

Die prognostische Wertigkeit von klinischen und elektrophysiologischen Parametern für den Langzeitverlauf des Guillain - Barré Syndroms

1 Einleitung

1.1 Guillain - Barré Syndrom

Das Guillain -Barré Syndrom (GBS) ist eine akute oder subakute inflammatorische Polyneuropathie.

Es wurde erstmals von Landry 1859⁷² als aufsteigende Lähmung beschrieben. Nicht lange nach der Einführung der Lumbalpunktion benannten Guillain, Barré und Strohl in ihrem Artikel aus dem Jahre 1916⁴⁴ die typischen Charakteristika der Erkrankung. Sie stellten die Lähmung der Extremitäten, den Verlust der Muskeleigenreflexe und die isolierte Eiweißerhöhung im Liquor cerebrospinalis bei unauffälliger Zellzahl, die so genannte „Dissociation albumino - cytologique“ heraus.

1.1.1 Epidemiologie

GBS ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz variiert je nach Studie zwischen 0,8 und 2,2 pro 100000 Einwohner^{93,4,32,26}.

Grundsätzlich können Menschen aller Altersstufen, Rassen und jeden Geschlechts erkranken. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Lebensalter zu^{32, 4}.

Einigen Studien zufolge erkranken etwas mehr Männer als Frauen^{4,95}.

Die Krankheit tritt in bis zu 2/3 der Fälle postinfektiös¹⁰⁶ nach einem Infekt der oberen Luftwege oder des Gastrointestinaltraktes oder idiopathisch^{59,90} auf. Bei der postinfektiösen Form liegen zwischen den Prodromi und dem Beginn der Erkrankung ca. 1 - 3 Wochen¹¹⁴. Als auslösende Erreger angeschuldigt werden *Campylobacter jejuni*, Cytomegalievirus, Epstein - Barr Virus und *Mycoplasma pneumoniae*^{46,110}.

Unter diesen ist *C. jejuni* der am besten untersuchte Erreger¹¹⁴. Bei GBS - Erkrankten in der westlichen Welt wird er in bis zu 30 % der Fälle festgestellt^{49,50}, in China und Japan sogar in bis zu 60 % der Fälle⁵⁷.

Andere körperliche Belastungen wie zum Beispiel Operationen oder auch Impfungen (Reaktion auf Fremdeiweiß) finden sich gelegentlich vor einer GBS - Erkrankung, konnten aber weder statistisch gesichert noch pathophysiologisch erklärt werden^{6,106}.

1.1.2 Klinik

Gewöhnlich beginnt die Erkrankung mit distalen Sensibilitätsstörungen wie Parästhesien oder Hypästhesien, meist an den Füßen oder Fingern mit strumpfförmiger Verteilung. Bei teilweise starken Schmerzen entwickeln sich von den unteren Extremitäten aufsteigend schlaffe Paresen. In ca. 14 % der Fälle nehmen sie ihren Ausgang an den oberen Extremitäten⁹⁵. Die Paresen können nach proximal fortschreiten (Landry - Paralyse) und bei Einbeziehung der Atemmuskulatur eine Beatmung notwendig machen. In ca. 50 % der Fälle sind die Hirnnerven, besonders der N. facialis beteiligt. So können Gesichtslähmungen, Augenmuskelparesen und Schluckstörungen auftreten^{59,1}. Die Muskeleigenreflexe sind symmetrisch abgeschwächt oder erloschen. Sensible Ausfälle und Schmerzen kommen in jeweils 70 % der Fälle vor⁹⁵.

Autonome Störungen mit Blutdruckinstabilität, Darm - und Blasenbeteiligung (10 %) sowie Herzrhythmusstörungen treten in bis zu 70 % der Fälle auf. Sie können zu plötzlichen Todesfällen, z. B. durch akuten Herzstillstand führen⁸⁸.

Die zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor ist ein typischer Laborbefund ab der zweiten Krankheitswoche. Diese bezeichnet eine teilweise massive Eiweißerhöhung bis zu 10000 mg / l, die typischerweise ohne Pleozytose einhergeht (maximal 10 mm³)⁹⁵.

