

# **Verlauf der akuten Polyneuroradikulitis – Guillain-Barré-Syndrom**

Medizinische, epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte  
Retrospektive Erhebung an 331 Betroffenen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Brigitte Maria Bülau geb. Appelhans  
aus Bonn

2009

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Clarenbach
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. Mai 2009

Aus der Klinik für Neurologie im Johannesstift, Ev. Krankenhaus Bielefeld  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Clarenbach

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

*Meiner Familie*



## INHALT

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1	Definition des Guillain-Barré-Syndroms.....	7
1.2	Epidemiologie.....	8
1.3	Ätiologie.....	8
1.4	Pathogenese.....	8
1.5	Klinik, Verlauf, Differentialdiagnose.....	9
1.6	Therapie.....	13
1.7	Fragestellung .....	16
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>18</b>
2.1	Patienten.....	18
2.2	Methoden.....	19
2.2.1	Fragebogen zu Therapie, Verlauf und Kosten des GBS.....	19
2.2.2	GBS-Score .....	20
2.2.3	Statistische Testverfahren .....	20
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>22</b>
3.1	Epidemiologische Daten .....	22
3.2	Versorgung.....	24
3.2.1	Krankenversicherung .....	24
3.2.2	Stationäre Einrichtung.....	25
3.3	Behandlungsdauer.....	26
3.4	Behandlungskosten .....	26
3.5	Behandlungsstrategien.....	27
3.6	Behandlungsergebnisse .....	28
3.6.1	Outcome GBS-Score .....	28
3.6.2	Arbeitsfähigkeit .....	30
3.6.3	Residualsymptome .....	33
3.6.4	Patientenzufriedenheit.....	38
3.7	Korrelationsanalysen.....	41
3.7.1	Einfluss sensomotorischer, pseudoneurasthenischer und vegetativer Störungen auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten .....	41

3.7.2	Einfluss des initialen Schweregrades auf die Arbeitsfähigkeit bei unter 65jährigen Patienten.....	41
3.7.3	Unterschied im Outcome GBS-Score zwischen initial schwerer betroffenen und leichter betroffenen Patienten .....	42
3.7.4	Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer in stationären Einrichtungen und Outcome .....	42
3.7.5	Einfluss der Behandlungsstrategien auf die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei unter 65jährigen Patienten .....	42
3.7.6	Einfluss der Behandlungsstrategie auf den Outcome GBS-Score.....	44
3.7.7	Zusammenhang zwischen stationärer Rehabilitation und Arbeitsfähigkeit bei unter 65jährigen Patienten .....	45
3.7.8	Behinderungsgrad von Patienten mit und ohne stationäre Rehabilitation .....	45
3.7.9	Zusammenhang zwischen stationärer vs. ambulanter Behandlung und GBS-Score bzw. Arbeitsfähigkeit .....	45
3.7.10	Zusammenhang zwischen Art der Sozialversicherung und Behandlungserfolg, Arbeitsfähigkeit, Häufigkeit oder Dauer einer Rehabilitationsmaßnahme.....	46
3.7.11	Zusammenhang zwischen Alter und Outcome GBS-Score .....	46
3.7.12	Zusammenhang zwischen Alter Arbeitsfähigkeit.....	46
3.7.13	Behandlungsstrategien in der Akutversorgung.....	46
4	<b>DISKUSSION</b> .....	48
4.1	Methodenkritische Bemerkungen .....	48
4.2	Epidemiologische Daten.....	48
4.3	Versorgungsprozesse und -strukturen .....	49
4.4	Behandlungsergebnis - Ergebnisqualität.....	51
4.5	Prognose.....	57
5	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	59
6	<b>LITERATUR</b> .....	63

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Definition des Guillain-Barré-Syndroms

Das Syndrom der Polyradikulitis wurde 1916 von Guillain, Barré und Strohl als akut einsetzende Lähmung der Gliedmaßen mit einem Verlust der Reflexe beschrieben. 1969 folgte eine pathogenetisch differenziertere Beschreibung des Krankheitsbildes als akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis (AIDP) (Asbury et al. 1969), das durch eine axonale Variante erweitert wurde (Feasby 1986). Heute werden mehrere Erscheinungsformen der akuten Nervenentzündungen dem Guillain-Barré-Syndrom zugerechnet: (1) die akut entzündlich entmarkende Polyradikuloneuropathie (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)), (2) das Miller Fisher Syndrom mit der Trias Ataxie, Areflexie, Ophthalmoplegie, (3) die akut motorische axonale Neuropathie (acute motor axonal neuropathy (AMAN)), (4) die akute sensomotorische axonale Neuropathie (acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN)), (5) die Polyradikulomyeloneuritis mit myelitischer Beteiligung, initialer Blasenstörung, sensiblem Niveau und schlechterer Prognose und (5) die akute Pandysautonomie (acute pandysautonomia) (Azulay et al. 2002).

Diese akuten Verlaufsformen werden von chronisch entmarkenden Nervenentzündungen CIDP (Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis) mit ihren Unterformen (1) der erworbenen multifokalen demyelinisierenden motorischen und sensorischen Neuropathie (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM)), auch als Lewis-Sumner Syndrom bezeichnet und (2) der erworbenen distal symmetrischen Neuropathie (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy [DADS]) abgegrenzt (Gehring et al. 1996, Ensrud und Krivickas, 2001). Die Unterscheidung zwischen Guillain-Barré-Syndrom und CIDP gestaltet sich oft schwierig, da die chronisch progrediente entmarkende Nervenentzündung auch akut beginnen kann (bezeichnet als A-CIDP) und sich andererseits Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom nach der anfänglichen Verbesserung der Symptomatik auch wieder verschlechtern können. (Berger und Pully 2000, Chowdhury und Arora 2001, Feasby et al. 1986).

## 1.2 Epidemiologie

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) tritt weltweit mit einer Häufigkeit von 0,8–2,4 Fällen pro 100.000 Einwohner auf und ist damit die häufigste Entzündung des peripheren Nervensystems. In Deutschland erkranken durchschnittlich etwa 1.600 Menschen pro Jahr an GBS. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, in Einzelfällen leiden sogar unter 10-Jährige daran. Die Inzidenz nimmt aber mit dem Alter deutlich zu. Eine Häufung zeigt sich zwischen dem 50. und dem 75. Lebensjahr. Bei den Erwachsenen erkranken Männern mit 1,14/100.000 gegenüber Frauen mit 0,58/100.000 etwa doppelt so häufig (Cheng et al. 2000a,b, Cuadrado et al. 2001, GBS Study Group 2000, Goebels und Hohlfeld 1999, Hughes et al. 1992). Berücksichtigt man alle nicht ad integrum ausgeheilten Patienten und überträgt man die Erhebungen aus den USA (Meythaler et al. 1997a) auf Deutschland, kann man von einer Prävalenz von ca. 7.000 bis 14.000 Guillain-Barré-Fällen ausgehen.

## 1.3 Ätiologie

Ätiologisch ist das Syndrom nicht einheitlich, meistens lässt sich keine bestimmte Krankheitsursache fassen. Bei Erwachsenen gehen häufig Infektionen mit *Campylobacter jejuni*, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus oder *Mycoplasma pneumoniae*, selten Impfungen der Erkrankung voraus (Chen et al. 2001, Cuadrado et al. 2001, GBS Study Group 2000, Hahn 1998, McCarthy et al. 1999, Smith 2002, Toyka 1999, Wijdicks et al. 2000). Bei etwa einem Drittel der Patienten konnte auch ein erhöhter Antikörpertiter gegen diese Erreger, aber auch gegen Zytomegalieviren bzw. Herpesviren, in einzelnen Fällen gegen *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden. *Campylobacter jejuni* Infektionen verursachen besonders häufig axonale Schädigungen (Enders et al. 1993, Feiden et al. 1986, Rees et al. 1995, Vriesendorp et al. 1993, Yuki et al. 1997).

## 1.4 Pathogenese

Bei der Erkrankung geht man von einer postinfektiösen Immunpathogenese aus. Diese besteht wahrscheinlich darin, dass Antikörper oder T-Zellen,

stimuliert durch antigene Epitope auf Bakterien – besonders *Campylobacter jejuni* – und Viren mit neuronalen Glykolipiden und Gangliosiden kreuzreagieren. Vor allem Patienten mit schwerem GBS und ausgeprägter axonaler Degeneration weisen IgG-Antikörper gegen die in peripheren Nerven exprimierten GM1, GD1b, oder GD1a Ganglioside auf (Ho et al. 1999b, Yuki et al. 1997). Als paraneoplastisches Syndrom tritt die Polyradikulitis im Rahmen von Morbus Hodgkin auf, auch HIV Infektionen können ein GBS induzieren (Corral et al. 1997).

Bei der CIDP liegt ebenfalls eine molekulare Mimicry mit Antiglykolid Antikörpern vor (Dalakas 1995, Gold 2003, Hahn 1998, Ho et al. 1997, Hughes et al. 1999, Kieseier et al. 2002, Kornberg 1994, Weiss et al. 1998, Willison 2001, Yuki 2001).

Beim Guillain-Barré-Syndrom und CIDP fallen aktivierte Makrophagen in das Myelin ein oder setzen u. a. Zytokine frei. Gleichzeitig schädigen zirkulierende Antikörper das Myelin durch Aktivierung des Komplementbindungssystems, Erzeugung von chemotaktisch aktiven Spaltprodukten und Synthese des MAC (Membrane attack complex). Sind bei der demyelinisierenden Form die Myelinscheiden oder die Schwannzellmembranen die Angriffsziele der Makrophagen, so wird bei den axonalen Formen des GBS, die mehr in Asien vorkommen, wahrscheinlich primär das Axolemm attackiert (Hafer-Macko et al. 1996, Schönle 2008).

## 1.5 Klinik, Verlauf, Differentialdiagnose

### *Klinik*

In mehr als der Hälfte der Fälle gehen den neurologischen Erscheinungen uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Infekte der oberen Luftwege oder Magen-Darm Erkrankungen voraus. Zu Beginn variieren die Symptome beträchtlich. Innerhalb von 2–4 Tagen entwickeln sich häufig nächtlich betonte Spontanschmerzen im Rücken und/oder in den Extremitäten. Vereinzelt können als Initialsymptome auch Missempfindungen und Taubheitsgefühle in den Akren im Vordergrund stehen, mit denen die Patienten noch keinen Arzt aufsuchen. 10–15 % der Betroffenen haben initial motorische Ausfälle mit erhaltener Gehfähigkeit, 40–50 % werden sehr schnell gehunfähig.

Nach rascher Initialentwicklung mit Progression zwischen einer Woche (30 %) und vier Wochen schließt sich eine Tage bis Wochen dauernde Plateauphase an. Das Vollbild des GBS ist klassischerweise durch symmetrische, aufsteigende Paresen mit abgeschwächten oder erloschenen Muskeleigenreflexen charakterisiert. 75 % der Patienten sind auf dem Höhepunkt der Erkrankung nicht mehr frei gehfähig, 30 % innerhalb weniger Tage tetraparetisch. Im weiteren Verlauf lässt sich eine Muskelatrophie nachweisen. Bis zu 50 % klagen über heftige neuralgische Schmerzen ohne objektivierbare Sensibilitätsausfälle. In 35–50% kommt es zu einer Mitbeteiligung kaudaler Hirnnerven, die zu Schlucklähmung und beidseitiger Fazialisparese führt, in 15–20 % entwickelt sich infolge der Beteiligung des Zwerchfells und der respiratorischen Hilfsmuskulatur eine Ateminsuffizienz, weshalb eine engmaschige Überwachung der Atemfunktion notwendig wird. Neben Atemstörungen sind Störungen der autonomen Regulation mit orthostatischer Hypotonie oder Blutdruckerhöhung sowie Schweißsekretionsstörungen zu beachten. Durch die Affektion autonomer Fasern können lebensbedrohliche Funktionsstörungen auftreten, v. a. kardiale Blockbilder und bradykarde Herzrhythmusstörungen, die für die Mehrzahl der Todesfälle bei GBS verantwortlich sind. Hier ist eine kontinuierliche Monitorüberwachung und ggfs. die Anlage eines temporären Schrittmachers notwendig. Rund ein Viertel der Patienten haben Störungen der Miktion, aber keine eigentliche Blasenlähmung. Eine Stuhlinkontinenz bleibt die Ausnahme (Feiden et al. 1986, Sakakibara et al. 1997, Soffer et al. 1978, Winer et al. 1988).

Im Liquor findet sich eine Eiweißvermehrung bis 3g/l bei normaler Zellzahl (Dissociation albumino-cytologique), die zwei bis drei Wochen nach Lähmungsbeginn nachweisbar ist. Pathologische Veränderungen finden sich an den Vorder- und Hinterwurzeln, gelegentlich nur an den Vorderwurzeln, aber auch in anderen Bereichen des peripheren Nervensystems, dort wo Lymphozyten und Makrophagen in Kontakt mit Myelinscheiden stehen. Ein seltener axonaler Untergang korreliert mit einer schlechten Prognose und ist als Sonderform der Erkrankung anzusehen (Feasby et al. 1986). Die Suralis-Biopsie zeigt vor allem eine Demyelinisierung. Elektrophysiologisch lassen sich Verzögerung der Erregungsleitung, Leitungsblöcke und verlängerte distale Latenzzeiten nachweisen. Pathologische Spontanaktivität in den ersten vier Krankheitswochen spricht für eine schlechte oder verzögerte Erholungstendenz.

Für die Diagnose zu fordern sind: fortschreitende Muskelschwäche an mehr als einer Extremität, Verlust mindestens der distalen Muskeleigenreflexe, Progredienz über maximal 4 Wochen, relative Symmetrie der Paresen, nur milde sensorische Symptome, häufige Beteiligung der Hirnnerven (Fazialisparese bis zu 50%), Erholung nach 1–4 wöchiger Plateauphase, autonome Dysregulation, kein Fieber bei Beginn der Neuropathie, zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor sowie eine verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit, die bei 80 % der Patienten nachzuweisen ist (Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie 2002, Löffel et al. 1977, Paradiso et al. 1999, Susuki et al. 2001).

### *Verlauf*

In der Regel kommt es innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zu einer Rückbildung der Symptome in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens. Die Dauer der Symptomatik hängt in erster Linie vom Ausprägungsgrad der Erkrankung ab. Es gibt eine größere Zahl von Patienten, die am Anfang auf einer Intensivstation überwacht werden müssen. 25 % der Patienten sind so schwer betroffen, dass sie eine künstliche Beatmung benötigen, zwischen 3,5 % und 12 % der Patienten sterben (Lawn und Wijdicks 1999, Rees 1998, The Italian GBS Group 1996). Von Raphael (2005) wird die Mortalität mit ca. 5 % angegeben, 10 % dieser Patienten sind nach einem Jahr noch schwer behindert. In der Studie von Dade et al. (2000) lag die Mortalität der beatmeten Patienten sogar bei 20 %. Insgesamt hängt die Mortalität von der Güte der Pflege und der allenfalls notwendigen Beatmung ab (Lawn und Wijdicks 1999), die Hälfte der Patienten weisen noch Restsymptome in Form von Reflexausfällen und distaler motorischer Schwäche der unteren Extremitäten auf. Nur 5–15 % der Patienten sind dadurch in den Aktivitäten des täglichen Lebens behindert, allerdings beschreiben mehr als die Hälfte der Patienten, dass die Erkrankung noch mehrere Jahre ihr Leben beeinflusst hat (Bernsen 1999, Bernsen et al. 2002, 2005, 2006). Wieviel Restsymptomatik verbleibt, hängt von der Zeitspanne zwischen dem Maximum der Lähmung und dem Beginn der Rückbildung ab. Prognostisch ungünstig sind auch ein perakuter Beginn mit vorausgegangenem gastrointestinalen Störungen oder myographische Zeichen einer axonalen Mitbeteiligung zu werten (Palace und Hughes 1994).

8–16% der Patienten mit initial monophasischem Guillain-Barré-Syndrom können nach anfänglicher Verbesserung und Stabilisierung unter immunmodulatorischer Therapie sekundär mehrere Rezidive erleiden (Mori et al. 2002, Odaka et al. 2003, Ropper et al. 1988, Visser et al. 1998). Diese Form des Guillain-Barré-Syndroms wird GBS-TRF (treatment-related fluctuation) bezeichnet (Goebels und Hohlfeld 1999, Hahn 1998, Ho und Griffin 1999, Winer et al. 1988).

### *Differentialdiagnose*

Die Unterscheidung zwischen Guillain-Barré-Syndrom und CIDP ist nicht immer ganz einfach. Ein Differenzierungsmerkmal ist die Akuität zu Beginn der Erkrankung. Beim GBS kommt es innerhalb kurzer Zeit zu schnell aufsteigenden Lähmungen. Die chronisch entmarkende Nervenentzündung (CIDP) beginnt häufig schleichend und verläuft chronisch schubförmig oder chronisch progredient. Beide Varianten unterscheiden sich durch die Dauer bis zum Maximum des Schweregrads und durch den Verlauf der Erkrankung. Definitionsgemäß ist beim Guillain-Barré-Syndrom die Zeit bis zum Erreichen des Schweregradgipfels vier Wochen, danach ist der Verlauf monophasisch. Die CIDP entwickelt sich dagegen in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten. Der weitere Verlauf kann sich dann schubförmig oder progredient gestalten. CIDP kann aber auch in 16 % bis 20 % der Fälle akut beginnen und innerhalb von acht Wochen das Maximum der Lähmung erreichen. Sie wird dann als A-CIDP bezeichnet (American Academy of Neurology 1991, McCombe et al. 1987, Trojaborg et al. 1998). Andererseits können sich Patienten mit GBS nach der anfänglichen Behandlung und Verbesserung sekundär weiter verschlechtern mit erneuten Schüben und Teilremissionen, so dass schließlich eine CIDP bzw. ein GBS-TRF (treatment-related fluctuation) diagnostiziert wird (Azulay et al. 2002, Mori et al. 2002, Odaka et al. 2003, Ruts et al. 2005, Schönle 2008, van Doorn und Garssen 2002, Van Doorn 2005). Im Vergleich zum GBS-TRF ist nach *Ruts et al. (2005)* von einer A-CIDP dann auszugehen, wenn eine Verschlechterung erst nach neun Wochen auftritt oder es zu drei oder mehr Rezidiven kommt. Ganz allgemein profitieren die Patienten in der chronischen Phase unter einer Corticosteroid- oder i.v. Immunoglobulin-Therapie (Raphael 2005).

