

Guillain-Barré-Syndrom

Ein seltenes, aber wichtiges Krankheitsbild

Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine periphere Neuropathie, die eine akute neuromuskuläre Insuffizienz verursacht. Fehldiagnosen kommen nicht so selten vor und können wegen Atemversagens zum Tod führen, was die Mortalität von 10 Prozent in prospektiven Studien erklärt. Gute Evidenz belegt, dass eine frühe Therapie effektiv ist.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Wie tritt ein Guillain-Barré-Syndrom in Erscheinung?

Das klinische Spektrum der Erkrankung ist breit, schreibt John B. Winer in seiner Übersicht im «British Medical Journal». Im Allgemeinen unterscheidet man drei Typen. In Europa und Nordamerika haben etwa 95 Prozent der Betroffenen eine akute entzündliche, demyelinisierende Polyneuropathie und die anderen 5 Prozent eine akute axonale, motorische Störung sowie eine akute sensorische und motorische axonale Neuropathie (im deutschen Sprachraum spricht man eher von einer Polyradikulitis als von einer Polyneuropathie). Axonale Neuropathien sind anderswo, zum Beispiel in Asien und Südamerika mit etwa 30 Prozent, viel häufiger. Beim eng verwandten Miller-Fisher-Syndrom handelt es sich um eine entzündliche Neuropathie der Hirnnerven mit Beteiligung der Augenmuskeln sowie Areflexie und Ataxie, aber ohne periphere Muskelschwäche.

In den neuesten und sorgfältigsten europäischen Studien wird die Häufigkeit des Guillain-Barré-Syndroms mit 1,2 bis 1,6 pro 100 000 Einwohner beziffert. Die Häufigkeit scheint mit dem Alter zuzunehmen (in anderen Studien war auch eine Spitze bei jungen Erwachsenen zu erkennen), und die Krankheit betrifft Männer etwas öfter. Genetische Veranlagung scheint vorzuzukommen, ist aber sehr selten. Eine erneute Erkrankung am Guillain-Barré-Syndrom ist selten, es gibt aber Patienten mit protrahierterem Verlauf (über 4 Wochen bis zum Maximum der Schwäche), bei dem man von subakuter oder chronischer entzündlicher, demyelinisierender Polyneuropathie spricht, die sich offenbar anders verhält und auf Steroide anspricht.

Welches sind die klinischen Zeichen?

Alle Typen des Guillain-Barré-Syndroms äussern sich in einer akuten Neuropathie mit progressivem Beginn einer Extremitätenschwäche, die innerhalb von vier Wochen ihre schlimmste Ausbildung erfährt. Im Gegensatz zu alkoholischen oder anderen toxischen Neuropathien, die zunächst zu distalen Ausfällen führen, ist die Schwäche von Anfang an global und betrifft proximale wie distale Muskeln. Sensorische Ausfälle sind bei diesem Krankheitsbild variabel. Gewöhnlich kommt es früh im Verlauf zum Verlust der Reflexe, obwohl eine akute motorische axonale Neuropathie sogar mit erhaltenen oder lebhaften Reflexen einhergehen kann. Häufig sind begleitende autonome Zeichen wie Tachykardie, Hypertonie oder Fehlen des Sinusrhythmus.

Das respiratorische System ist in etwa einem Drittel der Fälle mit betroffen. Dies muss aber nicht mit einer eindeutigen Dyspnoe einhergehen, was die Einschätzung erschwert. In solchen Fällen ist eine sequenzielle Bestimmung der Vitalkapazität lebenswichtig. Ein fortschreitendes Abfallen der Vitalkapazität gilt als sichereres Gefahrenzeichen für den drohenden Atemstillstand als die Blutgase oder die Sauerstoffsättigung, die oft bis zum Atemstillstand normal bleiben.

Die Hirnnerven sind oft ebenfalls betroffen, am ehesten mit Fazialisschwäche und Bulbärparalyse, danach folgen Augenmuskelerkrankungen.

