

Akutes Guillain-Barré-Syndrom

Stefan Quasthoff, Bernd C. Kieseier

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung einer akuten, generalisierten Neuropathie durch Guillain, Barré und Strohl 1916 (1) hat sich sehr viel im Verständnis der Pathophysiologie und Therapie dieser zu damaligen Zeiten sehr gefährlichen Erkrankung getan. Inzwischen konnte durch frühe Erkennung und Therapie dieses seltenen Krankheitsbildes (1-2 Fälle pro 100.000 Einwohner) das Mortalitätsrisiko von 50 % auf unter 8 % gesenkt werden. Es handelt sich somit um eine sehr gut therapierbare Erkrankung, wenn sie rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Die Erkrankung kann mit jedem Lebensalter auftreten, jedoch nimmt die Inzidenzrate mit dem Lebensalter zu. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Verschiedene Faktoren beeinflussen den Verlauf der Erkrankung, die teilweise regionale (Europa, Asien, USA) Besonderheiten aufweist. In den letzten Jahren konnten Subtypen des klassischen Guillain-Barré-Syndroms (GBS) identifiziert werden, die sich im klinischen Bild und Verlauf unterscheiden (2,3,4). Das GBS wird derzeit in die folgenden Varianten unterteilt:

- Die häufigste Form in Europa ist die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) (60-90 % der Fälle).

- Daneben findet sich die akute primäre axonale motorisch-sensible Neuropathie (AMSAN) und die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) (5). Beide letztgenannten finden sich bei nur 5-10 % der Fälle.

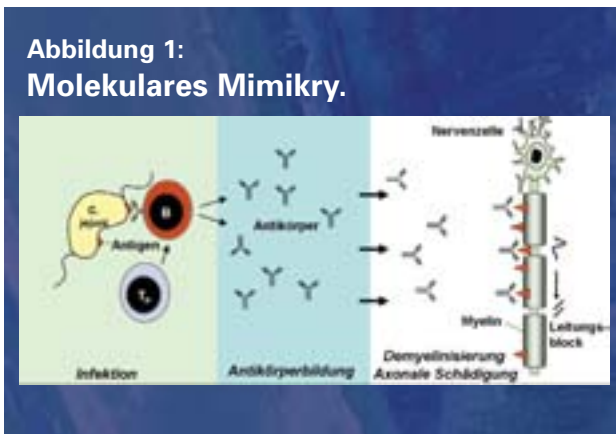
- Eine noch seltenere Variante stellt das Miller-Fisher-Syndrom dar, das ein GBS mit vorwiegender Hirnnervenbeteiligung darstellt (6). In manchen Fällen geht das akute Krankheitsbild des GBS in eine chronische Form über, die man dann als chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) bezeichnet (7). Auf diese Form wird im Folgenden jedoch nicht weiter eingegangen.

Pathophysiologie

Pathologisch-anatomisch ist das akute GBS durch multifokale perivaskuläre Infiltration mit T-Zellen und Makrophagen sowie Entmarkung charakterisiert. Diese ist vermutlich Folge einer fehlgeleiteten zellulären und humoralen Immunreaktion gegen Bestandteile des peripheren Nervensystems (8,9). Bei etwa 30 % aller Patienten lassen sich Autoantikörper gegen Glykolipide nachweisen, deren Gegenwart einen prognostisch eher ungünstigen Verlauf anzeigt. Möglicherweise kommt es in

Folge einer Infektion, beispielsweise mit *Campylobacter jejuni*, CMV oder *Mycoplasma pneumoniae* aufgrund gemeinschaftlich vom Erreger und peripheren Nerv exprimierter Antigene zu einer Kreuzreaktion gegen Nervenbestandteile, ein Mechanismus, der molekulares Mimikry genannt wird (10,11,12). Dabei kommt es zur Aktivierung von B-Lymphozyten, die Antikörper gegen diese Antigene bilden und dadurch zur Demyelinisierung, möglicherweise auch direkt zum Leitungsblock am Nerv beitragen (siehe Abbildung 1). T-Lymphozyten werden ebenfalls aktiviert und initiieren eine orchestrierte Immunantwort, an deren Ende die Schädigung der Myelinscheide steht.

Abbildung 1:
Molekulares Mimikry.