## 1.6 Therapie

### *Allgemeine Therapie*

Eine kausale Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms ist nicht möglich. Auch beim Nachweis prinzipiell behandelbarer auslösender Erreger (Mycoplasmen, Borrelien, Herpesviren etc.) bleibt es unklar, ob eine antibiotische/antivirale Behandlung den immunologischen Krankheitsprozess durch Antigenelimination positiv beeinflussen kann. Die symptomatische Behandlung ist in schweren Fällen von eminenter Bedeutung. Neben sorgfältiger Pflege, Vermeidung von sekundären Komplikationen, Thrombose- und Lungenembolieprophylaxe sind eine engmaschige Überwachung der Atemfunktion, gegebenenfalls mit Intubation und maschineller Beatmung, sowie eine engmaschige kardiovaskuläre Überwachung dringend erforderlich, da es wegen der autonomen Neuropathie zu arteriellem Hochdruck, Herzinsuffizienz und Tachyarrhythmie kommen kann. Außerdem muss die Blasenfunktion überwacht werden und bei Bedarf eine adäquate Bekämpfung der neuropathischen Schmerzen mit Analgetika, Antidepressiva, Gabapentin oder Carbamazepin erfolgen. Eine psychologische Führung und ggfs. Sedierung tetraparetischer Patienten ist angezeigt. Benzodiazepine sind jedoch wegen der Ateminsuffizienz kontraindiziert (Berger und Pully 2000, Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie 2002, GBS Study Group 2000, Nagpal et al. 1999).

### *Steroide*

Die früher übliche Gabe von Kortikosteroiden verhindert die Verschlimmerung der GBS-Symptomatik nicht, sie bessert ausschließlich die oft begleitenden Rückenschmerzen (GBS Steroid Trial Group 1993). Lediglich in Kombination von Methylprednisolon mit intravenösen Immunglobulinen konnte in einer kontrollierten Studie eine schnellere Erholung nachgewiesen werden (Hughes 2004, Van Koningsveld 2004).

### *Immunglobuline*

Eine immunmodulierende Therapie mit Immunglobulinen ist vor allem bei schwereren Verläufen der Erkrankung indiziert. Sie greift in viele Komponenten der Immunregulation ein: Antiidiotypische Antikörpereffekte, Komplementabsorption, Niederregulierung der Immunglobulinproduktion, Re-

zeptorblockade, Virusneutralisation, Erhöhung der Suppressorzellen und Verhinderung von Lymphozytenproliferation, Verhinderung der Komplementablagerung, Neutralisierung von Zytokinen, Modulation der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose und eine Herunterregelung der Antikörperproduktion (Basta et al. 1996, Bayry et al. 2003a, 2003b, Buchwald et al. 2002, Dalakas 1997, 1999, 2002 a, 2002b, Kazatchkine und Kaveri 2001, Malik et al. 1996, Samuelsson et al. 2001, Thornton und Griggs 1994). Ein weiterer Wirkmechanismus besteht darin, dass hohe Konzentrationen von Immunglobulinen zum schnellen Abbau der IgG und damit zu einer Clearance der zirkulierenden Antikörperimmunkomplexe führen (Buchwald et al. 2002, Vedeler et al. 2001, Yu 1999).

»State of the art« der Behandlung ist heute die intravenöse Gabe von polyvalenten Immunglobulinen in einer Kumulativdosierung von 2 g/kg Körpergewicht, verteilt über fünf Tage (Hadden et al., 1998, Plasma Exchange Sandoglobuline GBS Trial Group 1997, Van der Meche et al. 1992). Dosisfindungsstudien beschreiben auch eine vergleichbare Wirkung bei niedrigeren Dosierungen (1,2 g/kg Körpergewicht kumulativ) allerdings nur bei nicht beatmeten Patienten (Raphael et al. 2001, Schönle 2007)

Mögliche Nebenwirkungen der Immunglobuline sind vor allem Kopfschmerzen, Meningismus, aseptische Meningitis, Hautreaktionen, vorübergehend niedriger Blutdruck, Flush, Neutropenie, Thromboembolien sowie eine Nekrose der Nierentubuli und damit Verstärkung eines Nierenversagens. Im Rahmen der IVIg-Therapie können bedingt durch die Hyperviskosität auch Schlaganfälle auftreten. Dabei zeigen sich ein intravaskuläres Aggregat von Fibrin-IgG, aber auch nekrotisierende Mikroangiopathien im Infarktbezirk (Byrne et al. 2002). Insgesamt sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen jedoch selten und überwiegend mild (Bertorini 1996, Casteels 1992, Dalakas 1997, 2004a, 2004b, McCluskey 1990, Tan 1993, Thurmann und Harder 1996, Whittam 1997). Da die Immunglobuline aus einem Humanplasmapool gewonnen werden, ist eine Hepatitis C Virusinfektion möglich. Sie haben aber heute einen hohen Sicherheitsstandard und ein niedriges Risiko für Virusübertragung (Ballou 2002, Thurmann und Harder 1996).

Die Wirksamkeit der intravenösen Immunglobulin-Behandlung ist der Plasmapherese vergleichbar. Insgesamt ist die Gabe von Immunglobulinen aber

einfacher und sicherer als die Plasmapherese (Bril et al. 1996, Diener et al. 2001, No 2000, Nomura et al. 2001, Plasma Exchange Sandoglobuline GBS Trial Group 1997, van der Meche et al. 1992, Wang 2001).

### *Plasmapherese*

Plasmapherese bei GBS wurde durch eine Konsensuskonferenz etabliert (NIH Consensus 1986). Sie bewirkt einen Clearance pathogener Antikörper, insbesondere der anti-GM1b IgG-Antikörper, und zirkulierender Antikörperimmunkomplexe. Dadurch erfolgt eine schnelle Auflösung des Nervenblocks (Nakamura et al. 2002, Raphael et al. 1999, Susuki et al. 2001, Thornton und Griggs 1994). Die Plasmapherese zeigt einen Kurzzeiteffekt vor allem in der ersten Behandlungswoche, aber auch einen Benefit nach einem Jahr (French Cooperative Group 1987,1992, 1997, Greenwood 1984, Korach et al. 2003, Osterman 1984, Raphael 2003, The GBS Study Group 1985).

Im Vergleich zu unspezifischen Behandlungen wird in der Literatur beschrieben, dass der Entlassungsscore deutlich besser war, die Patienten eine niedrigere Anzahl von Beatmungstagen, eine kürzere Zeit bis zur motorischen Erholung und letztendlich eine Reduktion der Gesamtkosten aufwiesen. Insgesamt führte die Plasmapherese zu einer Verkürzung der Erholungszeit. (Bambauer und Arnold 1999, Jansen et al. 1993, Kuwabara et al. 2002).

Unterschieden werden verschiedene Formen wie Plasmapherese mit Humanserumprotein (HSP) und Humanalbumin (HA) (Bambauer und Arnold 1999) oder Plasmaaustausch (PE) und doppelter Filtrationsplasmapherese (DFPP) (Lyu et al. 2002, Tagawa et al. 1997), mit Vorteilen für den Plasmaaustausch im Kurzzeit-, nicht jedoch im Langzeiteffekt und in der Mortalität (Lyu et al. 2002, Raphael et al. 1996, 1999). Die Therapie sollte abhängig vom Schweregrad erfolgen. Bei leichteren Verlaufsformen werden zwei Plasmapheresen empfohlen, bei schweren Verlaufsformen reichen vier Plasmapheresen. Zusätzliche Plasmapheresen verbessern das Ergebnis ebenso wenig wie die Kombination mit Immunglobulinen (Bambauer und Arnold 1999, Diener et al. 2001, Haupt et al. 1997, Hughes et al. 1997, Jansen et al. 1993, Plasma Exchange Sandoglobuline GBS Trial Group 1997, Kimoto et al. 2000, Lyu et al. 2002, Nakamura et al. 2002, Raphael et al. 1996, 1999, Tagawa et al. 1997, Thornton und Griggs 1994, Van der Meche et al. 1992, Yang et al. 2002).

### *Liquorpherese*

Eine weitere Behandlungsoption ist die Liquorpherese. Sie ist keine Standardtherapie und wird bei Nonrespondern und speziellen Behandlungsrisiken eingesetzt. Ähnlich wie die Plasmapherese ist sie in der Lage, humorale oder korpuskuläre Entzündungsfaktoren zu eliminieren. Sie hat sich als wirksam erwiesen, und in manchen Publikationen wird sie in der Behandlung der Polyradikulitis als der Plasmapherese überlegen bewertet. Das größte Risiko der Liquorpherese besteht in der Entwicklung einer Meningitis. Eine harmlose meningeale Reizung ist häufig, eine ausgeprägte Meningitis tritt in etwa 1% der Fälle auf. Tödliche Komplikationen sind aber bisher nicht beschrieben worden (Hulser et al. 1990, Hulser et al. 1991, Wollinsky et al. 1991).

### *Rehabilitation*

Die Rehabilitation sollte mit einer passiven Physiotherapie in der Plateauphase unter Beachtung der kardialen Belastungsgrenzen beginnen. Sobald eine Kreislaufstabilisierung erreicht ist und die Restitutionsphase beginnt, werden zunehmend aktive physiotherapeutische Verfahren eingesetzt. Es muss eine konsequente Kontrakturprophylaxe erfolgen. Bei protrahierten Verläufen mit eingeschränkter Mobilität ist eine Versorgung mit geeigneten Hilfsmitteln wie Rollstuhl, Stehbrett, Duschhilfe etc. erforderlich (Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie 2002, Meythaler et al. 1997).

## **1.7 Fragestellung**

Das Guillain-Barré-Syndrom ist mit einer Inzidenz von ca. 0,001 % ein seltenes Krankheitsbild. Aufgrund seiner Akuität und der damit verbundenen schweren Funktionsstörung des Nervensystems erfordert es aber eine aufwendige und kostspielige Behandlung unter Einbeziehung primärer, sekundärer und tertiärer medizinischer Versorgungssysteme.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer repräsentativen Stichprobe Erkenntnisse über epidemiologische Daten, hier vor allem über die Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Betroffenen, zu gewinnen.

Darüber hinaus sollen Aussagen zur Struktur und Prozessqualität der Versorgungssysteme getroffen werden: Welche medizinischen Einrichtungen

(Intensivstation, Allgemeinstation, stationäre Rehabilitation) wurden in Anspruch genommen, wieviel kostet durchschnittlich die Behandlung des GBS und welche Behandlungsstrategien kommen zum Einsatz? Auch die Beurteilung der behandelnden Einrichtungen durch die Betroffenen lassen Aussagen über Struktur- und Prozessqualität der langwierigen Behandlung zu.

Außerdem soll geprüft werden, in welchem Ausmaß Residualsymptome zu erwarten sind und wie weit die Betroffenen in das Berufsleben reintegriert werden. Auch sollen Faktoren, die das Behandlungsergebnis beeinflussen können ebenso wie prognostische Kriterien für den Verlauf des Guillain-Barré-Syndroms erarbeitet werden.

Schließlich werden gesundheitsökonomische und sozialmedizinische Aspekte beleuchtet, die sich für die zukünftige Versorgung GBS-Krankter als bedeutsam erweisen könnten.

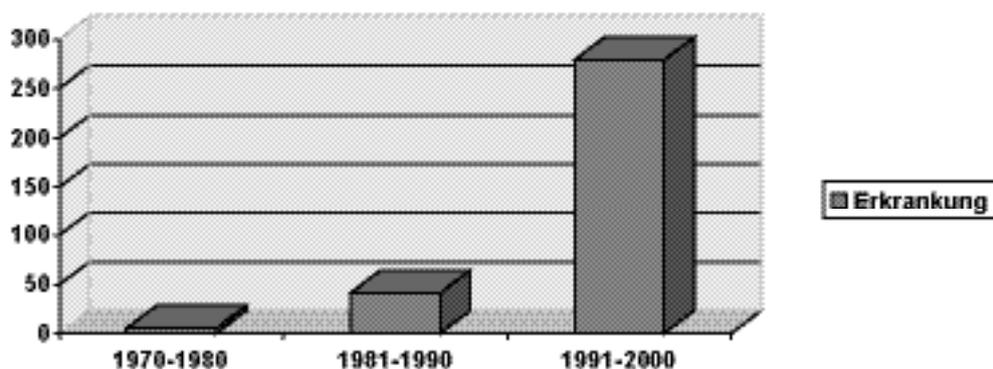
## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Patienten

331 Mitglieder der bundesweit vertretenen GBS-Selbsthilfegruppe der BRD, Sinsheim e.V., erhielten einen strukturierten Fragebogen, in dem Auskünfte zu Geschlecht, Alter, Bundesland, der zuständigen Krankenkasse, Beginn der Erkrankung, Name der erstbehandelnden Klinik, der Latenz bis zur Diagnosestellung, Dauer des Klinikaufenthaltes, Behandlung auf Normal- oder Intensivstation, Dauer der Rehabilitationsbehandlung und zum Einsatz von Plasmapherese, Immunglobulinen oder Liquorpherese abgefragt wurden. Darüber hinaus wurden der Grad der Zufriedenheit mit der Behandlung und der Sozialstatus nach abgeschlossener Behandlung bzw. Art und Ausmaß der Restschäden erfasst.

Von den 331 Fragebögen waren 325 (98 %) vollständig ausgefüllt worden und konnten für die weitere Auswertung berücksichtigt werden.

Die Befragten erkrankten überwiegend in den Jahren 1991 bis 2000, die früheste Manifestation war 1975, der späteste Manifestationszeitpunkt war das Jahr 2000 (Abb. 1).



**Abb. 1:** Erkrankungsjahr. Ordinate: Anzahl der Patienten, n=325. Die meisten Befragten erkrankten zwischen 1991 und 2000

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Fragebogen zu Therapie, Verlauf und Kosten des GBS

Es wurden 325 katamnestiche Fragebögen evaluiert, die von den Mitgliedern des Bundesverbandes Deutsche GBS-Vereinigung Sinsheim beantwortet worden waren. Im Einzelnen waren folgende Daten abgefragt worden:

FRAGEBOGEN GUILLAIN-BARRÉ-SYNDROM		
Name:		
Adresse:		
Bundesland:		
Beruf:		
Geburtsdatum:		
Krankenkasse:		
Beginn der Krankheit:		
Diagnose wurde gestellt von:		
sofort oder später:		
Klinikaufenthalt ab:		
Intensivstation von..... bis.....		
behandelt mit: Plasmapherese...../Immunglobulinen...../		
Liquorpherese...../andere Medikamente:.....		
Name der Klinik:		
Chefarzt:		
Oberarzt:		
Tagessatz:		
mit der Behandlung zufrieden:	ja	nein
Aufenthalt in einer Reha-Klinik		
von, bis:		
Name der Klinik:		
Chefarzt:		
Therapeut/in:		
Tagessatz:		
mit der Behandlung zufrieden:	ja	nein
Evtl. zweiter Reha-Aufenthalt, wo und wann:		
Art der Behandlung/Therapie:		
Blieben Restschäden zurück?		
Wenn ja, welche?		
wieder arbeitsfähig?	ja	nein

### 2.2.2 GBS-Score

Zur Beurteilung des klinischen Outcomes wurde der Score für das Guillain-Barré-Syndrom nach van der Meche et al. (1992) gewählt. Der Ergebnisbereich liegt zwischen 0 und 6 Punkten. Eine niedrige Punktzahl bedeutet eine geringe Einschränkung (Tab. 1). Wegen der retrospektiven Beurteilung war es notwendig, eine sehr einfache kategorielle Zuordnung zu wählen. Bei guter Reliabilität und geringer Sensitivität eignet sich dieser GBS-Score vor allen Dingen zur Bestimmung des Outcomes in größeren Studien (Masur 1996).

GBS-Score	Beschreibung
0	gesund
1	leichte Symptome und Beschwerden, volle Handfunktion
2	kann mehr als 10 m ohne Hilfe gehen
3	kann mehr als 10 m mit Rollator gehen
4	bettlägerig oder rollstuhlpflichtig (unfähig, mehr als 10 m mit Rollator zu gehen)
5	benötigt assistierte Beatmung, zumindest stundenweise
6	tot

**Tab 1:** Sechsstufiger GBS-Score nach van der Meche et al. (1992). Eine niedrige Punktzahl bedeutet geringe krankheitsbedingte Einschränkung.

### 2.2.3 Statistische Testverfahren

Neben der deskriptiven Statistik mit Mittelwertberechnungen wurden für Zusammenhangsfragen die nachfolgenden Testverfahren gewählt:

- der Kendall Correlation Coefficient (Kendall's Tau) als Rang-Korrelationsmaß für den Zusammenhang zweier Variablen (non-parametrisch). Kendall's Tau misst, in welchem Ausmaß sich die Variablen X und Y (Messung vorher, nachher) in die selbe Richtung bewegen. Eine positive Korrelation (Tau=1) tritt dann ein, wenn alle Paare der Stichprobe in derselben Richtung angeordnet sind, keine Korrelation (Tau=0) ergibt sich, wenn sich jeweils die Hälfte der Stichprobe in entgegengesetzte Richtung bewegt.