Merksätze

- Das Guillain-Barré-Syndrom ist zwar selten, aber wichtig, da es zu lebensbedrohendem Atemversagen führen kann.
- Für die Pathogenese sind strukturelle Ähnlichkeiten zwischen gewissen auslösenden Infekterregern und peripherem Nervengewebe von Bedeutung.
- Die Behandlung besteht in der raschen Gabe von intravenösem Immunglobulin oder Plasmapherese, was die Erholungszeit verkürzt.
- Etwa 10 Prozent der Patienten versterben an respiratorischem Versagen, Lungenembolien oder Infektionen, von den übrigen haben rund 20 Prozent motorische oder sensorische Residuen.

Zu den wichtigen Differenzialdiagnosen gehören Hypokaliämie, Polymyositis, Bleivergiftung, Porphyrrie sowie die transverse Myelitis oder Optikusneuromyelitis. Bei Diagnosestellung können etwa 20 Prozent der Betroffenen noch gehen, wovon einige dann aber doch bettlägerig werden. Gelegentlich kommt auch bloss eine leichte Form mit distaler Muskelschwäche vor.

Wie wird die klinische Diagnose bestätigt?

Messungen der Nervenleitfähigkeit sind am nützlichsten und fallen bei 85 Prozent der Guillain-Barré-Patienten abnorm aus. Bei initial normalem Befund muss die Untersuchung nach zwei Wochen wiederholt werden. Die Nervenleitfähigkeit ist typischerweise deutlich verlangsamt. Beim Guillain-Barré-Syndrom ist die Eiweisskonzentration im Liquor erhöht und kann die Diagnose stützen, dies ist aber nicht spezifisch. Eine Pleozytose über 50×10^6 Zellen pro Liter muss an der Diagnose zweifeln lassen.

Bei einigen Betroffenen kommt es auch zu einer überschießenden Produktion des antidiuretischen Hormons (ADH), was eine gute Elektrolytüberwachung nötig macht. Eine Messung von Antigangliosid-Antikörpern sowie Antikörpern gegen *Campylobacter jejuni* kann hilfreich sein.

Was ist die Ursache des Guillain-Barré-Syndroms?

Etwa 75 Prozent der Betroffenen haben anamnestische Hinweise auf eine vorangegangene Infektion der Atemwege oder des Verdauungstrakts. Eine grosse Zahl von Erregern sind zwar mit dem Beginn der neurologischen Symptome in Verbindung gebracht worden, echte Assoziationen sind aber selten. Die entsprechenden Erreger listet *Kasten 1* auf.

Kasten 1: Infektionserreger, die mit dem Guillain-Barré-Syndrom in Verbindung gebracht werden

- *Campylobacter jejuni*
- Epstein-Barr-Virus (EBV)
- Zytomegalievirus (CMV)
- Mykoplasmen
- Humanes Immundefizienzvirus (HIV)

Wie kommt es zur Nervenschädigung?

Bei drei Vierteln der Fälle ist eine Infektion der Trigger, ein Drittel zeigt serologische Evidenz für eine *Campylobacter-jejuni*-Infektion, einige wenige scheiden dieses Bakterium auch über den Stuhl aus. Heute gilt als geklärt, dass *C.-jejuni*-Lipopolysaccharide Epitope mit gewissen Gangliosiden teilen. Besonders eng ist die Assoziation beim Miller-Fisher-Syndrom, bei dem mehr als 90 Prozent Antikörper gegen das Gangliosid GQ1b aufweisen, obwohl nur wenige eine dokumentierbare vorangegangene *C.-jejuni*-Infektion hatten. Es ist davon aus-

zugehen, dass verschiedene Mikroorganismen mit peripheren Nervenantigenen kreuzreagieren. Experimentell konnte die Hypothese durch verschiedenartige Antikörpergaben untermauert werden. Die bei Guillain-Barré-Patienten nachweisbaren Antigangliosid-Antikörper fixieren Komplemente, wodurch Makrophagen angelockt werden, die zum demyelinisierenden Axonschaden beitragen. Noch sind aber viele Fragen zur Pathophysiologie offen, denn gerade bei der in Europa und Nordamerika häufigsten Guillain-Barré-Form haben nur wenige Patienten Antigangliosid-Antikörper.

Wie ist das Guillain-Barré-Syndrom zu behandeln?

