

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und
Pädiatrische Intensivmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Das Kawasaki-Syndrom: Von der Epidemiologie bis zum Langzeit-Outcome in Deutschland



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Pädiatrie

vorgelegt von
Dr. med. André Jakob
München 2020

Fachmentorat

Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Prof. Dr. med. Robert Dalla-Pozza

PD. Dr. med. Claudia Nußbaum

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Hintergrund zum Kawasaki-Syndrom	4
1.2. Zielsetzung der Arbeit	5
2. Epidemiologie	5
3. Ätiologie	9
3.1. Quecksilber	10
3.2. Perinatale Faktoren (Stillen und Vitamin D)	11
3.3. Passive Rauchexposition	13
4. Diagnostik	16
4.1. Biomarker	16
4.1.1. Osteopontin (OPN)	17
4.1.2. Von Willebrand Faktor	19
4.2. Beurteilung der Koronararterien	21
5. Therapie	24
5.1. Akut-Therapie	24
5.1.1. Einsatz von Kortikosteroiden beim Kawasaki-Syndrom	24
5.1.2. Risiko-Scores beim Kawasaki-Syndrom	25
5.2. Therapieresistente Verläufe	29
5.2.1. TNF α -Blocker	29
5.2.2. IL-1 Rezeptorantagonist	30
5.2.3. Kombination von Biologika	31
6. Zusammenfassung und Ausblick	33
7. Abkürzungsverzeichnis	35
8. Literaturverzeichnis	36
9. Publikationsliste	40
10. Curriculum Vitae	44
11. Danksagung	46
12. Zusammenstellung themenrelevanter Publikationen	48
13. Anhang	
- Themenrelevante Publikationen	
- Bescheinigungen Lehre an der LMU	
- Zeugnis Lehrtätigkeit Uniklinik-Freiburg	

1. Einleitung

1.1. Hintergrund zum Kawasaki-Syndrom

Das Kawasaki-Syndrom, ein in Deutschland bzw. Europa seltenes pädiatrisches Krankheitsbild, wird zu den Vaskulitiden gezählt. Klinisch präsentiert es sich mit ungeklärtem persistierendem Fieber über mindestens 5 Tage, zervikaler Lymphadenopathie, Enanthem, Exanthem und Extremitätenbeteiligung in Form von Rötung und Schwellung der Hände und Fußsohlen (Kawasaki 1967). Koronaraneurysmen stellen die gefürchtetste Komplikation dar, jedoch können sowohl das Herz in Form einer Pankarditis als auch weitere arterielle Gefäßabschnitte betroffen sein (McCrindle, et al. 2017).

Das Kawasaki-Syndrom zeigt weltweit eine sehr variable Inzidenz, am häufigsten tritt es in Japan auf. Valide Inzidenzen für Europa liegen nicht vor. Die genaue Ätiologie des Kawasaki-Syndroms ist noch nicht geklärt, daher existiert weder ein beweisender diagnostischer Test noch eine kausale Therapie.

Grundsätzliches Therapieziel ist die Reduktion bzw. Verhinderung der lebensbedrohlichen Komplikationen, insbesondere von Koronaraneurysmen. Als effektive Maßnahme, um dies zu verringern, haben sich bis jetzt lediglich intravenöse Immunglobuline (IVIG) erwiesen (Furusho, et al. 1983; Newburger, et al. 1986). Der Einsatz von Kortikosteroiden, die grundsätzlich zur Inflammationsunterdrückung bei Vaskulitiden eingesetzt werden, steht beim Kawasaki Syndrom weiterhin in Diskussion. Möglicherweise ist ein frühzeitiger Einsatz gerade bei denjenigen Patienten hilfreich, die IVIG-refraktär sind. Diese Kinder haben einen besonders schweren Krankheitsverlauf mit höherem Risiko der Entwicklung von Koronaraneurysmen (McCrindle, et al. 2017). Evidenzbasierte therapeutische Strategien für diese Patientensubgruppe existieren bisher nicht.

Sind einmal Koronaraneurysmen vorhanden, besteht gerade bei größeren Dimensionen die Gefahr der langfristigen Gefäßkomplikationen. Insbesondere prä- und postaneurysmatisch können Stenosen mit

entsprechender Ischämiefolge entstehen. Ein langfristiges Betreuungskonzept ist für diese Patienten notwendig. Bisher gibt es dafür eine nur unzureichende Evidenz, viele therapeutische Strategien wurden in Anlehnung an die koronare Herzerkrankung im Erwachsenenalter entwickelt, welcher jedoch ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt.

1.2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Habilitationsarbeit ist es, anhand deutschlandweiter Studien zum Kawasaki-Syndrom die epidemiologischen, ätiologischen und nicht zuletzt klinischen Besonderheiten dieser in Deutschland seltenen pädiatrischen Erkrankung zu charakterisieren und darüber zu einer besseren medizinischen Versorgung hierzulande beizutragen.

In diesem Habilitationsprojekt werden - erstmals für Europa - valide Inzidenzen zum Kawasaki-Syndrom in Deutschland berechnet. Mögliche Risikofaktoren werden genauso untersucht wie der prädiktive Wert unterschiedlicher sog. japanischer Risiko-Scores für die Vorhersage von IVIG-Refraktärität als auch das Auftreten von Koronararterienaneurysmen (KAA). Gerade das Ausmass der Koronararterienaneurysmen ist prognosebestimmend für das Langzeit-Outcome. Die dem wachsenden Kind gerecht werdende genaue Beurteilung der Diameter der Koronararterien erfolgt anhand von Z-Scores. Unterschiedliche Berechnungsmodelle existieren und werden an der deutschen Kohorte evaluiert. Verschiedene molekularbiologische Marker nicht nur für das Kawasaki Syndrom selbst, sondern insb. für die Prädiktion von KAA werden analysiert.

2. Epidemiologie

Die Inzidenz des Kawasaki-Syndroms hängt sehr stark von der ethnischen Herkunft, aber scheinbar auch von der geografischen Lage ab. Die höchste Inzidenz mit 265/100.000 Kindern (im Alter von 0 - 4 Jahren) wurde für das

Jahr 2010 in Japan beschrieben (Nakamura, et al. 2012). Untersuchungen in Europa zu Kindern kaukasischer Herkunft sind lediglich Schätzungen und reichen von 1,6/100.000 pro Jahr in der Tschechischen Republik (Dolezalova, et al. 2004) bis 15,2/100.000 pro Jahr in Nord-Italien (Salo, et al. 2012).

Valide epidemiologische Daten zum Kawasaki Syndrom liegen für Europa und insbesondere für Deutschland nicht vor, werden aber allein dahingehend benötigt, um z.B. Abschätzungen hinsichtlich einer Assoziation zu medizinischen Interventionen treffen zu können. So wurden in Deutschland im Jahr 2010 dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb kurzer Zeit 4 Kawasaki-Syndrom Fälle, die nach Impfung mit dem Rotavirus-Impfstoff Rotateq® aufgetreten waren, gemeldet. Ein kausaler Zusammenhang war dadurch natürlich nicht zu belegen, allerdings wurde dies bereits als Signal für eine intensivierete Pharmakovigilanz gewertet. Aktuell wird das Weltgeschehen von einer SARS-CoV-2 Pandemie beherrscht. In Regionen, die in besonderem Ausmaß betroffen sind oder waren (USA, Italien, Frankreich, Großbritannien), häufen sich zunehmend Berichte von Kindern mit Covid-19 Erkrankung, die einen Verlauf mit schwerer Inflammation zeigen (Belot, et al. 2020; Dufort, et al. 2020; Feldstein, et al. 2020). Ein Grossteil dieser erkrankten Kinder präsentierten die klassischen Symptome eines Kawasaki-Syndromes, so dass ein kausaler Zusammenhang mit SARS-CoV-2 angenommen wird.

Erst mit validen Inzidenzen kann ein gehäuftes Auftreten einer Erkrankung erkannt und, wie in Fällen der Assoziationsvermutung zu den durchgeführten Rotavirus-Impfungen, widerlegt bzw. bezüglich SARS-CoV-2 fundiert erforscht werden.

Um eine valide Inzidenz für Deutschland zu berechnen, wendeten wir die sog. Capture-Recapture Methode an. Ein Verfahren, welches ursprünglich aus der Zoologie stammt. Hierbei wird eine Stichprobe der zu messenden Tier-Population gefangen, markiert und wieder freigelassen. Danach wird wieder eine Stichprobe gefangen, und anhand des Anteils der markierten Tiere kann die Gesamtgröße der Population berechnet werden.

Übertragen auf die Human-Epidemiologie wurde in unserem Fall wie folgt verfahren: Als erste Stichprobe wurden die der ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen) gemeldeten Kawasaki-Syndrom Fälle herangezogen. In einer zweiten, unabhängigen Erhebung wurden in den Bundesländern Sachsen und Baden-Württemberg alle Kinderkliniken angeschrieben und mit Hilfe der ICD-10 Codes die Fälle zum Kawasaki Syndrom erhoben. Anhand folgender fünf Variablen: Krankenhausnummer, Alter des Patienten, Geschlecht, Aufnahmezeitpunkt in die Klinik und die ersten drei Ziffern der Wohnpostleitzahl konnten die Patienten eindeutig identifiziert und gematched werden. Die Überschneidungsmenge der Kawasaki-Syndrom Fälle, also derjenigen Fälle, die sowohl mittels ESPED-Erhebung als auch ICD-Code basierter Krankenhaus-Erhebung eingeschlossen wurden, konnte bestimmt und daraus folgend die Inzidenz berechnet werden. Um eine mögliche Heterogenität bei den Erfassungswahrscheinlichkeiten zu berücksichtigen (d. h. eine höhere Wahrscheinlichkeit einen Kawasaki-Syndrom Fall mittels ICD-10 Code zu erfassen als durch die ESPED-Erhebung), wurden die Inzidenzberechnungen sowohl mit der sogenannten Chapman-Methode (Hook and Regal 1995) berechnet als auch anhand der Chao – Methode (1995) validiert. Für Kinder (<5 Jahre) ergab sich so eine Inzidenz für Deutschland von 6,4/100.000 (95% CI: 6,2-7,2; Chapman-Schätzung) und 7,2/100.000 (95% CI: 6,4-10,1; Chao-Schätzung). Säuglinge scheinen signifikant häufiger betroffen zu sein, die berechnete Inzidenz betrug für Kinder ≤ 12 Monate 9.6/100,000 Kinder (95% CI: 9.0-13.0) (Jakob, et al. 2016).

Insgesamt wurde eine signifikant unterschiedliche, saisonale Inzidenzverteilung mit mehr Fällen in den Wintermonaten festgestellt. Die meisten KS Fälle traten Mitte Januar auf, die peak to trough ratio, also das Verhältnis aus der höchsten zur niedrigsten Auftreten-Rate betrug 1,6 (95% CI: 1,1-2,2) (siehe Abbildung 1). Die Mehrung der KS-Fälle in den Wintermonaten konnte ein Hinweis für eine Assoziation zu respiratorischen Infekten sein.

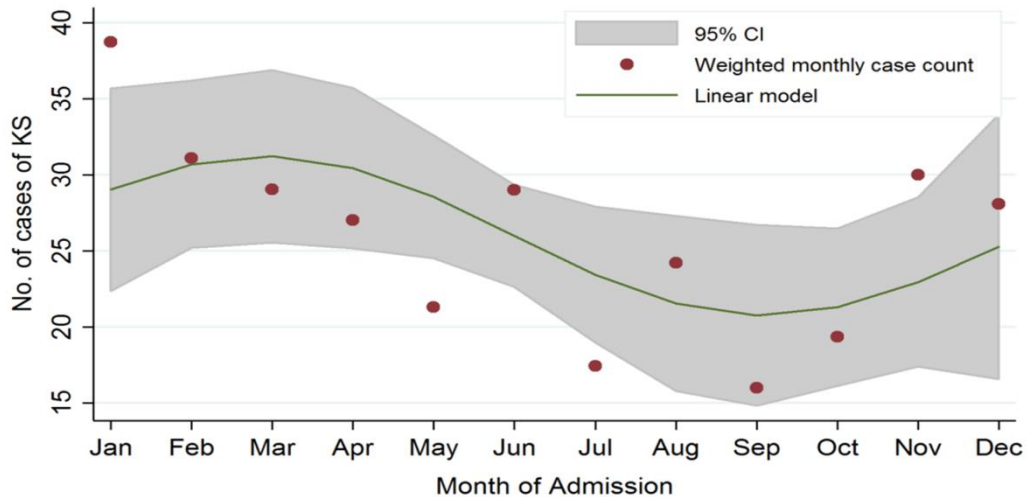


Abb.:1) Gewichtete monatliche Fälle mit Kawasaki-Syndrom bei Kindern < 5 Jahre in Deutschland (2011 bis 2012). (aus Jakob, et al. 2016)

Auch eine signifikant unterschiedliche regionale Verteilung konnte festgestellt werden. Angegeben als Standard Morbiditäts Ratio (SMR: zu interpretieren wie Odds Ratio (OR)) übertrafen insb. 2 Bundesländer den nationalen Mittelwert (SMRref: 1,4; 95 % CI: 1,1-1,9): Brandenburg (SMR 4,0/100.000, 95 % KI: 3,5-4,5), Saarland SMR: 2,3; 95 % KI: 1,4-3,7). Der SMR in Hessen lag unter dem nationalen Mittelwert (SMR: 0,4; 95% CI: 0,2-0,7) (Siehe Abb. 2).