Elektrophysiologische Veränderungen sind ein früher und zuverlässiger Indikator für die GBS - Erkrankung. Allerdings variieren die Befunde stark und weisen zum klinischen Bild eine gewisse Latenz auf. Die frühesten pathologischen Untersuchungsbefunde findet man in proximalen Muskeln, wie dem M. deltoideus. Es fallen überwiegend demyelinisierende, gegebenenfalls auch axonale Veränderungen auf. Da klinische und elektrophysiologische Befunde keine enge zeitliche Korrelation aufweisen²⁹, kann in seltenen Fällen die NLG / EMG - Untersuchung trotz ausgeprägtem klinischem Befund völlig unauffällig sein.

1.1.3 Varianten

In den letzten Jahren kristallisierte sich immer mehr heraus, dass sich das GBS heterogen zusammensetzt⁴⁵. Die Einteilung in Gruppen erfolgt aufgrund von klinischen, elektrophysiologischen und histopathologischen Kriterien⁸. Zwischen den Varianten liegen fließende Übergänge und Mischformen.

Mit bis zu 90 % die größte Gruppe in der westlichen Welt ist das sensorisch – motorische GBS, nach pathologischen Kriterien auch akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) genannt. Sie kommt dem ursprünglich von Guillain, Barré und Strohl beschriebenen Krankheitsbild am nächsten.

Schwerer Verlauf mit Beatmungspflicht, Hirnnervenbeteiligung und schweren sensiblen Ausfällen sind häufig. Elektrophysiologisch kennzeichnend ist eine primäre Demyelinisierung, die auch zu einer sekundären Schädigung der Axone führen kann. In jüngerer Zeit wurde diese Variante auch mit einer vorausgehenden CMV - Infektion und antiGM2 – Antikörpern in Verbindung gebracht^{110,62}.

Eine Variante mit axonal betontem Schädigungsmuster tritt in 5 – 10 % der Fälle auf. (akutes axonales GBS, akutes motorisch – sensibles GBS – AMSAN)^{46,108}. Sie kennzeichnet sich durch rasche Krankheitsprogression, beginnende Paralysen und häufig schweren Verlauf. Das Schädigungsmuster ist oft motorisch betont, sensible Nerven und Hirnnerven sind seltener betroffen¹¹¹. Eine vorausgehende C. jejuni Infektion und antiGM1 Antikörper sind häufig^{63,117}.

Bei großen Studien in China und Japan^{79,42} wurde eine rein motorische Variante mit axonalem Schädigungsmuster AMAN (akute motorische axonale Neuropathie) getauft¹⁵. Bei einigen Studien^{71,54,39} zeigte sich bei dieser Verlaufsform häufig entweder ein sehr langsamer oder sehr rascher Heilungsverlauf.

Andere⁵⁶ fanden keinen Unterschied im Langzeitverlauf beider Erkrankungsformen.

Eine weitere bekannte Variante ist das Miller – Fisher Syndrom (5 %). Es ist charakterisiert durch die Trias Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie. Die Atmung ist selten beeinträchtigt, der Verlauf meist gutartig. Regelmäßig sind hier Antikörper gegen das Gangliosid GQ1b nachweisbar¹⁹.

Andere Verlaufsformen sind die Polyneuritis cranialis oder die akute Pandysautonomie¹.

1.1.4 Pathophysiologie

Das pathologisch - anatomische Substrat der Guillain - Barré Erkrankung besteht in einer Schädigung der Myelinscheiden oder der Axone der Nerven.

Das klassische Bild, erstmals pathologisch beschrieben von Haymaker 1949⁵³ und ausführlich dargestellt von Asbury 1969⁹, zeigt eine multifokale, segmentale Demyelinisierung der Nervenfasern. Histologisch sieht man perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate und eine Makrophagen - vermittelte segmentale Zerstörung der Myelinscheiden. In besonders schweren Fällen führt die Demyelinisierung zu einer sekundären Waller – Degeneration der Axone (siehe unten)¹⁴.

Betroffen ist das gesamte periphere Nervensystem vom proximalen Wurzelbereich bis zu den distalen intramuskulären Motorterminalen.

Feasby³³ beschrieb 1986 als erster anhand von Fallbeispielen einen Pathomechanismus, bei dem die Axone direkt, ohne entzündlich–demyelinisierenden Prozess geschädigt werden. Es wird vermutet, dass dieser Variante eine andere Immunpathogenese zugrunde liegt.

