. Eine Vaskulitis der Koronararterien ist fast immer vorhanden und kann sich in Koronaraneurysmata und sekundär in Koronarstenosen äußern. Die kardiovaskulären Manifestationen des Kawasaki-Syndroms sind hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Betroffenen entscheidend.

Die im Folgenden genannten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Kawasaki-Syndroms entstammen großenteils der aktuellen Stellungnahme des Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease der American Heart Association [20, 26].

### Epidemiologie

Das Kawasaki-Syndrom kommt vorwiegend bei Kleinkindern und Kindern vor, 76% der Betroffenen sind unter 5 Jahre alt. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (1,5–1,7:1). Die Inzidenz variiert zwischen 17 pro 100.000 Kinder unter 5 Jahren pro Jahr in den USA bis zu 112 pro 100.000 Kinder unter 5 Jahren pro Jahr in Japan. Für den europäischen Raum existieren retrospektive Erhebungen aus Dänemark und Irland, die bei Kindern unter 5 Jahren eine jährliche Inzidenz von 5 bzw. 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre beschreiben [9]. Im Jahr 2000 waren in den USA mehr als 4000 Krankenhausaufnahmen mit dem Kawasaki-Syndrom assoziiert [13]. Bei 3% der Patienten kommt es zu einem Rezidiv. In japanischen Untersuchungen betraf das Kawasaki-Syndrom 2,1% der Geschwister der Erkrankten innerhalb des 1. Jahres nach erstmaligem Auftreten des Syndroms in der Familie, sodass das Erkrankungsrisiko gegenüber Nichtexponierten 10-fach erhöht ist. Sind die Geschwister Zwillinge, waren sogar 13% der Geschwister betroffen. Eine jahreszeitliche Häufung wird im Winter und bei Frühlingsbeginn beschrieben [3, 26].

### Ätiologie

Die Ätiologie des Kawasaki-Syndroms ist nicht bekannt. Die Zusammenschau der genannten epidemiologischen Ergebnisse lässt eine Interaktion aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren in der Pathogenese des Kawasaki-Syndroms vermuten.

Der selbstlimitierende, im Allgemeinen nicht rezidivierende Verlauf, die Charakteristika aus Fieber, Hautveränderungen und Lymphknotenschwellung und die Epidemiologie wären gut mit einem **► infektiösen, übertragbaren Trigger** vereinbar. Mit den gewöhnlichen mikrobiologischen und serologischen Untersuchungen gelang jedoch bisher keine einheitliche Erregeridentifikation. Eine Hypothese ist die Auslösung des Syndroms durch ein ubiquitäres, infektiöses Agens, das nur bei genetisch Prädisponierten eine klinisch manifeste Erkrankung hervorruft. So sind Assoziationen des Kawasaki-Syndroms mit Infektionen durch Zytomegalievirus [35], Herpesvirus, Epstein-Barr-Virus and Parvovirus B19 beschrieben worden [2]. Das vermehrte Auftreten von IgA-Plasmazellen in den Atemwegen lässt den Eintritt eines ätiologisch bedeutsamen Agens in die Atemwege vermuten.

#### ► Vaskulitis

Die kardiovaskulären Manifestationen des Kawasaki-Syndroms sind hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Betroffenen entscheidend

76% der Betroffenen sind unter 5 Jahre alt

Es wird eine Interaktion aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren in der Pathogenese des Kawasaki-Syndroms vermutet

#### ► Infektiöser, übertragbarer Trigger

Das vermehrte Auftreten von IgA-Plasmazellen in den Atemwegen lässt den Eintritt eines ätiologisch bedeutsamen Agens in die Atemwege vermuten

**Tab. 1** Charakteristische klinische Hauptkriterien des Kawasaki-Syndroms

Fieber über mindestens 5 Tage
Außerdem mindestens 4 dieser Hauptsymptome:
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Veränderungen der Extremitäten: Akut: Palmar- und Plantarerythem, Ödem der Hände, Ödem der Füße Subakut: Ablösen der Haut periungual an den Fingern und Zehen nach 2–3 Wochen</li> <li>— Polymorphes Exanthem</li> <li>— Beidseitige nichtexsudative Konjunktivitis</li> <li>— Veränderungen der Lippen und der Mundschleimhaut: Erythem, Hauteinrisse, Erdbeerzunge, Rötung von Mund- und Rachenmukosa</li> <li>— Zervikale Lymphknotenschwellung (Durchmesser &gt;1,5 cm), meist einseitig</li> <li>— Ausschluss anderer Krankheiten mit ähnlichen Symptomen</li> </ul>

Die Rarität der Erkrankung innerhalb der ersten Lebensmonate deutet auf einen Schutz durch mütterliche Antikörper hin, die Seltenheit der Erkrankung unter Erwachsenen auf eine weit verbreitete Immunität.

Die Prädisposition der Asiaten für das Kawasaki-Syndrom unterstreicht ► **genetische Einflüsse**, spezifische genetische Faktoren wie die Assoziation mit einem konsistenten humanen Leukozytenantigen konnten bisher jedoch nicht identifiziert werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Kawasaki-Syndroms und dem Einfluss von Umweltgiften (z. B. Toxine, Pestizide, Schwermetalle) konnte bisher nicht nachgewiesen werden [3, 26, 28, 29].

## Pathologie und Pathogenese

Die Vaskulitis im Rahmen des Kawasaki-Syndroms tritt generalisiert auf und betrifft vorwiegend die mittelgroßen, extraparenchymalen Arterien. Im Frühstadium sind die glatten Muskelzellen ödematös dissoziiert und die Endothelzellen geschwollen, während die Lamina elastica interna intakt bleibt. Die anschließende Invasion von Neutrophilen, Lymphozyten und IgA-Plasmazellen geht mit einer Destruktion von Lamina elastica interna und Media einher. Der Phase der aktiven Inflammation folgen der fibröse Umbau der Intima und die Ausdünnung der Media mit Aneurysmabildung. Die entscheidenden pathophysiologischen Abläufe der koronaren Arteriitis sind bislang nicht geklärt. Konzentrationsänderungen von immunmodulatorischen Zytokinen und Chemokinen (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), das zelluläre Immunsystem mit CD68<sup>+</sup>-Monozyten und CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten, eine Aktivierung der Endothelzellen und der Einfluss von Metalloproteinasen scheinen beteiligt zu sein [3, 26].

## Krankheitsverlauf

Das Kawasaki-Syndrom zeigt einen phasenweisen Verlauf aus akutem, subakutem und chronischem Stadium. Jedes Stadium ist durch unterschiedliche Symptome und Komplikationen geprägt, sodass die diagnostischen und therapeutischen Strategien abhängig vom Krankheitsstadium variieren. Im Folgenden werden Diagnostik und Therapie für die einzelnen Krankheitsphasen erläutert.

## Akutes Kawasaki-Syndrom

### Diagnostische Hauptkriterien im akuten Stadium

Da es keine spezifischen Tests oder pathognomonische Zeichen des Kawasaki-Syndroms gibt, ist die Erkennung und Diagnosestellung des Kawasaki-Syndroms im akuten Stadium schwierig. Es wurden daher klinische Hauptkriterien definiert, die den Arzt bei der Diagnosestellung unterstützen sollen.

Die klassische Diagnose des Kawasaki-Syndroms basiert auf dem Vorhandensein von hohem Fieber über mehr als 5 Tage und der Erfüllung von mindestens 4 der im Folgenden erläuterten Hauptkriterien (■ **Tab. 1**). Häufig sind nicht alle klinischen Zeichen parallel zu finden, sodass die Beurteilung wiederholt erfolgen sollte und bei jedem Kind mit 5-tägigem Fieber und bereits 1 Hauptkriterium differenzialdiagnostisch das Kawasaki-Syndrom erwogen werden muss.