Abb. 2: Verteilung des Standard Morbiditätsratio (SMR) für das Kawasaki-Syndrom bei Kindern < 5 Jahre auf die einzelnen Bundesländer (aus Jakob, et al. 2016)

Zwölf Cluster von ≥ 3 Fällen im gleichen 3-stelligen Postleitzahlenbereich wurden in 5 Bundesländern gemeldet. Fünf dieser Cluster (18 Fälle) wurden in Bayern und 2 Cluster (6 Fälle) in Brandenburg festgestellt. Es wurde keine Korrelation zwischen den Inzidenzraten in Abhängigkeit von der Bevölkerungsdichte des Bundeslandes, der Einwohnerzahl pro Quadratkilometer, dem Anteil der landwirtschaftlich genutzten Flächen oder dem Anteil der ansässigen ethnischen Gruppen mit hohem Risiko festgestellt. Die signifikant höhere Inzidenz des Kawasaki-Syndroms in Brandenburg lässt sich also nicht durch eine höhere Ansässigkeit von Asiaten erklären. Ob weitere ursächliche Faktoren erklärend für diese Phänomene sind, ist spekulativ.

3. Ätiologie

Die genaue Ursache des Kawasaki-Syndroms ist nach wie vor nicht geklärt. Verschiedene Umweltfaktoren wurden als Risikofaktoren mit dem KS in Verbindung gebracht. Aufgrund der geografischen Häufung in den asiatischen Ländern verfolgte man unter anderem die Theorie, dass Lebensstil und industrielle Entwicklung einen wichtigen Baustein in der Krankheitsentstehung darstellen müssten (Onouchi 2012). Der heute gängigen Hypothese folgend wird das Kawasaki Syndrom von einem ubiquitär vorkommenden Erreger bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen in einem genetisch prädisponierten Patienten ausgelöst.

Viele mögliche Faktoren werden aber weiterhin zumindest als risikoprädisponierend angenommen und wurden von uns anhand einer deutschlandweit durchgeführten Fall-Kontroll Studie untersucht. In dieser Studie wurden mögliche Assoziationen zwischen Lebensgewohnheiten, familiären und kindlichen Faktoren sowie Umwelteinflüssen untersucht. Insgesamt wurden $n = 308$ Kawasaki-Syndrom Fälle mit $n = 326$ Kontrollfällen verglichen (Meyer, et al 2019). Die Stärken dieser Studie zeichneten sich durch die deutschlandweite Erhebung und eine

Übereinstimmung im sozioökonomischen Status beider Gruppen aus. Als jeweiliger Kontrollpartner wurde ein gleichgeschlechtlicher bzw. gleichalter Freund im direkten Umfeld des Kindes mit Kawasaki-Syndrom rekrutiert. Ließ sich auf diesem Weg kein Kontrollpartner finden, erfolgte dies über den behandelnden Kinderarzt. Eine Verzerrung durch die Confounder Alter, Geschlecht und Wohnort konnte mit Hilfe dieses optimierten Matchings minimiert werden. Die Zusammenhangsmaße (Phi-Koeffizient, der Kontingenz-Koeffizient und Cramer's V) lagen für Alter und Wohnort zwischen 0,90 und 0,96 was für eine exzellente Übereinstimmung spricht. Bezüglich des Geschlechts lagen die Werte mit 0,7 in einem guten Bereich. Die für das Geschlechts-Matching berechnete Odds Ratio ergab 36,35. Dies bedeutet, die Wahrscheinlichkeit, dass ein Fall-Kontroll Paar gleichen Geschlechts ist, mehr als 36 mal größer ist, als dass es unterschiedlichen Geschlechts ist. Insgesamt konnte man bei dieser Studie von einem erfolgreichen Matching sprechen. Wir hätten die Ergebnisse verzerrt, wenn das Matching ignoriert worden wäre (Meyer, et al. 2019).

3.1. Quecksilber

In dieser Studie wurden unterschiedliche Einflussfaktoren untersucht. Ein Fokus lag z.B. auf Erfassung der Quecksilberbelastung. Quecksilber gilt als ein potentieller Trigger für oxidativen Stress und autoimmungesteuerte Abwehrreaktionen. Es wurde auch im Zusammenhang mit dem Kawasaki-Syndrom untersucht (Yeter, et al. 2013). Die erhöhte Aufnahme von Quecksilber in Asien über den Fischkonsum und die Ähnlichkeit zur Akrodynie (Erkrankung durch chronische Quecksilbervergiftung) nährten diese Hypothese. Diese und andere Ergebnisse zu anorganischen Toxinen wie z.B. in alten Teppichreinigern verwendet, konnten jedoch nicht reproduziert werden (Fatica, et al. 1989; Odemis, et al. 2007).

Eine Quecksilber-Aufnahme in den menschlichen Organismus erfolgt hierzulande überwiegend auf 3 Wegen (Hintelmann 2010). 1. Fische: insbesondere bei Raubfischen aber auch in Forellen ist die Quecksilberkonzentration erhöht (Akerblom, et al. 2014). 2. Über

Zahnfüllungen mit Amalgam: die Quecksilberkonzentration im Körper korreliert dabei mit der Anzahl der Füllungen (Eggleston and Nylander 1987; Mutter 2011). 3. Thiomersal: ein quecksilberhaltiges Konservierungsmittel, welches zwar immer weniger aber immer noch in Impfstoffen verwendet wird (Weisser, et al. 2004).

Alle drei Quecksilber Aufnahmemöglichkeiten wurden detailliert abgefragt. Es konnte jedoch keinerlei Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollgruppe anhand meiner Analysen detektiert werden. Dies schliesst einen möglichen äthiologischen Zusammenhang zum Kawasaki-Syndrom natürlich nicht aus. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Hypothese aber auch nicht.

3.2. Perinatale Faktoren (Stillen und Vitamin D)

Desweiteren wurden perinatale Faktoren analysiert. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass ein Vitamin D-Mangel mit immunologischen Erkrankungen, z.B. rheumatoider Arthritis (Song, et al. 2012) assoziiert ist. Patienten mit Vaskulitiden, wie Morbus Behçet (Khabbazi, et al. 2014) und Takayasu-Arteriitis (Alibaz-Oner, et al. 2016) haben niedrige Vitamin D-Spiegel im Blut und weiterhin scheint ein Vitamin D-Mangel mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert zu sein (Juonala, et al. 2015).

Die Vorteile des Stillens gegenüber Formula Ernährung sind so prägnant, dass eine Darstellung ausufernd wäre. Im Bezug zum Kawasaki-Syndrom könnte die auf unterschiedliche Weise immunstärkende Wirkung des Stillens eine Rolle spielen.

Die Daten unserer Studie deuten darauf hin, dass Stillen und Vitamin D-Gabe einen protektiven Effekt für ein Kawasaki-Syndrom darstellen. (Siehe Tabelle 1). Die Odds Ratio für Stillen über zwei Wochen verglichen mit einer Stilldauer unter zwei Wochen war 0,471 [95% CI: 0,260 - 0,853]. Das heisst, dass länger gestillte Kinder eine geringere Odds (Chance/Risiko) hatten ein Kawasaki-Syndrom zu entwickeln.

Die Auswertung der Variable Vitamin D-Gabe zeigte signifikante Unterschiede in der Dauer und in der Regelmässigkeit der Gabe. Die Odds für ein Kawasaki-Syndrom sinkt um einen Faktor von 0,96 bei einer längeren Vitamin-D-Gabe ($p = 0,039$; 95% CI: 0,931 – 0,998) und um den Faktor 0,56 bei einer regelmässigen Vitamin D-Gabe ($p = 0,042$; 95% CI: 0,319 – 0,980).

	Kohorte (n = 308)	Kontrolle (n = 326)	Conditional Logit - Modell (n = 454)	
			OR [95% CI]	p-Wert
Schwangerschaftsdauer				
Mittelwert (\pm SD)	39 (\pm 2,057)	39 (\pm 1,944)	0,992 [0,891 - 1,105]	0,891
Geburtsmodus^a, n (%)				
Natürlich	128 (65,6)	194 (70,8)	1 (Referenz)	0,388
Kaiserschnitt	67 (34,4)	80 (29,2)	1,286 [0,727 - 2,274]	
Geburtsgewicht				
Mittelwert (\pm SD)	3340 (\pm 527,1)	3383 (\pm 537,7)	0,999 [0,999 - 1,000]	0,715
Spannweite	1560 - 4960	1171 - 4910		
Stilldauer, n (%)				
< 2 Wochen	66 (21,4)	30 (9,2)	1 (Referenz)	0,013
> 2 Wochen ^b	242 (78,6)	296 (90,8)	0,471 [0,260 - 0,853]	
Vitamin-D-Gabe im ersten Lebensjahr, n (%)				
Nein	64 (20,8)	53 (16,3)	1 (Referenz)	0,782
Ja	244 (79,2)	273 (83,7)	0,926 [0,537 - 1,595]	
Dauer der Vitamin-D-Gabe im ersten Lebensjahr in Monaten				
Mittelwert (\pm SD)	5,16 (\pm 5,749)	6,03 (\pm 5,596)	0,964 [0,931 - 0,998]	0,039
Regelmässigkeit der Vitamin-D-Gabe^c, n (%)				
Unregelmässig	65 (26,6)	55 (20)	1 (Referenz)	0,042
Regelmässig	179 (73,4)	220 (80)	0,559 [0,319 - 0,980]	

^a nicht abgefragt bei n = 52 (Kontrolle)/ n = 113 (Kohorte)

^b beinhaltet auch zugefütterte/teilgestillte Kinder

^c bezieht sich nur auf die Fälle, die Vitamin D gegeben haben

Tabelle 1: Geburtsspezifische Faktoren verglichen zwischen Kohorte (Kawasaki-Syndrom) und Kontrolle (aus Meyer, et al. 2019).

Ein kausaler Zusammenhang zum KS ist aus diesen Ergebnissen selbstverständlich nicht ableitbar. Die generellen positiven Effekte sowohl des Stillens als auch der Vitamin D-Gabe werden jedoch erneut unterstrichen (Meyer, et al. 2019).

3.3. Passive Rauchexposition

Rauchen hat vielfältige negative Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Durch eine veränderte Chemokin-Produktion (Piao, et al. 2009), eine supprimierte Phagozytose (Arcavi and Benowitz 2004; Hodge, et al. 2007) aber auch durch eine verminderte Anzahl an Antikörpern wirkt sich Rauchen immunsuppressiv aus (Sopori 2002). Kinder sind Tabakrauch passiv ausgesetzt, schon in der Zeit vor der Geburt. Rauchende Schwangere neigen zu mehr Fehlgeburten (Lim, et al. 2012) und das Neugeborene hat ein erhöhtes Infektionsrisiko (Jeppesen, et al. 2008). Unzählige Studien beschreiben die rauchexpositions-bedingten respiratorischen Folgen für Kinder (Burke, et al. 2012; Colley, et al. 1974; Janson 2004). Gefäße von Kindern, die passiv dem Tabakrauch ausgesetzt sind, zeigen frühzeitige arteriosklerotische Veränderungen (Ambrose and Barua 2004; Farber, et al. 2015). Verschiedene Komponenten des Tabakrauchs induzieren auf zellularer Ebene oxidativen Stress. Dieser führt neben einer vasomotorischen Dysfunktion zu erhöhter Lipidperoxidation, erhöhter Anzahl an Entzündungsmediatoren und zur Proliferation glatter Muskulatur (siehe Abbildung 3) (Ambrose and Barua 2004).

Eine Assoziation des Kawasaki-Syndroms zu Rauchexposition wurde bis heute nicht untersucht, wäre aber anhand der vorliegenden Fakten naheliegend anzunehmen.