Klinisches Bild

Das akute Krankheitsbild des GBS beginnt oft mit unspezifischen Symptomen wie Rückenschmerzen, Kribbeln in den Füßen und Fingern und an den unteren Extremitäten einsetzenden Lähmungserscheinungen (2,13,14,15). Die Schwäche schreitet innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen von distal nach proximal fort. Teilweise sind Arme und Beine gleichzeitig befallen, oft beginnen die Symptome aber auch nur in den Beinen. In einem Drittel der Fälle kann die Schwäche jedoch auch proximal beginnen. In nur ganz seltenen Fällen können auch Hirnnervenlähmungen im

Vordergrund stehen. Diese Variante des akuten GBS wird auch als Miller-Fischer-Syndrom bezeichnet (6). In bis zu einem Drittel der Fälle können die Lähmungserscheinungen soweit fortschreiten, dass eine Mitbeteiligung der Atemmuskulatur beobachtet wird, die in wenigen Fällen bis zur Beatmungspflichtigkeit führt (16). Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems wird bei einer Vielzahl der Patienten beobachtet, wenn die klinischen Symptome der autonomen Neuropathie richtig gedeutet werden. Störungen des kardiovaskulären Systems stehen im Vordergrund mit einer fixierten Sinustachykardie, mit Herzrhythmusstörungen, orthostatischer Dysregulation, Blutdruckentgleisungen und vagalen Episoden (2). Diese Symptome sollten besonders berücksichtigt werden, denn sie können immer noch zur Mortalität dieser Erkrankung beitragen. Weniger gravierende Symptome einer gestörten autonomen Funktion sind Hyperhidrose und Anhidrose. Ödeme werden nicht selten beobachtet und sollten auch im Zusammenhang mit der erhöhten Thromboseneigung zum Tragen von Kompressionsstrümpfen führen. Eine Blasen- und Mastdarmstörung tritt in aller Regel nur als Urinretention und Obstipation bis hin zum Ileus auf. Eine Harn- und Stuhlinkontinenz tritt nur sehr selten auf. Nach 14 bis max. 30 Tagen sollte der Erkrankungshöhepunkt erreicht sein (siehe Abbildung 2), so dass zu diesem Zeitpunkt eine gute Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf gestellt werden kann. Kommt der Patient nach der Plateauphase nicht in die Remission oder schließt sich nach der partiellen Remission wieder ein Krankheitsschub an, so kann vermutet werden, dass das akute GBS in seine chronische Verlaufsform dem CIDP übergegangen ist. Diese Verlaufsform des GBS hat eine deutlich schlechtere Prognose (7,17). Die differentialdiagnostischen Überlegungen beziehen sowohl zentralnervöse Erkrankungen wie ischämische oder entzündliche Hirn-

**Tabelle 1:
Diagnostische Kriterien des akuten GBS (modifiziert nach Neundörfer).**

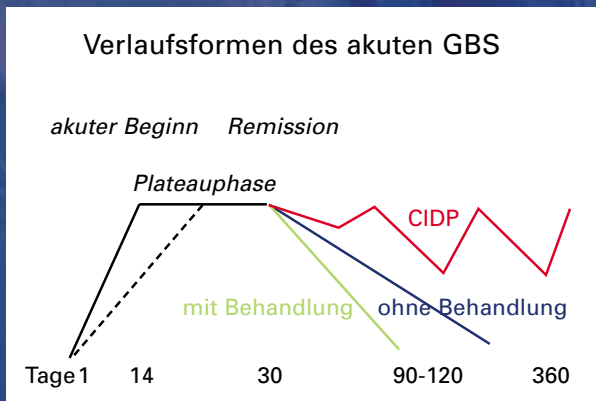
	sehr wahrscheinlich	wahrscheinlich	wenig wahrscheinlich
progrediente Muskelschwäche > einer Extremität KG 4+ bis 1	ja	ja	ja/nein
Ataxie	ja	ja	nein
Schluck- und/oder Gesichtslähmung und/ oder Augenmuskellähmungen	ja	nein	nein
akut beginnende Lähmungen erreichen ihr Maximum innerhalb von 4 Wochen	ja	nein	nein
Lähmungen sind symmetrisch	ja (nein)	ja (nein)	nein
fehlende und/oder stark herabgesetzte Muskeleigenreflexe	ja	ja/nein	nein, gesteigert
sensible Erscheinungen eher im Hintergrund (aber auch Ausnahmen)	ja	ja/nein	nur sensibel
Besserung nach 2- bis 4-wöchiger Plateauphase	ja	nein	nein
autonome Störungen (Schwitzen, fixierte Tachykardie, Arrhythmie, vasomotorische Dysregulation, Hypotonie)	ja	ja/nein	nein
vorausgegangener Infekt (Magen-Darm, Respirationstrakt)	ja	ja/nein	nein
erhöhtes Liquorprotein (oft verzögert erst nach ca. einer Woche nach Symptombeginn)	ja	nein	nein
in der Regel niedrige Zellzahl (dissociation albumino-cytologique)	ja	nein	nein
kleine Amplituden	ja/nein	ja/nein	ja/nein
DML verlängert	ja	ja/nein	nein
NLG reduziert (Blockbild)	ja	ja/nein	nein
hohe Reizstärken werden benötigt	ja	ja/nein	nein
Fehlen und Verzögerung von F-Wellen und Aufreten von A-Wellen (siehe Abbildung)	ja	ja/nein	nein