Anders als viele andere Fiebererkrankungen im Kleinkindalter steigt das ► **Fieber** im Rahmen des Kawasaki-Syndroms typischerweise für mehrere Tage auf über 39°C und sogar 40°C, ohne auf die

### ► Genetische Einflüsse

Die Vaskulitis im Rahmen des Kawasaki-Syndroms tritt generalisiert auf

Die entscheidenden pathophysiologischen Abläufe der koronaren Arteriitis sind bislang nicht geklärt

Bei jedem Kind mit 5-tägigem Fieber und bereits 1 Hauptkriterium muss differenzialdiagnostisch das Kawasaki-Syndrom erwogen werden

### ► Fieber



**Abb. 1** ◀ Palmarerythem und -  
ödem (links) und periunguale  
Desquamation (rechts)



**Abb. 3** ▲ Konjunktivale Injektion



**Abb. 5** ▲ Zervikale Lymphadenopathie

**Abb. 4** ◀ Erythem der Mundschleimhaut

Die Veränderungen der Extremitäten sind sehr charakteristisch

- ▶ Exanthem
- ▶ Konjunktivale Injektion
- ▶ Veränderungen von Lippe, Mundhöhle und Rachen
- ▶ Zervikale Lymphadenopathie

üblichen antipyretischen Maßnahmen (Paracetamol, Wadenwickel) anzusprechen. Es persistiert ohne spezifische Therapie im Mittel 11 Tage und sistiert unter unten genannter Therapie innerhalb von 2 Tagen. Die Veränderungen der Extremitäten sind sehr charakteristisch (■ **Abb. 1**): In der akuten Phase tritt ein Erythem von Handfläche und Fußsohle auf, teilweise verbunden mit schmerzhaften Verhärtungen an Händen und Füßen. Zwei bis 3 Wochen nach Fieberbeginn löst sich die Haut periungual an den Fingern und Zehen, teils auch palmar und plantar. Nach 2–3 Monaten erscheinen waagerechte Furchen über den Nägeln. Etwa 5 Tage nach Fieberbeginn tritt das meist unspezifische, diffus makulopapulöse ▶ **Exanthem** an Körperstamm und Extremitäten, betont in der perianalen Region, auf (■ **Abb. 2**). Die beidseitige ▶ **konjunktivale Injektion** beginnt meist kurz nach Fieberbeginn, ist schmerzlos und spart typischerweise den Limbus um die Iris aus (■ **Abb. 3**). Die ▶ **Veränderungen von Lippe, Mundhöhle und Rachen** sind gekennzeichnet durch ein Erythem, teils mit Trockenheit und Fissurenbildung, die Zunge ist stark gerötet (■ **Abb. 4**). Die ▶ **zervikale Lympha-**

**Tab. 2** Weitere klinische und paraklinische Beobachtungen beim Kawasaki-Syndrom neben den in Tab. 1 genannten Hauptkriterien

Kardiovaskuläre Manifestationen	Herzinsuffizienz, Myokarditis, Perikarditis, Regurgitationsvitium Koronarauffälligkeiten Mittelgroße Aneurysmata an nichtkoronaren Arterien Raynaud-Phänomen Periphere Gangrän
Muskuloskelettales System	Arthritis Arthralgie
Gastrointestinales System	Diarrhö, Emesis, Abdomenschmerz Leberdysfunktion Gallenblasenhydrops
Zentrales Nervensystem	Gesteigerte Irritabilität Aseptische Meningitis Beeinträchtigung des Hörvermögens
Urogenitalsystem	Urethritis, Meatitis
Labor	Leukozytose mit Linksverschiebung Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit Erhöhung des C-reaktiven Proteins Initial Thrombopenie, später Thrombozytose Anämie Hypoalbuminämie Milde Transaminasenerhöhung Erhöhung des Troponin

**denopathie** ist weniger häufig zu finden, tritt meist einseitig auf und ist definiert als Vorhandensein mindestens eines Lymphknotens mit mehr als 15 mm im Diameter (▣ **Abb. 5**).

### Kardiovaskuläre Manifestationen im akuten Stadium

Neben den genannten Hauptkriterien können weitere klinische und paraklinische Beobachtungen im Rahmen der Diagnosestellung des Kawasaki-Syndroms Verwendung finden (▣ **Tab. 2**). Dabei sind die kardiovaskulären Manifestationen des Kawasaki-Syndroms entscheidend hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Betroffenen. Häufig werden sie jedoch erst verspätet im Zusammenhang mit einem plötzlichen Herztod oder einem Myokardinfarkt festgestellt [4, 18].

In der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms können Perikard, Myokard, Endokard, Herzklappen und Koronararterien in das entzündliche Geschehen involviert sein. Entsprechend werden Zeichen von Herzinsuffizienz, Myokarditis, Regurgitationsvitien und Koronarischämie beobachtet. Bei peripher-arterieller Beteiligung treten das Raynaud-Phänomen und eine Gangränbildung auf, im Rahmen einer Aortitis kann es zur Dilatation der Aortenwurzel kommen.

### Diagnostik der Koronarveränderungen im akuten Stadium

Die wichtigste und häufigste kardiale Manifestation des Kawasaki-Syndroms ist die Vaskulitis der Koronararterien mit der Ausbildung von Aneurysmata, die bei bis zu 25% der unbehandelten Kawasaki-Patienten auftreten [7, 19]. Bei Kindern und Jugendlichen mit ausreichenden Schallfenstern wird der Nachweis der Aneurysmata mittels transthorakaler ► **Echokardiographie** erbracht. Da die Entstehung von Koronaraneurysmata häufig nicht vor dem 10. Krankheitstag beginnt, deutet echokardiographisch eine vermehrte perivaskuläre Helligkeit, eine Ektasie der Koronarien oder eine fehlende Verjüngung der Koronarien auf eine Affektion der Koronararterien hin. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ohne ausreichendes Schallfenster stehen mit der Magnetresonanztomographie [10] und mit der Computertomographie alternative nichtinvasive Techniken zur Untersuchung der Koronararterien bereit. Gerade die röntgenstrahlenfreie Magnetresonanztomographie mit Gadolinium erlaubt eine integrative Untersuchung einschließlich Koronarmorphologie, linksventrikulärer Funktion, Myokardvitalität und Inflammation. Eine diagnostische ► **Koronarangiographie** wird für Pati-

In der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms können Perikard, Myokard, Endokard, Herzklappen und Koronararterien in das entzündliche Geschehen involviert sein

#### ► Echokardiographie

Die wichtigste und häufigste kardi-ale Manifestation des Kawasaki-Syndroms ist die Vaskulitis der Koronararterien mit der Ausbildung von Aneurysmata

#### ► Koronarangiographie

**Tab. 3 Differenzialdiagnosen des Kawasaki-Syndroms**

Virale Infektion (z. B. Röteln, Adenovirus, Enterovirus, Epstein-Barr-Virus)
Scharlach
„Staphylococcal scalded skin syndrome“
„Toxic shock syndrome“
Bakterielle zervikale Lymphadenitis
Allergische Reaktion auf Arzneimittel/Stevens-Johnson-Syndrom
Juvenile rheumatoide Arthritis
Rickettsiose („Rocky Mountain Spotted Fever“)/Leptospirose

**Tab. 4 Ätiologie von Koronaraneurysmata und deren Häufigkeit [27]**

Ätiologie	Ungefähre Häufigkeit
Atherosklerose	50%
Kawasaki-Syndrom und kongenitale Ursachen	17%
Mykotisch und septisch-embolisch	11%
Erkrankungen des Bindegewebes, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom	<10%
Arteriitis, z. B. Polyarteriitis nodosa, Takayasu, systemischer Lupus erythematodes	<10%
Neurofibromatose	Selten
Tumorerkrankung, primäres kardiales Lymphom	Selten
Iatrogen, z. B. perkutane transluminale Angioplastie, Stentimplantation, Rotablation, Laserangioplastie	Selten
Trauma	Selten

enten mit komplexen Koronarläsionen nach Abklingen der akuten Inflammation empfohlen, bei klinischer Indikation (z. B. akutes Koronarsyndrom) jederzeit früher. Da Aneurysmata im Rahmen des Kawasaki-Syndroms auch außerhalb der Koronararterien auftreten können, sollte bei Indikation zur Koronarangiographie eine brachiale und aortale Angiographie ergänzt werden.