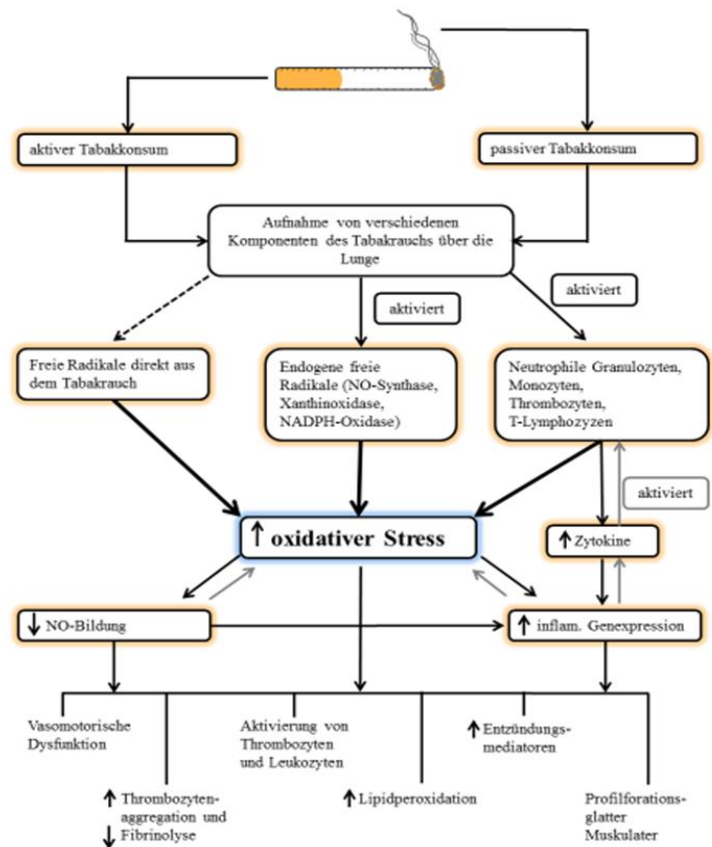


Abb.: 3: Pathophysiology of Cigarette Smoking und cardiovascular disease, JA Ambrose, 2004 (Ambrose and Barua 2004)

In unserer untersuchten Kohorte konnten wir eine passive Rauchexposition als signifikanten Risikofaktor für die Entstehung eines Kawasaki-Syndromes identifizieren. Die Odds Ratio an einem Kawasaki-Syndrom zu erkranken, war bei Tabakkonsum der Eltern drei Mal so hoch wie bei nicht-rauchenden Eltern (OR, 3,1; 95% KI: 1,795 - 5,203 p-Wert: < 0,001). (Siehe auch Abb. 4).

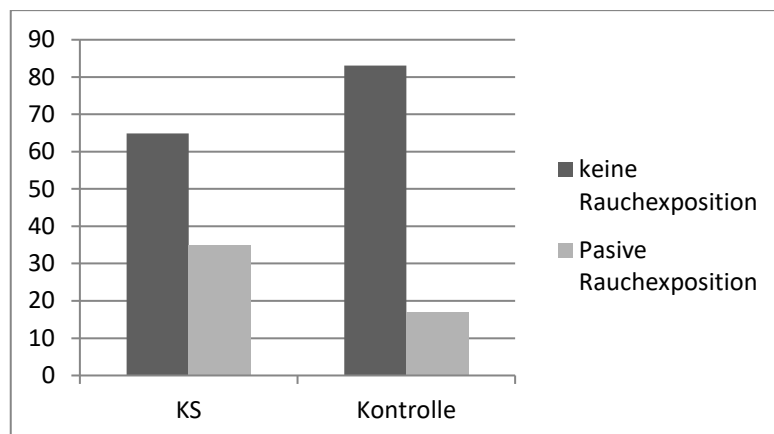


Abbildung 4: Vergleich der Rauchexposition durch die Eltern. Der Anteil an rauchenden Eltern war in der Kawasaki-Syndrom Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (35,1% vs. 16,9%, $P < 0,001$).

Des Weiteren untersuchten wir in einer Subanalyse der Patientengruppe einen möglichen Einfluss von Tabakkonsum auf den Krankheitsverlauf. Bei der Stratifizierung der Kawasaki-Syndrom Kinder in „mit“ und „ohne“ Rauchexposition, zeigte sich jedoch weder ein Unterschied hinsichtlich der Rate an Koronararterienaneurysmen, noch waren die inflammations-indikativen Werte CRP und Leukozytenzahl in den beiden Gruppen unterschiedlich. Die Thrombozytenzahl jedoch war signifikant niedriger bei denjenigen Kindern, die passivem Rauchen ausgesetzt waren (siehe Tabelle 2).

	CRP ^a		Thrombozyten ^b		Leukozyten ^c	
	Mittelwert (±SD)	t-Test p-Wert [95% CI]	Mittelwert (±SD)	t-Test p-Wert [95% CI]	Mittelwert (±SD)	t-Test p-Wert [95% CI]
Tabakkonsum der Eltern						
Nein	105,11 (±88,173)	0,225 [-7,571 - 32,062]	243,23 (±266,494)	0,032 [5,889 - 126,326]	17,15 (±7,453)	0,540 [-2,387 - 1,251]
Ja	92,86 (±76,690)		177,12 (±232,275)		17,72 (±8,133)	

^a in mg/dl; ^b in T/ μ l; ^c in T/ μ l

^an(nein) = 200, n(ja) = 108; ^bn(nein) = 198, n(ja) = 107; ^cn(nein) = 197, n(ja) = 107

Tabelle 2: Vergleich von CRP, Thrombozyten und Leukozyten bei KS Kindern mit und ohne elterliche Rauchexposition.

Nikotin führt über oxidativen Stress zu einer erhöhten Thrombozyten Aktivität und vermehrter Aggregation, resultierend in einer Verminderung der Thrombozytenzahl (Davis, et al. 1989; Folts, et al. 1990).

Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum, Thrombozyten Dysfunktionen und einer erhöhten Inzidenz von Herzerkrankungen wurde schon in den 90er Jahren beschrieben (Rival, et al. 1987). Neben verdickten Gefäßwänden, entzündlichen Veränderungen und vasomotorischen Dysfunktionen fallen veränderte Funktionen von Thrombozyten auf, siehe Abbildung 3 (Ambrose and Barua 2004) . Wenngleich wir keinen messbaren Einfluss des passiven Tabakkonsums auf die Rate an Koronararterienaneurysmen gefunden haben, so könnten die erklärten pathophysiologischen und pathobiochemischen Mechanismen auch erklärend für die niedrigere Thrombozytenzahl bei den an Kawasaki-Syndrom erkrankten Kindern mit Rauchexposition sein. Dieses Phänomen soll in Folgestudien mit Untersuchung des kardiovaskulären Status bei Kindern mit durchgemachtem Kawasaki-Syndrom genauer analysiert werden.

4. Diagnostik

4.1 Biomarker

Nach wie vor wird die Diagnose des Kawasaki-Syndroms klinisch gestellt, es gibt keinen beweisenden Test. Knapp 1/3 der Patienten mit Kawasaki-Syndrom präsentieren sich jedoch nicht mit allen Symptomen, hier spricht man von einem sog. inkomplettes Kawasaki-Syndrom. Bei kleinen Säuglingen können die charakteristischen Symptome sogar gänzlich fehlen. Die Diagnosefindung und somit rechtzeitige Therapieinitiierung ist deswegen ungleich schwieriger. Diese Kinder haben jedoch eine besonders hohe Rate an Koronaraneurysmen.

Krankheitsspezifische Biomarker für das Kawasaki-Syndrom sind deshalb in zweierlei Hinsicht hilfreich. Zum einen zur besseren Detektion des Kawasaki-Syndroms selbst, zum anderen zur rechtzeitigen Identifizierung derjenigen Patienten, die nicht auf eine IVIG-Therapie ansprechen und darüber ein höheres Risiko zur Entwicklung von Koronararterienaneurysmen haben. Im Rahmen dieser Forschungsarbeit habe ich mich auf die Analyse von 2 möglichen Markern fokussiert.

4.1.2. Osteopontin (OPN):

Osteopontin ist ein Glykoprotein, das an der Bildung der Knochensubstanz und an einigen Immunprozessen beteiligt ist. Es wird von einer Vielzahl von Immunzellen exprimiert und bindet an verschiedene Integrinrezeptoren von Leukozyten (Lund, et al. 2013). Osteopontin interagiert mit verschiedenen pro-inflammatorischen Zytokinen, insbesondere TNF- α und IL-1 β , die wiederum zu einer deutlich verstärkten OPN-Expression führen (Kaomongkolgit, et al. 2010). Osteopontin ist ein starker Chemoattraktant für Makrophagen und T-Zellen und scheint eine Schlüsselrolle bei der Migration und Akkumulation von Makrophagen im Gefäßgewebe, insb. den Koronararterien zu spielen (Lund, et al. 2013). Osteopontin könnte daher ein interessantes Target-Protein für das Kawasaki-Syndrom sein und möglicherweise nicht nur das Ausmass der systemischen, sondern vor allem die Gefäßwandentzündungen widerspiegeln.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde Serum von insg. 62 Kindern aus der Akutphase des Kawasaki-Syndroms analysiert und mit den Werten von 63 gesunden und 12 kranken fiebernden Kindern (mindestens zwei für das Kawasaki-Syndrom spezifische Symptome waren vorhanden), verglichen.

Es zeigte sich, dass Kinder in der Akutphase des Kawasaki-Syndroms die höchsten OPN Werte erzielten, im Vergleich zu den gesunden Kindern war dies auch signifikant. OPN scheint jedoch nicht spezifisch für eine

vaskuläre Inflammation zu sein, sondern ist eher als generelles Akute-Phase Protein einzuordnen. OPN korrelierte positiv mit den CRP Werten (Korrelation nach Pearson 0,46) und war auch bei den Kindern mit Fieber anderer Ursache erhöht (Siehe Abbildung 5). Im Mittel unterschieden sich die OPN-Werte dieser beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

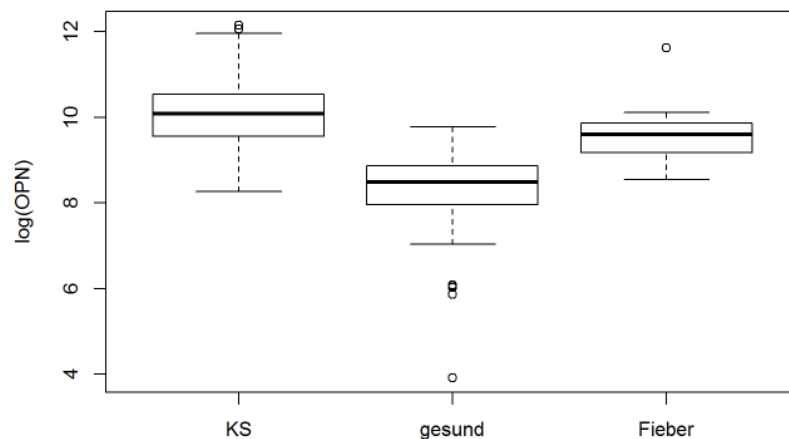


Abb. 5: Vergleich der OPN-Werte (logarrhythmische Skala) zwischen den 3 Gruppen KS-, gesunde und fiebernde Kinder. Unterschiede der Osteopontinwerte: Gesunde vs. KS Kinder (Mittelwert -1,9, 95% CI: -2,4;-1,5; $p < 0,000001$). Fiebernde vs. gesunde Kinder (1,39; 95% CI 0,6; 2,1; $p = 0,0001$) und Fiebernde vs. KS Kinder (-0,57; 95%CI -1,36; 0,21; $p = 0,2$).

Des Weiteren untersuchten wir innerhalb der Kawasaki-Gruppe, ob die Osteopontinwerte derjenigen Kinder, die Koronararterienaneurysmen entwickelten, bzw. derjenigen, die IVIG-refraktär waren, sich jeweils von der anderen Gruppe unterschieden. Auch bei dieser Analyse konnten keine erkennbaren Assoziationen zur untersuchten Zielvariable gefunden werden. Zusammenfassend lässt sich zumindest für diese Kawasaki-Kohorte sagen, dass Osteopontin weder spezifisch für das Kawasaki-Syndrom noch für eine koronare Inflammation mit Ausbildung von Koronaraneurysmen zu sein scheint.

4.1.3. Von Willebrand Faktor

Der Von-Willebrand-Faktor (vWF), ein grosses multimeres Glykoprotein, essentiell für die primäre Hämostase, wird im Gefässendothel und in den Blutplättchen gespeichert und sezerniert. Viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie auch eine Vaskulitis, führen über eine Endothelaktivierung zu einer erhöhten vWF-Freisetzung (Bernardo, et al. 2004; Lenting, et al. 2012). In-vitro-Analysen deuten darauf hin, dass einige entzündliche Zytokine diese Freisetzung stimulieren und andere wiederum die Spaltung von ultralangen vWF-Multimeren hemmen können, was auf eine mögliche Verbindung zwischen Inflammation und Hämostase hindeutet (Bernardo, et al. 2004). Der vWF scheint zudem ein starker Stimulus für die Thrombopoese zu sein (Michiels, et al. 2006). Das Kawasaki-Syndrom, eine akute vaskuläre entzündliche Erkrankung, hat charakteristischerweise stark steigende Thrombozytenzahlen im Verlauf der Erkrankung. Wenige Studien mit geringer Patientenzahl haben bisher nur das vWF:Antigen (vWF:AG) im Zusammenhang mit dem Kawasaki-Syndrom analysiert (Irazuzta, et al. 1990; Nash, et al. 1995). Wir untersuchten den Einfluss des Kawasaki-Syndroms nicht nur auf zirkulierendes vWF: Ag sondern auch die aktive Form, gemessen als vWF: Kollagenbindungsaktivität (vWF: CB), bestimmten das Verhältnis aus vWF: CB und vWF: Ag und strukturelle Veränderungen in vWF-Multimeren an insg. 28 Kindern mit Kawasaki-Syndrom, 10 Patienten hatten ein Koronararterienaneurysma (Jakob, et al. 2020).