- die Kruskal-Wallis-1-Weg-Rangvarianzanalyse als non-parametrischer Test auf Unterschiede zwischen  $k$  unabhängigen Stichproben. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) geht von einer identischen Verteilung aller Gruppen aus. Sie wird abgelehnt, wenn  $H_0 > \text{Chi}^2$  für die Freiheitsgrade  $k-1; 1-\alpha$  beträgt.
- der Mann-Whitney-U-Test als non-parametrischer Anschlusstest zum Unterschied zwischen je zwei unabhängigen Stichproben mit anschließender Niveauekorrektur nach Bonferroni oder Holm. Er testet die Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Grundgesamtheiten. Über den speziellen Typ der Verteilung wird keine Aussage gemacht. Da Ränge nur die Reihenfolge der Daten berücksichtigen, nicht aber ihren numerischen Wert, werden sie von Datenmanipulationen wie z.B. eine logarithmische Transformation nicht berührt.
- der Pearson's Chi-Quadrat-Test als non-parametrischer Test für  $k$  unabhängige Stichproben, wobei die Daten Nominalskalierung aufweisen können. Große, in der Kontingenztafel errechnete Unterschiede zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten sprechen gegen das Vorliegen der Nullhypothese  $H_0: p_1 = p_2$ .

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Epidemiologische Daten

Bei den ausgewerteten Probanden überwiegen Männer (N = 192, 59,1 %) – gegenüber Frauen (N = 133, 40,9 %). Die Altersstruktur zeigt einen deutlichen Gipfel zwischen 50 und 59 Jahren (Abb. 2) mit einem Median von 52 Jahren. Der jüngste Patient der Befragung war zum Zeitpunkt der Erkrankung zwei, der älteste 82 Jahre alt (Tab. 2, 3).

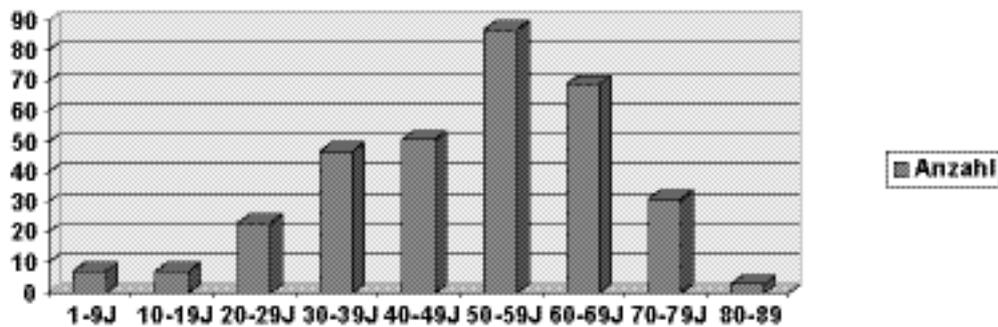


Abb. 2: Altersstruktur – Anzahl der Patienten in den Altersdekaden. Der Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Altersklasse	Anzahl	Prozent
1-9	7	2,2
10-19	7	2,2
20-29	23	7,1
30-39	47	14,5
40-49	51	15,7
50-59	87	26,8
60-69	69	21,2
70-79	31	9,5
80-89	3	0,9

Tab 2: Altersstruktur der Patienten – Prozentuale Verteilung. Mehr als ein Viertel der Patienten erkrankten in der 6. Lebensdekade.

Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
49,9	16,4	52,0	2,0	82,0

**Tab 3:** Durchschnittsalter der Patienten. Der Median lag bei 52 Jahren.

Die Betroffenen kamen aus allen Bundesländern, mehrheitlich jedoch aus den »alten« Bundesländer, insbesondere Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg und Bayern (Tab 4).

Bundesländer	
Nordrhein Westfalen	77
Baden Württemberg	68
Bayern	49
Rheinland Pfalz	28
Hessen	24
Niedersachsen	20
Schleswig Holstein	13
Berlin	11
Hamburg	10
Sachsen Anhalt	6
Sachsen	6
Brandenburg	5
Thüringen	4
Bremen	3
Mecklenburg Vorpommern	1

**Tab 4:** Verteilung der Betroffenen auf die Bundesländer. Den größten Anteil stellt Nordrhein-Westfalen.

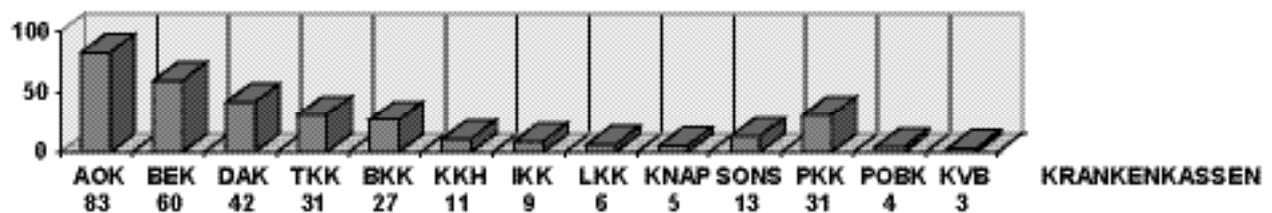
## 3.2 Versorgung

### 3.2.1 Krankenversicherung

287 Patienten (93,3 %) wurden zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen, 38 Patienten (6,7 %) zu Lasten der Privaten Krankenversicherungen behandelt. Die AOK war von den gesetzlichen Krankenkassen der häufigste Kostenträger, gefolgt von der BEK und DAK (Tab 5, Abb. 3).

GKK	N	PKK	N
AOK	83	PKK	31
BEK	60	PoBK	4
DAK	42	KVB	3
TKK	31		
BKK	27		
SON	13		
KKH	11		
IKK	9		
LKK	6		
KNAP	5		
<b>gesamt</b>	<b>287</b>		<b>38</b>
<b>%</b>	<b>93,3</b>		<b>6,7</b>

**Tab 5:** Anzahl Patienten (N), die in einer gesetzlichen (GKK) oder privaten (PKK) Krankenkasse versichert waren. Bei überdurchschnittlich vielen Patienten war eine gesetzliche Krankenkasse Kostenträger.



**Abb. 3:** Verteilung der unterschiedlichen gesetzlichen und privaten Krankenkassen. Häufigster Kostenträger war die AOK, gefolgt von der BEK.

### 3.2.2 Stationäre Einrichtungen

70 % der Patienten wurden in einem Krankenhaus der Regelversorgung, 22,6 % in einer Universitätsklinik behandelt. Bei 6,4 % der Patienten erfolgte eine Verlegung aus dem Krankenhaus der Regelversorgung in eine Universitätsklinik bzw. umgekehrt. Nur 0,9 % Patienten gaben an, ausschließlich ambulant behandelt worden zu sein.

Von den stationär versorgten Patienten war ein Großteil (62,2 %) zumindest für einige Tage intensivpflichtig und musste beatmet werden. 36,9 % der Patienten wurden ausschließlich auf der Normalstation versorgt.

84,3 % der Patienten erhielten im Anschluss an die Akutversorgung eine stationäre Rehabilitationsbehandlung, 15,7 % wurden nach dem Krankenhaus weiter ambulant versorgt (Tab. 6).

	N	%
Allgemeines Krankenhaus	230	71,4
Uniklinik	74	23,0
Transfer KH ↔ Uniklinik	18	5,6
Ambulant	3	0,9
Intensivstation	202	62,2
Normalstation	120	36,9
Stationäre Rehabilitation	274	84,3
Keine	51	15,7

**Tab 6:** Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsstrukturen. 202 Patienten wurden intensivpflichtig, nur 3 Patienten wurden ausschließlich ambulant behandelt, 51 Patienten erhielten keine stationäre Rehabilitation.

### 3.3 Behandlungsdauer

Die mittlere Dauer der Akutbehandlung betrug 53 Tage (median) mit einer enormen Streubreite von 4 bis 957 Tagen (Tab. 7). Dabei wurden im Mittel 7 Tage (median) auf der Intensivstation, 33 Tage (median) auf der Normalstation verbracht. Die stationäre Rehabilitationsbehandlung dauerte im Mittel 55,5 Tage (median), ebenfalls mit einer großen Streubreite bis zu 711 Tagen. Insgesamt wurden die Probanden im Mittel 128 Tage stationär (Krankenhaus und Rehabilitationsklinik) behandelt, im längsten Fall 967 Tage.

	Mean	SD	Median	Min.	Max.
KH gesamt (Tage)	92,1	110,5	53,0	4,0	957,0
Intensivstation (Tage)	36,8	90,5	7,0	0,0	957,0
Normalstation (Tage)	55,3	70,5	33,0	0,0	451,0
Stationäre Reha (Tage)	91,2	106,4	55,5	0,0	711,0
KH und Reha (Tage)	184,9	171,0	128,0	8,0	967,0

**Tab 7:** Behandlungsdauer in den stationären Versorgungsstrukturen. Im Mittel (median) befanden sich die Patienten 128 Tage in stationärer Behandlung, davon 7 Tage auf Intensivstation.

### 3.4 Behandlungskosten

Die aus den Angaben gemittelten Tagespflegesätze betrugen für die Intensivstation DM 706,65, für die Normalstation (Krankenhaus und Universitätsklinik) DM 662,48 und für die Rehabilitation DM 423,05. Für die gesamte Liegezeit auf der Intensivstation ergab sich ein Medianwert von ca. DM 4.900, maximal konnten die Kosten bis zu DM 680.000 betragen. Die Behandlung auf der Normalstation kostete im Mittel DM 22.000, die stationäre Rehabilitation DM 23.500, mit einem Maximum von ca. DM 301.000. Die Kosten der gesamten stationären Versorgung im Krankenhaus und in der Rehabilitationsklinik betrugen durchschnittlich DM 67.401,27 (median, range= 5.000 – 680.000) (Tab. 8).

	Mean	Median	Min.	Max.
Intensivstation – TS DM 706,65	26.004,72	4.946,55	0,0	676.264,05
Normalstation – TS DM 662,48	36.635,14	21.861,84	0,0	298.778,48
Reha Klinik – TS DM 423,05	38.582,16	23.479,28	0,0	300.788,55
Gesamtkosten Krankenhaus + Reha	102.105,57	67.401,27	0,0	680.494,55

**Tab 8:** Behandlungskosten in den stationären Versorgungsstrukturen in DM. Durchschnittliche Tagessätze (TS) in DM für die jeweilige Versorgungsstruktur zum Zeitpunkt der Inanspruchnahme.

### 3.5 Behandlungsstrategien

In dem Untersuchungszeitraum 1975–2000 erhielten 80,7% der Patienten eine immunmodulatorische Therapie. War in den 80er bis Anfang der 90er Jahre die Plasmapherese die Behandlung der Wahl, so wurde sie ab 1990 zunehmend von der parenteralen Gabe von Immunglobulinen (IVIg) abgelöst. Insgesamt erhielten 124 Patienten eine Plasmapherese, 208 Patienten Immunglobuline und 24 Patienten eine Liquorpherese alleine oder in Kombination. Bei Kombinationsbehandlungen wurde die Liquorpherese stets als letzte Behandlungsoption bei Therapieversagern eingesetzt. Der Anteil der Patienten ohne spezifische Behandlung ging ab den 90er Jahren auf unter 20% zurück (Tab. 9, 10).

	Plasma- pherese	Immunglo- buline	Liquor- pherese	Keine	ge- samt
Plasmapherese	38	72	14	0	124
Immunglobuline	72	133	3	0	208
Liquorpherese	14	3	7	0	24
Keine	0	0	0	62	62
gesamt	124	208	24	62	418

**Tab 9:** Immunmodulierende Verfahren als Einzelbehandlung oder in Kombination (Mehrfachnennungen möglich). Am häufigsten Gabe von IG alleine oder in Kombination, 62 Patienten erhielten keine spezifische Therapie

Jahr	Plasma- pherese %	Immun- globuline %	Liquor- pherese %	Immuno- dulation %	Keine %	N
1975-79	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	3
1980-84	25,0	0,0	0,0	25,0	75,0	4
1985-89	50,0	14,3	3,6	60,7	39,3	28
1990-94	41,8	57,1	15,3	78,6	21,4	98
1995-99	30,2	78,6	3,8	87,4	12,6	182
2000	0,0	83,3	0,0	83,3	16,7	6

Tab 10: Häufigkeit immunmodulatorischer Behandlung in 5-Jahres Intervallen 1975 bis 2000. N=321, keine Angaben=4. Bis 1990 überwiegt die Plasmapherese, ab 1995 die Gabe von Immunglobulinen

### 3.6 Behandlungsergebnisse

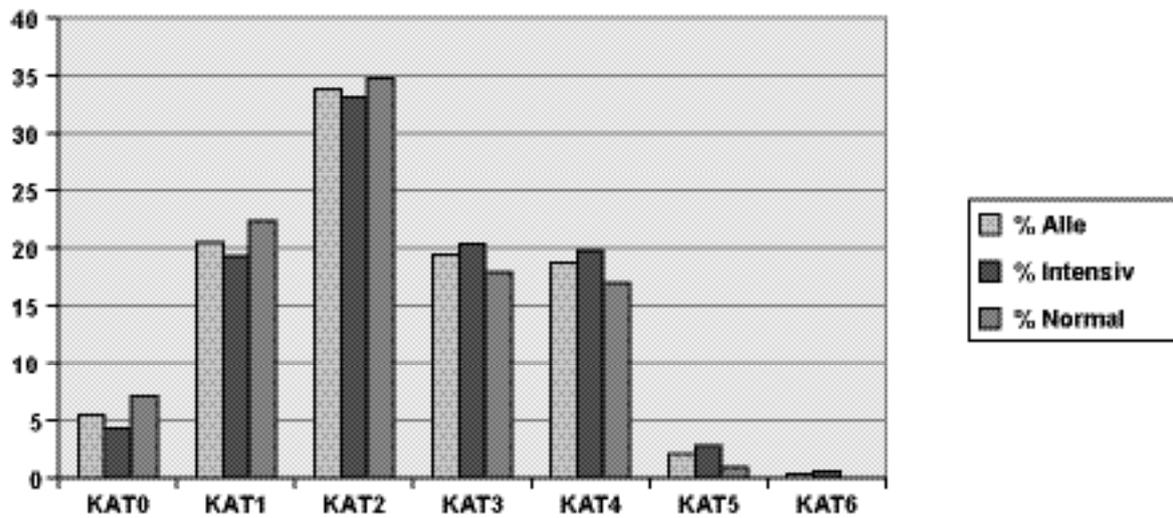
#### 3.6.1 Outcome GBS-Score

Der GBS-Score betrug für alle Patienten nach Beendigung der Behandlung im Mittel 2,0 (median). Das bedeutet, dass selbständige Gehfähigkeit über mehr als 10 m von der Mehrheit der Patienten erreicht werden konnte. Allerdings war noch keine volle Gebrauchsfähigkeit der Hände vorhanden (Tab. 11).

	Mean	Median	Min.	Max.
alle Patienten	2,35	2,00	0	6
intensivpflichtige Patienten	2,44	2,00	0	6
nicht beatmete Patienten	2,20	2,00	0	5

Tab. 11: Durchschnittlicher Outcome GBS-Score in Abhängigkeit von der Erstversorgung und der initialen Beatmungspflichtigkeit. N=325. Im Mittel kein Unterschied zwischen intensivpflichtigen und nicht beatmeten Patienten

Bei 299 Patienten war eine sichere Aussage zur Beatmungspflichtigkeit möglich. Zwischen intensivpflichtigen Patienten und nicht maschinell beatmeten Patienten gab es keine großen Unterschiede in der Verteilung des Behinderungsgrades nach Abschluss der Behandlung. (Abb. 4).

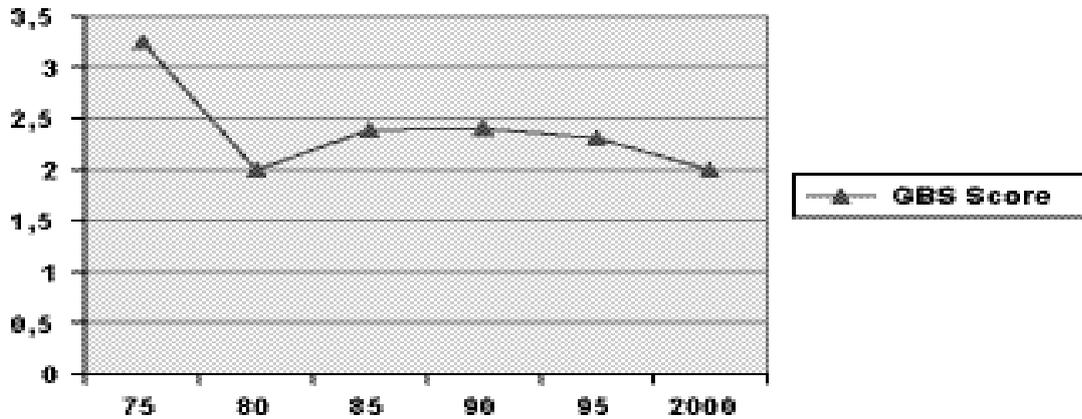


**Abb. 4:** Verteilung der GBS-Kategorien in Abhängigkeit von der Art der Akutbehandlung (Intensivstation vs. Normalstation). Höherer Behinderungsgrad ist eher mit initialer Intensivpflichtigkeit verbunden (nicht signifikant).

Etwa ein Drittel aller Patienten überstanden die Erkrankung mit Restbeschwerden der Kategorie 2, unabhängig davon, ob sie initial beatmungspflichtig waren. Nur bei den geringeren Residualschäden sind etwas mehr nicht-beatmungspflichtige und bei höheren Behinderungsgraden mehr intensivpflichtige Patienten vertreten. Diese Verteilung ist aber statistisch nicht signifikant (Tab. 12).