### Inkomplettes Kawasaki-Syndrom

Patienten mit Fieber über mehr als 5 Tage, die zwar weniger als 4 der Hauptsymptome zeigen, jedoch in der transthorakalen Echokardiographie eine Koronararterienbeteiligung aufweisen, erhalten die Diagnose eines inkompletten oder atypischen Kawasaki-Syndroms. Dieses tritt eher bei ganz jungen oder bei älteren Betroffenen auf (31% sind jünger als ein Jahr und 31% sind älter als 9 Jahre). [38]. Die klinische Identifikation dieser Patientengruppe gestaltet sich angesichts der Nichterfüllung der Hauptkriterien schwierig. Zugleich aber ist sie entscheidend, da diese Patienten in besonderem Maß durch kardiale Komplikationen gefährdet sind und von einem frühen Beginn der unten genannten Therapie profitieren.

### Differenzialdiagnosen des akuten Kawasaki-Syndroms

Da die diagnostischen Hauptkriterien des Kawasaki-Syndroms nicht spezifisch und pathognomonisch sind, sollten andere Krankheiten mit ähnlicher klinischer Präsentation ausgeschlossen werden (■ **Tab. 3**).

### Differenzialdiagnosen von Koronaraneurysmata

Ein Koronararterienaneurysma wird bei ca. 0,3–4,9% der Koronarangiographien diagnostiziert [32]. Die verschiedenen Ätiologien eines Koronararterienaneurysmas und deren ungefähre Häufigkeiten sind in ■ **Tab. 4** dargestellt [27]. Nach der Atherosklerose ist das Kawasaki-Syndrom die häufigste Ursache, v. a. wenn multiple Aneurysmata in der Kindheit oder Adoleszenz auftreten.

### Therapie in der akuten Phase des Kawasaki Syndroms

**Acetylsalicylsäure.** Acetylsalicylsäure (ASS) wird aufgrund ihrer antiinflammatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften bei Kawasaki-Syndrom angewendet. Die ASS-The-

Patienten mit inkomplettem Kawasaki-Syndrom sind in besonderem Maß durch kardiale Komplikationen gefährdet

Nach der Atherosklerose ist das Kawasaki-Syndrom die häufigste Ursache von Koronaraneurysmata

Die ASS-Therapie senkt nicht die Häufigkeit von Koronarabnormitäten

rapie senkt jedoch nicht die Häufigkeit von Koronarabnormitäten [7, 33]. In der akuten Phase werden 80–100 mg/kg KG pro Tag in 4 Einzeldosen verabreicht. Die Dauer der Hochdosistherapie variiert je nach Institution: Teils wird die Dosis 48 h nach Entfieberung reduziert, teils wird sie 14 Tage fortgesetzt. Anschließend erfolgt eine Niedrigdosistherapie mit ASS mit 3–5 mg/kg KG pro Tag für 6–8 Wochen, wenn der Patient keine Koronarauffälligkeiten bietet, bzw. lebenslang, wenn Koronarauffälligkeiten vorliegen.

**Immunglobuline.** Neben ASS wird in der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms die frühe intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IgG) empfohlen, da diese die Prävalenz von Koronarveränderungen signifikant reduzieren [7, 25, 33]: Während bei 15–25% der unbehandelten Kawasaki-Patienten Koronaraneurysmata auftreten, sind bei den mit IgG behandelten nur 5% betroffen. Eine allgemeine antiinflammatorische Wirkung der IgG wird angenommen, der genaue Mechanismus ist unbekannt. Diskutiert werden eine Modulation der Zytokinproduktion, eine Neutralisation ätiologisch bedeutsamer Agenzien, eine Aktivitätssteigerung von T-Suppressorzellen und eine Unterdrückung der Antikörpersynthese. Entsprechend den Empfehlungen der American Heart Association erhalten die Patienten 2 g Immunglobuline pro kg KG in einer einzelnen Infusion über 10–12 h. Diese Therapie soll innerhalb der ersten 10 Tage nach Krankheitsbeginn erfolgen, wenn möglich innerhalb von 7 Tagen. Überdies sollen Kinder, die sich nach dem 10. Tag nach Krankheitsbeginn vorstellen und die entweder Fieber oder Aneurysmata oder laborchemisch Zeichen der systemischen Infektion haben, einer IgG-Therapie zugeführt werden. Kommt es mehr als 36 h nach Ende der IgG-Infusion nicht zur Entfieberung bzw. zu einem erneuten Fieberschub (ca. 10% der Patienten), wird eine zweite IgG-Infusion (2 g/kg KG) empfohlen, die bei 66% der Patienten einen Therapieerfolg erzielt [29]. Unter IgG-Therapie zeigt sich neben der Entfieberung häufig auch eine rasche Verbesserung der in der akuten Phase reduzierten myokardialen Kontraktilität, sodass schnell reversible Mechanismen – wie zirkulierende Toxine oder aktivierte Zytokine – als ursächlich für die passagere Pumpfunktionsstörung angenommen werden können [22].

**Steroide.** Die Bedeutung von Steroiden in der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms wurde in verschiedenen retrospektiven und offenen Untersuchungsreihen kontrovers beschrieben. Eine aktuelle randomisierte Studie konnte keinen Vorteil der zusätzlichen, 1-maligen intravenösen Gabe von Methylprednisolon gegenüber der Standardtherapie aus ASS und IgG hinsichtlich des Auftretens von Koronarauffälligkeiten zeigen. Eine Subgruppenanalyse der Hochrisikopatienten mit persistierendem Fieber und IgG-resistentem Verlauf zeigte jedoch, dass diese Patientengruppe unter zusätzlicher Steroidtherapie geringer ausgeprägte Koronarveränderungen aufwies [23]. Darüber hinaus ist die 1-malige Methylprednisolon-Gabe kaum antiinflammatorisch wirksam, sodass in weiteren Untersuchungen bei Hochrisikopatienten der Nutzen einer Steroidmehrfachgabe – ähnlich der Therapie bei anderen Erkrankungen mit akuten inflammatorischen Schüben – getestet werden muss.

**Weitere Optionen.** Der TNF- $\alpha$ -Antagonist Infliximab kann ebenfalls im Rahmen einer Rescue-Therapie bei Patienten mit IgG-resistentem Kawasaki-Syndrom verabreicht werden. Für den Einsatz des TNF- $\alpha$ -Inhibitors Pentoxifylline, des Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab, von Zytostatika oder des Plasmaaustauschs liegen derzeit nur Einzelstudien oder uneinheitliche Daten vor [24].

## Subakutes Stadium

An das akute Stadium schließt sich eine subakute Phase an, in der es innerhalb von ca. 30 Tagen zur Rückbildung der oben genannten Symptome und innerhalb von 6–8 Wochen zur Rekonvaleszenz kommt. Die Entzündungsreaktion im Bereich der Gefäßwand mit Destruktion von Interna und Media kann jedoch in dieser Phase zum Entstehen und zur Größenprogredienz von Aneurysmata führen. Therapieresistentes Fieber, niedriges Hämoglobin, niedriges Albumin, hohe Leukozytenzahl und hohes C-reaktives Protein, männliches Geschlecht und Alter unter 1 Jahr gelten als Prädiktoren für das Auftreten von Koronaraneurysmata [3]. Diese werden unterteilt in klein (Innendurchmesser <5 mm), mittel (5–8 mm) und Riesenaneurysmata (>8 mm). Ihr Krankheitswert besteht v. a. in dem stagnierenden und damit thrombogenen Blutfluss innerhalb der Gefäßdilataion mit der Gefahr des thrombotischen Verschlusses mit akutem Myokardinfarkt. Darüber hinaus fördert der turbulente Blutfluss am Ein- und Ausgang des Aneurysmas langfristig die Entwicklung von Stenosen in diesen

Immunglobuline reduzieren die Prävalenz von Koronarveränderungen signifikant

Unter IgG-Therapie zeigt sich häufig auch eine rasche Verbesserung der in der akuten Phase reduzierten myokardialen Kontraktilität