stammprozesse, Querschnittssyndrome und Vergiftungen mit ein, als auch andere Neuropathien mit raschem Verlauf, die mit sensorischen Ausfällen einhergehen. Hierbei sollte immer eine akute intermittierende Porphyrrie oder eine critical-illness Polyneuropathie ausgeschlossen werden.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose des akuten GBS richtet sich nach der vorherrschenden Klinik (siehe Tabelle 2) und den Befunden der Zusatzuntersuchungen (5). Hierbei hat die Liquordiagnostik einen besonderen Stellenwert. Klassischerweise wird beim GBS eine zytoalbuminäre

Abbildung 2:
Verlauf der akuten GBS-Erkrankung
(CIDP=chronisch inflammatorische und
demyelinisierende Polyneuropathie).



Dissoziation im Liquor gefunden. Das heißt, die Zellzahl sollte nicht erhöht sein ($< 50/\text{mm}^3$), aber es sollte eine deutlich erhöhte Proteinkonzentration gefunden werden (1). Diese typischen Liquorveränderungen sind jedoch nicht spezifisch und beweisend. Oft findet man sie auch erst 1-2 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome. Ergänzend sollten sehr früh und im weiteren Verlauf mehrfach die elektrophysiologischen Methoden der Elektroneurographie (NLG) und Elektromyographie eingesetzt werden. Diese erbringen wichtige Hinweise auf den Verteilungstyp der Erkrankung, den vornehmlichen Befall von sensorischen, motorischen Nerven oder einem Mischbild, um das akute GBS einen der Untertypen (siehe Tabelle 2) zuordnen zu können. Die NLG-Untersuchung kann deutlich erhöhte Reizstärken zur Erregung der Nervenfasern zeigen, die distal motorischen Latenzen (DML) können verlängert und/oder die NLG herabgesetzt sowie die Amplituden vermindert sein. Die Bestimmung der F-Wellenlatenzen und deren Auslösbarkeit ist eine wichtige Ergänzung in der elektrophysiologischen Untersuchung. In der Regel sind die F-Wellenantworten schon früh im Krankheits-

verlauf verzögert bzw. können nicht ausgelöst werden. Zusätzlich erlaubt diese Untersuchung die Darstellung von A-Wellen, die Ausdruck einer axonalen Störung der Nerven sind und schon sehr früh bei GBS-Patienten abgeleitet werden können (siehe Abbildung 3). Zeigt die EMG-Untersuchung im Verlauf starke Denervierungsaktivität, so kann ein langer Krankheitsverlauf vorausgesagt werden, denn der funktionelle Kontakt zwischen Nerven und Muskeln ist durch einen axonalen Untergang verloren gegangen.