Die vWF: Ag- und vWF: CB-Werte waren in der akuten Phase im Vergleich zur Rekonvaleszenz Phase der Krankheit signifikant höher und korrelierten positiv mit den CRP-Werten. Eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines KAA konnte zwar weder für vWF: Ag noch für vWF: CBA allein nachgewiesen werden. Jedoch war das Verhältnis aus vWF: CB / vWF: Ag bei den Patienten mit Koronararterienaneurysma signifikant verringert (mittleres Verhältnis 0,96 vs. 0,64; $p = 0,031$) (siehe Abbildung 6). Patienten mit einem sehr niedrigen Verhältnis von vWF: CB / vWF: Ag in der akuten Phase zeigten bei ihrem 1-Jahres-Follow-up ein anhaltendes Aneurysma der Koronararterien.

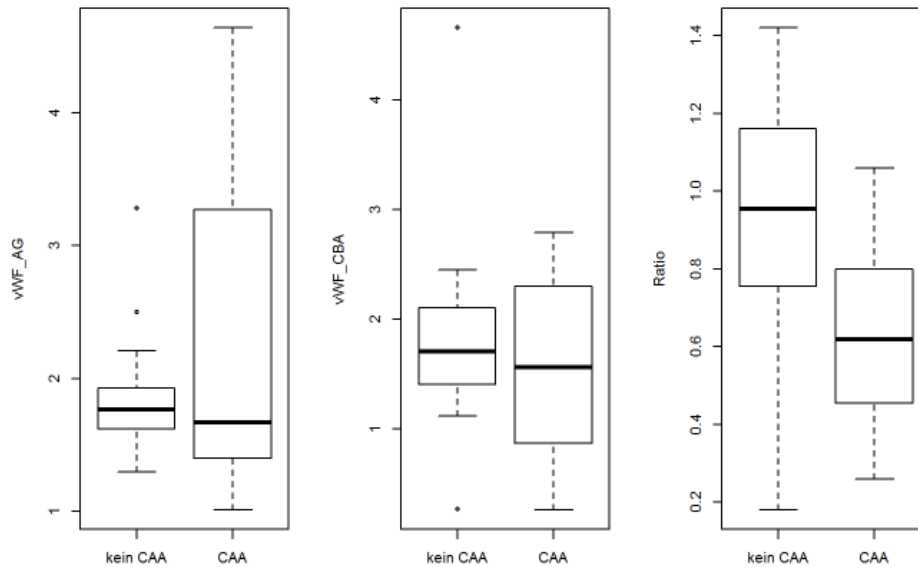


Abb. 6: Vergleich von vWF-Parametern zwischen Kawasaki Patienten mit Koronararterienaneurysma (KAA) und ohne (kein KAA). (aus, Jakob. et al. 2020)

Bernard et al. zeigten, dass bei hohen Scherkräften wie in unseren Arterien, die Leukozyten Migration ins Endothel durch eine Matrix aus Blutplättchen, die an ultralangen-vWF Multimeren haften, begünstigt wird. Dies wird durch inflammatorische Stimuli aktivierter Endothelzellen deutlich verstärkt (Bernardo, et al. 2005). Dieser Mechanismus könnte ein Erklärungsansatz für eine Leukozyten Akkumulation in einer entzündeten Gefäßläsion wie in den Koronararterienläsionen bei Kawasaki-Syndrom sein. Die niedrigere vWF: CB / vWF: Ag Ratio bei Patienten mit Koronararterienaneurysmen könnte durch die erhöhte Anhaftung von aktiviertem vWF an entzündlich verändertes Koronararterienendothel mit verstärkter Spaltung von hochmolekularen vWF-Multimeren erklärt werden. Diese Effekte sollen auch im Langzeitverlauf nach Kawasaki-Syndrom in meiner Arbeitsgruppe eingehender untersucht werden. Eine niedrige CB/vWF: Ag Ratio könnte möglicherweise in Zukunft als Entscheidungsgrundlage für eine frühzeitige Ausweitung der Therapie herangezogen werden (siehe Punkt 5.1.2.).

4.1. Beurteilung der Koronararterien

Die Dimensionen der Koronararterienaneurysmen anhand von starren Grenzwerten zu beurteilen wird dem noch wachsenden Kind nicht gerecht. Eine Normierung auf die vorliegenden Körperdimensionen ist notwendig. Dies erfolgt anhand eines sog. Z-Scores, welcher angibt, um wie viele Standardabweichungen (SD) der gemessene Wert bezogen auf die Körperoberfläche vom Mittelwert der Norm abweicht. Basierend auf diversen Kohorten von gesunden Kindern wurden bereits mehrere Berechnungsmodelle für den koronararteriellen Z-Score entwickelt und jeweils nach dem Erstautor benannt: de Zorzi (de Zorzi, et al. 1998), McCrindle (McCrindle, et al. 2007; Olivieri, et al. 2009), Dallaire (Dallaire and Dahdah 2011), Kobayashi (Kobayashi, et al. 2016) Inwieweit diese Berechnungsmodelle bei gleichen Messwerten unterschiedliche Ergebnisse erzielen, bzw. welches dieser Modelle am ehesten für Europa zu empfehlen ist, ist nicht bekannt.

Grundsätzlich wird ab einem Z-Score von $> 2,0$ von einer Koronarektasie und $>2,5$ von einem Koronararterienaneurysma ausgegangen. Zwischen einem Z-Score von 2,5 und 5 werden sie als kleines KAA, zwischen 5 und 10 als mittelgrosses und ab 10 als grosses KAA bezeichnet.

Von insgesamt 310 Kindern mit KS konnten anhand der Echobefunde die gemessenen Dimensionen der Koronararterien erhoben werden. Am häufigsten wurden Durchmesser für den linken Hauptstamm (LMCA, N=252) gefolgt von der rechten Koronararterie (RCA, N=226), dem Ramus interventrikularis anterior (RIVA bzw. LAD, N=74) und der Circumflex (LCX, N=36) angegeben. Die vorhandenen Werte wurden verwendet um die einzelnen Berechnungsmodelle hinsichtlich ihrer Kongruenz der berechneten Z-Scores zu evaluieren.

Abbildung 7 zeigt grafisch für jede Koronararterie zu welchem Prozentsatz die einzelnen Scores die Koronararteriendimensionen einteilen. Es zeigt

sich insg. eine sehr ähnliche Einteilung mit der grössten Diskrepanz bei der LMCA.

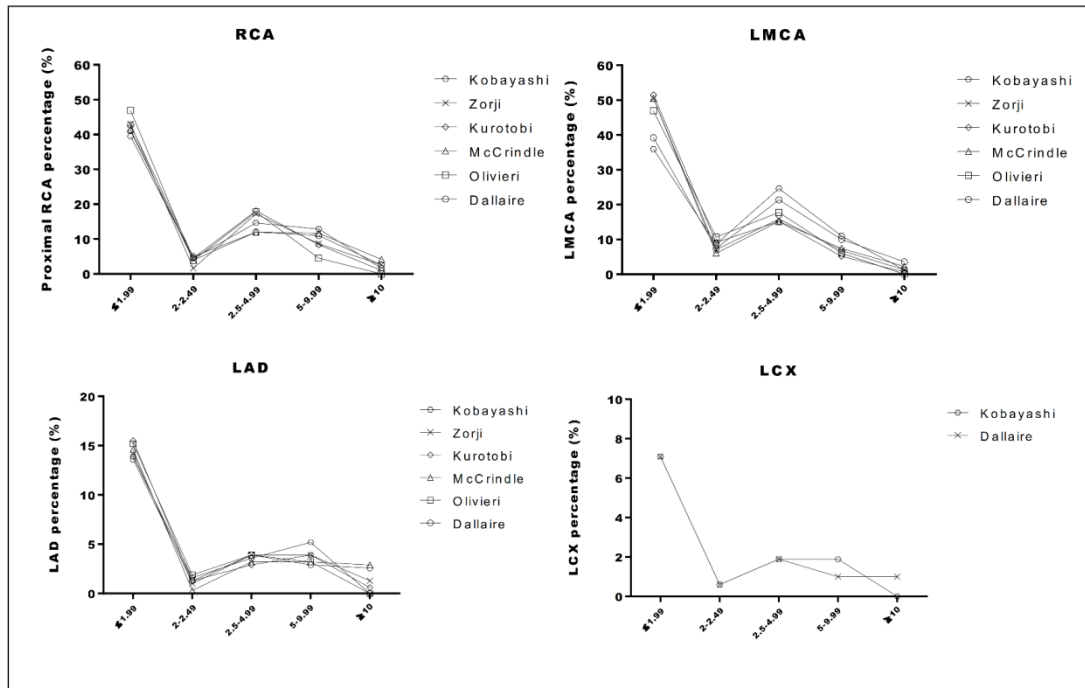


Abb.: 7 Einteilung der Koronararterien Dimensionen in die unterschiedlichen Z-Score basierten Grenzwerte in: Kein KAA (Z-Score <2), Koronarektasie (Z-Score 2-2,5), kleines KAA (Z-Score 2,5-5), mittleres KAA (Z-Score 5-10) und grosses KAA (Z-Score > 10).

Die Ergebnisse der Berechnungsmodelle nach Dallaire und Kobayashi ergaben die beste Übereinstimmung. Dies gilt insb. auch für die LMCA im für die Diagnose entscheidenden Grenzbereich (Z-Score 2,5). Anhand des Bland-Altman plots wird dies grafisch veranschaulicht (siehe Abbildung 8).

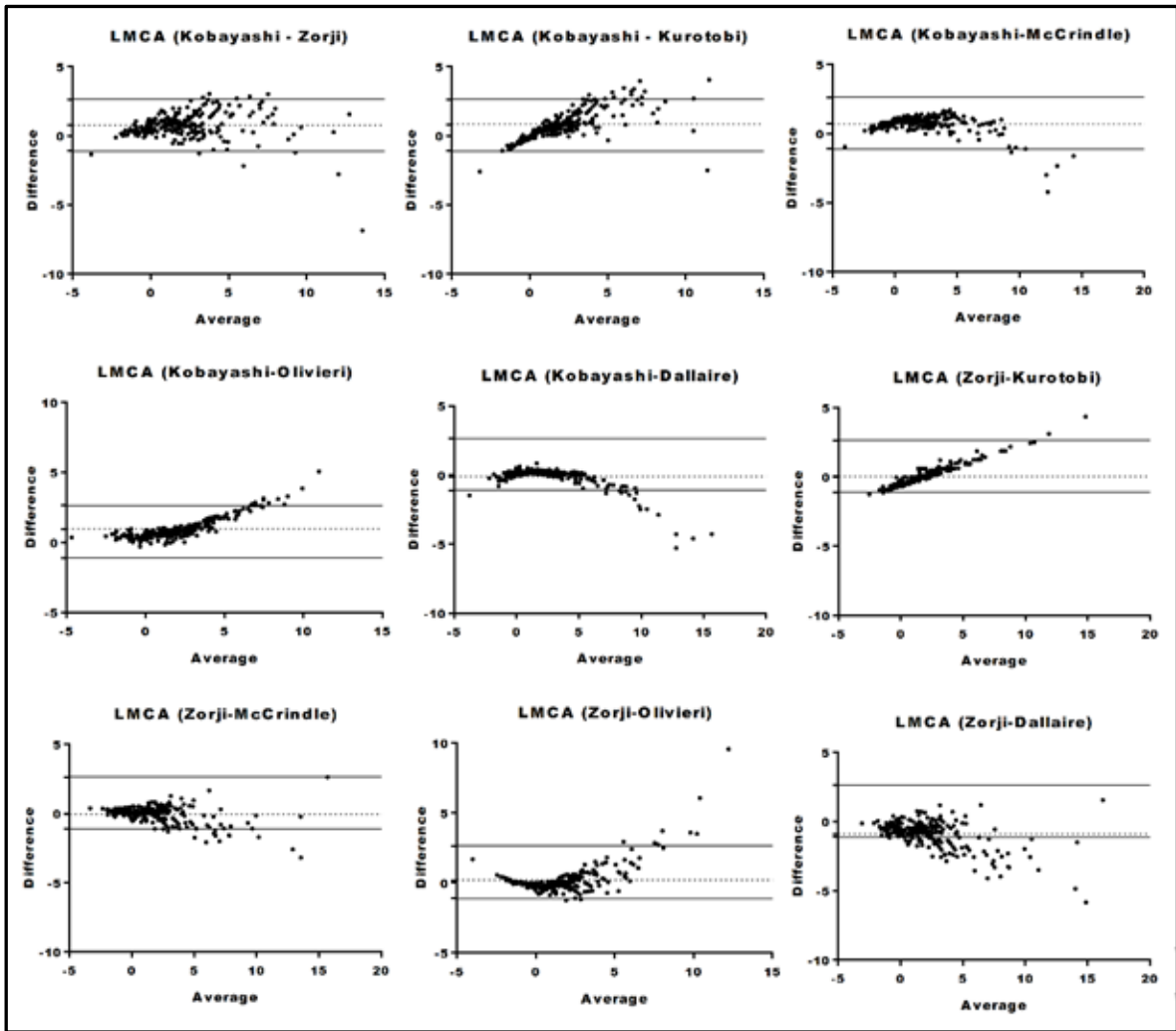


Abb.: 8: Vergleich der einzelnen Z-Score Modelle anhand von Bland-Altman plots. Die gepunktete Linie bedeutet die mittlere Differenz, die durchgezogene Linie das 95% CI der mittleren Differenz der beiden Berechnungsmodelle, die verglichen wurden. Gerade im wichtigen Bereich zur initialen Erkennung eines KAA (Z-Score 0-5) zeigen die beiden Berechnungsmodelle nach Dallaire und Kobayashi die kongruentesten Ergebnisse.