Hochrisikopatienten mit IgG-resistentem Verlauf profitieren evtl. von einer Steroidgabe

In der subakuten Phase kommt es innerhalb von ca. 30 Tagen zur Rückbildung der Symptome und innerhalb von 6–8 Wochen zur Rekonvaleszenz. Der Krankheitswert der Koronaraneurysmata besteht v. a. in dem thrombogenen Blutfluss innerhalb der Gefäßdilataion mit der Gefahr des thrombotischen Verschlusses mit akutem Myokardinfarkt. Turbulenter Blutfluss am Ein- und Ausgang des Aneurysmas fördert die Entwicklung von Koronarstenosen

**Tab. 5 Risikoklassen des Kawasaki-Syndroms**

Klasse	Pharmakotherapie	Verlaufsuntersuchungen	Koronarangiographie
I Keine Koronarveränderungen	Standardtherapie begrenzt auf die ersten 6–8 Wochen	Kardiovaskuläre Risikostratifizierung alle 5 Jahre	Nicht empfohlen
II Koronarektasie bildet sich in den ersten 6–8 Wochen zurück	Standardtherapie begrenzt auf die ersten 6–8 Wochen	Kardiovaskuläre Risikostratifizierung alle 3–5 Jahre	Nicht empfohlen
III $\geq 1$ kleines bis mittelgroßes Koronaraneurysma	Niedrig dosiert ASS (3–5 mg/kg KG/Tag) mindestens bis zur Regression des Aneurysmas	Jährliche kardiovaskuläre Risikostratifizierung, Echokardiographie und EKG Zweijährlich Belastungstest und Ischämienachweis (Myokardszintigraphie)	Empfohlen bei Ischämienachweis
IV $\geq 1$ Riesenaneurysma oder multiple oder komplexe Aneurysmata in einer Koronararterie; keine Koronarobstruktion	Langfristig Thrombozytenaggregationshemmung plus Phenprocoumon (Ziel-INR 2,0–2,5) oder niedermolekulares Heparin (Ziel-Anti-Xa-Spiegel 0,5–1,0 U/ml)	Halbjährliche kardiovaskuläre Risikostratifizierung, Echokardiographie und EKG Jährlich Belastungstest und Ischämienachweis (Myokardszintigraphie)	Empfohlen erstmalig nach 6–12 Monaten bei klinischer Indikation. Früher und wiederholt bei Ischämieverdacht (nichtinvasive Bildgebung, klinisch, laborchemisch)
V Koronarobstruktion	Langfristig Thrombozytenaggregationshemmung plus Phenprocoumon (Ziel-INR 2,0–2,5) oder niedermolekulares Heparin (Ziel-Anti-Xa-Spiegel 0,5–1,0 U/ml), $\beta$ -Blocker	Halbjährliche kardiovaskuläre Risikostratifizierung, Echokardiographie und EKG Jährlich Belastungstest und Ischämienachweis (Myokardszintigraphie)	Akut empfohlen zur Therapieentscheidung. Wiederholt bei Ischämieverdacht (nichtinvasive Bildgebung, klinisch, laborchemisch) oder zur Therapieevaluation

Segmenten, die zu Angina Pectoris oder Myokardischämie führen können und aufgrund morphologischer Unterschiede im Vergleich zur Arteriosklerose durch interventionelle Standardtherapien schwierig zu behandeln sind [17]. Bei Patienten mit Riesenaneurysma kommt es in 50% zur Stenosebildung oder Okklusion, bei zwei Dritteln dieser Patienten zum Myokardinfarkt [19].

Überdies bergen die Aneurysmata im subakuten Stadium angesichts der dynamischen Umbauprozesse der Gefäßwand die Gefahr der **Aneurysmaruptur** – im Gegensatz zum chronischen Stadium mit fibrotischer und kalzifizierter Aneurysmawand. Dieses Risiko erfordert engmaschige Verlaufskontrollen der Koronarveränderungen mittels transthorakaler Echokardiographie oder alternativer bildgebender Verfahren.

Die Therapie in diesem Stadium richtet sich nach den Entzündungsparametern sowie der bildgebenden Evaluation der koronaren Veränderungen. Genau wie in der akuten Phase kann bei Fortschreiten der koronaren Veränderungen eine ergänzende **antiinflammatorische Therapie** mit dem TNF- $\alpha$ -Antagonist Infliximab und/oder Glukokortikoiden diskutiert werden.

## Chronisches Stadium

### Einteilung der Patienten in Risikoklassen

Im Rahmen der Vaskulitis bei Kawasaki-Syndrom muss stets von einer klinischen oder subklinischen kardialen Manifestation ausgegangen werden, sodass alle Patienten nach akutem Kawasaki-Syndrom – auch diejenigen ohne makroskopische Koronarauffälligkeiten – als kardiovaskuläre Risikopatienten gelten und entsprechend lebenslang überwacht werden müssen. Das Ausmaß der Koronarveränderungen bestimmt die Zuordnung des Patienten zu einer bestimmten Risikoklasse (■ Tab. 5) und somit das diagnostische und medikamentöse Vorgehen im chronischen Stadium des Kawasaki-Syndroms. Dabei sollte wegen der Dynamik der Koronaropathie der Schweregrad im Verlauf wiederholt evaluiert und das Vorgehen entsprechend angepasst werden.

### Therapie und Follow-up von Niedrigrisikopatienten

Bei Patienten ohne oder mit lediglich passageren Koronarveränderungen (Klasse I und II) wird die thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS auf die ersten 6–8 Wochen begrenzt. Eine Einschränkung in der physischen Belastung besteht nach dieser Periode nicht. Auch bei Patienten ohne makroskopische koronare Manifestationen können jedoch eine Endotheldysfunktion, eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, eine reduzierte Flussreserve und in Myokardbiopsien eine Fibrose nachgewiesen werden. Inwieweit sich diese subklinischen Veränderungen auf die spätere kardiovaskuläre Funktion auswirken und ob das Kawasaki-Syndrom einen zusätzlichen atherogenen Faktor darstellt,

#### ► Aneurysmaruptur

#### ► Antiinflammatorische Therapie

Das Ausmaß der Koronarveränderungen bestimmt die Zuordnung des Patienten zu einer bestimmten Risikoklasse

Bei Patienten ohne oder mit nur passageren Koronarveränderungen wird die thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS auf die ersten 6–8 Wochen begrenzt



ist bislang nicht geklärt. Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass die Aa. carotides von Patienten mit Kawasaki-Syndrom dicker sind als bei Kontrollpatienten und dass die Wellenform der Aorten-druckkurve von Kawasaki-Patienten der Wellenform von alten Menschen ähnelt. Diese Beobachtungen unterstützen die Empfehlung, auch Patienten ohne makroskopische Koronarveränderungen (Klasse I und II) lebenslang durch Belastungstests und nichtinvasive Bildgebung kardiologisch zu betreuen, um eine sekundäre Aneurysmabildung frühzeitig zu bemerken [5, 26].

### Diagnostik und Therapie von Koronaraneurysmata im chronischen Stadium

Koronaraneurysmata können in der chronischen Phase einen dynamischen Verlauf zeigen und sich sowohl progredient als auch regredient entwickeln. Aneurysmata bei sehr jungen Patienten und kleinere, fusiforme, distale Aneurysmata zeigen eine größere Tendenz zur Regression als Aneurysmata bei älteren Patienten oder größere, sackförmige und proximal gelegene Aneurysmata. Die Hälfte der Koronaraneurysmata (v. a. bei maximalem Durchmesser <4 mm) bildet sich spontan zurück [19]. Die Regression der Aneurysmata erfolgt meist über eine ausgeprägte neointimale Verdickung, das Endothel bleibt in diesem Segment funktionsgestört.