GBS-Kateg.	alle Patienten		beatmet		nicht beatmet	
	N	%	N	%	N	%
0	16	5,4	8	4,2	8	7,1
1	61	20,4	36	19,3	25	22,3
2	101	33,8	62	33,2	39	34,8
3	58	19,4	38	20,3	20	17,9
4	56	18,7	37	19,8	19	17,0
5	6	2,0	5	2,7	1	0,9
6	1	0,3	1	0,5	0	0,0
gesamt	299	100,0	187	100,0	112	100,0

**Tab. 12:** Der Outcome (GBS-Score) ist bei beatmeten Patienten tendenziell schlechter.



**Abb. 5:** Durchschnittlicher Schweregrad (GBS-Score) in 5-Jahres Intervallen zwischen 1975 und 2000; N: 1975=4, 1980=5, 1985=29, 1990=101, 1995=180, 2000=6, Summe N=325, Ordinate: GBS Score 0–6. In der frühen Erhebungsphase ist ein besonders hoher bleibender Behinderungsgrad zu verzeichnen.

Vergleicht man die durchschnittlichen Behinderungskategorien in den Fünfjahresintervallen seit 1975, ergibt sich ein Höchstwert an bleibenden Behinderungen in der Frühphase der Erhebung mit einer relativen Plateaubildung in den 90er Jahren und einem leichten Abfall gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts (Abb. 5).

### 3.6.2 Arbeitsfähigkeit

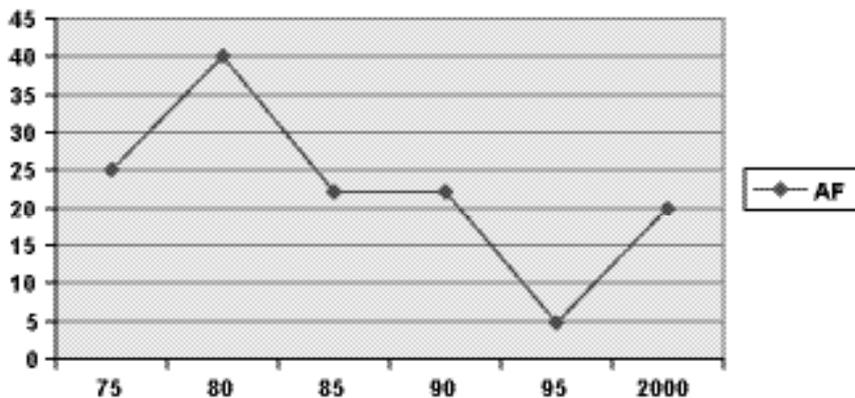
Nur 28,2 % der unter 65-Jährigen war nach Behandlungsende arbeitsfähig, davon galten 5,4 % als eingeschränkt arbeitsfähig, mehr als 2/3 blieben arbeitsunfähig (71,8 %). Dieses Verhältnis wird noch ungünstiger, wenn man die initial beatmungspflichtigen Patienten vergleicht. Drei Viertel dieser Patienten blieben arbeitsunfähig, nur rund 20 % erreichten die volle Arbeitsfähigkeit (Tab. 13).

Betrachtet man die Arbeitsfähigkeit im Zeitverlauf, so war in den 80er Jahren, allerdings bei kleiner Gruppengröße, ein relativer Gipfel zu beobachten.

Status	alle Patienten		beatmet		nicht beatmet	
	n	%	n	%	n	%
arbeitsunfähig	199	71,8	124	74,3	75	68,2
arbeitsfähig	78	28,2	43	25,7	35	31,8
<i>voll</i>	63	22,8	33	19,8	30	27,3
<i>teilweise</i>	15	5,4	10	6,0	5	4,5
gesamt	277		167		110	

**Tab. 13:** Sozialstatus nach Beendigung der stationären Behandlung (unter 65-jährige Patienten). Etwa 3/4 der Patienten verblieben arbeitsunfähig.

Rund 40 % der Patienten nahmen ihre Arbeit wieder auf. In den letzten Jahren, wieder bei kleiner Gruppengröße, war ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Nur 20% der Patienten wurden wieder als arbeitsfähig angesehen (Abb. 6).



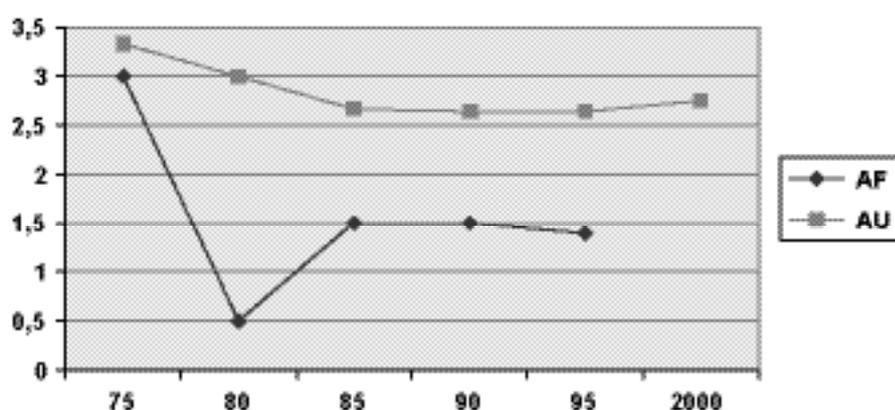
**Abb. 6:** Arbeitsfähigkeit im Zeitverlauf (Ordinate: Prozentualer Anteil der Arbeitsfähigen an der Gesamtzahl). Drastischer Rückgang der Arbeitsfähigkeit seit den 80er Jahren

Vergleicht man den Behinderungsgrad, der zur Arbeitsfähigkeit bzw. Arbeitsunfähigkeit führte, so ergibt sich ein unterschiedliches Bild für die einzelnen Dekaden: Der Behinderungsgrad, der für eine Arbeitsunfähigkeit Voraussetzung war, sank von einem durchschnittlichen GBS Score 3,3 im Zeitraum 1970–1975 auf 2,6 in den Jahren 1995–2000.

Jahr	AU n	AU Score	AF n	AF Score
75	3	3,3	1	3,0
80	3	3,0	2	0,5
85	21	2,7	6	1,5
90	69	2,6	19	1,5
95	112	2,6	37	1,4
00	4	2,8	0	0,0

**Tab. 14:** Veränderung des durchschnittlichen Behinderungsgrades (mean) der arbeitsfähigen und arbeitsunfähigen Patienten am Ende der stationären Behandlung im Zeitraum zwischen 1975 und 2000 (Zahlen gerundet) (AF= arbeitsfähig, AU= arbeitsunfähig). Ab den 80er Jahren war für Arbeitsfähigkeit ein deutlich niedrigerer Behinderungsgrad erforderlich

Noch deutlicher war die Entwicklung bei der Arbeitsfähigkeit. Am Anfang des Erhebungszeitraumes waren Patienten trotz eines durchschnittlichen Behinderungsscores von 3,0 noch arbeitsfähig, während im Zeitraum zwischen 1990–1995 Patienten fast beschwerdefrei sein mussten (durchschnittlicher GBS Score 1,4), um wieder als arbeitsfähig eingestuft zu werden (Tab 14, Abb. 7).



**Abb. 7:** Darstellung des durchschnittlichen Behinderungsgrades (GBS-Score) bei Arbeitsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit im Zeitraum von 1975 bis 2000. Arbeitsunfähigkeit ab den 80er Jahren bei besserem Outcome GBS Score.

### 3.6.3 Residualsymptome

Insgesamt wurden von den Patienten 751 Symptome bzw. Symptomgruppen angegeben, die nach Ende der Behandlung persistierten. Mehrfachnennungen waren im Bereich der Motorik, der Sensibilität und der psychischen Symptomatik möglich. Die Mehrzahl der Residualstörungen betrafen die Motorik (52,9 %), und hier vor allem die Lokomotorik (32,8 %) (Tab. 15). Sensibilitätsstörungen wurden in 21,4% benannt, Schmerzen in 8,9% beklagt. Nur 6,6% der geschilderten Symptome bezogen sich auf eine Pseudoneurasthenie, insbesondere im Sinne einer allgemeinen Erschöpfung.

Gruppe	Anzahl	%
–Untergruppe		
<b>Behinderung ADL</b>	27	3,6
<b>Pseudoneurasthenie</b>	49	6,6
–Erschöpfung	35	4,7
–Kognition	8	1,1
–Psyche	6	0,8
<b>Hirnnerven</b>	27	3,6
<b>Gleichgewicht</b>	26	3,5
<b>Motorik</b>	397	52,9
–Handmotorik	77	10,2
–Lokomotorik	246	32,8
–Tetraparesen	74	9,9
<b>Sensibilität</b>	161	21,4
–Hypästhesien	94	12,5
–Schmerz	67	8,9
<b>Vegetativ</b>	57	7,6
<b>Orthopädie</b>	7	0,9

**Tab 15:** Häufigkeit von Residualsymptomen. Angaben der Patienten, in den Bereichen Motorik, Pseudoneurasthenie und Sensibilität waren Mehrfachnennungen möglich. Am häufigsten waren motorische Ausfälle, gefolgt von sensiblen Phänomenen, seltener eine Pseudoneurasthenie oder persistierende vegetative Störungen

Vegetative Störungen wurden bei 57 Patienten beobachtet, 3,6 % hatten bleibende Ausfälle im Bereich der Hirnnerven, 3,5 % klagten über Gleichgewichtsstörungen, 3,6 % über spezielle Behinderungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. 0,9 % der Patienten gaben orthopädische Probleme als Sekundärschäden an.

Im Einzelnen wurden die Residualsymptome von den Patienten folgendermaßen beschrieben:

– *ADL Einschränkungen:*

benötigt Hilfe beim Waschen und Ankleiden / kann essen oder schreiben nur mit Mühe / ist bettlägerig / voll pflegebedürftig / vollständig auf Hilfe angewiesen

– *Pseudoneurasthenie:*

*Erschöpfung:* allgemeine Schläffheit und genereller Erschöpfungszustand / eingeschränkte Belastbarkeit / Intoleranz gegen Hitze und Überanstrengung / schnellere Ermüdung

*Kognition:* geistige Abwesenheit / »Ich stehe oft neben mir, der Kopf funktioniert noch nicht richtig« / keine Konzentrationsfähigkeit / Lesen u. Schreiben eingeschränkt / »als wäre eine Platte im Kopf drin« / Störung des Kurzzeitgedächtnisses / generelle Nervosität

*Psyche:* Angst / Depressionen / »psychisch an manchen Tagen nicht gut«

– *Hirnnervenstörungen:*

Fazialisparese unterschiedlicher Ausprägung, einseitig und bilateral / Gesichtsmimik noch nicht vorhanden / Mundpartie noch belastet / Schwäche des rechten Augenlids / leichter Hörverlust und stärkere Beeinträchtigung der Augen (»Blendung in den Augen«) / linkes Auge noch Doppelbilder / Sehstörungen / Zungenbeweglichkeit leicht eingeschränkt / Stimme (Lautstärke) nicht kontrollierbar / Stimmbänder unbeweglich / Dysphonie

– *Gleichgewicht:*

Gleichgewichtsstörungen / Gleichgewichts- und Koordinationsschwierigkeiten / bei schnelleren Bewegungen Schwindelgefühl / leichte Ataxie / leichte Gangunsicherheit / nur visuelle Steuerung beim Gehen möglich

– *Störung der Motorik:*

*Handmotorik:* hochgradige Kraftminderung der Unterarme und Hände / an beiden Händen schwache Muskulatur / eingeschränkte Mobilität der Hände / starke Probleme bei Gebrauch der Hände / keine Greiffunktion bzw. Greifstärke der Hände / ungeschickte Hände / Faustschluss nicht möglich / rechte Hand versagt ab und zu / Schreibschwierigkeiten / Feinmotorik beeinträchtigt / Feinmotorik fehlt durch Sehnenverkürzung in den Händen / Hände instabil / noch nicht funktionsfähig / zittern immer / schwach beweglich / steif / Ringfinger und kleiner Finger steif / Finger nicht voll bewegungsfähig / können nicht gestreckt werden / keine Kraft zwischen Daumen u. Zeigefinger / kleine Finger gekrümmt

*Armmotorik:* Armkraft fehlt / Atrophie der Unterarm-Handmuskulatur / beide Oberarme kraftlos / Kraft- u. Bewegungseinschränkung der Schulter und des Oberarms / Lähmung beider Arme / Arm ohne Kontrolle / Nervenleitung in Armen und Händen noch nicht nachgewiesen

*Gesamtmotorik:* Schwäche in Händen und Füßen / allgemeine Muskelschwäche / Behinderung an Händen und Beinen / beinbetonte Tetrasymptomatik / Beweglichkeits- und Kraftdefizite / Bewegungseinschränkungen infolge schlaffer Tetraparese / Bewegungsschwäche u. Krämpfe beider Unterarme und Unterschenkel / fehlende grobe Kraft an Armen und Beinen / Hände u. Beine nicht einsetzbar / Hände u. Füße noch sehr geschwächt / körperliche Belastung nicht möglich / generelle Kraftlosigkeit / ab Schulterblättern abwärts vollständig gelähmt / Lähmungserscheinungen treten immer wieder auf / linke Seite ist messbar schlechter / Muskelatrophien und Gelenkeinstellungen an Händen und Füßen / Muskelschwäche an Armen und Beinen / Muskelschwäche und Krämpfe / Muskelschwund / Muskelsteifheit / Muskelzucken / Nervenzucken an den Beinen / Restschäden noch in Händen und Füßen / schwere Lähmungen am ganzen Körper / vollständige Lähmung bis zum Hals / zur Zeit Muskelschwäche in den Beinen und Heiserkeit der Stimme

*Lokomotorik:* Beeinträchtigung der Beweglichkeit der Füße / bei längerem Stehen Krämpfe in beiden Fußsohlen / einige Muskeln im Fußbereich noch fast auf 0 / Restlähmung in den Füßen / Muskulatur der Fußballen wird nicht aktiviert / Fehlstellung der Füße / Funktionsstörungen in Fuß und Kniegelenken / Fußheber funktionieren nicht / Beine und Füße ge-

schwächt / Schwäche und Krämpfe in den Beinen / Schweregefühl der Beine / Bein- und Gesäßmuskulatur schwach / verminderte Leistungsfähigkeit der Beine / wackeliges Gehen / Waden bilden sich langsam wieder nach 18 Monaten / Wadenkrämpfe / Wegknicken der Beine beim Gehen / Einschränkung der Gehfähigkeit / Laufen nur mit Gehstützen / Gang sehr steif und schwer / schwankender Gang / Gangunfähigkeit / Gehen alleine nicht möglich / Gehen nur mit Rollator / Gehen nur mit Rollator und mit Peroneus-Schienen / Gehen nur mit Stock / nur kurze Strecken laufen / kann keine Stufen und Treppen gehen / starke Probleme beim Gehen / Treppensteigen / Treppensteigen beschwerlich / kann noch nicht freistehen / kann nur kurz stehen und nicht länger laufen / kein schnelles Laufen / Knieschwäche / Lähmung beider Sprunggelenke / Lähmung beider Beine vom Knie abwärts bis in die Zehen / Lähmung von beiden Oberschenkeln bis zu den Hüften / Spannungen und Lähmungen vom Bauchnabel bis Zehen / Orthesen-Versorgung / auf Rollstuhl angewiesen / Aufrichten / Aufstehen vom Stuhl nicht möglich / frei stehen nicht möglich / Blockierung im Rumpfbereich noch nicht gelöst / Rumpfschwäche / schlechte Körperhaltung / Umdrehen sehr schwer / Unbeweglichkeit im Rumpf / Unbeweglichkeit nachts im Bett / verkürzte Muskeln / starke Einschränkung der Extremitäten und des Bewegungsapparates / gesamter Bewegungsapparat gestört

–*Sensibilitätsstörungen:*

*Hyp- und Dysästhesien:* Kribbeln der Fußsohlen / Kribbeln der Füße / Kribbeln und Einschlafen der Beine / leichtes Kribbeln am Rücken und Oberschenkeln / pelziges Gefühl unter den Füßen / Stechen und Hitze in den Beinen / Kalt- und Warmunterschied schwierig in den Füßen zu erkennen / teilweise eingeschränkte Nervenleitungen in den Füßen und keine Reflexe an den Beinen / an beiden Füßen bis zum Unterschenkel Taubheitsgefühl und Gefühlsstörungen / Empfindungsstörungen in Füßen und Unterschenkeln / beide Beine ab Knie bis zu den Füßen taub / Kribbeln in Händen und Füßen / an beiden Händen und Füßen Missempfindungen / Schmerzen und Taubheitsgefühl in Füßen und Händen / Gefühlsstörungen und Schwäche an beiden Händen und Beinen / Kribbeldysästhesien im Bereich der Hände / an beiden Händen Taubheitsgefühl / leichtes »Grie-

seln« in beiden Händen / Pelzigkeitsgefühl in Händen und Fingern / teilweise Kribbeln in den Händen und im Gesichtsbereich / Taubheitsgefühle im Gesicht / Teil von Lippe und Zunge taub / Sensibilitätsstörungen am ganzen Körper / starkes Kribbeln bei längerer Belastung / Störung der Tiefensensibilität / Taubheitsgefühl und starkes Brennen / Überempfindlichkeit / Umklammerungsgefühl

*Schmerzen:* in beiden Füßen heftige Nervenschmerzen bei längerem Gehen und Stehen / chronische Schmerzen in Füßen und Waden / Schmerzen in den Waden / am linken und rechten Unterschenkel bei leichtem Druck Schmerzen / Krämpfe und eiskalte Beine / Krämpfe und Nervenschmerzen in den Beinen / Beine schmerzen immer / Schmerzen bei längerem Stehen bzw. Gehen / brennende Schmerzen in den Händen / Augenschmerzen / starke Kopf- und Augenschmerzen / Kopfschmerzen / Rückenschmerzen / Muskel-, Gelenk- und Nervenschmerzen / Schmerzen in Gelenken und Muskeln / Muskelzittern und Krämpfe nach Überbeanspruchung / Schmerzen am ganzen Körper / nachts schreckliche Krämpfe / »Nervenzentrum reizbar« / Dauerschmerz / schmerzhafte Missempfindung / Schmerz- und Schlafmittel notwendig / starke Krämpfe überall / stechende Schmerzen / Tag und Nacht Krämpfe / unerträgliche Schmerzen

– *Vegetative Störungen:*

Atemnot / Lähmung der Atmungsorgane / Trachealkanüle / wird noch beatmet / Lungenkapazität beeinträchtigt / Durchblutungsstörungen / Durchblutungsstörungen beider Beine / Thrombose / Ödeme / Herzprobleme / Kreislaufprobleme / schnell eintretende körperliche Schwäche bei Belastung / Impotenz / Inkontinenz / tägliche Katheterisierung notwendig / Blasenschwäche / Blasen- und Mastdarmstörungen / manchmal keine Kontrolle über Harndrang / muss gewandelt werden beim Schlafen / schlimme Schlafstörungen / schwere toxische Leber- und Lungenschädigung / Magenprobleme / Magen- und Darmbeschwerden / starkes Zittern bei Kälte / Zittern in Händen und Unterarmen / Zittern der Finger / anfällig für Infekte / Diabetes nach Cortison / Ekzem

– *Orthopädische Probleme:*

Kniebeschwerden / Hüftbeschwerden / Rücken-, Schulterbeschwerden

### 3.6.4 Patientenzufriedenheit

Nach Angaben der Betroffenen wurde die Diagnose im Durchschnitt sehr schnell innerhalb eines Tages gestellt. Bei 75 % der Patienten lag die richtige Diagnosestellung innerhalb der 2-Wochen-Frist. In einem Einzelfall betrug das Intervall bis zur Klärung des Krankheitsbildes jedoch drei Jahre (Tab. 16).