Die beiden Berechnungsmodelle nach Dallaire und Kobayashi sind die einzigen, die auch eine Z-Score Berechnung der LCX erlauben, so dass eine dieser beide Formeln zur Beurteilung des koronararteriellen Z-Scores angewendet werden sollte.

In Europa mit prädominant kaukasischen Kindern sollte somit einer dieser beiden Scores angewendet werden. In der deutschen Leitlinie wird das Berechnungsmodell nach Dallaire in die Empfehlung aufgenommen.

5. Therapie

5.1. Akut-Therapie

Die wirksamste Therapie zur Reduktion von Koronararterienaneurysmen sind IVIG (Furusho, et al. 1983; Newburger, et al. 1986). Die Koronararterienaneurysma-Rate konnte in zwei multizentrischen randomisierten Studien mehr als halbiert werden, in Japan von 43% auf 15% (Furusho, et al. 1984) und in den USA von 23 auf 3% (Newburger, et al. 1986). Dennoch, nicht alle Patienten sprechen auf eine IVIG-Therapie an, und selbst mit adäquater Therapie können KAA mit entsprechenden Langzeitkomplikationen entstehen. Eine Therapieoptimierung für diese Patienten ist mehr als wünschenswert.

5.1.1. Einsatz von Kortikosteroiden beim Kawasaki-Syndrom

Ob Kortikosteroide helfen, die Rate an Koronararterienaneurysmen weiter zu verringern, insb. bei denjenigen, die IVIG-therapierefraktär sind, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. In der aus Japan publizierte Raise-Studie (Kobayashi, et al. 2012) konnte bei Patienten, die ein hohes Risiko für die Ausbildung von Koronararterienaneurysmen haben („Hochrisiko-Patienten“), eine signifikante Reduktion der Rate an Koronararterienaneurysmen durch die Kombination von IVIG und Steroiden nachgewiesen werden. Dazu sollte man erwähnen, dass in Japan traditionell unterschiedliche Score-Systeme zur Detektion von Risiko-Patienten etabliert und dementsprechend unter den Pädiatern gut bekannt sind. Bis vor wenigen Jahren wurden z.B. nur Hochrisiko-Patienten mit IVIG behandelt. Reagierend auf die Raise-Studie, hat die Deutsche Gesellschaft

für Kinder-und Jugend-Rheumatologie (GKJR) im Sommer 2013 eine entsprechende Therapieempfehlung auch für Deutschland ausgesprochen. Im konkreten bedeutete dies, „Hochrisiko-Patienten“ sollten mittels des sog. Kobayashi-Scores eingestuft werden, um einer Therapie mit Dekortin zugeführt werden zu können. Im Rahmen der ESPED-Studie konnten wir direkt nach dieser Empfehlung eine deutliche Zunahme des Steroideinsatzes dokumentieren. Es zeigte sich jedoch, dass dies vornehmlich in Kombination mit der zweiten IVIG-Therapie durchgeführt wurde und nicht initial. Auch hätte nur eine Minderheit der therapierten Kinder den Kobayashi-Score erfüllt.

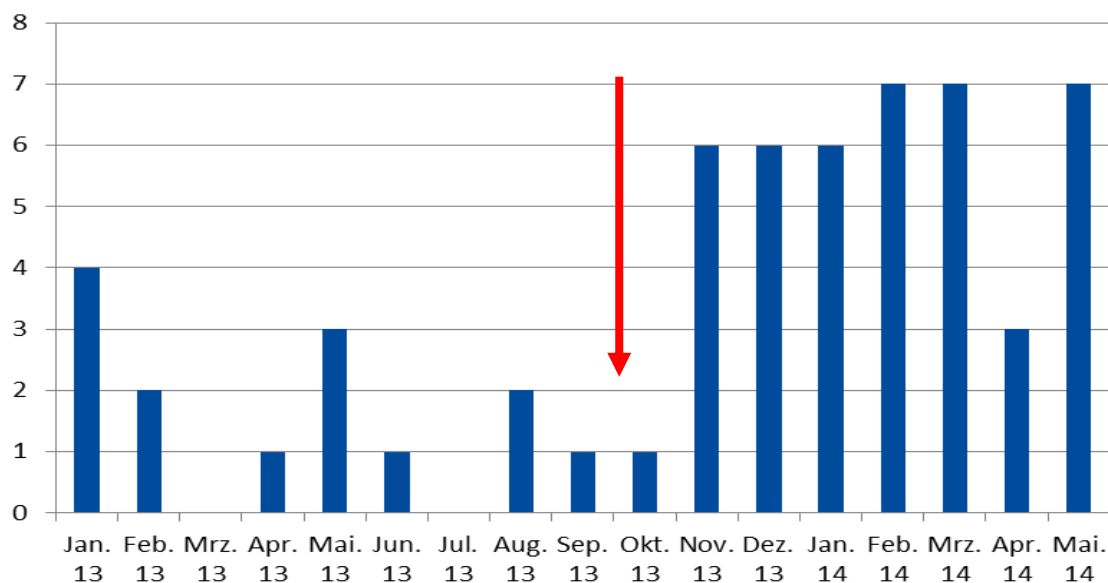


Abb. 9: Einsatz von Steroiden in Deutschland. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der GKJR-Empfehlung zum Einsatz der Steroide zur Initial-Therapie bei Hochrisiko-Patienten. (Aus Jakob et al. ESPED Jahresbericht 2014)

5.1.2. Risiko-Scores beim Kawasaki-Syndrom

Inwieweit diese Scores, z.B. der in der Raise-Studie angewendete Kobayashi-Score, auch bei kaukasischen Kindern zuverlässig entsprechende Hochrisiko-Kinder detektiert, wird bezweifelt (Davies, et al. 2015). Anhand der Daten unserer Erhebung wurden daraufhin die

bekanntesten japanischen „Risiko-Scores“ (Kobayashi, Sano und Egami) analysiert. Wir bestimmten die prädiktive Wertigkeit dieser Scores nicht nur hinsichtlich IVIG-Therapierefraktärität sondern auch bezüglich der Vorhersage für Koronararterienaneurysmen (4 Wochen bzw. ein Jahr nach der Akut Erkrankung)(Jakob, et al. 2018).

In Kürze lässt sich die Prädiktion aller Scores wie folgt zusammenfassen: Alle Scores hatten durchweg eine hinreichend gute Spezifität, sowohl bei der Prädiktion von Therapierefraktärität als auch von Koronararterienaneurysmen. Die prädiktive Sensitivität war jedoch unzureichend und schwankte zwischen 0,28 und 0,53, Details siehe Tabelle 3 und 4. Das bedeutet dass zumindest in unserer deutschen Studienkohorte die „Risiko-Kinder“ durch diese Scores nicht erkannt werden und scheinen somit zur Risikostratifizierung für eine mögliche Therapieintensivierung ungeeignet.

Klassifizierung high-risk entsprechend Score	Therapie-refraktäre high-risk Patienten, n (%)	RR high-risk vs. low-risk, [KI]	Sens.	Spez.	PPV	NPV	LR+ [KI]
Kobayashi >4, n=64	20 (31 %)	2.74 [1.65,4.56]	0.43	0.83	0.31	0.89	2.53 [1.60,3.77]
Kobayashi >3, n= 99	25 (25 %)	2.32 [1.38,3.90]	0.53	0.71	0.25	0.89	1.83 [1.31,2.54]
Sano, n=28	13 (46 %)	3.73 [2.25,6.19]	0.28	0.94	0.46	0.88	4.67 [2.39,9.19]
Egami, n=85	23 (27 %)	2.44 [1.46,4.07]	0.49	0.76	0.27	0.89	2.04 [1.39,2.88]

Tabelle 3: Prädiktive Wertigkeit der jeweiligen Scores bezüglich Therapierefraktärität. (aus Jakob, et al. 2018)

high-risk-Klassifizierung entsprechend Score	Aneurysma bei high-risk Patienten n (%)	RR high-risk vs. low-risk [KI]	Sens.	Spez.	PPV	NPV	LR+ [KI]
Kobayashi >4, n=37	3 (8 %)	1.62 [0.44,5.79]	0.30	0.80	0.08	0.95	1.50 [0.55,3.98]
Kobayashi >3, n=60	5 (8 %)	1.95 [0.59,6.47]	0.50	0.67	0.08	0.96	1.52 [0.79,2.93]
Sano, n=18	2 (11 %)	2.21 [0.51,9.61]	0.20	0.90	0.11	0.95	2.00 [0.56,7.85]
Egami, n=50	4 (8 %)	1.69 [0.50,5.75]	0.40	0.72	0.08	0.95	1.43 [0.65,3.23]

Tabelle 4: Prädiktive Wertigkeit bezüglich der Vorhersage eines Koronararterienaneurysmas, 1 Jahr nach Akuterkrankung. (aus Jakob, et al. 2018)

Mit dem Ziel einer besseren Risikoprädiktion in unserer Kawasaki-Kohorte wurde anhand der erhobenen Variablen versucht, einen eigenen Score zu entwickeln. Wir wählten dazu als Klassifikationsverfahren das sog. „Random Forest Verfahren“. Random Forest wird u.a. für die Programmierung digitaler Lernprozesse angewendet. Mit diesem Verfahren wird untersucht, welche Variable am besten zwischen zwei Gruppen trennt bzw. unterscheidet. Weitere Variablen werden anschließend im Sinne eines Baumdiagrammes schrittweise eingesetzt, um die Trennschärfe weiter zu verbessern.

In Vorbereitung auf das Random Forest Verfahren wurden anhand univariater Analysen folgende Variablen, die sich signifikant zwischen therapierefraktären und nicht-therapierefraktären Kawasaki-Syndrom Kindern unterschieden, identifiziert. (Siehe Tabelle 5).

Laborparameter	therapierefraktär (n=47) M	nicht-therapierefraktär (n=254) M	p-Wert (t-test bzw. Chi ² - ...
Albumin (g/dL)	2.65	3.04	.008*
GOT (U/L)	162.81	94.86	.049*
GPT (U/L)	150.10	93.54	.024*
CRP (mg/L)	160.88	104.28	< .0001*
Natrium (mmol/L)	132.72	134.18	.048*
BSG (mm/h)	112.22	90.68	.003*
Thrombozyten (/ μ l)	734.57	547.58	< .0001*
Hb (g/dL)	8.81	10.33	< .0001*
Leukozyten (/ μ l)	23.13	16.77	.002*
Gallenblasenhydrops (n)	11	21	.006*

Tab.: 5 Risikofaktoren für ein Nichtansprechen von KS Patienten auf IVIG.
(aus Jakob, et al. 2018)

Diese Variablen wurden daraufhin in das Random Forest Klassifikationsmodell eingespeist. Mit diesem Verfahren konnten wir hinsichtlich der Prädiktion, wie auch schon die japanischen Scores, eine sehr gute Spezifität von 98% erreichen. Die Kinder mit hohem Risiko konnten jedoch weiterhin nicht ausreichend identifiziert werden (Sensitivität 28%). Der positive/negative prädiktive Wert lag bei 70/88%. Zusammenfassend lässt sich sagen: weder die japanischen Scores, noch die Ergebnisse anhand unseres Random Forest Verfahrens scheinen für eine Risikostratifizierung bei Kindern mit Kawasaki-Syndrom, zumindest hierzulande, geeignet zu sein. Dies wurde entsprechend bei der Erstellung der neuen deutschen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie und deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie berücksichtigt.