Der Stellenwert der Antikörperbestimmung ist noch nicht sicher geklärt. Zwar spricht der Nachweis von Antikörpern (Ak) gegen das Gangliosid GQ1b für das Vorliegen der Miller-Fisher-Variante (6). Der Nachweis von Anti-GM1-Ak kann beim AMAN jedoch auch bei der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) gelingen und ist nicht beweisend oder spezifisch (2, 12). Anti-GD1b-Ak können beim AMSAN gefunden werden und Anti-Tubulin-Ak bei der chronischen Form des GBS, der CIDP (2,7). Der Nachweis von vorausgegangenen Infektionen mit *Campylobacter jejuni* (Penner Serumgruppe 19) oder *Mycoplasma pneumoniae* kann die Verdachtsdiagnose eines akuten GBS verstärken und soll mit einem schlechteren Verlauf der Erkrankung assoziiert sein (siehe Pathophysiologie).

Therapie und Prognose

Die Therapie des akuten GBS beruht auf zwei Säulen. Einer ursächlichen Therapie mit immunmodulierendem Charakter und einer rein symptomatischen Therapie. Dabei zeigte sich schon früh, dass die klassische Immunsuppression mit Kortison beim akuten GBS keinen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hatte (18). Diese Erfahrung konnte in späteren Untersuchungen bestätigt werden (20). Die Kombination von Immunglobulinen mit Kortison hatte jedoch einen signifikanten Nutzen bei der Behandlung der akuten Erkan-

kung, so dass man daraus schließen konnte, dass Immunglobuline als Immunmodulatoren zur Therapie eingesetzt werden können (19). Zur Immunmodulation stehen derzeit Immunglobulingabe und Plasmapherese zur Verfügung. Beide Therapieformen haben zum Ziel, zirkulierende Antikörper und andere Immunmediatoren, die gegen die Nervenfasern gerichtet sind, zu neutralisieren. Die Wirksamkeit der Plasmapherese konnte in großen Studien schon vor der Immunglobulinära belegt werden (21,22). In ihrer Wirksamkeit sind beide Therapieformen (Plasmapherese und Immunglobulingabe) gleichwertig und Plazebo überlegen, wie in mehreren Studien eindeutig belegt werden konnte (23,24,26). Die Kombination beider Therapien erbringt keinen synergistischen Effekt (24). Ein früher Therapiebeginn sollte auf jeden Fall angestrebt und bei schweren Verläufen die Immunglobulingabe von üblicherweise drei auf sechs Tage verlängert werden (25,26). Die Wirkungsweise der Im-

munglobuline beim akuten GBS besteht in der Neutralisierung von Antikörpern, die sich gegen die Nervenbestandteile gebildet haben (27). Welcher Therapieform man den Vorzug gibt, hängt auch von den Gegebenheiten und den finanziellen Möglichkeiten des behandelnden Krankenhauses ab. Besteht die Möglichkeit zur Plasmapherese (meist nur in größeren Zentren), so wird man dieser Therapieform den Vorzug geben, sind jedoch Immunglobuline verfügbar, so können diese auch in kleineren Häusern ohne die Gefahr eines schlechteren Ergebnisses eingesetzt werden (28). Alternative Therapieverfahren wie z. B. die Immunadsorption und die zusätzliche Gabe von Interferon- β -1a sind noch in Erprobung (29,30). Aus dem Spontanverlauf des GBS ist bekannt, dass viele Patienten auch ohne eine immunmodulatorische Therapie die Erkrankung, zwar mit Verzögerung, aber ebenfalls ohne wesentliche bleibende Behinderung überstehen würden. Die deutliche Senkung der Mortalitätsra-