---

<b>Dauer bis Diagnosestellung</b>	
Median	1 Tag
Minimum	1 Tag
25 % Perzentile	1 Tag
75 % Perzentile	13 Tage
Maximum	1.200 Tage (3 Jahre)

---

**Tab 16:** Durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung. Die Diagnosesicherung erfolgte im Schnitt innerhalb eines Tages.

Der überwiegende Anteil der Patienten war mit der Behandlung im Krankenhaus zufrieden oder sehr zufrieden (73,3 %), nur 13,0 % waren überhaupt nicht, 9,9 % nur teilweise zufrieden (Tab. 17). Insbesondere Verlegungen innerhalb des Krankenhauses oder in eine andere Klinik mit weniger Sachkenntnis waren Gründe für Unzufriedenheit. Eine schlechtere Bewertung wurde auch dann vergeben, wenn die einzelnen Berufsgruppen innerhalb der Einrichtung unterschiedlich kompetent wirkten.

	Krankenhaus		Rehaklinik	
	N	%	N	%
Sehr zufrieden	32	9,9	21	7,7
Zufrieden	204	63,4	195	71,2
Teilweise zufrieden	32	9,9	18	6,6
Überhaupt nicht zufrieden	42	13,0	29	10,6

**Tab 17:** Patientenbeurteilung der Behandlung im Krankenhaus (N=322) und in der Rehabilitationsklinik (N=274). Der Zufriedenheitsscore war hoch – nur 13 % der Patienten im Krankenhaus und 11% in der Rehaklinik waren „überhaupt nicht zufrieden“.

Im Einzelnen betrafen die negativen Einschätzungen:

– *Ärzte:*

Vorhersage der Klinik: »Sie bleiben im Rollstuhl und benötigen ständig intensive Pflege« traf nicht ein / die medizinische Behandlung und der Umgang mit der Familie waren nicht gut / wurde zu Hause behandelt, es erfolgte keine Klinikeinweisung / wurde trotz erheblicher Atembeschwerden zu Untersuchung in andere Klinik gefahren und lange allein im Bett stehen gelassen / wurde weggeschickt ohne Therapie, nur Diagnose gestellt / sehr bemühte Ärzte, doch hilflos, da Krankheit nicht bekannt war / Hausarzt und Neurologin konnten keine Diagnose stellen / die ersten 14 Tage in der ersten Klinik wurde ich als Simulant angesehen, erst der Professor erkannte sofort GBS / Fehldiagnose auch in Uniklinik / wenig Aufklärung, nur später durch die GBS-SHG / über die Krankheit nicht aufgeklärt / von Hausarzt und Neurologen als »Simulantin« abgestempelt / Chefarzt nie zu Gesicht bekommen / bekam nur nach meiner Anfrage Immunglobuline / Immunglobuline zu spät verabreicht, weil zu teuer / Information an Eltern unzureichend / zuviel Cortison bekommen (Cortison-Rausch)

– *Pflege:*

zu wenig Pflegepersonal / wenig Zeit für die Patienten / Pflege war überfordert / schlechte Pflege / zuviel Unsicherheit / nicht zufrieden mit der Pflege / bis auf Betreuung von Krankenschwestern sehr zufrieden

– *Therapeuten:*

Krankengymnastik wurde nur mangelhaft angewendet / zu wenig Therapie / mit Krankengymnastik nicht zufrieden / täglich nur 15 Minuten Krankengymnastik / keine Zeit für Ergotherapie oder Bewegung außerhalb des Bettes

Mit der Behandlung in der Rehabilitationsklinik waren 78,9% der Patienten zufrieden bis sehr zufrieden, 10,6% drückten ihre Unzufriedenheit aus, 4,0% gaben keine Stellungnahme ab. Teilweise zufrieden waren 6,6% der Patienten. Einige Gründe für die Unzufriedenheit wurden genannt, insgesamt aber im Vergleich zur Akutklinik deutlich weniger Kommentare abgegeben:

– *Ärzte:*

Mit der Therapie zufrieden, sonst nicht / mit Ärzten nicht ganz zufrieden, da GBS unbekannt war / Ärzte waren menschlich in Ordnung, medizinisch jedoch nicht

– *Pflege:*

in einigen Fällen nicht zufriedenstellend, aber ohne Kommentar

– *Therapeuten:*

alles zu hektisch / Therapieräume mussten gesucht werden / statt 30 Minuten nur 15–20 Minuten Therapie / kräftemäßig durch Therapeuten überfordert, dadurch keine Verbesserung

### 3.7 Korrelationsanalysen

#### 3.7.1 Einfluss sensomotorischer, pseudoneurasthenischer und vegetativer Störungen auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten

Wenn vegetative Störungen zusätzlich zu den motorischen Symptomen auftraten, führte dies in fast allen Fällen zu einer Arbeitsunfähigkeit. Patienten mit zusätzlich pseudoneurasthenischen Symptomen wie Erschöpfung oder Anpassungsstörungen waren nicht häufiger arbeitsunfähig (Tab. 18).

Status	senso- motorisch		+pseudo- neurasthenisch		+vegetativ	
	N	%	N	%	N	%
arbeitsunfähig	177	72,5	21	65,6	15	93,8
arbeitsfähig	67	27,5	11	34,4	1	6,3
voll	52	21,3	5	15,6	1	6,3
teilweise	15	6,1	6	18,8	0	0,0

**Tab 18:** Arbeitsfähigkeit bei sensomotorischen, pseudoneurasthenischen und /oder vegetativen Störungen (Mehrfachnennung möglich). Stärkste Behinderung erfolgt durch vegetative Störungen.

#### 3.7.2 Einfluss des initialen Schweregrades auf die Arbeitsfähigkeit bei unter 65-jährigen Patienten

Für die Korrelationsberechnungen wurden nur eindeutige und vollständige Datensätze verwendet. Initial schwerer Betroffene, d. h. intensivpflichtige Patienten, waren signifikant häufiger ( $p=0,03$ ) arbeitsunfähig als leichter Betroffene (Tab. 19).

	Rang	Fälle
schwerer Betroffene	119,09	162
leichter Betroffene	136,01	87

AF (Arbeitsfähigkeit) = 1, AU (Arbeitsunfähigkeit) = 0

**Tab. 19:** Die Arbeitsunfähigkeit korreliert signifikant mit dem initialem Schweregrad. N=249 (Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test,  $P=0,0309$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte)

### 3.7.3 Unterschied im Outcome GBS-Score zwischen initial schwerer betroffenen und leichter betroffenen Patienten

Initial schwerer Betroffene haben unabhängig vom Alter kein signifikant schlechteres Behandlungsergebnis (Tab. 20, 21).

	Rang	Fälle
Schwerer Betroffene	132,35	166
Leichter Betroffene	118,35	88

**Tab. 20:** Outcome GBS-Score in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad bei Patienten bis 65 Jahre, N=254 (Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test:  $P=0,1352$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte). Es besteht kein signifikanter Unterschied.

	Rang	Fälle
Schwerer Betroffene	159,43	195
Leichter Betroffene	143,06	111

**Tab. 21:** Outcome GBS-Score in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad bei allen Patienten, N=306 (Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test:  $P=0,1088$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte). Es besteht kein signifikanter Unterschied.

### 3.7.4 Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer in stationären Einrichtungen und Outcome

Die Länge der gesamten Behandlungsdauer in Akutkrankenhaus und Rehabilitationsklinik korrelierte mit einem hohen Schweregrad der Behinderung (N=293,  $P=0,0001$  Kendall Correlation Coefficient). Eine positive Korrelation bestand auch dann, wenn nur die Dauer der Behandlung im Akutkrankenhaus mit dem Schweregrad korreliert wurde (N=296,  $P=0,0001$  (Kendall Correlation Coefficient)).

### 3.7.5 Einfluss der Behandlungsstrategie auf die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei unter 65-jährigen Patienten

Es gibt signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit, die aber

auf Grund der z. T. zu geringen Zellbesetzung schwer interpretierbar sind (Tab. 22a).

	<b>Rang</b>	<b>Fälle</b>
1. Liquorpherese	169,33	3
2. Immunglobuline + Liquorpherese	147,75	2
3. Plasmapherese	146,60	34
4. Immunglobuline	124,43	105
5. Ohne	109,88	39
6. Plasmapherese + Immunglobuline + Liquorpherese	108,90	10
7. Plasmapherese + Immunglobuline	108,37	50

**Tab 22a:** Rangfolge der verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit, N=243 (P=0,0309, Kruskal-Wallis einseitig ANOVA, Korrektur für Verbundwerte). Das schlechte Ergebnis der Kombinationsbehandlungen spricht für das Vorliegen schwerer Krankheitsverläufe.

Das schlechte Ergebnis der kombinierten Verfahren könnte damit erklärt werden, dass es sich hier um besonders schwere Fälle handelte.

Die Liquorpherese schneidet auch bei Betrachtung der Therapieverfahren ohne Kombinationsbehandlung signifikant am besten ab, die Unterschiede sind aber auf Grund der z. T. zu geringen Zellbesetzung schwer zu interpretieren (Tab. 22b).

	<b>Rang</b>	<b>Fälle</b>
1. Liquorpherese	123,33	3
2. Plasmapherese	106,31	34
3. Immunglobuline	89,65	105
4. Ohne	78,81	39

**Tab 22b:** Rangfolge der verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit, N=181 (P=0,0318, Kruskal-Wallis einseitig ANOVA, Korrektur für Verbundwerte). Das Ergebnis ist wegen geringer Zellenbesetzung bei der Liquorpherese nicht aussagekräftig.

### 3.7.6 Einfluss der Behandlungsstrategie auf den Outcome GBS-Score

Die verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren führten zu keinem unterschiedlichen Behandlungsergebnis. Auf Grund der z. T. zu geringen Zellbesetzung ist auch hier keine sichere Aussage möglich (Tab. 23a).

	Rang	Fälle
1. Plasmapherese	123,31	36
2. Immunglobuline + Liquorpherese	138,50	3
3. Plasmapherese + Immunglobuline	147,59	57
4. Immunglobuline	150,44	127
5. Plasmapherese + Immunglobuline + Liquorpherese	154,58	12
6. Ohne	160,01	53
7. Liquorpherese	160,50	7

**Tab. 23a:** Rangfolge der verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren in Bezug auf den Schweregrad der Residualsymptome, N=295 (P=0,6896, Kruskal-Wallis einseitig Anova, Korrektur für Verbundwerte). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Diese Aussage trifft auch auf die einzelnen Behandlungsverfahren ohne Berücksichtigung der Kombinationstherapien zu (Tab. 23b).

	Rang	Fälle
1. Plasmapherese	92,97	36
2. Immunglobuline	113,35	127
3. Ohne	120,47	53
4. Liquorpherese	121,14	7

**Tab. 23b:** Rangfolge der verschiedenen immunmodulatorischen Verfahren in Bezug den Schweregrad der Residualsymptome, N=223 (P=0,2121, Kruskal-Wallis einseitig ANOVA, Korrektur für Verbundwerte). Auch bei Monotherapien bestehen keine signifikanten Unterschiede.

### 3.7.7 Zusammenhang zwischen stationärer Rehabilitation und Arbeitsfähigkeit bei Patienten unter 65 Jahren

Patienten, die keine Rehabilitation erhielten, waren zu einem höheren Anteil arbeitsfähig (Tab. 24).

	Rang	Fälle
Keine Reha	155,61	28
Reha	117,62	215

**Tab. 24:** Arbeitsfähigkeit nach Rehabilitation (AF (Arbeitsfähigkeit)=1, AU (Arbeitsunfähigkeit)=0), N=243, (Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test, P=0,0010 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte). Patienten ohne Rehabilitation waren häufiger arbeitsfähig.

### 3.7.8 Behinderungsgrad von Patienten mit und ohne stationäre Rehabilitation

Patienten, die zu keiner stationären Rehabilitation überwiesen wurden, waren weniger stark betroffen (Tab. 25)

	Rang	Fälle
Keine Reha	117,22	34
Reha	153,11	263

**Tab. 25:** Outcome nach Rehabilitation (GBS-Score 0=beschwerdfrei, 6=tot, N=297 Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test, P=0,0179 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte). Leichter Betroffene erhielten weniger Rehabilitation.

### 3.7.9 Zusammenhang zwischen stationärer vs. ambulanter Behandlung und Outcome GBS-Score bzw. Arbeitsfähigkeit

Da nur drei Patienten der Stichprobe ambulant behandelt worden waren, konnte wegen zu geringer Zellbesetzung in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit keine Signifikanz ermittelt werden. Alle drei ambulant Behandelten wiesen zwar einen niedrigen Behinderungsgrad auf, blieben aber alle arbeitsunfähig (Tab. 26).

	AU	AF
Krankenhausaufenthalt	164	68
Kein Krankenhausaufenthalt	3	0

Tab. 26: Arbeitsfähigkeit bei ambulant vs. stationär behandelten Patienten ( $\text{CHI}^2 = 0,7180$ ). Alle ambulanten Patienten blieben arbeitsunfähig.

### 3.7.10 Zusammenhang zwischen Art der Sozialversicherung und Behandlungserfolg, Arbeitsfähigkeit, Häufigkeit oder Dauer einer Rehabilitationsmaßnahme

Patienten der Privaten Krankenkassen und der Gesetzlichen Krankenkassen unterscheiden sich weder im Outcome GBS-Score ( $P = 0,5455$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte) noch in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit ( $P = 0,4628$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte) oder Häufigkeit ( $P = 0,20087$ , Pearson  $\text{CHI}^2$  probability) und Dauer einer Rehabilitationsmaßnahme ( $P = 0,9822$ , 2-seitig getestet, Korrektur für Verbundwerte, Mann-Whitney-U – Wilcoxon Rank Sum W Test)

### 3.7.11. Zusammenhang zwischen Alter und Outcome GBS-Score

Je älter ein Patient ist, desto höher bleibt der Behinderungsgrad am Ende der Behandlung ( $N = 306$ ,  $P = 0,001$  Kendall Correlation Coefficient)

### 3.7.12. Zusammenhang zwischen Alter und Arbeitsfähigkeit

Je älter ein Patient ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, wieder arbeitsfähig zu werden ( $N = 249$ ,  $P = 0,0001$  Kendall Correlation Coefficient).

### 3.7.13. Behandlungsstrategien in der Akutversorgung

Unterschiede in den Behandlungsstrategien der verschiedenen Einrichtungen sind zwar nicht signifikant, tendenziell werden aber Immunglobuline am häufigsten in Universitätskliniken eingesetzt; auf eine immunmodula-

torische Behandlung wird am häufigsten in Allgemeinen Krankenhäusern verzichtet (Tab. 27).