5.2. Therapieresistente Verläufe

Bei einer Fieberpersistenz > 36 Stunden nach der IVIG Gabe spricht man von Therapieresistenz. Es gibt bisher keine validen Daten für eine Therapieform, die für diese Situation einen Benefit bezüglich der Koronararterienpathologie belegen. Doch gerade diese Patienten leiden unter einem schwereren klinischen Verlauf und Ausprägungsgrad der Koronararterienaneurysmen. Eine rasche Kontrolle der Inflammation und darüber hoffentlich positive Beeinflussung der Koronarpathologie sind die klinisch bedeutsamen Therapieziele. Laut deutscher wie auch internationaler Leitlinien (Marchesi, et al. 2018; McCrindle, et al. 2017) soll in dieser Situation eine 2. Gabe IVIG (2g/kgKG/d), die hohe Dosis ASS (30-50mg/kgKG/d) beibehalten und Prednisolon in gleicher Dosis (2mg/kgKG/d) weiter gegeben bzw. begonnen werden.

5.2.1. TNF α -Blocker

Bei therapierefraktären Verläufen werden zunehmend Biologika als zusätzliche Therapieoption beim Kawasaki-Syndrom untersucht. Begründet liegt dies in den molekularbiologischen Wirkmechanismen. Über eine Blockade des TNF α - und IL-1 Signalweges könnte die Krankheitsausprägung beim Kawasaki-Syndrom günstig beeinflusst werden. In einem Cochrane Review wurden TNF α Blocker (Infliximab und Etanercept) bezüglich ihrer Wirksamkeit als Addition zur primären IVIG-Therapie untersucht (Yamaji, et al. 2019). 5 Studien mit insg. 495 Kinder weisen auf eine geringfügig niedrigere Rate an IVIG-Therapierefraktärität hin (TNF- α Blocker Gruppe 30/237, Kontrollgruppe 58/257; Risk Ratio (RR) 0.57, 95% KI 0.38- 0.86;=> low-certainty evidence). Anhand von 3 analysierten Studien konnte jedoch kein Unterschied bezüglich der Rate an Koronararterienaneurysmen detektiert werden. In einer kleinen randomisierten Studie aus Japan wurde die Wirkung von Infliximab bei therapierefraktären Kindern (n=16) vs. IVIG (n=15) untersucht (Mori, et al. 2018). Nach 48 h waren signifikant mehr Kinder fieberfrei und das Fieber

sank schneller, eine statistische Aussage bezüglich des Auftretens von Koronararterienaneurysmen konnte anhand dieser Fallzahl jedoch nicht gemacht werden. Ob Infliximab anstelle einer zweiten IVIG-Therapie gegeben werden sollte, lässt sich allein anhand dieser Studie nicht ableiten. Aktuell wird eine große randomisierte Studie mit ähnlichem Studiendesign und Fragestellung durchgeführt (Roberts, et al. 2019). Fast alle großen Kinderkliniken der USA nehmen an der Studie teil, 250 Kinder sollen eingeschlossen werden, erste Ergebnisse werden im September 2020 erwartet. Anhand dieser Ergebnisse könnte sich der Empfehlungsgrad für den Einsatz von Infliximab auch hierzulande ändern.

5.2.2. IL-1 Rezeptorantagonist

Der IL-1 Rezeptorantagonist Anakinra ist erst kürzer zur klinischen Anwendung verfügbar als der TNF α Blocker. In mehreren Fallberichten wurde Anakinra bereits erfolgreich eingesetzt. In der größten retrospektiven Fallserie aus mehreren Zentren unterschiedlicher Länder mit insg. 11 Kindern zeigte sich unter Anakinra ein rasches Entfiebern und rascherer Rückgang der Inflammationswerte (Kone-Paut, et al. 2018). Zur genaueren Nutzenbewertung von Anakinra beim Kawasaki Syndrom existieren aktuell 2 große multizentrische Studien in den USA und Europa. Vorläufige und noch nicht publizierte Ergebnisse aus der in Europa durchgeführten Studie bezeugen Anakinra neben einer guten Verträglichkeit eine signifikante Wirkung hinsichtlich der Inflammationsreduktion.

Eine Überlegenheit eines der beiden Biologika kann aktuell nicht ausgemacht werden. In der aktuellen Fassung der deutschen Leitlinie zum Kawasaki-Syndrom werden deswegen beide Biologika als ebenbürtige Therapieoption bei nicht Ansprechen sowohl auf IVIG als auch Steroide empfohlen.

5.2.3. Kombination von Biologika

In unserer Klinik wurden in den letzten Jahren bei 7 Kindern mit schwerem therapierefraktärem Verlauf Biologika eingesetzt. Infliximab und Anakinra als Monotherapie kam jeweils 1-mal zum Einsatz. Bei 5 Kindern, die im Verlauf nicht nur anhaltend mit persistierend hohen Entzündungswerten fieberten sondern auch riesige KAA entwickelten, wurde die Therapie rasch auf eine Kombination von 2 Biologika ausgeweitet. Nur unter dieser Kombination, welche insb. für das Kawasaki Syndrom neuartig ist, konnte die Inflammation gestoppt werden und darüber möglicherweise eine weitere Ausdehnung der Koronaraneurysma verhindert werden. Der klinische Verlauf eines Patienten in Bezug zur Therapie ist Abbildung 6 zu entnehmen. Um den Effekt dieser Therapieform im Rahmen einer Fallserie besser dokumentieren zu können, werden noch weitere Verläufe von derartigen Kindern gesammelt.

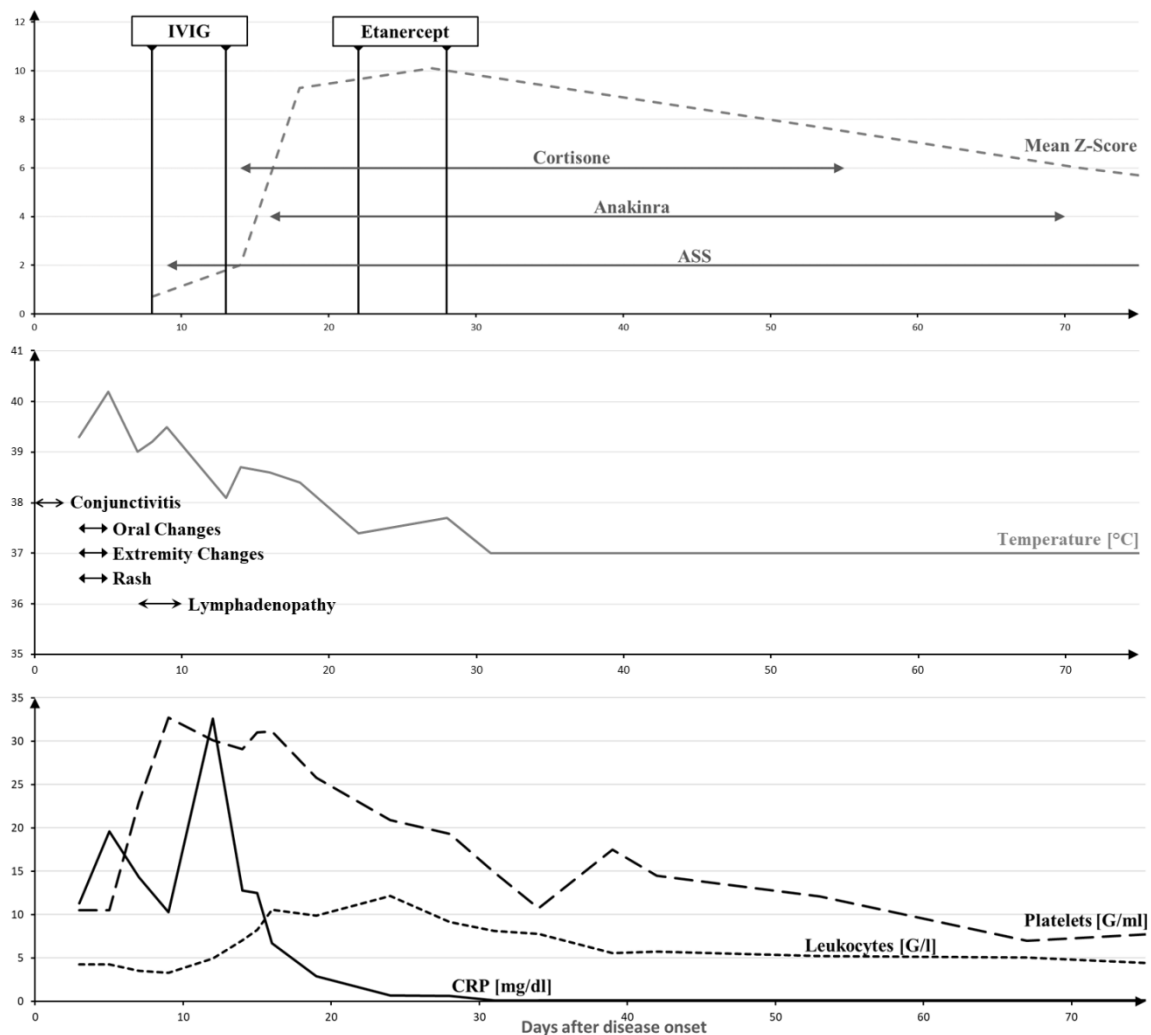


Abb.: 6 Klinischer Verlauf und Therapie bei einem schweren therapierefraktärem Kind mit Kawasaki Syndrom (aus Walser, et al. 2020).

In der neuen Leitlinie wird auf die Therapiemöglichkeit mit Biologika hingewiesen. Bei schweren Verläufen, z.B. Kawasaki-Schock-Syndrom, Makrophagenaktivierungssyndrom oder frühzeitigem Auftreten von Koronararterienaneurysmen sollte diese bereits mit der 2. IVIG Gabe erwogen werden, spätestens bei erneuter Therapieresistenz. Dosisempfehlung für Infliximab: intravenös 5 mg/kgKG über 2 Stunden 1 x/Woche. Anakinra: 2 bis 6 mg/kgKG/d subkutan.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Anhand einer deutschlandweiten Surveillance Studie über die „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen“ (ESPED), konnte die größte europäische Patientenkohorte mit Kawasaki-Syndrom aufgebaut werden (> 900 Fälle). Erstmals wurden hiermit valide Inzidenzberechnungen für das Kawasaki-Syndrom im europäischen Raum vorgenommen. Der akute Krankheitsverlauf aller Patienten wurde detailliert charakterisiert. Anhand von Follow-up Untersuchungen mittels strukturierter Datenakquise, wurden einerseits risikoprädisponierende Faktoren andererseits das kardiovaskuläre Langzeit-Outcome untersucht. Zusätzlich wurden unterschiedliche Berechnungsmodelle für den koronararteriellen Z-Score evaluiert. Serum-, und Citrat-Blut wurde auf molekulare Biomarker hinsichtlich ihrer diagnostischen als auch prognostischen Wertigkeit untersucht. Kinder mit schweren Verlaufsformen konnten mit einer neuartigen Kombination aus Biologika erfolgreich behandelt werden.

Teile des vorliegenden Habilitationsprojektes dienten sowohl der Erstellung eines CME zertifizierten Fortbildungsartikels für die Monatszeitschrift Kinderheilkunde (Organ der deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin, DGKJ) als auch Überarbeitung der deutschen Leitlinie zum Kawasaki Syndrom.

Die Forschungen zum Kawasaki-Syndrom sind im vollen Gange und werden nicht mit Erstellen dieser Habilitationsschrift enden. Ein Fokus der weiteren Untersuchungen sind die kardiovaskulären Langzeitwirkungen, nicht nur auf koronararterieller Ebene. Von der sublingualen Mikrozirkulation incl. der endothelialen Glykokalyx, der Intima-Media Dicke und „roughness“, der endothelialen Funktion bis zur aortalen Gefäßsteifigkeit wurden unterschiedliche vaskuläre Bereiche untersucht. Die Daten diesbezüglich sind aktuell noch in der Auswertungsphase. Ein Biodatenbank zum Kawasaki-Syndrom wird aufgebaut, eine deutsche Kawasaki-Syndrom

Gesellschaft soll gegründet werden. Über molekulargenetisches Profiling u.a. mittels neuster „Next Generation Sequencing“ (NGS) Methoden erhoffen wir gerade die schweren Verlaufsformen des Kawasaki-Syndroms besser zu verstehen.

Über die deutsche Arbeitsgruppe „Interventionelle Kinderkardiologie“ unter dem Dach der deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie wurde eine multizentrische Studie zu durchgeführten Herzkatheter-Untersuchungen bei Kindern nach Kawasaki-Syndrom initiiert.

Internationale Leitlinien werden aktuell insb. in Bezug auf unterschiedliche Therapieempfehlungen analysiert. Des Weiteren haben wir eine internationale Erhebung unter Pädiatern initiiert mit dem Ziel, die entsprechend leitliniengetreuen Vorgehensweisen zu validieren. Durch Sichtbarmachen diverser Diskrepanzen kann möglicherweise in Zukunft eine einheitliche internationale Empfehlung entstehen. Durch Teilnahme an einer internationalen multizentrischen randomisierten Studie zur Steroid-Therapie beim Kawasaki Syndrom, soll die entsprechende Evidenz für Therapieempfehlungen verbessert werden.