Histologisch zeigte sich eine ausgedehnte Zerstörung myelinisierter Axone. Die destruierten Zellen werden von Makrophagen abgeräumt. Es findet sich nur eine gering ausgeprägte Demyelinisation oder Lymphozyteninfiltrate^{22,47}. Hierbei könnte es sich um das pathologische Korrelat eines so genannten axonalen GBS mit entsprechenden elektrophysiologischen Veränderungen handeln⁴¹. Ein schwerer Krankheitsverlauf wird in der Literatur⁸⁵ beschrieben.

Eine distale Degeneration an terminalen Nervenendigungen (axonal) oder ein Überleitungsblock an Ranvierschen Schnürringen (demyelinisierend) könnte für einen raschen Heilungsverlauf bei ausgeprägtem akuten Krankheitsbild sorgen, eine Waller - Degeneration für einen verzögerten Heilungsverlauf^{43,39}. So könnte pathophysiologisch gesehen sowohl ein am Myelon als auch am Axon angreifender Pathomechanismus zu verschieden ausgeprägten Krankheitsverläufen führen.

Doch welche pathophysiologischen Prozesse führen zu einem derartigen Angriff auf das Nervengewebe?

Intensive Forschungen^{5,69,70} in den letzten Jahren führten zu der Theorie, dass

„Molekulares Mimikry“ für GBS verantwortlich sein könnte: Das Vorhandensein mikrobieller Organismen führt zur Bildung von abwehrenden Antikörpern und reaktiven T - Zellen. Im Laufe evolutionärer Ausleseprozesse entwickeln die Mikroorganismen den Körpergeweben ähnliche Zellmerkmale. Dies kann zu einer Autoimmunreaktion führen, wodurch körpereigenes Gewebe, in diesem Fall Strukturen peripherer Nerven, als fremd erkannt und angegriffen wird⁵.

So entwickelte sich auch nach Erzeugung einer experimentellen allergischen Neuritis (EAN) durch Nervenhomogenat im Tiermodell eine periphere Neuropathie, die klinisch und histopathologisch dem GBS entspricht⁵¹.

Die oben beschriebene klinische Heterogenität des Krankheitsbildes beruht dabei wahrscheinlich auf unterschiedlichen Pathomechanismen^{49,58}.

Als potentielle Autoantigene wurden bislang hauptsächlich Ganglioside identifiziert, die als Glykopeptide Teil der neuronalen und gliären Membranen sind^{51,61}. Axolemma wie auch Myelinscheiden bzw. motorische und sensible Nervenfasern weisen jeweils spezifische Gangliosidzusammensetzungen auf⁵.

So soll auf Lipopolysaccharid - Epitopen einiger Serotypen von *C. jejuni* das Antigangliosid GM1 exprimiert werden⁷⁴. Eine vorausgegangene *C. jejuni* Infektion ist analog mit gehäuften Vorkommen von GM1 Antikörpern assoziiert, sowie einigen Studien zufolge mit einem schwereren Verlauf^{57,46}.

Nach CMV - Infektionen sind in ca. 50 % der Fälle GM2 Antikörper nachweisbar.

So entwickeln sich klinisch unterschiedliche Verlaufsformen, je nachdem welches Gangliosid bzw. welcher Teil des peripheren Nervensystems betroffen ist. Allerdings führt längst nicht jede Infektion zu einer GBS - Erkrankung, und die klinischen Verläufe sind interindividuell sehr heterogen.

Der Ausprägungsform der Erkrankung müssen demnach noch andere Faktoren zugrunde liegen, hier kommen die genetische Disposition eines Menschen oder bestimmte Serotypen der Erreger in Betracht^{70,116}.

1.1.5 Diagnostische Kriterien

Asbury¹⁰ stellte 1978 erstmals seine heute noch allgemein gültigen Kriterien zur Diagnose eines Guillain - Barré Syndroms vor. 1990 folgte durch ihn eine Erweiterung und Modifizierung¹¹. Die Zusammenstellung umfasst klinische,

elektrodiagnostische und Labor - Kriterien. Praktisch erfolgt die Diagnosestellung jedoch anhand des klinischen Bildes.