Bei persistierendem Aneurysma wird deren Wand fibrotisch und kalzifiziert umgebaut, sodass die Gefahr der Aneurysmaruptur im chronischen Stadium selbst bei Riesenaneurysmata sehr gering ist. Die pathophysiologische Bedeutung der Koronaraneurysmata liegt vielmehr in dem stagnierenden, thrombogenen Fluss innerhalb der Gefäßdilatation und der endothel- und thrombozytenaktivierenden Flussturbulenz am Ein- und Ausgang des Aneurysmas. Diese Pathomechanismen begründen die zentrale Rolle der medikamentösen Gerinnungshemmung in der Therapie der Koronaraneurysmata in der chronischen Phase des Kawasaki-Syndroms. Patienten mit kleinem oder mittelgroßem Aneurysma (Klasse III) sollten ASS mindestens so lange erhalten, bis das Aneurysma einen regredienten Verlauf zeigt. Mit zunehmender Komplexität der Koronarveränderungen kann die Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel oder Dipyridamol intensiviert werden. Jährliche kardiologische Vorstellungen mit Echokardiographie und EKG und 2-jährliche Ischämietests ab dem 10. Lebensjahr werden empfohlen. Bei sportlicher Aktivität ist das erhöhte Blutungsrisiko durch die Thrombozytenaggregationshemmung zu bedenken. Kawasaki-Patienten mit einem Koronaraneurysma  $\geq 6$  mm oder mit multiplen oder komplexen Aneurysmata (Klasse IV) müssen lebenslang einen Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen. Bei einem Riesenaneurysma wird zusätzlich ein ► **Vitamin-K-Antagonist** verabreicht. Alternativ empfehlen die Leitlinien ► **niedermolekulares Heparin** (Ziel-Anti-Xa-Spiegel 0,5–1,0 U/ml), für dessen Effektivität im koronaren Stromgebiet bei Riesenaneurysma allerdings keine ausreichenden Daten vorliegen, sodass der gut evaluierten oralen Antikoagulation der Vorzug zu geben ist [26]. Die erhöhte Blutungsneigung ist bei sportlicher Aktivität zu berücksichtigen, und Frauen in gebärfähigem Alter sollten vor einer geplanten Schwangerschaft entsprechend beraten werden [12]. Eine ► **kardiovaskuläre Risikostratifizierung** einschließlich Echokardiographie und EKG sollte halbjährlich, ein Ischämietest jährlich durchgeführt werden, und die Kontrolle weiterer atherogener Risikofaktoren streng erfolgen. Sechs bis 12 Monate nach dem akuten Krankheitsgeschehen wird zu einer Herzkatheteruntersuchung geraten, bei klinischer Indikation früher, um den Koronarstatus exakt zu erfassen. In Zukunft könnten an diese Stelle Computertomographie und Magnetresonanztomographie als nichtinvasive Verfahren treten, wenn die Ergebnisse aktueller Untersuchungen zu Sensitivität und Spezifität auch in der Routineanwendung bestätigt werden [10].

### Diagnostik und Therapie von Koronarstenosen im chronischen Stadium

Infolge der endothel- und thrombozytenaktivierenden Flussturbulenzen am Ein- und Ausgang von Koronaraneurysmata entwickelt sich bei 10–20% in diesen Bereichen eine Stenose; 40% der Koronaraneurysmata persistieren ohne Stenosebildung, und etwa die Hälfte bildet sich spontan zurück [19]. Die myointimale Proliferation im Bereich der Stenosen und die starken Scherkräfte am Übergang von Aneurysma zu Stenose bedingen, dass Stenosen häufiger einen progredienten Verlauf nehmen. In der Langzeitbeobachtung der Kawasaki-Patienten sind daher Belastungstests und nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Darstellung der Myokardfunktion und der Koronararterien von großer Bedeutung, um die Ausbildung von Stenosen rechtzeitig zu detektieren. Patienten mit unkomplizierten Koronarstenosen (Klasse III) sollten ASS erhalten, mit zunehmender Komplexität der Koro-

Auch Patienten ohne makroskopische Koronarveränderungen sollten lebenslang durch Belastungstests und nichtinvasive Bildgebung kardiologisch betreut werden

Koronaraneurysmata können sich sowohl progredient als auch regredient entwickeln

Die Hälfte der Koronaraneurysmata bildet sich spontan zurück

Der medikamentösen Gerinnungshemmung kommt in der Therapie der Koronaraneurysmata in der chronischen Phase des Kawasaki-Syndroms zentrale Bedeutung zu. Patienten mit kleinem oder mittelgroßem Aneurysma sollten ASS mindestens so lange erhalten, bis das Aneurysma einen regredienten Verlauf zeigt

- **Vitamin-K-Antagonist**
- **Niedermolekulares Heparin**

- **Kardiovaskuläre Risikostratifizierung**

Kawasaki-Patienten mit einem Koronaraneurysma  $\geq 6$  mm oder mit multiplen oder komplexen Aneurysmata müssen lebenslang einen Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen

Stenosen nehmen häufiger einen progredienten Verlauf. Patienten mit unkomplizierten Koronarstenosen sollten ASS erhalten

### ► Herzkatheteruntersuchung

Die Erfahrungen mit kathetergeführten Koronarinterventionen bei Kawasaki-Patienten sind angesichts der niedrigen Inzidenz begrenzt

### ► Intravaskulärer Ultraschall

### ► Ballondilatationen

### ► Rotablation

Durch den Einsatz von Stents konnte die Inzidenz von Restenosen und Neoaneurysmata signifikant reduziert werden

### ► Herzchirurgische Revaskularisation

### ► Herztransplantation

### ► Koronarobstruktion

narveränderungen kann die Thrombozytenaggregationshemmung durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel oder Dipyridamol intensiviert werden.

Eine ► **Herzkatheteruntersuchung** ist bei Patienten der Risikoklasse III bei positivem Ischämienachweis indiziert, bei Patienten der Klasse IV 6–12 Monate nach dem akuten Stadium und bei Ischämieverdacht, und bei Patienten der Klasse V akut und im Verlauf bei Ischämieverdacht oder zur Therapieevaluierung. Zeigt die Herzkatheteruntersuchung Stenosen, wird eine kathetergeführte Intervention empfohlen:

- bei akuten Ischämiezeichen,
- bei reversibler Ischämie in einem Belastungstest,
- bei  $\geq 75\%$ iger RIVA-Stenose [16].

Die Erfahrungen mit kathetergeführten Koronarinterventionen bei Kawasaki-Patienten sind in Europa angesichts der niedrigen Inzidenz begrenzt. Unterschiede in der Pathogenese und Morphologie der Koronaropathie beim Kawasaki-Syndrom im Vergleich zur Arteriosklerose bedingen darüber hinaus einige technische Besonderheiten [1].

Im Bereich der Koronarstenosen besteht häufig eine starke Intimaverdickung durch Fibrosierung und Verkalkung. Zur detaillierten Evaluierung des Ausmaßes dieser Gefäßwandveränderungen und damit zur Planung des weiteren therapeutischen Procedere wird der Einsatz von ► **intravaskulärem Ultraschall** (IVUS) empfohlen [17, 30].

► **Ballondilatationen** im chronischen Stadium zeigen eine hohe Restenoserate, was auf die Rückstellkräfte der postinflammatorisch verdickten Gefäßwand zurückgeführt wird. Darüber hinaus muss bei der initialen Ballondilatation immer mit einer starken Gefäßwandverkalkung gerechnet werden, die hohe Inflationsdrücke für den Lumengewinn notwendig macht. Bei ausgeprägter Verkalkung im IVUS sollte daher schon initial eine ► **Rotablation** mittels kathetergeführtem Diamantbohrer vorgesehen werden [16]. Durch den Einsatz von Stents konnte die Inzidenz von Restenosen und Neoaneurysmata signifikant reduziert werden [1]. Dennoch wird auch die Stentimplantation in Stenosen mit starker Gefäßwandverkalkung nur in Kombination mit einer Rotablation empfohlen. Die Bedeutung von medikamentenbeschichteten Stents (DES) bei Kawasaki-Patienten ist derzeit unklar. In 1 Fall wurden nach Implantation eines Sirolimus-beschichteten Stents neue Aneurysmata direkt proximal und distal des Stents beobachtet und ein Zusammenhang zwischen der Medikamentenwirkung und den Neoaneurysmata vermutet [21]. Da eine subklinische, chronische Intimaschädigung bei Kawasaki-Syndrom mehrfach gezeigt werden konnte [5], sollte nach Ansicht der Autoren aktuell auf die Verwendung von DES verzichtet werden.