In den letzten Monaten wird im Rahmen der SARS-Covid-2 Pandemie vermehrt von Kindern mit akuter schwerer Inflammation berichtet. Ein Grossteil dieser Kinder präsentiert sich klinisch wie ein Kawasaki-Syndrom. Dieses Phänomen ist von hohem gesundheitspolitischen Interesse. Über die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie konnte ich massgeblich für eine Erhebungsstudie zu Patienten mit sog. PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom) beitragen (<https://dgpi.de/pims-survey-anleitung/>).

Das Verstehen dieser Erkrankung könnte zudem ein Puzzlestück in der Entschlüsselung der Ätiologie des Kawasaki-Syndroms sein.

7. Abkürzungsverzeichnis

BSG:	Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit
CI:	Konfidenz Intervall
CRP:	C-reaktives Protein
ESPED:	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
GKJR:	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugend-Rheumatologie
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb:	Hämoglobin
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases
IL-1:	Interleukin 1
LR +:	Positives Likelihood Ratio
IVIG:	intravenöse Immunglobuline
KAA:	Koronararterienaneurysma
KS:	Kawasaki Syndrom
LAD:	Left anterior descending coronary artery
LCX:	Left circumflex coronary artery
LMCA:	Left main coronary artery
NPV:	Negativer prädiktiver Wert
OPN:	Osteopontin
OR:	Odds Ratio
PPV:	Positiver prädiktiver Wert
RCA:	Right coronary artery
RIVA:	Ramus interventricularis anterior
SMR:	Standart Morbiditäts Ratio
TNF- α :	Tumornekrosefaktor
vWF:	Von-Willebrand-Faktor
vWF:AG:	Von-Willebrand-Faktor:Antigen
vWF:CB:	Von-Willebrand-Faktor:Kollagenbindungsaktivität

8. Referenzliste

- 1995 Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol* 142(10):1047-58.
- Akerblom, S., et al.
2014 Half a century of changing mercury levels in Swedish freshwater fish. *Ambio* 43 Suppl 1:91-103.
- Alibaz-Oner, F., et al.
2016 Vitamin D Levels in Takayasu's Arteritis and a Review of the Literature on Vasculitides. *J Clin Lab Anal* 30(5):529-33.
- Ambrose, J. A., and R. S. Barua
2004 The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43(10):1731-7.
- Arcavi, L., and N. L. Benowitz
2004 Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 164(20):2206-16.
- Belot, A., et al.
2020 SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 25(22).
- Bernardo, A., et al.
2005 Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *J Thromb Haemost* 3(3):562-70.
- Bernardo, A., et al.
2004 Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood* 104(1):100-6.
- Burke, H., et al.
2012 Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 129(4):735-44.
- Colley, J. R., W. W. Holland, and R. T. Corkhill
1974 Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 2(7888):1031-4.
- Dallaire, F., and N. Dahdah
2011 New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 24(1):60-74.
- Davies, S., et al.
2015 Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 100(4):366-8.
- Davis, J. W., et al.
1989 Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 149(2):386-9.
- de Zorzi, Andrea, et al.
1998 Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics* 133(2):254-258.
- Dolezalova, P., et al.
2004 Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 31(11):2295-9.
- Dufort, E. M., et al.
2020 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*.
- Eggleston, D. W., and M. Nylander
1987 Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue. *J Prosthet Dent* 58(6):704-7.
- Farber, H. J., et al.
2015 Protecting Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke. *Pediatrics* 136(5):e1439-67.
- Fatica, N. S., et al.
1989 Rug shampoo and Kawasaki disease. *Pediatrics* 84(2):231-4.
- Feldstein, L. R., et al.

- 2020 Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*.
- Folts, J. D., et al.
1990 Effects of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. *Adv Exp Med Biol* 273:339-58.
- Furusho, K., et al.
1984 High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2(8411):1055-8.
- Furusho, K., et al.
1983 High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2(8363):1359.
- Hintelmann, H.
2010 Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Met Ions Life Sci* 7:365-401.
- Hodge, S., et al.
2007 Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37(6):748-55.
- Hook, E. B., and R. R. Regal
1995 Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 17(2):243-64.
- Irazuzta, J. E., F. Elbl, and A. R. Rees
1990 Factor VIII related antigen (von Willebrand's factor) in Kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila)* 29(6):347-8.
- Jakob, A., et al.
2020 Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 179(3):377-384.
- Jakob, A., et al.
2018 Failure to Predict High-risk Kawasaki Disease Patients in a Population-based Study Cohort in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 37(9):850-855.
- Jakob, A., et al.
2016 Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 35(2):129-34.
- Janson, C.
2004 The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(5):510-6.
- Jeppesen, D. L., et al.
2008 Maternal smoking during pregnancy increases the risk of postnatal infections in preterm neonates. *Neonatology* 94(2):75-8.
- Juonala, M., et al.
2015 Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 100(4):1469-76.
- Kaomongkolgit, R., et al.
2010 Fibronectin supports TNF-alpha-induced osteopontin expression through beta1 integrin and ERK in HN-22 cells. *Arch Oral Biol* 55(2):101-7.
- Kawasaki, T.
1967 [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* 16(3):178-222.
- Khabbazi, A., et al.
2014 The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis* 17(4):430-4.
- Kobayashi, T., et al.
2016 A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr* 29(8):794-801.e29.
- Kobayashi, T., et al.
2012 Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 379(9826):1613-20.

- Kone-Paut, I., et al.
2018 The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev* 17(8):768-774.
- Lenting, P. J., et al.
2012 von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 10(12):2428-37.
- Lim, S. S., et al.
2012 A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859):2224-60.
- Lund, S. A., et al.
2013 Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via alpha4 and alpha9 integrins and survival via the alpha4 integrin. *J Cell Biochem* 114(5):1194-202.
- Marchesi, A., et al.
2018 Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 44(1):102.
- McCrindle, B. W., et al.
2007 Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 116(2):174-9.
- McCrindle, B. W., et al.
2017 Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 135(17):e927-e999.
- Meyer, K., et al.
2019 Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. *BMC Pediatr* 19(1):66.
- Michiels, J. J., et al.
2006 The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 32(6):589-604.
- Mori, M., et al.
2018 Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep* 8(1):1994.
- Mutter, J.
2011 Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occup Med Toxicol* 6(1):2.
- Nakamura, Y., et al.
2012 Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 22(3):216-21.
- Nash, M. C., V. Shah, and M. J. Dillon
1995 Soluble cell adhesion molecules and von Willebrand factor in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 101(1):13-7.
- Newburger, J. W., et al.
1986 The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 315(6):341-7.
- Odemis, E., et al.
2007 Is rug shampoo forgotten but continuing risk factor for Kawasaki disease? *Med Hypotheses* 68(6):1416-7.
- Olivieri, Laura, et al.
2009 Coronary Artery Z Score Regression Equations and Calculators Derived From a Large Heterogeneous Population of Children Undergoing Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22(2):159-164.
- Onouchi, Y.
2012 Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J* 76(7):1581-6.
- Piao, W. H., et al.

- 2009 Nicotine and inflammatory neurological disorders. *Acta Pharmacol Sin* 30(6):715-22.
- Rival, J., J. M. Riddle, and P. D. Stein
1987 Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 45(1):75-85.
- Roberts, S. C., et al.
2019 The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemp Clin Trials* 79:98-103.
- Salo, E., et al.
2012 Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int* 54(6):770-2.
- Song, G. G., S. C. Bae, and Y. H. Lee
2012 Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 31(12):1733-9.
- Sopori, M.
2002 Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2(5):372-7.
- Walser, M., et al.
2020 Anakinra And Etanercept Combination Treatment in a Child With Severe, Nonresponsive Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*.
- Weisser, K., et al.
2004 [Thiomersal and immunisations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(12):1165-74.
- Yamaji, N., et al.
2019 TNF-alpha blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 8:Cd012448.
- Yeter, D., R. Deth, and H. C. Kuo
2013 Mercury promotes catecholamines which potentiate mercurial autoimmunity and vasodilation: implications for inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C susceptibility in kawasaki syndrome. *Korean Circ J* 43(9):581-91.

9. Publikationsliste

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Tengler A, Ulrich S, Fischer M, Pastor-Villaescusa B, Kanaan M, Dalla Pozza R, Haas NA, **Jakob A**, Rationale and feasibility of transcatheter pulmonary valve implantation in small conduits with the Edwards Sapien valves Int J Cardiol 2020 Oct 10;S0167-5273(20)33926-7
Impact-Factor: 3,3
2. **Jakob A**, Schachinger E, Klau S, Lehner A, Ulrich S, Stiller B, Zieger B, Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease angenommen 10/2019 bei EJPE
Impact-Factor: 2,2
3. Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, Schachinger E, Klau S, Horstmann J, Berner R, Fischer M, Lehner A, Haas N, Ulrich S, **Jakob A**. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. BMC Pediatr. 2019 Feb 26;19(1):66.
Impact-Factor: 2,1
4. Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez-Rodriguez S, Ulrich S, Haas NA, **Jakob A**. The Creation of an Interatrial Right-To-Left Shunt in Patients with Severe, Irreversible Pulmonary Hypertension: Rationale, Devices, Outcomes. Curr Cardiol Rep. 2019 Mar 18;21(5):31. doi: 10.1007/s11886-019-1118-8.
Impact-Factor: 2,5
5. **Jakob A**, Kries von R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, Schachinger E, Meyer K, Obermeier V. Failure to Predict High-risk Kawasaki Disease Patients in a Population-based Study Cohort in Germany, Pediatr Infect Dis J. 2018
Impact-Factor: 2,3
6. **Jakob A**, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, von Kries R, Neumann E, Roubinis N, Robert M, Grohmann J, Höhn R, Hufnagel M, Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. Pediatr Infect Dis J. 2016 Feb;35(2):129-34.
Impact-Factor: 2,5
7. **Jakob A**, Bender C, Henschen M, Saueressig U, Uhl M, Krüger M, Franck P, Hentschel R. Selective unilateral lung ventilation in preterm infants with acquired bullous emphysema: a series of nine cases. Pediatr Pulmonol. 2013 Jan;48(1):14-9.
Impact-Factor: 2,3
8. **Jakob A**, Unger S, Arnold R, Grohmann J, Kraus C, Schlensak C, Stiller B. A family with a new elastin gene mutation: broad clinical spectrum, including sudden cardiac death. Cardiol Young. 2011 Feb;21(1):62-5.
Impact-Factor: 0,8

9. **Jakob A**, Bornitz M, Kuhlisch E, Zahnert T. New aspects in the clinical diagnosis of otosclerosis using laser Doppler vibrometry. *Otol Neurotol*. 2009 Dec;30(8):1049-57.
Impact-Factor: 2,1

Originalarbeiten als Koautor

10. Lehner A, Dashkalova T, Ulrich S, Fernandez Rodriguez S, Mandilaras G, **Jakob A**, Dalla-Pozza R, Fischer M, Schneider H, Tarusinov G, Kampmann C, Hofbeck M, Dähnert I, Kanaan M, Haas NA. Intermediate outcomes of transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien 3 valve - German experience. *Expert Rev Med Devices*. 2019 Sep;16(9):829-834. doi: 10.1080/17434440.2019.1653180. Epub 2019 Aug 30.
Impact-Factor: 2,1
11. Haas NA, Vcasna R, Laser KT, Blanz U, Herrmann FE, **Jakob A**, Fischer M, Kanaan M, Lehner A. The standing of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgery in a non-preselected cohort with dysfunctional right ventricular outflow tract - Reasons for failure and contraindications. *J Cardiol*. 2019 Sep;74(3):217-222. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.021. Epub 2019 Jun 21.
Impact-Factor: 2,9
12. Haas NA, Fernandez-Rodriguez S, Dalla Pozza R, Fischer M, Ulrich S, Jakob A, Lehner A. Microcatheter-assisted stenting of the tortuous vertical ductus arteriosus via femoral access in a duct-dependent pulmonary circulation *Int J Cardiol*. 2019 Jun 15;285:103-107
Impact-Factor: 4,0
13. Lehner A, Haas NA, Dietl M, **Jakob A**, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, Rodriguez SF, Fischer M. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2019 Sep;74(3):197-205. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.04.007. Epub 2019 May 18.
Impact-Factor: 2,9
14. Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, **Jakob A**, Dietl M, Fischer M, Kanaan M, Lehner A., The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 1;268:55-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.138
Impact-Factor: 4,0
15. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B, Papakostas K, Böcker D, **Jakob A**, Khalil M, Mueller GC, Schmidt F, Kaestner M, Udink Ten Cate FEA, Wagner R, Ruf B, Kiski D, Wiegand G, Degener F, Bauer UMM, Friede T, Schubert S; MYKKE Consortium. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J*. 2017 May;187:133-144. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.027.
Impact- Factor: 4,1

16. Grohmann J, Stiller B, Neumann E, **Jakob A**, Fleck T, Pache G, Siepe M, Höhn R. Bronchial compression following pulmonary artery stenting in single ventricle lesions: how to prevent, and how to decompress. Clin Res Cardiol. 2016 Apr;105(4):323-31. doi: 10.1007/s00392-015-0924-2. Epub 2015 Sep 28.