GBS - Kriterien modifiziert nach Asbury^{10, 7}:

obligate Krankheitsmerkmale:

- **progrediente Parese von mehr als einer Extremität**
- **Areflexie oder deutlich verminderte Muskeleigenreflexe**

wichtige Krankheitsmerkmale:

- **rasche Progression bis zu maximal 4 Wochen**
- **relativ symmetrischer Befall**
- **geringe sensible Ausfälle**
- **Hirnnervenbeteiligung möglich**
- **Erholung beginnt gewöhnlich 2 - 4 Wochen nach Erreichen des Krankheitshöhepunktes**
- **autonome Dysfunktion**
- **kein Fieber**
- **Liquorbefunde:**
Liquoreiweiß nach der 1. Woche erhöht
Weniger als 10 mononukleäre Zellen / mm³

Ausschlusskriterien:

- **chronische Verläufe (Progredienz länger als 6 Wochen)**
- **Verdacht auf paraneoplastisches Geschehen**
- **Nachweis einer Gammopathie**
- **rein sensible Syndrome**
- **ausschließlicher Hirnnervenbefall**

1.1.6 Verlauf und Prognose

Die Ausprägung des Krankheitsbildes, die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression und - remission, sowie das Ausmaß der Rückbildung der neurologischen Defizite sind sehr variabel. So erreichen 75 % der Patienten das Krankheitsmaximum schon nach zwei Wochen. Definitionsgemäß kann die Progression aber bis zu 4 Wochen andauern¹⁰³.

Nach der mehr oder weniger raschen Progression der Erkrankung tritt eine Tage bis Wochen dauernde Plateauphase ein. In dieser sind 40 – 50 % der Patienten gehunfähig, 10 – 20 % beatmungspflichtig. 10 – 15 % der Patienten verlieren die Gehfähigkeit nie, in 2 – 12 % der Fälle verläuft die Krankheit letal, meist als Folge

von Störungen der autonomen Regulation. Je nach Population und Studie können diese Daten sehr stark variieren¹¹⁴.

Danach kommt es zu einer teils raschen, teils zögerlichen Rekonvaleszenz über mehrere Wochen bis Monate hinweg. Ungefähr 70 % der Patienten erholen sich gut. 10 – 25 % hingegen behalten Residualdefekte zurück, etwa 5 % bleiben schwer behindert^{36,30,95}. Eine restitutio ad integrum erfolgt nur bei 10 – 15 % der Patienten, in den meisten Fällen bleiben geringgradige sensible und / oder motorische Defizite zurück^{59,17}.

In 3 – 5 % aller Fälle kann es nach Monaten oder Jahren zu einem zweiten GBS - Schub kommen⁹⁰. Einige anfangs wie ein GBS imponierende Krankheitsbilder gehen in eine chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie über. Diese abweichenden Erkrankungsverläufe werden in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt.

Doch was beeinflusst den Verlauf und das Ausmaß der Remission? Die Ergebnisse diverser Studien über Prognosefaktoren sind uneinheitlich. Teils werden klinische Einflussgrößen, wie z. B. Alter, Beatmungspflichtigkeit oder maximale Funktionseinbuße benannt (z. B. Mc Khann⁷⁹; Dutch GBS Group¹⁰⁹, Italian GBS Group¹⁰³), während in anderen Studien elektrophysiologische Parameter, hauptsächlich verminderte Muskelsummenaktionspotentiale (siehe Kap 1.2) maßgeblich sind (z. B. Cornblath²⁹, Ropper⁹⁴). Auch vorhergehende Gastroenteritiden, speziell C. jejuni Infekte gelten als Prädiktoren für eine schlechtere Prognose¹¹¹. Umstritten ist nach wie vor auch, ob demyelinisierend oder axonal beginnende GBS - Formen Unterschiede im Langzeitverlauf zeigen (Hadden⁴⁶, Italian GBS Group¹⁰³).

Detaillierter wird dieses Thema im Diskussionsteil behandelt.

1.1.7 Therapie

Symptomatische Maßnahmen

Trotz moderner Therapien sind begleitende Maßnahmen immer noch ein Eckpfeiler der Behandlung des GBS. Denn obwohl die akute Phase der Erkrankung oft schwer und lebensbedrohlich ist, erholt sich doch ein Großteil auch der schwerkranken Patienten. Oberstes Ziel muss also sein, die Patienten sicher und ohne bleibende Schäden über die Akutphase hinauszubringen.