	Ohne	Plasma- pherese	Immun- globuline	Liquor- pherese	N
Allgemeines KH	48 27,7 %	24 13,9 %	95 54,9 %	6 3,5 %	173 100 %
Uniklinik	10 19,2 %	9 17,3 %	33 63,5 %	0 0,0 %	52 100 %
Allg. KH und Uni- klinik	2 15,4 %	5 38,5 %	5 38,5 %	1 7,6 %	13 100 %
Gesamt	60 25,2 %	38 16,0 %	133 55,9 %	7 2,9 %	238 100,0 %

**Tab 27:** Unterschiede zwischen den Behandlungsstrategien in den einzelnen Erstversorgungsstrukturen – Absolut- und Relativzahlen (N = 238, P = 0,11295, Pearson's CHI<sup>2</sup> probability). Tendenziell wurden mehr Immunglobuline in Universitätskliniken eingesetzt, in Allgemeinen Krankenhäusern wurde häufig auf Immunmodulation verzichtet.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Methodenkritische Bemerkungen

Für diese Untersuchung wurde retrospektiv eine Fragebogenaktion der deutschen GBS-Selbsthilfegruppe ausgewertet. Katamnesen haben in ihrer Aussagekraft methodische Einschränkungen; zudem beruhten die meisten medizinischen Angaben auf den Aussagen der Patienten. Von den 331 an die Patienten der bundesweiten Selbsthilfegruppe verschickten Fragebögen waren 325 für eine deskriptive Statistik auswertbar. Allerdings waren die Datensätze nicht immer vollständig, sodass in die Korrelationsanalysen nicht alle Patienten eingegangen sind. Trotzdem kann bei der hohen Rücklaufquote von 98 Prozent das Datenmaterial durchaus als repräsentativ angesehen werden. Wegen der geringen Inzidenz des GBS rekrutierten sich die 331 Betroffenen aus einer Gesamtpopulation von etwa 20 Millionen Einwohnern, unter denen statistisch gesehen etwa 50.000 Schlaganfälle auftreten würden.

Die Untersuchungsergebnisse müssen aber auch unter dem Vorbehalt bewertet werden, dass sich in einer Selbsthilfegruppe eher Patienten mit schwereren Verlaufsformen engagieren.

Die Angaben über die Residualsymptome flossen in einen Outcome Score ein. Hier wurde der Score für das Guillain-Barré-Syndrom nach van der Meche et al. (1992) verwendet. Dieser ist zwar wenig sensitiv, wegen der retrospektiven Beurteilung war es aber notwendig, eine sehr einfache kategorielle Zuordnung zu wählen.

### 4.2 Epidemiologische Daten

Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der erfassten Patienten entsprechen den vergleichbaren Patientenkollektiven in prospektiven Studien. So überwogen Männer gegenüber Frauen (59,1% vs. 40,9%). Diese Geschlechtsverteilung entspricht den Literaturangaben mit einer Inzidenz des GBS bei erwachsenen Männern zwischen 60% und 66% und bei erwachsenen Frauen zwischen 34 und 40% (Cheng et al. 2000a,b, Cuadrado et al. 2001).

Die Altersstruktur zeigte einen deutlichen Gipfel zwischen 50 und 59 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren (median) und liegt damit geringfügig über einer vergleichbaren Untersuchung von Cheng und Mitarbeitern im Jahr 1996 (Cheng et al. 2000a) an 73 Patienten, die ein mittleres Alter von 48,6 Jahren beschrieben.

Die Probanden kamen aus allen Bundesländern, jedoch überwiegend aus den alten Bundesländern. Diese Verteilung ist eher historisch zu werten und beschreibt keine regional unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung.

### 4.3 Versorgungsprozesse und -strukturen

Ca. 93 % der Patienten waren in einer gesetzlichen Krankenkasse – überwiegend AOK –, 7 % in einer privaten Krankenkasse versichert. Somit wurden in dem untersuchten Kollektiv verhältnismäßig mehr Patienten zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen versorgt, als im landesweiten Durchschnitt (90 %) zu erwarten wäre.

Der weitaus größte Teil der Patienten (70 %) wurde in Krankenhäusern der Regelversorgung betreut. 22,6 % wurden in einer Universitätsklinik und 6,4 % der Patienten sequentiell in beiden Einrichtungen behandelt.

Nur drei Patienten gaben an, ausschließlich ambulant behandelt worden zu sein. Diese Versorgung ist nur dann kunstgerecht, wenn es sich um die sogenannte milde Form der GBS handelt (Green und Ropper 2001). Eine spezifische Behandlung kann nämlich dann entfallen, wenn Patienten in der zweiten Krankheitswoche noch gehfähig sind. Dabei ist eine genaue Beobachtung bis zum achten Krankheitstag notwendig, um sicherzugehen, dass die Erkrankung nicht fortschreitet. Möglicherweise handelte es sich bei den hier untersuchten Patienten doch eher um eine suboptimale Versorgung, da alle drei einen Outcome GBS-Score von 2 aufwiesen, entsprechend dem Durchschnitt aller stationär behandelten Patienten. Außerdem wurden alle drei als dauerhaft arbeitsunfähig eingestuft. Gegenüber den stationär behandelten Patienten wäre somit der Anteil an Arbeitsunfähigkeit höher (100 % vs. 70 %), wegen der geringen Stichprobengröße lässt sich aber keine Signifikanz ( $\chi^2=0,7180$ ) erhalten.

Von den stationär versorgten Patienten war ein Großteil (62,5 %) im Durchschnitt 7 Tage intensivpflichtig und musste beatmet werden. Im Vergleich

zur Literatur erscheint dieser Anteil sehr hoch. In vergleichbaren Kollektiven werden Intensivbehandlungen mit Intubation und Beatmung in 20–33% der Fälle beschrieben (Hahn 1998, Lawn und Wijdicks 1999, Rees 1998, Soffer et al. 1978, The Italian GBS Group 1996). Auch dies scheint für die Hypothese zu sprechen, dass eher schwerer Betroffene in Selbsthilfegruppen finden.

84,3% der Patienten erhielten im Anschluss an die Akutversorgung eine stationäre Rehabilitationsbehandlung, 15,7% wurden nach dem Krankenhaus weiter ambulant versorgt. Der Anteil an Rehabilitation ist etwa doppelt so groß wie im angelsächsischen Raum. Meythaler et al. (1997b) beschrieben, dass lediglich 40% der akuten GBS-Fälle stationäre Rehabilitation benötigten. Eine spezifische neurologische Rehabilitation wird dort nicht betrieben und hat in Deutschland sicherlich einen anderen Stellenwert.

Die durchschnittliche Dauer der Akutbehandlung bei den hier erfassten Patienten betrug 53 Tage (median). Die Streuung war aber erheblich und reichte von vier Tagen bis zu drei Jahren. Dabei wurden im Schnitt sieben Tage (median) auf der Intensivstation und 33 Tage (median) auf der Normalstation verbracht. Die stationäre Rehabilitationsbehandlung dauerte im Schnitt 55,5 Tage (median), ebenfalls mit einer großen Streubreite. Insgesamt wurden die Betroffenen durchschnittlich etwa vier Monate in Krankenhaus und Rehabilitationsklinik behandelt.

Auch hierin unterschieden sich die Versorgungsstrukturen von den angelsächsischen Ländern. Dort waren die Patienten im Schnitt 34 Tage auf der Akutstation und 26 Tage in der Rehabilitation, somit insgesamt etwa halb so lange in stationärer Behandlung (Meythaler et al. 1997a,b, Raphael 2005, Rees 1998).

Die Behandlung des GBS ist aufwendig und verursacht im Gesundheitssystem hohe Kosten. In den USA werden die Kosten für dieses Krankheitsbild zwischen 60,7 und 437,7 Millionen Dollar pro Jahr geschätzt. Addiert man hierzu noch den Arbeitsausfall bzw. die geringere Produktivität der Betroffenen, so erhöht sich der Betrag auf bis zu 1,2 Milliarden Dollar (Buzby et al. 1997, Natcher Conference Center 1996). Die einzelnen Fallkosten belaufen sich auf medizinische Kosten von 114.100\$ und einen Produktivitätsausfall von 370.000\$ pro Patient (Buzby und Roberts 1996).

Legt man die aus den Angaben der Befragten errechneten durchschnittlichen Tagespflegesätze von DM 706,65 für die Intensivstation, von DM 662,48 für die Normalstation und von DM 423,05 für die Rehabilitation zugrunde, so ergeben sich für die Intensivbehandlung durchschnittliche Fallkosten von ca. DM 4.900, die im Einzelfall fast DM 680.000 erreichen können. Die Behandlung auf der Normalstation kostete im Schnitt DM 22.000, die stationäre Rehabilitation DM 23.500, mit einem Maximum von ca. DM 301.000. Die durchschnittlichen Kosten für die gesamte stationäre medizinische Versorgung betragen somit DM 67.401,27 (median) mit einem Minimum von ca. DM 5.000 und einem Maximum von DM 680.000. Vergleicht man damit die durchschnittlichen medizinischen Fallkosten von 114.100\$ in den Vereinigten Staaten – davon entfielen auf die stationäre Rehabilitation durchschnittlich 31.636,28 Dollar –, so kostetet die Behandlung weniger als die Hälfte trotz doppelt so langer stationärer Verweildauer. Allerdings wurden Pflegesätze zu Grunde gelegt, die sich aus dem Durchschnitt des Beobachtungszeitraums errechneten.

Ab 01.01.2003 wurde mit der Einführung eines neuen leistungsorientierten, vollpauschalisierten und diagnoseorientierten Vergütungssystems zur Abrechnung stationärer Krankenhausleistungen begonnen, dem System der German Diagnosis Related Groups (G-DRG). Mit der Einführung dieser G-DRG-Fallpauschalen wird die Vergleichbarkeit der aktuellen Behandlungskosten mit dem Zeitraum vor 2003 erschwert. Insbesondere die Abrechnung von Frührehabilitation im Krankenhaus läßt sich nicht einfach auf die retrospektive Erhebung anwenden. Nimmt man die in dieser Studie beschriebenen durchschnittlichen Verweildauern auf der Intensivstation, der Normalstation und in der Rehabilitation, so könnte sich folgender Case Mix ergeben: Intensivstation mit (1) Langzeitbeatmung (>95<144 Stunden) - A13Z - 17.561,70 Euro, (2) Frührehabilitation bei Erkrankungen und Störungen des Nervensystems bis 27 Tage - B42Z - 10.342,00 Euro und (3) Rehabilitation Phase C 55,5 Tage (Tagessatz 195 Euro) 10.822,50 Euro, entsprechend einer Gesamtsumme von 38.726,20 Euro. Zusätzlich ergäbe sich ein Sonderentgelt, das sich nach der Menge der verordneten Immunglobuline richtet. So berechnet lägen die durchschnittlichen Behandlungskosten heute nur unwesentlich höher als im hier untersuchten Zeitraum bis zum Jahr 2000.

Ein wichtiges Qualitätskriterium der Behandlung ist die Diagnosesicherheit und die Patientenzufriedenheit. Nach Angaben der Betroffenen wurde die Diagnose im Durchschnitt sehr schnell innerhalb eines Tages gestellt. Bei 75 % der Patienten erfolgte die Diagnosestellung innerhalb der 2-Wochen-Frist. In einem Einzelfall dauerte es jedoch drei Jahre, bis die richtige Diagnose erkannt wurde.

Der überwiegende Anteil der Patienten war mit der Behandlung im Krankenhaus zufrieden oder sehr zufrieden (73 %), nur 13 % waren überhaupt nicht und 10 % nur teilweise zufrieden. Die Unzufriedenheit war dann groß, wenn eine Verlegung im Haus oder extern erfolgte und die nachbehandelnde Abteilung oder Klinik vergleichsweise weniger engagiert gearbeitet hatte. Bei Ärzten wurden Unsicherheit bei der Diagnosestellung oder der Therapieeinleitung moniert, die Pflege schien oft unterbesetzt und damit überfordert, bei den Therapien wurde vor allem die zu geringe Therapiedichte beklagt.

Mit der Behandlung in der Rehabilitationsklinik waren noch mehr Patienten (79 %) zufrieden/sehr zufrieden. 11 % drückten ihre Unzufriedenheit aus, 4 % gaben keine Stellungnahme ab. Teilweise zufrieden waren 7 %. Insgesamt wurden im Vergleich zur Akutklinik deutlich weniger Kommentare abgegeben. Diese bezogen sich bei den Ärzten auf Unkenntnis der Erkrankung, auf nicht weiter spezifizierte Einschränkung bei der Pflege und auf inadäquate, nicht auf das Krankheitsbild abgestimmte Therapien. Insgesamt scheint somit die subjektive Beurteilung der medizinischen Versorgung positiv eingeschätzt zu werden. Dies ist umso bemerkenswerter, als bei einem großen Teil der Befragten ein gesundheitliches Defizit persistierte.

#### **4.4 Behandlungsergebnis – Ergebnisqualität**

Unabhängig vom initialen Schweregrad und der Beatmungspflichtigkeit konnten die meisten der hier untersuchten Patienten nach Beendigung der Behandlung über mehr als 10 m ohne Hilfe gehen und erreichten einen GBS-Score von 2,0 (Medianwert). Residualstörungen betrafen vorwiegend den Bereich der Motorik (53 %) – besonders der Lokomotorik- und der Sensibilität (21 %). 9 % hatten persistierende Schmerzen angegeben, 8 %

wiesen vegetative Symptome und 7 % eine ausgeprägte Pseudoneurasthenie auf. Fast 4 % hatten bleibende Ausfälle im Bereich der Hirnnerven zu beklagen. Die übrigen Beschwerden bezogen sich auf Gleichgewichtsstörungen, spezielle Behinderungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens und orthopädische Probleme. Nur 5 % waren völlig ohne Beschwerden, etwa ein Viertel der Betroffenen hatten keine oder nur leichte Restbeschwerden, 20 % waren rollstuhlpflichtig.

Die bisher publizierten Outcome-Analysen variieren erheblich und kommen zu prognostisch günstigeren Einschätzungen. Nach Angaben von Wiener et al. (1988) sollen 70 % eine klinisch fast vollständige Erholung erreichen. Von 53 Patienten mit GBS, die prospektiv in Schweden verfolgt wurden, konnten nach 6 Monaten 80 % ohne Hilfe gehen, nach einem Jahr zeigten 46 % eine vollständige Erholung, 42 % hatten milde Residualsymptome, 4 % moderate und 6 % schwere Behinderungen, 2 % der Patienten verstarben. Falls die Patienten überlebten, zeigten 79 % eine weitgehend wiederhergestellte Gehfähigkeit, 19 % dieser Patienten verbesserten sich innerhalb eines Jahres zumindest um einen funktionellen Grad nach der Hughes Skala (Cheng et al. 2000b).

In der vorliegenden Untersuchung war nur ein Mitglied der Selbsthilfegruppe nach der Entlassung aus der stationären Behandlung mittelbar an den Folgen des GBS verstorben. Die Erhebung bei lebenden Mitgliedern der Selbsthilfegruppe reduziert die Aussagefähigkeit bezüglich der Mortalität.

Nach den Literaturangaben versterben ca. 4–20 % der beatmungspflichtigen Patienten an kardialen Komplikationen, durch Lungenembolien oder, wenn sie älter sind, an anderer pulmonaler Komorbidität wie einer beatmungsassoziierten Pneumonie (Buzby et al. 1997, Dade et al. 2000, Fletcher et al. 2000, Lawn und Wijdicks 1999, Raphael 2005, Rees 1998, Soffer et al. 1978, The Italian GBS Group 1996). Durch eine frühzeitige Intensivbehandlung sank die Mortalität auf 2–6 % (Cheng et al. 2000b, Soffer et al. 1978). Überraschend ist, dass in dem hier untersuchten Kollektiv die initial schwerer betroffenen beatmungspflichtigen Patienten, wenn sie überlebten, keinen signifikant schlechteren Outcome GBS-Score hatten.

Dies wird nicht in allen vergleichbaren Untersuchungen so gesehen. Meythaler et al. (1997b) beschrieben, dass beatmete gegenüber nicht beatmeten Pa-

tienten einen geringeren Zugewinn an FIM-Punkten (10,3 vs. 27,7) aufwiesen. Allerdings konnten Patienten, die die Initialphase überlebten, zum überwiegenden Teil wieder autonome Bewegungsfähigkeit erlangen (Hughes 1990). In der vorliegenden Untersuchung konnte keine weitere Differenzierung zwischen GBS und verwandten Formen einer Polyradikuloneuropathie wie AMAN, AMSAN oder einer Polyradikulomyeloneuritis getroffen werden, da viele Erkrankungen zeitlich zu weit zurücklagen.

Eine differenzierte Diagnose ist für die Verlaufsprognose jedoch nicht unerheblich, da Patienten mit primär axonalen Schädigungen in anderen Studien öfter eine respiratorische Beeinträchtigung hatten, die eine Beatmung erforderlich machte, jünger und schwerer behindert waren, sich langsamer verbesserten und schwerere Residualschäden im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr aufwiesen (Chowdhury und Arora 2001, Feasby et al. 1986, Hughes 1990, Palace und Hughes 1994).

Da bei dem relativ hohen Anteil an Beatmungspflichtigen in unserem Untersuchungskollektiv das Behandlungsergebnis dazu vergleichsweise günstig ausgefallen war, ist von einem geringen Anteil an primär axonalen Schädigungen auszugehen.

Ein gänzlich anderes Bild ergibt sich, wenn man die Arbeitsfähigkeit nach überstandener Erkrankung betrachtet. Eine große amerikanische epidemiologische Untersuchung über *Campylobacter jejuni* Infektionen, die mit einem GBS Syndrom assoziiert waren, geht von bis zu 3.830 Erkrankungsfällen pro Jahr in den Vereinigten Staaten aus, 20 % davon waren beatmungspflichtig. Von diesen 20 % kehrten 63 % wieder an ihren Arbeitsplatz zurück, 27 % blieben arbeitsunfähig, 10 % verstarben. Von den nicht beatmeten Patienten überstanden 81 % die Erkrankung arbeitsfähig, nur 19 % wurden arbeitsunfähig entlassen, keiner davon verstarb. Insgesamt erlangten somit mehr als drei Viertel der Betroffenen (77,4 %) wieder die volle Arbeitsfähigkeit (Buzby und Roberts 1996, Buzby et al. 1997).