Mit dem Einsatz der Intensivmedizin und der sicheren künstlichen Beatmung fiel die Letalität des Guillain-Barré-Syndroms dramatisch und liegt heute noch bei ungefähr 10 Prozent. In klinischen Studien sind Infektionen, Lungenembolien und kardiale Rhythmusstörungen die wichtigsten Todesursachen. Geringgradig betroffene Patienten, die ohne Hilfe weiterhin gehen können und während mehr als zwei Wochen stabil bleiben, haben eine geringe Progressionswahrscheinlichkeit und können ambulant betreut werden. Die Mehrheit muss jedoch notfallmässig ins Spital eingewiesen und dort sorgfältig überwacht werden (*Kasten 2*).

Kasten 2: Tipps für Nichtspezialisten

- An ein Guillain-Barré-Syndrom sollte immer gedacht werden, wenn ein Patient eine rasch fortschreitende Extremitätenschwäche zeigt.
- Fehlende Reflexe sind bei rasch fortschreitender Muskelschwäche ein Warnzeichen!
- Bei Verdacht auf Guillain-Barré-Syndrom: notfallmässige Spitaleinweisung!
- Eine Anamnese mit Muskelschwäche und vorangegangenem respiratorischen oder gastrointestinalen Infekt ist auf ein Guillain-Barré-Syndrom verdächtig.

Während der Hospitalisation muss mit subkutanem Heparin und Kompressionsstrümpfen einer tiefen Venenthrombose vorgebeugt werden. Die Schmerzbekämpfung ist nicht immer einfach, gegebenenfalls müssen auch Narkotika verabreicht werden. Gemäss Studien sind Guillain-Barré-Patienten mit einer Vitalkapazität unter 20 ml/kg durch einen plötzlichen Atemstillstand besonders gefährdet; hier ist die rechtzeitige maschinelle Beatmung ausschlaggebend. In einem Cochrane-Review war die Plasmapherese einer Standardbehandlung überlegen. Eine andere Cochrane-Auswertung klinischer Studien sah die Gabe von intravenösen Immunglobulinen der Plasmapherese ebenbürtig. Inzwischen ist dies die Standardbehandlung beim Guillain-Barré-Syndrom geworden, da Immunglobuline rascher und weniger belastend appliziert

werden können. Die Standarddosis von täglich 0,4 mg/kg Körpergewicht während fünf Tagen wird allgemein gut vertragen, Nebenwirkungen sind Dermatitis und sehr selten Nierenschädigung sowie Hyperviskosität mit Stroke.

Für eine Erkrankung, bei der eine immunologische Ätiologie postuliert wird, ist es ungewöhnlich, dass das Guillain-Barré-Syndrom nicht auf Steroide anspricht. Zur Erklärung kann man sich vorstellen, dass der immunologische Prozess der Nervenschädigung schon zum Stillstand gekommen ist, wenn man Steroide einsetzt, oder dass Steroide mit Nervenreparaturmechanismen interferieren. Nicht wirklich und im Detail geklärt ist auch die Wirkungsweise der intravenös verabreichten Immunglobuline.

Daten aus Plasmapheresestudien zeigen, dass die Behandlung auch noch vier Wochen nach den ersten Symptomen nützlich bleibt, dass sie aber umso effektiver ist, je früher sie begonnen wird. Die Daten für die Immunglobulingabe stammen meist aus Studien, in denen die Behandlung innerhalb der ersten beiden Wochen begann, ein gewisser Nutzen scheint aber bis zu vier Wochen gegeben.

Lässt sich der Outcome nach der Behandlung vorhersagen?

Bevölkerungsbasierte Studien lassen den Schluss zu, dass der Outcome schlechter ist bei:

- älteren Patienten
- besonders schwerem, maximalem neurologischen Defizit
- elektrophysiologischen oder klinischen Anzeichen für eine ausgedehnte Axonschädigung
- vorangegangener Infektion mit *C. jejuni*.

Weder intravenöse Immunglobuline noch Plasmapherese scheinen in der Lage, den Anteil von 15 bis 20 Prozent der Patienten mit permanentem neurologischen Defizit und Arbeitsunfähigkeit nach zwölf Monaten zu verringern. ■

John B. Winer: Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 2008; 337: 227–231. doi:10.1136/bmj.a671.

Interessenkonflikte: keine deklariert.

Halid Bas