Auf jeden Fall sollten die Betroffenen im Krankenhaus beobachtet werden. Drohende respiratorische Insuffizienz oder Anzeichen einer autonomen Dysfunktion machen die Verlegung auf eine Intensivstation notwendig. Bei starker Minderung der Vitalkapazität oder Ausfall der Schutzreflexe muss eine Intubation oder künstlich assistierte Beatmung erfolgen.

Autonome Störungen können medikamentös, bei Herzrhythmusstörungen auch durch einen passageren Schrittmacher kontrolliert werden. Die frühzeitige physikalische Therapie und sorgfältige Lagerung ist bei Bettlägerigkeit wichtig. Nicht zu vergessen sind die Schmerzbekämpfung und die psychische Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen^{95,1,90}.

Spezifische Therapie

Der therapeutische Nutzen einer Plasmapherese, bei der krankheitsverursachende humorale Faktoren eliminiert werden, wurde erstmals Mitte der 80`Jahre gezeigt. Zwei große Studien^{102,37} wiesen eine signifikante Verbesserung der Prognose unter dieser Therapie auf.

Wie auch bei anderen autoimmun vermittelten Erkrankungen werden bei GBS Immunglobuline i. v. (IVIG) verabreicht. Einer multizentrischen holländischen Studie von 1992¹⁰¹ zufolge ist diese Behandlung bezüglich des klinischen Outcomes der Plasmapherese gleichwertig.

Eine weitere Studie 1997⁸⁹ konnte nur eine tendenzielle Verbesserung der Prognose bei Anwendung einer kombinierten Immunglobulin / Plasmapherese Therapie gegenüber den Einzeltherapien feststellen. Auch hier zeigten sich Immunglobulin- und Plasmapheresetherapie einzeln gleichwertig.

Im Vergleich zur Plasmapherese ist die i. v. Immunglobulintherapie komplikationsärmer, leichter anzuwenden und weniger invasiv und daher wurde sie in den letzten Jahren trotz höherer Kosten bevorzugt eingesetzt^{8,87}.

Alternativ wird über den erfolgreichen Einsatz der Immunabsorption berichtet, kontrollierte Studien fehlen jedoch.

1.2 Elektrodiagnostik

1.2.1 Pathophysiologie

GBS ist eine Erkrankung des gesamten peripheren Nervensystems. Neben den Hirnnerven, die vom ventrolateralen Hirnstamm ausgehen, gibt es erstens die sensiblen Nervenfasern, die von den peripheren Axonen der Ganglienzellen der Hinterwurzel gebildet werden. Ihre Nervenendigungen befinden sich frei verzweigt oder korpuskulär spezialisiert in der Haut oder anderen Organen. Die ventralen motorischen Nerven bestehen aus Axonen der Vorderhornzellen bzw. Seitenhornzellen, die zu den motorischen Endplatten in den Muskeln oder zu Ganglien des autonomen Nervensystems ziehen.

Markscheidensegmente, die von Schwann-Zellen gebildet werden, umhüllen, schützen und isolieren die Nervenfasern elektrisch. Lücken zwischen den Markscheidensegmenten, die so genannten Ranvierschen Schnürringe erlauben eine saltatorische Erregungsleitung und bestimmen so die Geschwindigkeit der Überleitung¹.

Beim GBS treten Schädigungen des peripheren Nervensystems in Form einer segmentalen Demyelinisierung, Waller - Degeneration oder axonalen Degeneration auf.

Bei der segmentalen Demyelinisierung (Neuropraxie) führt eine lokalisierte Schädigung der Myelinscheiden (z. B. bei einer Kompression des Nerven) zu einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit des Nerven. Stärkere Schädigung führt zu einer Blockierung der Überleitung an der Schädigungsstelle, einem Leitungsblock. Eine Degeneration des Axons findet nicht statt. Deshalb bleiben die Messwerte distal der Läsion normal und die Prognose ist wahrscheinlich günstig.