Im Gegensatz dazu waren von den hier untersuchten unter 65-Jährigen nur 28 % nach Behandlungsende arbeitsfähig, fast drei Viertel blieben arbeitsunfähig (72 %) und 5 % galten als eingeschränkt arbeitsfähig. Dieses Bild ändert sich im Laufe des 25-jährigen Untersuchungszeitraums. In den 80er Jahren waren erheblich mehr Betroffene wieder arbeitsfähig geworden, der Anteil an Arbeitsfähigen ging dann in den mittleren bis späten

90er Jahren dramatisch zurück. Diese Entwicklung war unabhängig vom durchschnittlichen Behinderungsgrad in den jeweiligen Zeitabschnitten. Am Anfang des Erhebungszeitraumes wiesen gegenüber der letzten Dekade sowohl die arbeitsfähigen als auch die arbeitsunfähigen Patienten einen deutlich höheren GBS-Score – 3,0 bzw. 3,3 – auf. Gegen Ende der Erhebung war durchschnittlich schon ein geringer Behinderungsgrad von 2,6 Anlass für die Attestierung der Arbeitsunfähigkeit, während Arbeitsfähigkeit nur bei fast vollständiger Wiederherstellung mit einem durchschnittlichen GBS Score von 1,4 bescheinigt wurde. Wahrscheinlich spiegeln diese Zahlen die zunehmend großzügigere Auslegung der Minderung der Erwerbsfähigkeit und Berentung in Anbetracht der schlechten Arbeitsmarktsituation wider.

Die Behandlungsstrategien und -möglichkeiten haben sich im Laufe der Zeit geändert. War in den 80er Jahren bis Anfang der 90er Jahre bei 80–100 % der erfassten Patienten die Plasmapherese die Behandlung der Wahl, so wurden ab 1990 zunehmend polyvalente Immunglobuline (IVIg) in die Therapie eingeführt. Zwischen 1990 und 2000 stieg der Anteil der immunmodulatorisch therapierten Patienten, die zumindest einmal Immunglobuline alleine oder in Kombination erhalten hatten von 72 % auf 100 %. Parallel dazu wurde die Technik der Liquorpherese für ausgesuchte Fälle entwickelt. Bei bis zu 20 % der Patienten zwischen 1990 und 1995 wurde eine Liquorpherese durchgeführt. Danach erfolgte diese Behandlung nur mehr in besonders schweren Einzelfällen. Insgesamt erhielten zwischen 1975 und 2000 über 80 % der Patienten eine immunmodulatorische Therapie, berücksichtigt man nur die Patienten, die nach 1990 erkrankten, so wurden fast 90 % immunmodulatorisch behandelt.

Im Vergleich dazu beschrieben Cheng et al. (2000b), dass in Schweden zwischen 1996 und 1997 nur 72 % der Patienten eine immunmodulierende Therapie – Immunglobuline oder Plasmapherese – erhalten hatten; deutlich weniger als im hier untersuchten Kollektiv.

Der Anteil von Patienten ohne spezifische Behandlung ging, wie auch in der Literatur beschrieben, seit den 90er Jahren deutlich zurück. Seither besteht Konsens, dass nur dann auf eine spezielle Behandlung verzichtet werden kann, wenn Patienten in der zweiten Krankheitswoche noch gehfähig sind. Eine genaue Beobachtung bis zum achten Krankheitstag muss sicher-

stellen, dass die Erkrankung nicht fortschreitet (Green und Ropper 2001). Möglicherweise sind die verbesserten Behandlungsergebnisse seit den 90er Jahren bei den hier erfassten Patienten auf diese geänderte Behandlungsstrategie zurückzuführen. Den höchsten Behinderungsgrad (durchschnittlicher Outcome GBS-Score) findet man in den Frühphasen der Erhebung. Der deutlichste Rückgang im Outcome-GBS-Score erfolgte in den frühen 90er Jahren mit einem weiteren leichten Abfall in den späten 90er Jahren. Auch im Bezug auf die Studienlage scheint sich zu bestätigen, dass sich mit Einführung der Immunglobuline oder einer konsequenten Plasmapherese das Behandlungsergebnis verbessert hat (Jansen et al. 1993, Kuwabara et al. 2002, PESG 1997, Toyka 1999).

Es zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung keine Wirkungsunterschiede zwischen einer Plasmapherese und der Behandlung mit Immunglobulinen. Weder in Bezug auf den Outcome-Score noch auf die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit unterschieden sich die mit Immunglobulinen bzw. Plasmapherese behandelten Patienten signifikant. Auf Grund der geringen Zellbesetzung insbesondere bei der Liquorpherese können hier aber keine sicheren Aussagen gemacht werden. Auch Kombinationsbehandlungen führten zu keinem signifikant besseren Ergebnis.

Diese Befunde entsprechen den Angaben in der Literatur: Immunglobuline (IVIg) mit einer auf fünf Tage verteilten Kumulativdosis von 2 g/kg Körpergewicht und bis zu vier Plasmapheresen hatten die gleiche Wirkung bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien in Bezug auf die Beschleunigung der motorischen Erholung und die Prävention von Komplikationen. Eine Kombination von Plasmapherese und Immunglobulinen brachte keinen Behandlungsvorteil (Chowdhury und Arora 2001, Nagpal et al. 1999, No 2000, Raphael et al. 1999). Neben einer Verkürzung des Krankheitsverlaufs reduzierten beide Therapien die Mortalität unter 5 % (Bertorini 1996, Casteels 1992, Dalakas 2004a, 2004b, Hahn 1998, McCluskey 1990, Ravasio 1995, Tan 1993, Toyka 1999, Whittam 1997). Andere Untersuchungen beschreiben einen Vorteil für den Einsatz von Immunglobulinen. So zeigt sich im Vergleich zwischen IVIg und Plasmapherese, dass Patienten, die mit IVIg behandelt wurden nach sechs Monaten einen deutlich geringeren Behinderungsgrad aufwiesen und mit höherer Wahrscheinlichkeit ihre Bewegungsfähigkeit nach sechs Monaten wiedererlangten. In der IVIg-Grup-

pe waren die Patienten, die sich rasch erholten, häufiger (6/10 vs. 3/14) und eine verzögerte Erholung mit persistierender Gehunfähigkeit seltener (0/10 vs. 4/14). Diese Befunde gelten allerdings nur für die IgG-anti-GM1-positive Subgruppe des GBS-Syndroms, für die die Immunglobulin-Therapie offensichtlich die wirksamere Behandlungsform darstellt (Susuki et al. 2001, Thornton und Griggs 1994).

Bezüglich des Therapieverhaltens in den einzelnen Versorgungsstrukturen fand sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied in der Behandlungsstrategie. Immunglobuline wurden – relativ – am häufigsten in Unikliniken eingesetzt. Auf eine spezifische immunmodulierende Behandlung wurde am häufigsten in Krankenhäusern der Regelversorgung verzichtet.

Die Kosten für die Plasmapherese werden in der Literatur niedriger als für die Immunglobulinbehandlung beurteilt (6.402 \$ versus 10.165 \$), somit ergäbe sich ein Kostenvorteil für die Plasmapherese. Die Immunglobuline sind aber einfacher und sicherer zu handhaben. In diesem Sinne sind auch die Mitteilungen von Nagpal et al. (1999) und Van Koningsveld et al. (2001) zu werten, dass mit der Einführung von IVIg deutlich weniger Patienten aus den kleinen Krankenhäusern in Zentralkliniken verlegt wurden, ohne dass es insgesamt zu schlechteren Behandlungsergebnissen kam.

#### **4.5 Prognose**

Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Lebensalter (Cheng et al. 2000a, 2000b, Cuadrado et al. 2001, GBSG 2000, Goebels und Hohlfeld 1999, Hughes et al. 1992). In der eigenen Untersuchung zeigte sich auch der verbleibende Behinderungsgrad vom Alter abhängig: Je älter die Patienten waren, desto höher war auch der Behinderungsgrad am Ende der Behandlung, und desto geringer war die Chance, wieder arbeitsfähig zu werden. Initial intensivpflichtige Patienten unterschieden sich nicht im residualen Behinderungsgrad. Allerdings verblieben sie signifikant häufiger arbeitsunfähig. Pseudoneurasthenische Beschwerden hatten keinen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit, nur persistierende Dysautonomien erschwerten erheblich die Wiedereingliederung ins Berufsleben.

Somit stimmen die Prädiktoren, die sich aus der Analyse des untersuchten Kollektivs ergeben, nur teilweise mit der Literatur überein. Dort werden als univariate Prädiktoren für eine schlechte Rückbildung der Beschwerden eine Beatmungspflichtigkeit, erhöhtes Lebensalter (> 60 Jahre), Paresen der oberen Extremitäten, erniedrigte Muskelaktionspotentiale, Dauer der Beatmung und ein Intervall von mehr als zwei Tagen bei einem Transfer zu einem Tertiären Zentrum postuliert (Fletcher et al. 2000, Hughes 1990). Beatmete Patienten hatten häufiger Dysautonomien. Diese bedingten eine längere Dauer der Akutbehandlung und der gesamten stationären Behandlung. Eine längere Akutbehandlung sowie der stationären Rehabilitation war ebenso erforderlich, wenn die Hirnnerven betroffen waren oder wenn die Patienten initial beatmet werden mussten (Meythaler et al. 1997a). In der vorliegenden Untersuchung bedingte offensichtlich alleine die Schwere des Krankheitsverlaufs eine längere stationäre Behandlung. Trotz deutlich längerer stationären Behandlungsdauer – Akutkrankenhaus und Rehabilitationsklinik – verblieben ausgeprägtere Residualsymptome, der Anteil der Patienten, die wieder arbeitsfähig wurden, war signifikant niedriger. Eine längere und intensivere Behandlung garantiert somit nicht ein besseres Behandlungsergebnis mit einem niedrigeren Behinderungsgrad zum Entlassungszeitpunkt.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist mit einer Inzidenz von 0,85-2,4 pro 100.000 Einwohner rein statistisch gesehen eine seltene Erkrankung. Es ist aber für die Betroffenen langwierig und extrem belastend. Etwa 6 % aller Patienten versterben. Die Behandlung ist aufwendig und verursacht für das Gesundheitssystem hohe Kosten (Berger und Pully 2000). Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer repräsentativen Stichprobe epidemiologische Daten wie Alter und Geschlecht der Betroffenen zu bestimmen, Versorgungsstrukturen und -prozesse in Deutschland zu beleuchten, die eingeschlagenen Behandlungsstrategien, deren Erfolge und Kosten aufzuzeigen und prognostische Kriterien für den Verlauf zu erstellen. Zu diesem Zweck wurde eine Fragebogenaktion unter insgesamt 331 Mitgliedern der deutschen GBS-Selbsthilfegruppe katamnestisch analysiert.

Der am Median der Verteilung orientierte »Standardpatient« in dieser Gruppe ist eher männlich (59 %), die Erkrankung trat überwiegend zwischen dem 50.–70. Lebensjahr auf, im Durchschnitt (median) mit 52 Jahren, der jüngste Patient war 2 Jahre, der älteste 82 Jahre alt. Entsprechend der Einwohnerstärke der einzelnen Bundesländer stammen die meisten Patienten aus Nordrhein Westfalen (24 %) oder Baden Württemberg (21 %).

Die Patienten waren überwiegend in der gesetzlichen Krankenkasse versichert (88 %). Die Akutbehandlung erfolgte in etwa  $\frac{3}{4}$  der Fälle (71 %) im Krankenhaus der Regelversorgung, die übrigen wurden entweder primär in einer Universitätsklinik behandelt oder nach einigen Tagen dorthin verlegt (6 %). Nur etwa 1 % der Patienten wurde ausschließlich ambulant behandelt. Fast  $\frac{2}{3}$  (63 %) mussten durchschnittlich 7 Tage (median) auf einer Intensivstation behandelt werden. Die gesamte Dauer der Akutbehandlung betrug 53 Tage (median), im Extremfall bis zu 3 Jahren (957 Tagen). 84 % erhielten im Anschluss eine stationäre Rehabilitationsbehandlung, die im Schnitt 56 Tage (median), im Extremfall bis zu 2 Jahren (711 Tage) dauerte. Die Zugehörigkeit zu einer gesetzlichen oder privaten Krankenkasse beeinflusste nicht die Dauer der Re-

habilitationsbehandlung. Durchschnittlich wurden die Patienten 128 Tage stationär behandelt. Die Gesamtkosten für die stationäre Versorgung beliefen sich somit auf DM 67.400 und konnten bis zum 10fachen, rund DM 680.000, ansteigen. Nach Angaben der Betroffenen wurde die Diagnose GBS sehr schnell gestellt, meist am Tag der Aufnahme, in 75 % der Fälle innerhalb von zwei Wochen.

Der überwiegende Anteil der Patienten war mit der Behandlung im Krankenhaus zufrieden oder sehr zufrieden (72 %), negative Bewertungen betrafen vor allem prognostische Fehleinschätzungen der Ärzte oder schlecht besetzte und überforderte Pflege und Therapeuten. Mit der Behandlung in der Rehabilitationsklinik waren 79 % zufrieden bis sehr zufrieden, Unzufriedenheit wurde aber im Vergleich zur Akutklinik deutlich weniger kommentiert.

Der Großteil der Patienten (82 %) wurde immunmodulatorisch behandelt, 64 % erhielten mindestens eine Behandlung mit Immunglobulinen, 38 % eine Plasmapherese alleine oder in Kombination.

Der Behinderungsgrad nach Behandlung wurde mit dem Score für das Guillain-Barré-Syndrom nach van der Meche et al. (1992) beurteilt. Er lag im Median bei 2, das bedeutet, die Gehfähigkeit ohne Hilfe über mehr als 10 m konnte zwar erreicht werden, eine volle Gebrauchsfähigkeit der Hände war aber nicht vorhanden. An Residualsymptomen wurden motorische Störungen am häufigsten angegeben (53 %) gefolgt von Sensibilitätsstörungen (21 %). 8 % der Patienten klagte noch über vegetative Restbeschwerden, 7 % über Beschwerden, die einer Pseudoneurasthenie zuzuordnen sind.

Initial schwerer betroffene Patienten, die eine Intensivbehandlung benötigten, hatten im Vergleich zu leichter Betroffenen nach Abschluss der Behandlung keinen signifikant höheren Behinderungsgrad. Allerdings beeinflusste das Lebensalter das Rehabilitationsergebnis signifikant.

Je älter ein Patient war, desto höher war der verbleibende Behinderungsgrad. Bei Patienten mit Erstmanifestation der Erkrankung in den 80er Jahren persistierte zudem ein deutlich höherer Behinderungsgrad (>3), möglicherweise, weil zu dieser Zeit immunmodulatorische Therapieformen noch nicht ausreichend zur Verfügung standen bzw. seltener eingesetzt wurden.

Mehr als zwei Drittel der unter 65-Jährigen (72 %) blieben arbeitsunfähig, 5 % galten als eingeschränkt arbeitsfähig. Mitentscheidend für die Arbeitsfähigkeit war der initiale Schweregrad der Erkrankung. Unabhängig vom Behinderungsgrad erreichten signifikant weniger Patienten (20 %) volle Arbeitsfähigkeit, wenn sie initial intensivpflichtig waren. Auch das Lebensalter spielte eine Rolle. Je mehr sich die Patienten dem Rentenalter näherten, desto geringer war die Chance, wieder als arbeitsfähig eingestuft zu werden. Da auch der Behinderungsgrad mit dem Lebensalter zunahm, ist der hohe Anteil an Arbeitsunfähigkeit im höheren Lebensalter eher auf den Krankheitsverlauf als auf die Arbeitsmarktsituation zurückzuführen. Allerdings beeinflussen Arbeitsmarktsituation und Verfügbarkeit der sozialen Versorgungssysteme die sozialmedizinische Beurteilung. Der Anteil der Arbeitsfähigen war in den 80er Jahren etwa doppelt so hoch wie in den letzten Jahren, auch waren die Patienten am Anfang des Erhebungszeitraumes arbeitsfähig trotz eines deutlich höheren Behinderungsgrades (Outcome GBS-Score mean 3,0). Gegen Ende der Erhebung war eine fast vollständige Wiederherstellung (GBS Score mean 1,4) Voraussetzung für die Attestierung der Arbeitsfähigkeit. Dabei lag es nicht an einer höheren Bewertung der »psychosomatischen Beschwerden«, denn pseudoneurasthenische Symptome wie Erschöpfung oder Anpassungsstörung bedingten kein schlechteres Ergebnis in Bezug auf die berufliche Reintegration. Nur wenn zusätzlich vegetative Residualsymptome verblieben, führte dies in fast allen Fällen zu einer dauerhaften Arbeitsunfähigkeit.

Die Länge der stationären Behandlungsdauer spiegelte nur den Schweregrad des Krankheitsverlaufes wider. Eine längere stationäre Rehabilitation führte zu keinem besseren Behandlungsergebnis. Ein Vergleich stationärer mit ambulanter Behandlung ist wegen der zu geringen Zellbesetzung im ambulanten Bereich nicht möglich. Auffällig war, dass alle drei ambulant Behandelten zwar einen niedrigen Behinderungsgrad aufwiesen, aber durchwegs arbeitsunfähig blieben.

Bezüglich der Behandlungsstrategie ergaben sich zwischen Universitätsklinik und einem Krankenhaus der Regelversorgung keine signifikanten Unterschiede. Allerdings wurden immunmodulatorische Verfahren tendenziell häufiger in Unikliniken eingesetzt. Über den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen – Plasmapherese, Immunglobuline, Liquorpherese – auf das Outcome

bzw. die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit konnten keine sicheren Aussagen gemacht werden. Die Fallzahlen in einzelnen Behandlungskategorien waren teilweise zu klein. In Übereinstimmung mit der Literatur scheint die Gabe von Immunglobulinen ähnlich gut wirksam zu sein wie die zwar kostengünstigere, aber wesentlich aufwendigere Plasmapherese.