Alternativ zur interventionellen Therapie der Koronarstenosen besteht die Möglichkeit der ► **herzchirurgischen Revaskularisation**. Entsprechend den Empfehlungen einer Expertenkommission soll eine aortokoronare Bypassoperation beim Kawasaki-Patienten erwogen werden, wenn

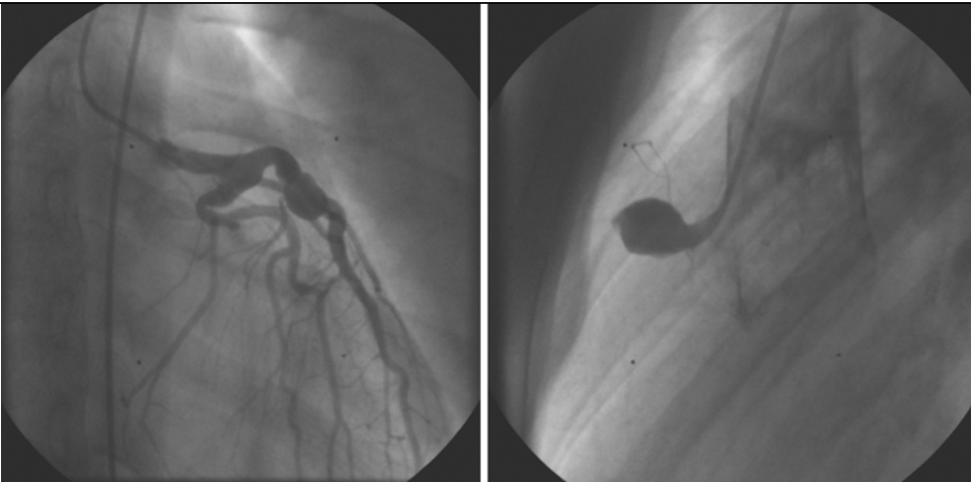
- der Hauptstamm betroffen ist,
- mehr als eine Hauptkoronararterie betroffen ist,
- der proximale R. interventricularis anterior betroffen ist [11].

Während Venen als Bypassmaterial über die Zeit eher an Länge verlieren, wird für die Aa. mammae internae bei im Wachstum befindlichen Patienten eine entsprechende Längenzunahme angenommen. Dieser Vorteil und die in der Erwachsenen Chirurgie erwiesenen überlegenen Offenheitsraten empfehlen eine total-arterielle Revaskularisation. In einem japanischen Register für Kawasaki-Patienten werden Offenheitsraten für arterielle Grafts von 94, 82 und 78% nach 1, 5 und 10 Jahren angegeben [34]. Angesichts fehlender Langzeitdaten und zunehmender Verbesserung von Material und Technik der Katheterintervention ist jedoch – ähnlich wie in der Erwachsenen Kardiologie – eine Tendenz in Richtung interventioneller Therapie gegenüber der chirurgischen zu beobachten.

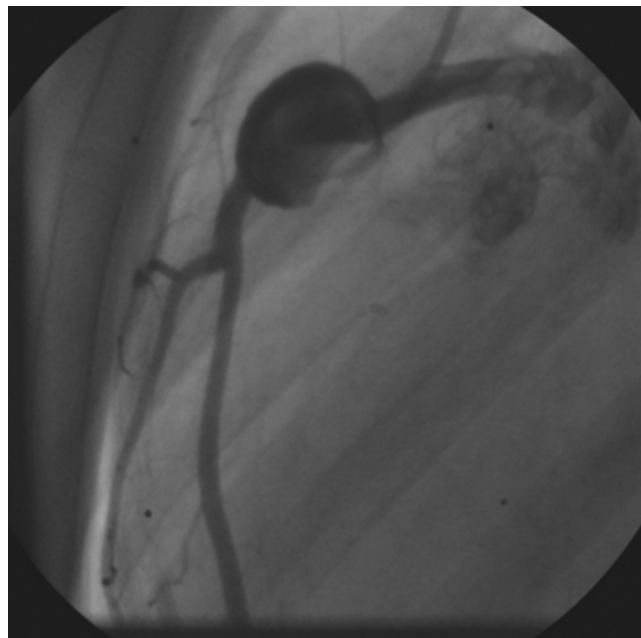
Eine ► **Herztransplantation** kann in Ausnahmefällen bei fehlender chirurgischer oder interventioneller Revaskularisationsmöglichkeit, z. B. weil die Koronarstenosen und -aneurysmata sehr distal liegen, erwogen werden.

## Therapie der akuten Koronarthrombose

In die höchste Risikoklasse fallen Patienten mit ► **Koronarobstruktion** (Klasse V), die sich sowohl als akuter Verschluss im Rahmen eines Myokardinfarkts oder als chronischer Verschluss manifestie-



**Abb. 6** ▲ Angiographie der linken Koronararterie in RAO 30° (*links*) und der rechten Koronararterie in LAO 90° (*rechts*) bei einem 18-jährigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Hinweis auf Kawasaki-Syndrom im Alter von 6 Jahren. Der RIVA weist proximal ein Aneurysma (Durchmesser 8 mm) auf, die RCA ist proximal bei thrombotisiertem Aneurysma (Diameter 14 mm) verschlossen [36]



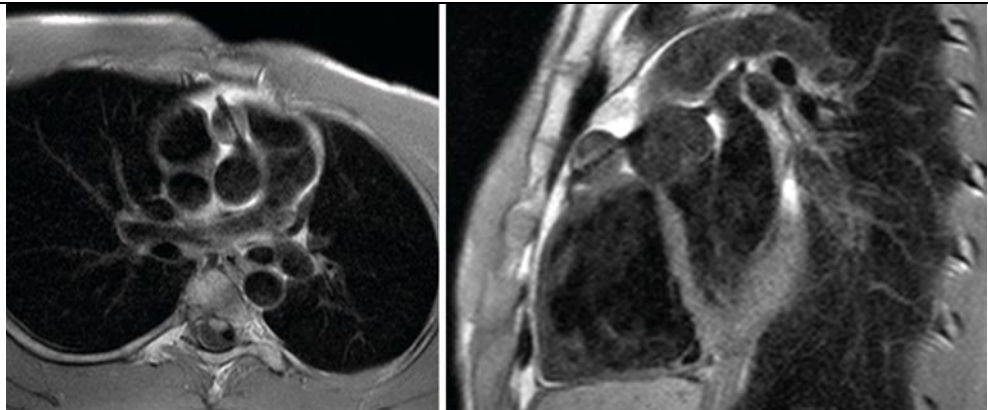
**Abb. 7** ► Angiographie der rechten Koronararterie in LAO 90° bei einem 18-jährigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Hinweis auf Kawasaki-Syndrom im Alter von 6 Jahren. Nach Thrombenentfernung des initial verschlossenen RCA-Aneurysmas (■ **Abb. 6**) und Drahtpassage des teilthrombotisierten Aneurysmas zeigt sich regelrechter Kontrastmittelfluss (TIMI 3; [36])

ren kann. Das Risiko eines Myokardinfarktes ist innerhalb des 1. Jahres nach der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms am höchsten.