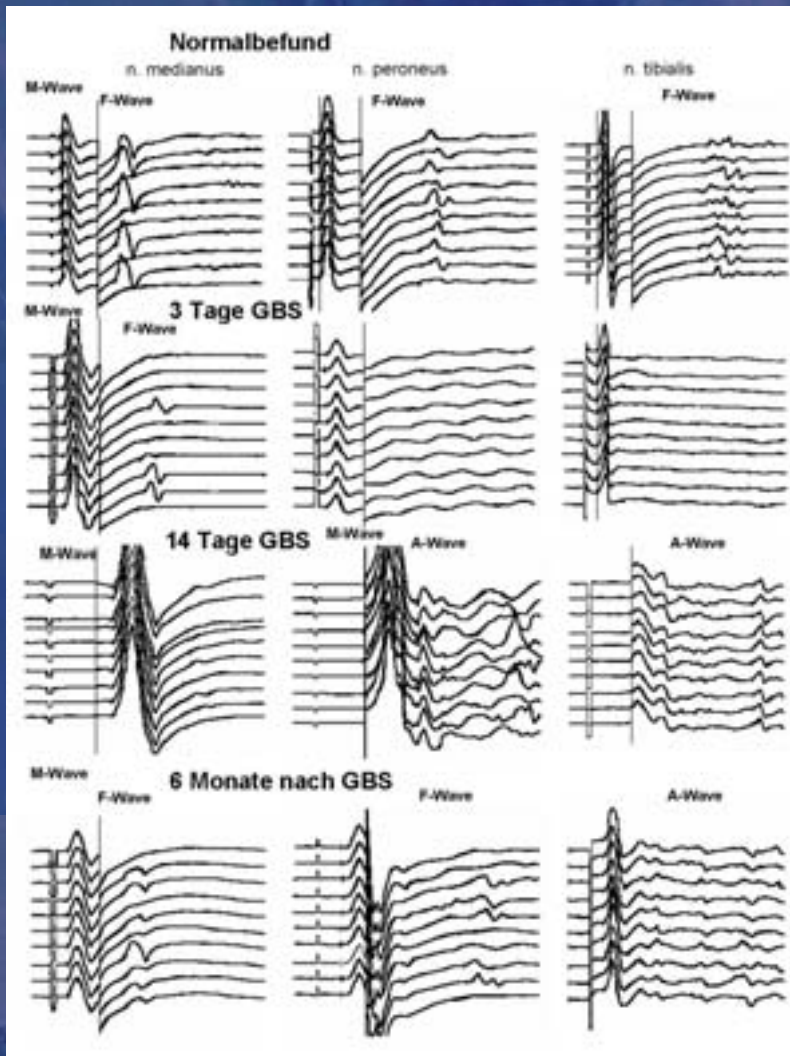
Tabelle 2:

Klinische und elektrophysiologische Charakteristika der akuten GBS-Varianten (nach Neundörfer).

Klinik	AIDP	AMAN	AMSAN	Miller-Fischer
motorische Defizite	+++	++++	++++	+
sensorische Symptome	+++	+	++++	+(+)
Muskeleigenreflexe	----	----	----	(+) -
Ataxie, Gesichtsnervenbefall	+	-	++	++++
Elektrophysiologie				
distale motorische Latenz	>>	±	±	±
F-Wellen	>>	±	±	±
A-Wellen	+(+)	++	++	±
motorische NLG/Amplitude	↓↓↓	↓ (sekundär)	↓ (sekundär)	±
sensorische NLG/Amplitude	↓↓	±	± (wenn messbar)	±
	↓	±	± (wenn messbar)	± ↓

+ gering; ++ mäßig; +++ ausgeprägt; ++++ stark ausgeprägt; ---- fehlend; - herabgesetzt; (+) normal
>> verlängert; ± unverändert; ↓ vermindert; ↓↓↓ stark vermindert

Abbildung 3:
Stellenwert der F-Welle bei der GBS-Diagnose.



Schon wenige Tage nach Krankheitsbeginn ist die F-Wellenantwort verzögert oder fällt ganz aus (3-14 Tage GBS). Zusätzlich treten frühe A-Wellen auf, die ein Hinweis auf eine axonale Störung sein können und bei GBS-Patienten vermehrt beobachtet werden. Nach längerer Rekonvaleszenz können sich die F-Wellenantworten wieder normalisieren.

te des akuten GBS ist im großen Maße auch auf die Verbesserung der supportiven Behandlungsmaßnahmen, nämlich der intensivmedizinischen Betreuung zurückzuführen (31). Der akute GBS Fall ist ein intensivmedizinischer Notfall, der einer Überwachung innerhalb der ersten 14-30 Tage unterliegen sollte. Neben einem geeigneten Monitoring, um gefährliche autonome Funktionsstörungen zu erkennen, sollte eine intensive Thromboseprophylaxe,

ggf. mit Vollheparinisierung, Sondenernährung bei Schluckstörungen, Beatmungsmöglichkeiten und Herzschrittmacher bei Atemlähmung und Rhythmusstörungen bereitgestellt sein. Eine intensive physiotherapeutische Behandlung für die frühzeitige Wiedererlangung der motorischen und koordinatorischen Fähigkeiten ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung nach der Akutphase.