Die größte Abweichung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse von angelsächsischen Literaturangaben lag im sozialmedizinischen Bereich. Im Vergleich zu den epidemiologischen Erhebungen in den USA (Buzby et al. 1997, Buzby und Roberts 1996, Natcher Conference Center 1996) wurden die Patienten in Deutschland im Durchschnitt doppelt so lange stationär behandelt, nämlich 128 Tage gegenüber 60 Tage in den USA. Trotzdem lagen die medizinischen Fallkosten in Deutschland mit DM 67.400 bei weniger als der Hälfte der Fallkosten in den USA. Ein weiterer Unterschied zeigte sich bezüglich der Reintegration in den Arbeitsmarkt. Bei ähnlichem finalen Behinderungsgrad erlangten mehr als drei Viertel (77 %) der betroffenen US Amerikaner wieder die Arbeitsfähigkeit. Im Gegensatz dazu waren nur 28 % der hier untersuchten unter 65-Jährigen nach Behandlungsende wieder arbeitsfähig. Ein Bias durch eine Selektion von schwerer betroffenen Patienten, die sich in einer Selbsthilfegruppe organisieren, ist allerdings nicht auszuschließen.

## 6 LITERATUR

American Academy of Neurology. Report from an Ad Hoc Subcommittee of the (AAN) AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991; 41: 617–618

Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; 48: 173–213. Azulay JP, Verschueren A, Attarian S, Pouget J. Guillain-Barré syndrome and its frontiers. *Rev Neurol* 2002; 158: 21–26

Ballow M. Intravenous immunoglobulins. clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 449–458

Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. *Artif Organs* 1999; 23: 1079–1087

Basta M, Illa I, Dalakas MC. Increased in vitro uptake of the complement C3b in the serum of patients with Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis and dermatomyositis. *J Neuroimmunol* 1996; 71: 227–229

Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, Chevaller A, Mouthon L, Weill B, Bruneval P, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003a; 101: 758–765

Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003b; 48: 3497–3502

Berger A, Pully M. Current concepts in the diagnosis and treatment of peripheral neuropathies. *Jacksonville Med* 2000; 51: 387–392

Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meche FG. Long-term impact on work and private life after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2002; 201: 13–17

Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meche FG. Residual physical outcome and daily living 3 to 6 years after Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999; 53: 409–410

Bernsen RA, de Jager AE, van der Meche FG, Suurmeijer TP. How Guillain-Barré patients experience their functioning after 1 year. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 51–56

Bernsen RA, de Jager AE, van der Meche FG, Suurmeijer TP. The effects of Guillain-Barré syndrome on the close relatives of patients during the first year. *J Neurol Sci* 2006; 244: 69–75

Bersano A, Carpo M, Allaria S, Franciotta D, Citterio A, Nobile-Orazio E. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006; 253: 214–218

Bertorini TE, Nance AM, Horner LH, Greene W, Gelfand MS, Jaster JH. Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 388–391

Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100–103

- Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51: 673–680
- Buzby JC, Roberts T, Allos BM. Estimated Annual Costs of Campylobacter-Associated Guillain-Barré Syndrome. *Agricultural Economic Report No. 756*, July 1997
- Buzby JC, Roberts T. ERS Updates U. S. Foodborne Disease Costs for seven pathogens. *Food Review, USAD's Economic Research Service* 1996; 19: 20–25
- Byrne NP, Henry JC, Herrmann DN, Abdelhalim AN, Shrier DA, Francis CW, Powers JM. Neuro-pathologic findings in a Guillain-Barré patient with strokes after IVIg therapy. *Neurology* 2002; 59: 458–461
- Casteels-van Daele M, Wijndaele L, Brock P, Kruger M. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 980–981
- Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun* 2001; 16: 309–318
- Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, De Pedro-Cuesta J. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000a; 7: 11–16
- Cheng Q, Jiang GX, Press R, Andersson M, Ekstedt B, Vrethem M, Liedholm LJ, Lindsten H, Brattstrom L, Fredrikson S, Link H, de Pedro-Cuesta J. Clinical epidemiology of Guillain-Barré syndrome in adults in Sweden 1996–97: a prospective study. *Eur J Neurol* 2000b; 7: 685–692
- Chowdhury D, Arora A. Axonal Guillain-Barré syndrome: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 267–277
- Corral I, Quereda C., Casado JL., Cobo J, Navas E, Perez-Elias MJ, Pintado V, Fortun J, Guerrero A. Acute polyradiculopathies in HIV-infected patients. *J Neurol* 1997; 244: 499–504
- Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillan CA, Diaz M, Duarte J, Fernandez MD, Fernandez O, Garcia-Lopez F, Garcia-Merino A, Garcia-Montero R, Martinez-Matos JA, Palomo F, Pardo J, Tobias A. Spanish GBS Epidemiological Study Group. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985-1997: epidemiological and public health views. *Eur Neurol* 2001; 46: 83–91
- Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects. *Ann Neurol* 1995; 37: S2–S13
- Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721–730
- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479–1497
- Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002a; 59: S13–S21
- Dalakas MC. Blockade of blocking antibodies in Guillain-Barré syndromes: »unblocking« the mystery of action of intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 2002b; 5: 667–669
- Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacology & Therapeutics* 2004a; 102: 177–193.

- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004b; 291: 2367–2375
- Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion*. 2006; 46: 741–753
- Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie DGNP (Hrsg). Leitlinien akute Polyradikulitis–Guillain-Barré Syndrom. In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München: Urban und Fischer 2004/5
- Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46: 107–109
- Enders U, Karch H, Toyka KV, Michels M, Zielasek J, Pette M, Heesemann J, Hartung HP. The spectrum of immune responses to campylobacter jejuni and glycoconjugates in Guillain-Barré syndrome and in other neuroimmunological disorders. *Ann Neurol* 1993; 34: 136–144
- Ensrud ER, Krivickas LS. Acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 321–334
- Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997; 350: 1747
- Feasby TE, Gilbert J, Brown WF, Bolton CE, Hahn AF, Koopman WF, Zochodne DW. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; 109: 1115–1126
- Feiden W, Gerhard L, Borchard F. Neuritis cordis bei akuter Polyneuritis Guillain-Barré. *Dtsch med Wschr* 1986; 111: 1382
- Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology* 2000; 54: 2311–2315
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Annals of Neurology* 1987; 22: 753–761
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one year follow-up. *Annals of Neurology* 1992; 32: 94–97
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology* 1997; 41: 298–306
- Gehring K, Wollinsky KH, Bülow P, Kornhuber HH. Chronisch-inflammatorische demyelisierende Polyradikuloneuritis (CIDP). *Neurol Rehabil* 1996; 6: 205–217
- Goebels N, Hohlfeld R. Autoimmunerkrankungen in der Neurologie. *Die gelben Hefte* 1999; 39: 112–116
- Gold R, Dalakas MC, Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2: 22–32
- Green DM, Ropper AH. Mild Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 1098–1101

- Greenwood RJ, Newsom Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, Gordon NS, McLellan DL, Millac P, Stott RB. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984; 1: 877–879
- GBS Steroid Trial Group. Double blind trial of intravenous me-thylprednisolone in Guillain Barré syndrome. *Lancet* 1993; 341: 586–590
- Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. *Bull Soc méd Hôp Paris* 1916; 40: 1462–1470
- Guillain-Barré Syndrome Study Group. Guillain-Barré syndrome: an Italian multicentre case-control study. *Neurol Sci* 2000; 21: 229–234
- Gürses N, Uysal S, Çetinkaya F, Íslek Í, KalayciAG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1995; 27: 241–243
- Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV for the Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Annals of Neurology* 1998; 44: 780–788
- Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39: 625–635
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067–1077
- Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635–641
- Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher* 1997; 1: 55–57
- Hirai K, Kihara M, Nakajima F, Miyanomae Y, Yoshioka H. Immunoabsorption therapy in Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 55–57
- Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology* 1997; 48: 695–700
- Ho TW, Griffin J. Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 1999a; 12: 389–394
- Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, Wang GR, Liu RC, Cornblath DR, Asbury AK, Griffin JW, McKhann GM. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999b; 45: 168–173
- Hughes R, Sanders E, Hall Susan, Atkinson P, Colchester A, Payan P. Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 1992; 49: 612–616
- Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 74–97
- Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2: 750–753

Hughes RA. Treatment of Guillain-Barré syndrome with corticosteroids: lack of benefit? *Lancet* 2004; 363: 181–182

Hughes RAC (Hrsg). *Guillain-Barré syndrome*. London - Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1990

Hughes RAC, Bensa S, Willison H for the INCAT study group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin (IVIg) versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195–201

Hughes RAC, Swan AV, Cornblath DR. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet* 1997; 349: 225–230

Hulser PJ, Wietholter H, Wollinsky KH. Liquorpheresis eliminates blocking factors from cerebrospinal fluid in polyradiculoneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 69–72

Hulser PJ, Wollinsky KH, Weindler M, Mehrkens HH, Kornhuber HH. Liquorpherese – ein neuer Ansatz in der Therapie des Guillain-Barré-Syndroms. *Verh Dtsch Ges Neurol* 1990; 6: 620–621

Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barré syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 16–20

Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747–755

Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002; 59: S7–S12

Kimoto K, Odaka M, Yuki N, Hirata K. Complications with plasma exchange. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 1044–1046

Kist M, Bereswill S. *Campylobacter jejuni*. *Contrib Microbiol* 2001; 8: 150–165

Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 957–960

Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, Chillet P; French Registry Study Group. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 153–157

Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116: 8–14

Kornberg AJ, Pestronk A, Bieser K, Ho TW, McKhann GM, Wu HS, Jiang Z. The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1994; 35: 234–237

Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, Yuki N. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001; 24: 54–58

Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 560–562

- Kuwabara S, Nakata M, Sung JY, Mori M, Kato N, Hattori T, Koga M, Yuki N. Hyperreflexia in axonal Guillain-Barré syndrome subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci* 2002; 199: 89–92
- Lawn ND, Wijdicks EF. Fatal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999; 52: 635–638.
- Löffel NB, Rossi LN, Mumenthaler M, Lutschg J, Ludin HP. The Landry-Guillain-Barré syndrome. Complications, prognosis and natural history in 123 cases. *J Neurol Sci* 1977; 33: 71–79
- Lyu RK, Chen WH, Hsieh ST. Plasma exchange versus double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 2002; 6: 163–166
- Malik U, Oleksowicz L, Latov N, Cardo LJ. Intravenous gamma-globulin inhibits binding of anti-GM1 to its target antigen. *Ann Neurol* 1996; 39: 136–139
- Masur H (Hrsg). *Skalen und Scores in der Neurologie*. Stuttgart - New York: Thieme 1996
- McCarthy N, Andersson Y, Jormanainen V, Gustavsson O, Giesecke J. The risk of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 15–1793.
- McCluskey DR, Boyd NA. Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1990; 336: 874
- McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; 110: 1617–1630
- Mehndiratta MM, Chowdhury D, Goel V. Efficacy and cost effectiveness of current therapies in Guillain Barre syndrome. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 459–469
- Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML for the Working Group of Peripheral Neuropathy. Randomised controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 445–449
- Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barré syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997a; 76: 411–419
- Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1997b; 78: 872–879
- Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. Author reply 1824. *Neurology*. 2002; 59: 1823–1824
- Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 2002; 58: 979–982
- Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apheresis* 1999; 14: 107–113
- Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Inoue T, Shimada N, Koide H. Plasma exchange and double filtration plasmapheresis in chronic glomerulonephritis patients with Guillain-Barré syndrome. *Ren Fail* 2002; 24: 387–389
- Natcher Conference Center, NIH (Hrsg). *NIAID Workshop Development of Guillain Barré Syndrome Following Campylobacter Infection*. Office of Communication and Public Liaisons, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda 1996

Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1633–1639

NIH Consensus Development. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Journal of the American Medical Association* 1986; 256: 1333–1337

NINDS GBS Fact sheet. [www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/gbs\\_detail.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/gbs/gbs_detail.htm). (Zugriffsdatum: 16.01.2007)

No AU. Human immunoglobulin and the Guillain-Barré syndrome: new indication. An alternative to plasmapheresis. *Prescrire Int* 2000; 9: 142–143

Nomura T, Hamaguchi K, Hosakawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001; 18: 69–81

Odaka M, Yuki N, Hirata K. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 913–916

Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, Säfwenber J. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984; 2: 1296–1299

Palace JA, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome with severe persistent disability: relationship to hyperacute Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 1994; 1: 21–27

Paradiso G, Tripoli J, Galicchio S, Fejerman N. Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *Ann Neurol* 1999; 46: 701–707

Plasma Exchange / Sandoglobulin, Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré Syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225–230

Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. Treatment of the adult Guillain-Barré syndrome: indications for plasma exchange. *Transfus Sci* 1999; 20: 53–61

Raphael J-C, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre M-C for the French Guillain-Barré syndrome Study Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 71: 235–238

Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: UpdateSoftware

Raphael JC, Chevret S, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Gajdos P. Traitement du syndrome de Guillain-Barré par les échanges plasmatiques: proposition d'une stratégie thérapeutique. *Rev Neurol* 1996; 152: 359–364

Raphael JC. Guillain-Barré syndrome, *Rev Prat* 2005; 55: 823–827

Ravasio A, Pasquinelli M, Curro Dossi B, Neri W, Guidi C, Gessaroli M, Rasi F, Fabbri R, Mazzini G, Rebutti GG. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 487–492

- Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1374–1379
- Rees JH. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 148–149
- Ropper AE, Albert JW, Addison R. Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 1988; 45: 314–315
- Rosenlicht N, Lee K. Hallucinations in Guillain-Barré syndrome. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2056–2057
- Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology* 2005; 65: 138–140
- Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, Yamanishi T, Yasuda K. Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 649–653
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484–486
- Schönle PW, Bülau P. Immunglobuline zur Therapie von GBS und CIDP. *Neurol Rehabil* 2008; 5: 233–237
- Smith JL. Campylobacter jejuni infection during pregnancy: long-term consequences of associated bacteremia, Guillain-Barré syndrome, and reactive arthritis. *J Food Prot* 2002; 65: 696–708
- Soffer D, Feldman S, Alter M. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1978; 28: 686–690
- Stangel M, Gold R. Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie. Evidenzbasierter Konsens. *Nervenarzt* 2004; 75: 801–815. 131. Susuki K, Johkura K, Yuki N, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Rapid resolution of nerve conduction blocks after plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1b IgG antibody. *J Neurol* 2001; 248: 148–150
- Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and antiganglioside antibodies by double filtration plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome: is it equivalent to plasma exchange? *Ther Apher* 1997; 1: 336–339
- Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Archives of Neurology* 1993; 50: 137–139
- The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096–1104
- The Italian Guillain-Barré Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 119: 2053–2061
- Thornton CA, Griggs RC. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 260–268
- Thurmann P, Harder S. Criteria for the appropriate drug utilisation of immunoglobulin. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 417–429
- Toyka KV. Eighty three years of the Guillain-Barré syndrome: clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments. *Rev Neurol* 1999; 155: 849–856

- Trojaborg W. Acute and chronic neuropathies: new aspects of Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, an overview and an update. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 303–316
- Van der Meche FGA, Schmitz PIM and the Dutch GBS Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globuline and plasma exchange in Guillain-Barré syndrom. *New Engl J Med* 1992; 326: 1123–1129
- Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209–212
- Van Doorn PA, Garssen MP. Treatment of immune neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 623–631
- Van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2005; 10: 113–127
- Van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA; Dutch GBS study group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192–196
- Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PI, Van der Meche FG. Changes in referral pattern and its effect on outcome in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 564–566
- Vedeler CA, Myhr KM, Nyland H. Fc receptors for immunoglobulin G—a role in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001; 118: 187–193
- Vermeulen M, Doorn P, van, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 36–39
- Visser LH, Van Der Meché FGA, Van Doorn PA, Meulstee J, Jacobs BC, Oomes PG, Kleyweg RP. Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Brain* 1995; 118: 841–847
- Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, van Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 242–244
- Vriesendorp Francine J, Mishu B, Balser MJ, Koski CL. Serum antibodies to GM1, GD1b, peripheral nerve Myelin, and campylobacter jejuni in patients with Guillain-Barré syndrome and controls: Correlation and prognosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 130–135
- Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics* 2001; 16: 223–224
- Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, Dalakas MC, Quarles RH. Molecular mimicry in demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology* 1998; 51: 1738–1741
- Whittam LR, Hay RJ, Hughes RA. Eczematous reactions to human immune globulin. *British Journal of Dermatology* 1997; 137: 481–482

Wijdicks EF, Fletcher DD, Lawn ND. Influenza vaccine and the risk of relapse of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2000; 55: 452–453

Willison HJ. Fine specificity of anti-GQ1b antibodies and clinical features. *J Neurol Sci* 2001; 185: 1–2

Winer JB, Hughes RAC, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I Clinical features and their prognostic value. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 605–612

Wollinsky KH, Weindler M, Hulser PJ, Geiger P, Metzke N, Mehrkens H-H, Kornhuber HH. Liquorpheresis (CSF-filtration): an effective treatment in acute and chronic severe autoimmune polyradiculoneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1991; 241: 73–76

Yang KS, Kenpe K, Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Plasma adsorption in critical care. *Ther Apher* 2002; 6: 184–188

Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated

Yuki N, Takahashi M, Tagawa Y, Kashiwase K, Tadokoro K, Saito K. Association of campylobacter jejuni serotype with antiganglioside antibody in Guillain-Barré syndrome and Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1997; 42: 28–33

Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 29–37

## DANKSAGUNG

Danken möchte ich Herrn Professor Clarenbach für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Betreuung, Herrn Dipl.-Psych. Christoph Kohl für die wertvollen Hinweise zu statistischen Fragestellungen, meinen Eltern für ihre Förderung, meinem Ehemann für die dauerhafte Ermutigung und Unterstützung und meinen Kindern für ihr Verständnis und ihre Geduld.