Im Fall einer akuten Koronarthrombose besteht die initiale Therapie aus intensiver Gerinnungshemmung mittels Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular), Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, GP-IIb/IIIa-Antagonisten und – falls ein Herzkatheterlabor nicht zur Verfügung steht – der systemischen Lyse. Die Grundlage dieser Therapie stellen – in Ermangelung von randomisierten Daten bei Kawasaki-Patienten – die Erfahrungen in der Therapie der atherosklerotischen Koronarthrombose beim Erwachsenen dar, obgleich die zugrunde liegende Pathophysiologie (Plaqueruptur vs. Arteriitis) unterschiedlich ist. Der Kawasaki-Patient mit akuter Koronarobstruktion sollte unmittelbar einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden, die – wie im Fall eines 18-jährigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt in unserer Abteilung (■ **Abb. 6**; [36]) – die Koronarveränderungen und das thrombotisierte Aneurysma darstellt. Im gleichen Schritt können die kathetergeführte Thrombenentfernung und die Drahtpassage des Aneurysmas bereits eine Rekanalisation herbeiführen und das eigentliche Ausmaß des Aneurysmas offenbaren (■ **Abb. 7**). Zeigt sich nach Thrombenentfernung ein isoliertes Koronaraneurysma ohne Stenose, ist eine Katheterintervention nicht indiziert. Die weitere Therapie des Aneurysmas bleibt konservativ-medikamentös mit ASS und einem Vitamin-K-Anta-

Das Risiko eines Myokardinfarktes ist innerhalb des 1. Jahres nach der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms am höchsten

Der Kawasaki-Patient mit akuter Koronarobstruktion sollte unmittelbar einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden



**Abb. 8** ▲ Kardiale Magnetresonanztomographie 10 Monate nach Stentimplantation in ein RCA-Aneurysma bei Kawasaki-Syndrom. Darstellung des RCA-Aneurysmas mit Stent in T1-gewichteten Turbo-Spinocho-Aufnahmen („Black-blood-Präparation“) in axialer (*links*) und sagittaler (*rechts*) Ebene. Das hypointense Artefakt entspricht dem zentral im Aneurysma liegenden Stent. Aufgrund des langsamen Flusses im Aneurysma gelingt eine vollständige Suppression des Blutsignals nicht [36]

gonisten, ergänzt durch  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer. Zeigt die Herzkatheteruntersuchung eine relevante Stenose, erfolgt die interventionelle bzw. chirurgische Therapie wie oben erwähnt.

Inwieweit in Zukunft eine Katheterintervention auch bei Koronaraneurysma ohne stenotische Komponente an Bedeutung gewinnt, bleibt abzuwarten: Für arteriosklerotisch bedingte Koronaraneurysmata wurde die erfolgreiche Ausschaltung durch Implantation von mit Polytetrafluoroethylen (PTFE) ummantelten Stents beschrieben [8]. Die optimale medikamentöse Therapie nach derartiger Stentimplantation ist jedoch nicht definiert, und Langzeitdaten bezüglich Stentthrombosen fehlen [14]. Die Implantation eines ummantelten Stents in ein Kawasaki-Aneurysma wurde bisher erst 1-mal im Jahr 2006 publiziert [37].

Versuche, Koronaraneurysmata herzchirurgisch durch Exzision oder Plikatur zu behandeln, zeigten keine befriedigenden Ergebnisse und sind aufgrund der sehr niedrigen Rupturgefahr in der chronischen Phase nicht indiziert. Die Langzeitbeobachtung dieser Hochrisikopatienten beinhaltet eine halbjährliche kardiologische Vorstellung mit Risikostratifizierung, Echokardiographie und EKG. In jährlichen Abständen sollten ein Belastungstest und ein Ischämienachweis erfolgen. Abhängig von dem Koronarbefund und möglichen Koronarinterventionen können im Verlauf weitere Koronangiographien indiziert sein. Follow-up-Studien der Koronarien können vielleicht in Zukunft nichtinvasiv mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (■ **Abb. 8**) erfolgen.

### Therapie von chronischen Koronarverschlüssen

Die ausgeprägte Fibrosierung und Verkalkung der chronischen Koronarstenosen oder -verschlüsse bei Kawasaki-Syndrom erlaubt häufig trotz Rotablation und Stentimplantation keinen ausreichenden Lumengewinn und birgt das Risiko von Dissektion, Neoaneurysma und Restenose. Um in Zukunft auch derartig resistente Stenosen interventionell therapieren zu können, werden derzeit ► **neuartige Kathetersysteme** entwickelt. Vor kurzem wurde erstmals ein Herzkatheter mit hochfrequent (20 kHz) vibrierender Stahlspitze (CROSSER®, FlowCardia Inc, USA) bei einem Kind erfolgreich eingesetzt, das im Alter von 6 Monaten ein akutes Kawasaki-Syndrom erlitt und nun mit 11 Jahren einen symptomatischen, chronischen Verschluss des linken Hauptstamms mit ausgeprägter Rechtslinks-Kollateralisierung zeigte [6].

### Fazit für die Praxis

Das Kawasaki-Syndrom äußert sich im akuten Stadium durch eine Kombination unspezifischer und nichtpathognomonischer Symptome. Bei jedem Kind mit hohem 5-tägigem Fieber und einem Hauptkriterium sollte es differenzialdiagnostisch erwogen werden. Mit ASS und IgG stehen im Verdachtsfall effektive therapeutische Mittel zur Verfügung, die die Inflammation limitieren und das Auftreten von Koronarveränderungen signifikant reduzieren können. Die Langzeituntersuchung von Kawasaki-Patienten sollte entsprechend der jeweiligen Risikoklasse erfolgen.

Die Langzeitbeobachtung dieser Hochrisikopatienten beinhaltet eine halbjährliche kardiologische Vorstellung mit Risikostratifizierung, Echokardiographie und EKG

#### ► Neuartige Kathetersysteme

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die sich altersuntypisch mit Symptomen und Zeichen einer Myokardischämie vorstellen, sollte eine Vaskulitis differenzialdiagnostisch erwogen und die Patientenanamnese hinsichtlich des Kawasaki-Syndroms geprüft werden. Angesichts der geringen Erfahrungen mit Kawasaki-Patienten in Europa sollte die medikamentöse, interventionelle und chirurgische Therapie in Kooperation mit erfahrenen kardiologischen, kinder-kardiologischen, pädiatrischen und kardi-chirurgischen Abteilungen erfolgen.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. M.W. Bergmann

Franz-Volhard-Klinik für molekulare und klinische Kardiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin  
martin.bergmann@charite.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Akagi T (2005) Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 26: 206–212
- Burgner D, Harnden A (2005) Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 9: 185–194
- Burns JC, Glode MP (2004) Kawasaki syndrome. *Lancet* 364: 533–344
- Burns JC, Shike H, Gordon JB et al. (1996) Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 28: 253–257
- Burns JC (2007) The riddle of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 356: 659–661
- Dahdah N, Ibrahim R, Cannon L (2007) First recanalization of a coronary artery chronic total obstruction in an 11-year-old child with Kawasaki disease. Sequelae using the CROSSER catheter. *Pediatr Cardiol* 28: 389–393
- Durongpitsikul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF (1995) The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 96: 1057–1061
- Fineschi M, Gori T, Sinicropi G, Bravi A (2004) Polytetrafluoroethylene (PTFE) covered stents for the treatment of coronary artery aneurysms. *Heart* 90: 490
- Fischer TK, Holman RC, Yorita KL et al. (2007) Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 26: 411–415
- Greil GF, Seeger A, Miller S et al. (2007) Coronary magnetic resonance angiography and vessel wall imaging in children with Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 37: 666–673
- Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee (1987) Guidelines for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Heart Vessels* 3: 50–54
- Hibbard JU, Fajardo JE, Briller J (2007) Kawasaki disease with coronary artery sequelae. *Obstet Gynecol* 109: 517–519
- Holman RC, Curns AT, Belay ED et al. (2003) Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 112: 495–501
- Indolfi C, Achille F, Tagliamonte G et al. (2005) Polytetrafluoroethylene stent deployment for a left anterior descending coronary aneurysm complicated by late acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 112: e70–71
- Ino T, Akimoto K, Ohkubo M et al. (1996) Application of percutaneous transluminal coronary angioplasty to coronary arterial stenosis in Kawasaki disease. *Circulation* 93: 1709–1715
- Ishii M, Ueno T, Akagi T et al. (2001) Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 43: 558–562
- Ishii M, Ueno T, Ikeda H et al. (2002) Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 25: 3004–3010
- Kato H, Inoue O, Kawasaki T et al. (1992) Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 340: 1127–1129
- Kato H, Sugimura T, Akagi T et al. (1996) Long-term consequences of Kawasaki disease: 10–21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 94: 1379–1385
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR et al. (2006) Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 114: 2710–2738
- Li SS, Cheng BC, Lee S (2005) Giant coronary aneurysm formation after sirolimus-eluting stent implantation in Kawasaki disease. *Circulation* 112: e105–107
- Moran AM, Newburger JW, Sanders SP et al. (2000) Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 139: 217–223
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW et al. (2007) Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 356: 663–675
- Newburger JW, Fulton DR (2007) Kawasaki disease. *Curr Treatment Options Cardiovasc Med* 9: 148–158
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. (1986) The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 315: 341–347
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. (2004) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110: 2747–2771
- Pahlavan PS, Niroomand F (2006) Coronary artery aneurysm: a review. *Clin Cardiol* 29: 439–443
- Rowley AH, Shulman ST (2007) New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 19: 71–74
- Shulman ST (2004) Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 163: 285–291
- Sugimura T, Kato H, Inoue O et al. (1994) Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation* 89: 258–265
- Sugimura T, Yokoi H, Sato N et al. (1997) Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 96: 3928–3933
- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P et al. (1983) Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67: 134–138
- Terai M, Shulman ST (1997) Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 131: 888–893
- Tsuda E, Kitamura S, Cooperative Study Group of Japan (2004) National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation* 110: 1161–1166
- Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y (2007) Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 24 (Epub ahead of print)
- Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Polch T, Pilz B et al. (2007) Akuter Myokardinfarkt im frühen Erwachsenenalter. *Kardiologe* 3: 190–196
- Waki K, Baba K (2006) Transcatheter polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease – a potential novel treatment. *Catheter Cardiovasc Intervent* 68: 74–77
- Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC (1999) Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 104: e10