Bei stärkerer, längerdauernder Erkrankung erfolgt eine sekundäre Schädigung des Axons, die eine Waller - Degeneration des Nervs distal der Schädigungsstelle nach sich zieht. Dadurch erlischt die Erregbarkeit des Nerven 6 – 10 Tage nach der Läsion. Im weiteren Verlauf zeigt auch die Muskulatur Denervierungserscheinungen. Im EMG sieht man pathologische Spontanaktivität. Durch Regeneration der Axone ist Besserung möglich, wenn auch meist nicht vollständig und zeitlich verzögert¹⁸.

Erfolgt eine Schädigung des Axons primär z. B. durch humorale Mechanismen (s. o.) spricht man von primär axonaler Degeneration. Dieses führt innerhalb von 4 Tagen zum Abbau des gesamten Myelins distal der Läsion. Auch hier bessert sich die Funktion nur langsam, da das Axon sich erst regenerieren, und dann zu den Effektororganen neu aussprossen muss. Die Wiederherstellung der Funktion kann bis zu einem Jahr oder länger dauern und inkomplett sein¹.

Die Geschwindigkeit der Regeneration nach Axonverletzung hängt somit auch davon ab, wie distal oder proximal sich die Läsion befindet²⁴.

Dieses grundsätzliche Schädigungsmodell ist sehr schematisch, aber liefert Erklärungen für sehr viele neurologische Erkrankungen⁷⁵. Im konkreten Fall, wie z. B. der Guillain – Barré Erkrankung, verwischen oder verfälschen die speziellen, teils noch unbekannt pathogenetischen Faktoren diese Systematik. Doch dazu im folgenden Kapitel.

Die elektrodiagnostische Untersuchung kann zusammen mit der gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung Auskunft geben über den Schädigungstyp, die Lokalisation und die Dynamik neuromuskulärer Prozesse⁷⁷. Sie beinhaltet elektroneurographische und elektromyographische Methoden. Leider wird diese Untersuchungstechnik häufig nur zur Diagnostik und selten zur Prognose herangezogen⁴⁰.

1.2.2 Neurographie

Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wird ein Nerv an zwei Stellen supramaximal elektrisch erregt und die Antworten werden als Muskelsummenaktionspotential (MSAP) mittels Oberflächenelektroden vom Zielmuskel abgeleitet.

Die Nervenleitgeschwindigkeit v berechnet sich dann aus dem Abstand der Stimulationsorte Δd (mm) und der Differenz der Leitungszeit zum Muskel nach proximaler und distaler Stimulation Δt (ms). Die motorische NLG spiegelt die Geschwindigkeit der schnellsten motorischen Axone im Nerven wieder¹⁸.

Ihre Verlangsamung spiegelt eine längerstreckige Demyelinisierung wieder, eine geringe Verlangsamung kann auch durch axonale Läsion schneller Fasern bedingt sein.

Distal motorische Latenz (DML)

Die distal motorische Latenz ist die Zeit (Latenz) vom Beginn der Stimulation über dem Nerv bis zum Beginn des MSAP. Sie darf nicht mit der NLG gleichgesetzt werden, da zur Nervenleitungszeit vom Stimulationsort bis zur Nervenendplatte die unbekannte neuromuskuläre Übertragungs- und intramuskuläre Ausbreitungszeit hinzuaddiert werden muß¹⁸.

Muskelsummenaktionspotential (MSAP)

Das Muskelsummenaktionspotential ergibt sich aus der Summe der Aktionspotentiale, der durch den Nerv stimulierten motorischen Einheiten. Die Amplitude des MSAP's ist somit ein Maß für die Zahl der gleichzeitig erregten Muskelfasern. Sie kann unter anderem abnehmen bei einer Verminderung der Zahl der motorischen Nervenfasern. Somit spricht ein erniedrigtes MSAP für eine axonale Läsion. Bei demyelinisierenden Prozessen ist zwar die Leitungsgeschwindigkeit herabgesetzt, aber dennoch werden die Muskelfasern erregt. Hier ist das MSAP also normal oder nur leicht erniedrigt. Andere Ursachen wären Myopathien oder Störungen der neuromuskulären Transmission.