Literatur

1. Guillain G, Barré JA, Strohl A (1916) Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 40:1462-70
2. Neundörfer B (2001) Krankheitsbilder und Differentialdiagnose des Guillain-Barré-Syndroms, der chronisch-inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie und der multifokalen motorischen Neuropathie. *Nervenheilkunde* 9:478-485
3. Ho T, Griffin J (1999) Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 12:389-394
4. Hahn AF (1998) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 352:635-641
5. Van der Meché FGA et al. (2001) Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 45:133-139
6. Mori M et al. (2001) Clinical features and prognosis of Miller-Fisher syndrome. *Neurology* 56:1104-6
7. Said G (2002) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 249:245-253
8. Hartung HP, Kieseier BC, Kiefer R (2001) Progress in Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin* 14:597-604
9. Kieseier BC et al. (2002) Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain* 125:823-834
10. Ang CW et al. (2001) Guillain-Barré syndrome- and Miller Fisher syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides induce Anti-GM1 and anti-GQ1b antibodies in rabbits. *Infection and Immunity* 69:2462-2469
11. Yuki N (2001) Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet* 1:29-37
12. Yuki N et al. (2001) Animal Model of Axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 49:712-720
13. Wilmshurst JM et al. (2001) Clinical observations: Lower limb and back pain in Guillain-Barré syndrome and associated contrast enhancement in MRI of the cauda equina. *Acta Pædiatr* 90:691-703
14. Van Koningsveld R et al. (2002) Infections and course of disease in mild forms of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 58:610-614
15. Green DM, Ropper AH (2001) Mild Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 58:1098-1101
16. Lawn ND et al. (2001) Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 58:893-898
17. Mori K et al. (2002) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 58:979-982
18. Guillain-Barré syndrome steroid trial group (1993) Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 341:586-590
19. The Dutch Guillain-Barré Study Group (1994) Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol* 35:749-52
20. Hughes RAC, van der Meché FGA (2002) Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane Library*, Issue 2
21. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. (1985) Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096-1104
22. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. (1997) Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 41:298-306
23. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D (2002) Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane Library*, Issue 2
24. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. (1997) Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in

- Guillain-Barré syndrome. Lancet 349:225-230
- 25.** Raphaël JC et al. (2001) Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:235-238
- 26.** Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA (2002) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. The Cochrane Library, Issue 2
- 27.** Dalakas MC (2002) Blockade of blocking antibodies in Guillain-Barré syndromes: "unblocking the mystery of action of intravenous immunoglobulin". Ann Neurol 51:667-669
- 28.** Van Koningsveld R, van Doorn PA, Schmitz PIM, van der Meché FGA (2001) Changes in referral pattern and its effect on outcome in patients with Guillain-Barré syndrome. Neurology 56:564-566
- 29.** Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A (2001) A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 46:107-109
- 30.** Schaller B, Radziwill AJ, Steck AJ (2001) Successful treatment of Guillain-Barré syndrome with combined administration of Interferon- β -1a and intravenous immunoglobulin. Eur Neurol 46:167-168
- 31.** Chalela JA (2001) Pearls and pitfalls in the intensive care management of Guillain-Barré syndrome. Seminars in Neurology 4:399-405

Impressum:



DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Telefon: 07665/9 44 70

Anschrift der Verfasser:

Ao. Univ. Prof. Dr. Stefan Quasthoff
Neurologische Klinik
Karl-Franzens-Universität Graz
Dr. Bernd C. Kieseier
Neurologische Klinik
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kontaktadresse:

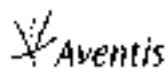
Ao. Univ. Prof. Dr. Stefan Quasthoff
Neurologische Klinik
Karl-Franzens-Universität Graz
Auenbruggerplatz 22
A-8036 Graz
Österreich
Tel.: +43 316 38581139
Fax: +43 316 3853895
E-Mail: Stefan.Quasthoff@kfunigraz.ac.at

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover



Aventis Pharma Deutschland GmbH
Geschäftseinheit:
Praxis Innovation
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Telefon 069/305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Akutes Guillian-Barré-Syndrom

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
8. Jahrgang