# CME-Fragebogen

## Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

## Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

**Ein 18-jähriger, bisher normal belastbarer Mann präsentiert sich mit vor 24 h beginnenden, zuletzt progredienten retrosternalen Schmerzen und laborchemisch erhöhten Myokardläsionsmarkern. Es besteht keine familiäre Disposition zu koronarer Herzkrankheit, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren werden verneint, und Drogenmissbrauch liegt nicht vor. Welches Krankheitsbild ist differenzialdiagnostisch am weitesten wahrscheinlich?**

- Myokarditis.
- Lungenembolie.
- Myokardinfarkt.
- Aortendissektion.
- Spontanpneumothorax.

**Welche Aussage zur Definition des Kawasaki-Syndroms trifft zu? Das Kawasaki-Syndrom ist...**

- eine chronische bakterielle Aortitis, die mit Fieber und Rückenschmerzen einhergeht.
- eine Autoimmunerkrankung mit granulomatöser Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste.
- eine Vaskulitis v. a. der mittelgroßen, extraparenchymalen Arterien.
- eine angeborene Anomalie der Herzkranzgefäße.
- eine Bindegewebserkrankung, die im kardiovaskulären Bereich v. a. die Venenwände betrifft.

**Welche Aussage ist nicht richtig? Für eine Infektion als Auslöser des Kawasaki-Syndroms sprechen...**

- der selbstlimitierende Verlauf der Vaskulitis.
- der im Allgemeinen nicht rezidivierende Verlauf.
- die klinischen Symptome aus Fieber, Hautveränderungen und Lymphknotenschwellung.
- der Erregernachweis im Serum der Patienten mittels PCR.
- das vermehrte Auftreten von IgA-Plasmazellen in den Atemwegen.

**Welches Symptom zählt nicht zu den diagnostischen Hauptsymptomen des Kawasaki-Syndroms?**

- Palmarerythem.
- Polymorphes Exanthem.
- Beidseitige nichtexsudative Konjunktivitis.
- Rötung von Mund- und Rachenmukosa.
- Inguinale Lymphknotenschwellung.

**Welche Aussage zur Therapie des Kawasaki-Syndroms trifft nicht zu? Die Therapie mit Acetylsalicylsäure...**

- senkt die Inzidenz von Koronaneurysmata.
- erfolgt im Sinn einer antiinflammatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie.
- erfolgt initial als Hochdosis-therapie.
- erfolgt langfristig in Abhängigkeit von den koronaren Manifestationen.

- kann bei komplexen Koronarveränderungen um andere Thrombozytenaggregationshemmer erweitert werden.

**Welche Aussage zur Therapie des Kawasaki-Syndroms mit Immunglobulinen trifft zu?**

- Die Gabe der Immunglobuline erfolgt in einer Hochdosis-therapie bis zum Absinken der Entzündungsmarker.
- Die Immunglobulintherapie wirkt antiinflammatorisch und hat keinen Effekt auf das Auftreten von Koronaneurysmata.
- Die rechtzeitige intravenöse Gabe von Immunglobulinen senkt die Inzidenz von Koronaneurysmata von 20 auf 5%.
- Anstelle von Immunglobulinen können Steroide zur Immunmodulation verabreicht werden.
- Bei Diagnosestellung des Kawasaki-Syndroms nach dem 3. Fiebertag sollte von einer Immunglobulingabe Abstand genommen werden.

**Was ist die häufigste Ursache für das Auftreten von Koronaneurysmata?**

- Vaskulitis (z. B. Takayasu-Arteriitis).
- Arteriosklerose.
- Bindegewebserkrankung (z. B. Marfan-Syndrom).
- Iatrogen (z. B. Angioplastie).
- Trauma (z. B. Verkehrsunfall).

**Welche Aussage zu Koronaneurysmata bei Kawasaki-Patienten trifft zu?**

- Sie zeigen stets einen größenprogredienten Verlauf.
- Sie entstehen durch Dissektion der Gefäßwand infolge verstärkter Scherkräfte.
- Innerhalb der Gefäßdilatation ist der Blutfluss stagnierend und damit thrombogen.
- Vor allem kleine Aneurysmata neigen am Ein- und Ausgang zur Stenosebildung.
- Sie sollten herzchirurgisch reseziert werden, um eine Ruptur zu vermeiden.

**Welche Aussage zur Katheterintervention bei Kawasaki-Patienten trifft zu?**

- Bei Stentimplantation sollten angesichts geringerer Restenoseraten medikamentenbeschichtete Stents verwendet werden.
- Im Fall einer – für Kawasaki-Patienten typischen – stark verkalkten Stenose sollte vor Ballondilatation und Stentimplantation eine Rotablation erfolgen.
- Koronaneurysmata sollten stets mit Stents überbrückt werden, um einer Ruptur vorzubeugen und die Thrombusformation zu verhindern.
- Koronarstenosen von Kawasaki-Patienten sollten auch ohne Angina Pectoris und Ischämienachweis angioplastiert werden, da die Stenosen zur Progression neigen.



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**

- Nach Katheterintervention sollten Kawasaki-Patienten regelmäßigen Koronarangiographien zugeführt werden, da sich an den Stentenden häufig Restenosen ausbilden.

**Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](http://CME.springer.de) verfügbar.**

**Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)**

**Welche Aussage zur Langzeituntersuchung und -therapie von Kawasaki-Patienten trifft zu?**

- Jeder Patient wird einmalig im akuten Stadium einer Risikoklasse zugeordnet und wird entsprechend den Empfehlungen für diese Risikoklasse langfristig therapiert.
- Für Patienten ohne Koronarveränderungen sind im Anschluss an die Rekonvaleszenzphase weder eine medikamentöse Therapie noch spezielle ärztliche Langzeituntersuchungen indiziert.
- Für Patienten der Risikoklasse V ist das Langzeitmanagement wie folgt definiert: ASS, Vitamin-K-Antagonist, halbjährliche Echokardiographie und EKG, jährlich Ischämienachweis, Koronarangiographie abhängig vom initialen Koronarbefund und von Ischämietests.
- Verlaufskontrollen von Aneurysmaausdehnung und -morphologie sind nur invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung möglich.
- In der Langzeituntersuchung ist ein Ischämienachweis nur bei Auftreten von pektanginösen Beschwerden indiziert.