Leitungsblock

Unterschiede in der Amplitude des MSAP zwischen einem distalen und proximalen Stimulationspunkt können auf einen Leitungsblock hinweisen. Dieser entsteht durch eine kurzstreckige Läsion (meist reversibel) zwischen den Reizorten. An den Läsionsstellen ist die NLG stark vermindert⁹⁷. Es ergibt sich ein normales distales MSAP bei ausgefallenem (kompletter Leitungsblock) oder vermindertem (inkompletter Leitungsblock) proximalen MSAP. Je nach Höhe der Läsion kann man einen proximalen, intermediären oder auch distalen Leitungsblock unterscheiden^{64,94}.

Sensible Neurographie

Auch bei sensiblen Nerven kann man die Nervenleitgeschwindigkeit (sNLG) und die Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) bestimmen. Da hier keine Endplatte zwischengeschaltet ist, kann die sensible Leitgeschwindigkeit v direkt aus der Distanz zwischen Stimulations - und Ableiteort d (mm) und der zugehörigen Leitungszeit t vom Impulsbeginn bis zu Auslösung des SNAP errechnet werden ($v = d / t$).

F - Welle

Die F - Welle ist eine beim Gesunden vorkommende Spätantwort nach Reizung eines motorischen Nervs. Nach einer elektrischen Stimulation wird der Impuls nicht nur orthodrom, was zu einer Auslösung der M - Antwort führt, sondern auch antidrom Richtung Nervenwurzel fortgeleitet. Von dort kehrt sich die Erregungswelle ohne Zwischenschaltung von Synapsen wieder um, und wird in α – Motoneuronen zum Muskel geleitet. Die daraus resultierende schwächere Muskelantwort heißt F - Welle.

Durch die lange Laufstrecke verzögert sich die F – Welle besonders bei längerstreckigen Prozessen. Außerdem gibt sie Auskunft über den proximalen Teil (proximalen Leitungsblock) peripherer Nerven, der meist einer direkten NLG – Messung nicht zugänglich ist. Die Verzögerung der F - Wellen Latenz ist ein sehr empfindliches und daher frühes Zeichen einer proximalen Demyelinisierung, zumal die Erkrankung oft im proximalen Anteil des motorischen Nerven beginnt.

1.2.3 Elektromyographie (EMG)

Auch die direkte Ableitung von Muskelpotentialen liefert neben der Abgrenzung muskulärer Erkrankungen wichtige Informationen über akute oder chronische neurogene Prozesse.

Für die EMG – Untersuchung wird eine konzentrische EMG – Nadelelektrode in den zu untersuchenden Muskel eingestochen und Muskelpotentiale abgeleitet. Es folgt eine:

- Suche nach pathologischer Spontanaktivität
- Analyse der Aktionspotentiale motorischer Einheiten und
- Beurteilung des Rekrutierungsverhaltens und Interferenzmusters

Im Folgenden soll nur auf Untersuchungen eingegangen werden, die für die GBS – Erkrankung relevant sind und in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

Pathologische Spontanaktivität

Spontanaktivität ist häufig und besteht aus Aktionspotentialen einzelner motorischer Muskelfasern trotz völliger Muskelentspannung. Bestimmte Formen wie z. B. positive scharfe Wellen und Fibrillationspotentiale sind pathologisch. Diese entstehen durch ektopische Entladung einer instabilen, überempfindlichen Muskelfasermembran. Dazu kommt es nur bei einer axonalen Schädigung mit Unterbrechung der Nervenleitung, nicht bei rein demyelinisierenden Schädigungen. Die Ausbildung pathologischer Spontanaktivität nach einer Läsion dauert 10 – 20 Tage. Sie ist anfangs massiv und nimmt mit zunehmender Zeitspanne wieder ab¹⁸.

Interferenzmuster

Hier wird die EMG – Aktivität bei willkürlich maximal angespanntem Muskel beurteilt. Die Dichte des Entladungsmusters spiegelt die maximale Zahl aktivierter motorischer Einheiten wieder. Neurogene Prozesse führen zu einer Lichtung des Musters bis hin zu Einzelentladungen⁷⁷.