Impact-Factor: 4,8

Kasuistiken/Case Reports

17. Kim-Hellmuth S, Hermann M, Eilenberger J, Ley-Zaporozhan J, Fischer M, Hauck F, Klein C, Haas N, Kappler M, Huebner J, **Jakob A**, von Both U. SARS-CoV-2 triggering severe ARDS and secondary HLH in a 3-year-old child with Down syndrome. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Nov 14

Impact-Factor 2,3

18. M, Hermann M, Hufnagel M, Haas NA, Fischer M, Dalla-Pozza R, **Jakob A**, Anakinra And Etanercept Combination Treatment in a Child With Severe, Nonresponsive Kawasaki Disease. Walser. Pediatr Infect Dis J. 2020 Jun 30.

Impact-Factor 2,7

19. Langhammer F, Tengler A, Haas N.A., **Jakob A**, Percutaneous pulmonary valve implantation in a dysfunctional Trifecta® bioprosthesis after high-pressure balloon fracturing. Catheter Cardiovasc Interv, (Accepted 7.2.2020)

Impact- Factor: 2,6

20. Harnacke K, Klemme M, Herber-Jonat S, **Jakob A**, Ulrich S, Hohnacker A, Flemmer A. Pertussis in Newborns and Infants - Can an Increase in Number of Cases and Deaths be Prevented? Klin Padiatr. 2019 Sep 30. doi: 10.1055/a-1007-8768.

Impact-Factor: 0,7

21. **Jakob A**, Creutzfeldt R, Staszewski O, Winterpacht A, Berner R, Hufnagel M. Primary erythromelalgia in a 12-year-old boy: positive response to sodium channel blockers despite negative SCN9A mutations. Klin Padiatr. 2012 Sep;224(5):309-12.

Impact-Factor: 1,9

Übersichtsartikel/Reviews

22. **Jakob A**, CME Zertifizierte Fortbildung Kawasaki Syndrom. Monatsschr Kinderheilkunde, 2016 Feb; p. 241-256.

Impact-Factor: 0,31

23. **Jakob A**, Berner R, Diagnose des inkompletten Kawasaki-Syndroms, pädiatr praxis, 2012 Dec; p 79-83

Impact-Factor: n/a

Buchkapitel/Book Chapters

24. Fetoneonatale Lunge; 2016, Thieme: Kapitel: Extraalveoläre Luftansammlung

25. DGPI Handbuch 6 Auflage: Kapitel: Kawasaki Syndrom

Sonstige Veröffentlichungen

26. Neudorf U, **Jakob A**, Lilienthal E, Hospach T. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler „Kawasaki Syndrom“ 2019 Nov.

27. **Jakob A**, Hufnagel M., Steroidtherapie und Kawasaki-Syndrom, Monatsschr Kinderheilkunde 2016 Dez: p. 184-185 (Letter to the Editor)[^]

Impact- Factor: 0,23

28. **Jakob A**, Hufnagel M., Erratum, Kawasaki-Syndrom das Leid mit den Kortikosteroiden, Monatsschr Kinderheilkunde 2016 July: p. 184-185 (Erratum/Letter to the Editor)

Impact-Factor: 0,23

29. **Jakob A**, Inflammatorische Koronarerkrankung (Kawasaki-Syndrom) UHZ aktuell 2016, Jan

Impact-Factor: n/a

30. **Jakob A**, Berner R, Hufnagel M, Kawasaki-Syndrom (komplett und inkomplett) bis zum 18. Geburtstag (1.1.2013 – 31.12.2013) ESPED-Jahresbericht 2014

Impact-Factor: n/a

31. **Jakob A**, Hentschel R. Air leaks and pulmonary emphysema in infants: selective bronchial intubation or balloon occlusion? Arch Dis Child. 2013 Aug;98(8):649 (Letter to the Editor)

Impact-Factor: 2,9

32. **Jakob A**, Berner R, Hufnagel M, Kawasaki-Syndrom (komplett und inkomplett) bis zum 18. Geburtstag (1.1.2013 – 31.12.2013) ESPED-Jahresbericht 2013
Impact-Factor: n/a
33. **Jakob A**, Kawasaki-Syndrom UHZ aktuell 2013, April
Impact-Factor:n/a
34. **Jakob A**, Hentschel M. Selective bronchus intubation an easy and save methods in preterms, *Pediatr Pulmonol.* 2013 Mar;48(3):314. (Letter to the Editor)
Impact-Factor: 2,3
35. **Jakob A**, Berner R, Kawasaki-Syndrom (KS) bei Kindern unter 5 Jahren (1.1.2011-31.12.2012), ESPED-Jahresbericht 2012
Impact-Factor: n/a
36. **Jakob A**, Berner R, Kawasaki-Syndrom (KS) bei Kindern unter 5 Jahren (1.1.2011-31.12.2011), ESPED-Jahresbericht 2011
Impact-Factor: n/a

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nicht vergessen allen Personen ganz herzlich zu danken, die mich auf dem Weg zur Habilitation unterstützt und begleitet haben. Sei siehen hier einmal in chronologischer Reihenfolge aufgeführt.

Meinen Eltern Edeltraud und Klaus möchte ich einen besonderen Dank aussprechen. Ich wäre jetzt nicht an dieser Stelle ohne ihre Erziehung, ihren Glauben und unermesslichen Einsatz mich auch in durchaus nicht einfachen Zeiten zu unterstützen. Meine kleine Schwester Miriam war und ist mir in dieser gesamten Zeit der perfekte Begleiter die immer ein offenes Ohr für meinen Gesprächsbedarf hat.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Laura. Sie ist nicht nur meine wichtigste Stütze wann immer nötig, sondern hat Ansatzpunkte und Ideen in zahllosen fachlichen Diskussionen gegeben. Die unzähligen Stunden die Sie und meine beiden Söhne Paulinus und Maximilian, auf ihren Partner und Vater verzichten mussten, hat sie in unbeschreiblich hervorragender Weise kompensiert. Dank gilt auch meinen Schwiegervater Achim, ohne dessen Unterstützung der Spagat aus Arbeit und Familie nicht umzusetzen gewesen wäre.

Meine Faszination für das Kawasaki Syndrom wurde von Frau Prof. Jane Newburger geweckt. Die Arbeit in ihrem Team, die fachlich extrem fundierten Diskussionen zu vielen, leider schwer betroffenen Kinder mit Kawasaki Syndrom waren der Grundstein für mein Interesse, diesen Kindern in Zukunft hoffentlich besser helfen zu können.

Herr Professor Dr. med. Reinhard Berner hat verstanden, diese bestehende Begeisterung in bare Münze umzuwandeln. Ohne ihn hätte es die bundesweite Forschung zu diesem Krankheitsbild nicht gegeben. Er hat mir nicht nur den Weg aufgezeigt, sondern war auch der perfekte Mentor bei der Durchführung deutschlandweiter Studien.

Herr Prof. Dr. med. Markus Hufnagel war ebenfalls von Anfang an ein außerordentlicher Begleiter. Er war und ist weiterhin ein hervorragender Ansprechpartner. Mein Wissen gerade im Bereich der Inflammation wurden maßgeblich von ihm geprägt. Er und seine Frau Natalie haben so manches Manuskript in der Wertigkeit deutlich angehoben.

Frau Prof. Dr. med. Brigitte Stiller, Direktorin der Abteilung für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler hat mich bei meinem Werdegang extrem unterstützt. Sie gab mir die nötigen Freiräume, mich neben der klinischen Arbeit auch wissenschaftlich entfalten zu können.

Prägend war auch Herr Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries. Seine unkonventionelle Art und Herangehensweise beim Auswerten und Erstellen so manches Manuskriptes, teilweise selbst zu späten Abendstunden bei ihm zu Hause, haben mich durchaus geformt. Sein Team, insb. Frau Dr. rer. nat. Viola Obermeier standen dabei uneingeschränkt helfend zur Verfügung.

Hervorheben möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med Nikolaus Haas, Direktor der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin an der LMU, gleichzeitig auch mein aktueller Chef. Nicht nur meine klinische Arbeit hat unter seiner Regie außerordentlich gewonnen, er ist auch Ideengeber und Motor für viele wissenschaftliche Projekte. Ohne seine Unterstützung wäre die Habilitation möglicherweise nicht möglich geworden.

Meinen Kollegen, insb. den oberärztlichen, Frau Dr. med. Bea Heineking, Herr. Dr. med. Mathias Herrmann und Herr Dr. med. Markus Fischer möchte ich für ihre beständige Kollegialität und das sehr gute Arbeitsklima danken. Selbst unter steigender Arbeitsbelastung wurde es ermöglicht auch nach vielen Jahren weiterhin gerne diesem wunderbaren Beruf nachzugehen und sich wissenschaftlich zu engagieren. Hervorheben möchte ich dabei den leitenden Oberarzt Herrn Prof. Dr. med Robert Dalla-Pozza, der mir durch Einführung in die vaskuläre Forschungswelt eine bedeutende Ausdehnung meiner Forschungsarbeit zum Kawasaki-Syndrom ermöglichte.

Allen meinen bisherigen Doktorandinnen und Doktoranden möchte ich außerordentlich danken und sie hier namentlich erwähnen; Matheus Kordecki, Eva Schachinger, Karoline Meier, Judit Horstmann, Miriam König, Sarah Bohlig, Julian Bäuerle, Matthias Walser, Laura Scherler und Julia Weisser. Ihr Engagement haben nicht nur zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen, sondern hat auch maßgeblichen Einfluss auf die Wahrnehmung des Kawasaki-Syndroms in Deutschland.

Den Kolleginnen und Kollegen in den Kinderkliniken in ganz Deutschland möchte ich für die fleißige Meldung sowie Bereitschaft in unzähligen Telefongesprächen zur Verfügung zu stehen, danken. Mit ihrer Hilfe und ihren Arbeitseinsatz konnte die größte Patientenkohorte zum Kawasaki Syndrom (> 900 Kinder) in Europa aufgestellt werden.

Ohne finanzielle Unterstützung wäre so manches Projekt nicht umsetzbar gewesen. Danken möchte ich an dieser Stelle dem Paul-Ehrlich-Institut, der Deutschen Herzstiftung, dem Friedrich-Baur-Institut, der Uniklinik Freiburg und der Firma Novartis.

Last but not least muss den Eltern von Kindern mit durchgemachten Kawasaki Syndrom, sowie den Kindern selbst ein großer Dank ausgesprochen werden. Sie standen nicht nur in zum Teil langen Telefoninterviews zur Verfügung, sondern haben teilweise den Weg aus der ganzen Republik auf sich genommen um an Studien teilzunehmen.

11. Zusammenstellung themenrelevanter Publikationen

Jakob A, Schachinger E, Klau S, Lehner A, Ulrich S, Stiller B, Zieger B, Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease Eur J Pediatr, 2020 Mar;179(3):377-384

Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, Schachinger E, Klau S, Horstmann J, Berner R, Fischer M, Lehner A, Haas N, Ulrich S, **Jakob A**. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. BMC Pediatr. 2019 Feb 26;19(1):66.

Jakob A, Kries von R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, Schachinger E, Meyer K, Obermeier V. Failure to Predict High-risk Kawasaki Disease Patients in a Population-based Study Cohort in Germany, Pediatr Infect Dis J. 2018 Sep;37(9):850-855

Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, von Kries R, Neumann E, Roubinis N, Robert M, Grohmann J, Höhn R, Hufnagel M, Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. Pediatr Infect Dis J. 2016 Feb;35(2):129-34.

Walser M, Hermann M, Hufnagel M, Haas NA, Fischer M, Dalla-Pozza R, **Jakob A**, Anakinra And Etanercept Combination Treatment in a Child With Severe, Nonresponsive Kawasaki Disease. Pediatr Infect Dis J. 2020 Jun 30.

Neudorf U, **Jakob A**, Lilienthal E, Hospach T, S2k-Leitlinie „Kawasaki-Syndrom“, Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie und Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie 2019 Nov

Jakob A, CME Zertifizierte Fortbildung Kawasaki Syndrom. Monatsschr Kinderheilkunde, 2016 Feb: p. 241-256

Jakob A, Hufnagel M., Steroidtherapie und Kawasaki-Syndrom, Monatsschr Kinderheilkunde 2016 Dez: p. 184-185 (Letter to the Editor)

Jakob A, Hufnagel M., Erratum Kawasaki-Syndrom das Leid mit den Kortikosteroiden, Monatsschr Kinderheilkunde 2016 July: p. 184-185 (Letter to the Editor)