1.2.4 Elektroneurographische Befunde der GBS – Erkrankung

Die elektrophysiologischen Befunde der GBS – Erkrankung variieren entsprechend dem Befallsmuster und den pathologischen Veränderungen stark von Patient zu Patient. Zusätzlich verändern sie sich mit dem Erkrankungszeitpunkt^{29,18}. Jenseits der 4. Krankheitswoche werden die pathologischen Veränderungen häufiger. Trotzdem sind sie ein früher und zuverlässiger Indikator für eine GBS - Erkrankung. Als initiales Zeichen kommt es meist zu einer Verlängerung der F – Welle. Später folgt eine Verlangsamung der motorischen NLG. Besonders bei distalem Befall kann die DML hochgradig verlängert sein⁸⁶. Diese Werte sprechen für ein demyelinisierendes Schädigungsmuster.

Weitere Zeichen für eine demyelinisierende Schädigung sind⁸:

Demyelinisierendes Schädigungsmuster:

NLG:	vermindert
F – Welle:	verlängert
Leitungsblock:	ja
MSAP:	normal
Spontanaktivität:	nein

Zeichen für eine (zusätzliche) axonale Beteiligung wären eine Verminderung oder ein Ausfall der MSAP, bzw. das Auftreten von Denervierungszeichen wie Spontanaktivität.

Axonales Schädigungsmuster:

NLG:	normal bis leicht erniedrigt
F – Welle:	normal
Leitungsblock:	nein
MSAP:	erniedrigt
Spontanaktivität:	ja

Im späteren Krankheitsverlauf können Denervierungszeichen als Indikator für eine sekundäre axonale Mitbeteiligung zunehmen.

Für die oben erwähnte seltenere axonale GBS - Variante würde ein Auftreten axonaler Schädigungsmuster schon zu Beginn der Erkrankung (frühestens nach ca. 10 d) sprechen.

Verschiedene Autoren⁸ versuchten Kriterien für die Einordnung in einen demyelinisierenden oder axonalen Schädigungstyp zu finden. Bisher konnte sich jedoch kein Modell klar durchsetzen. Meist treten Anteile beider Schädigungstypen auf.

1.3 Ziel der Arbeit

Bisherige Studien lieferten unterschiedliche, teils kontroverse Ergebnisse über den prognostischen Wert klinischer und insbesondere elektrophysiologischer Parameter^{102, 95, 114, 80}. Ältere Studien^{31,91} arbeiten oft mit sehr kleinen Fallzahlen oder beschränken sich auf bestimmte elektrophysiologische Parameter. Neuere Studien¹⁰² befassen sich hauptsächlich mit dem Vergleich von Therapien bei verschiedenen Erkrankungsmustern. So blieben elektrophysiologische Parameter als Störgrößen unberücksichtigt. Daraus resultiert eine zumeist oberflächliche Bewertung der Elektrophysiologie in der Literatur.

In den vergangenen Jahren erfolgte an der Neurologischen Klinik an der Charité eine sehr genaue elektroneurographische und myographische Untersuchung der GBS - Patienten unter der Leitung von OA Dr. med. Egert.

Darauf aufbauend ist das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit die prognostische Wertigkeit der klinischen und elektrophysiologischen Parameter dieser GBS - Erkrankten im Hinblick auf das klinische Outcome zu untersuchen.

Ein Schwerpunkt lag dabei darauf, inwieweit elektrophysiologische Parameter zur Prognoseeinschätzung dienen können. Insbesondere wurde Wert gelegt auf die Frage, ob das besonders frühe Auftreten elektrophysiologischer Zeichen axonaler Schädigung wie erniedrigte MSAP oder Spontanaktivität einen unterschiedlich schweren Krankheitsverlauf anzeigt. Darauf aufbauend galt es herauszuarbeiten, ob einer dieser Faktoren auch in der Praxis ein geeigneter früher Indikator für eine Prognoseabschätzung sein kann und welche Bedingungen hierbei zu beachten sind. Ferner war zu beurteilen, ob die oben ausgeführte Hypothese zweier verschiedener GBS - Entitäten durch die Ergebnisse gestützt wird.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die klinischen und elektrophysiologischen Anfangsparameter, sowie der Akutverlauf der Charité - Patienten ausgewertet und ausführlich dargestellt.

Ferner erfolgte eine umfassende Erhebung und geeignete Einteilung des Langzeitverlaufes der Erkrankung.

Schließlich wurden die erhobenen klinischen, sowie elektrophysiologischen Parameter statistisch mit dem Langzeitverlauf verglichen.