

Immunglobuline zur Therapie GBS und CIDP

P. W. Schönle
Konstanz

Zusammenfassung

Beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS) handelt es sich um eine monophasische, akut entmarkende Nervenentzündung und bei der CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) um eine chronisch schubförmige oder chronisch progredient erworbene Neuropathie mit mehreren Erscheinungsformen. Die Differentialdiagnose fällt nicht leicht, da es beim GBS zu polyphasischen Verläufen und bei der CIDP zu akutem Beginn kommen kann. Die Behandlung mit Immunglobulinen (2 g/kg) ist heute für beide Erkrankungen Standard und der Behandlung mit Plasmapherese von der Wirkung her vergleichbar, aber breiter verfügbar, einfacher zu handhaben und besser verträglich. Eine wiederholte Gabe beim CIDP zur weiteren Schubprophylaxe mit 1 g/kg alle 2–8 Wochen ist fest etabliert, es existiert aber nur eine Studie, die den Wirkungsnachweis wiederholter IVIg Gaben bei fehlender Besserung des GBS bestätigt. Hier sind weitere Studien gefordert.

Schlüsselwörter: GBS, CIDP, Immunglobuline

Intravenous immunoglobulin for the therapy of GBS and CIDP

P. W. Schönle

Abstract

Guillain Barré Syndrome (GBS) is an acute monophasic demyelinating polyneuritis and CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) a chronic relapsing remitting or progredient acquired neuropathia with multiple manifestations. The differential diagnosis is not easily to establish, as either some GBS patients show polyphasic history or CIDP shows an acute onset. The treatment with immunoglobulin (2 g/kg) is a standardized therapeutic regimen for both diseases. The efficiency is comparable to plasmapheresis, but immunoglobulin is easier to handle and better compatible. With CIDP a repeated administration of IVIg 1 g/kg every 2–8 weeks is established to prevent worsening. There is but one study in GBS to proof the efficacy of a second IVIg administration in a lack of improvement. Further studies are required.

Key words: GBS, CIDP, immunoglobulin

© Hippocampus Verlag 2008

Klinische Erscheinungsformen

Die Erstbeschreibung durch *Guillain, Barré* and *Strohl* 1916 beinhaltet die klinischen Merkmale der Erkrankung mit akut einsetzender Lähmung einer Gliedmaße und dem Verlust der Reflexe. Dann folgte 1969 das Konzept der akuten entmarkenden Nervenentzündung [2], das durch die Beschreibung einer axonalen Variante [27] erweitert wurde. Diese rein motorische axonale Variante wurde durch eine große Studie in Nordchina nachgewiesen. Sie war vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet worden. Heute werden die akuten Nervenentzündungen als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet und von solchen abgegrenzt, die einen mehr chronischen Verlauf aufweisen.

Bei den akuten Nervenentzündungen des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) unterscheidet man fünf verschiedene Erscheinungsformen [4], die chronischen entmarkenden Nervenentzündungen (CIDP) umfassen zwei Unterformen [25]. (Tab. 1).

Das GBS ist die häufigste Ursache erworbener Lähmungen und tritt z. B. in den USA jährlich mit einer Häufigkeit von 1–2 Fällen je 100.000 Einwohner auf. Auf Deutschland übertragen kann man von ca. 7.000 bis 14.000 Guillain-Barré-Patienten ausgehen, die an den Dauerfolgen der Erkrankung leiden [48].

Ca. 50% der Guillain-Barré-Syndrom-Fälle treten kurz nach einer Infektion mit Bakterien oder Viren auf, besonders bei Dünndarmentzündungen mit *Campylobacter jejuni*. Als

GBS Unterformen

1. Akut entzündlich entmarkende Polyradikuloneuropathie (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [AIDP])
2. Miller Fisher Syndrom mit der Trias Ataxie, Areflexie, Ophthalmoplegie
3. Akut motoraxonale Neuropathie (acute motor axonal neuropathy [AMAN])
4. Akute axonale sensomotorische Neuropathie (acute motor and sensory axonal neuropathy [AMSAN])
5. Akute Pandysautonomie (acute pandysautonomia)

CIDP Unterformen

1. Erworbene multifokale demyelinisierende motorische und sensorische Neuropathie (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy [MADSAM]), auch als Lewis-Sumner Syndrom bezeichnet
2. Erworbene distal symmetrische Neuropathie (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy [DADS])

Tab 1: Die fünf verschiedenen Erscheinungsformen der GBS und die zwei der CIDP

GBS-Disability Scale

1. gesund
2. geringe Beschwerden oder Symptome der Neuropathie, aber erhaltene manuelle Fähigkeiten
3. Fähigkeit zu gehen ohne Gehhilfe, aber Verlust der manuellen Fähigkeiten
4. Fähigkeit, mit einer Gehilfe, Gerät oder Unterstützung zu gehen
5. rollstuhlabhängig oder bettlägerig
6. künstliche Beatmung erforderlich
7. tot

Tab. 2: GBS Disability Scale nach Hughes [38]

pathophysiologischer Mechanismus des Guillain-Barré-Syndroms konnten vor kurzem Anti-GQ1b-Antikörper identifiziert werden.

Das Guillain-Barré-Syndrom beginnt mit schnell einsetzender aufsteigenden Lähmung der Beine, Arme, der Atemmuskulatur, des Gesichts und auch der Augen in einem Zeitraum von etwa vier Wochen. Der Verlauf ist monophasisch. 25 % der Patienten sind so schwer betroffen, dass sie eine künstliche Beatmung benötigen, zwischen 3,5 % und 20 % der Patienten sterben [Italian Group 1996, 15, 58, 59].

Die *chronisch* entmarkende Nervenentzündung beginnt dagegen schleichend und verläuft chronisch schubförmig oder chronisch progredient. Die Symptome bei der CIDP entwickeln sich in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten.

10 % der Patienten mit einem GBS sind nach einem Jahr noch schwer behindert. Ca. 40 % der Patienten, die in der Akutphase stationär behandelt werden, bedürfen auch einer stationären Rehabilitation [48]. Die Erholungszeit reicht von einigen Wochen bis zu einigen Jahren. 12 % benötigen noch nach einem Jahr Hilfe beim Gehen [47, 59]. 10 % der Patienten sind nach einem Jahr noch schwer behindert [58]. Nach drei Jahren haben immer noch 30 % der Patienten eine Restschwäche (Tab. 2). Ca. 3 % erleiden ein Wiederauftreten von Muskelschwäche und Missempfindungen

viele Jahre nach dem Beginn der Erkrankung [8, 9, 10]. Insgesamt mussten 27 % der Guillain-Barré-Syndrom-Patienten wesentliche Veränderungen in ihrem beruflichen und gesellschaftlichen Leben und in ihren Freizeitaktivitäten vornehmen [11].

Differentialdiagnose

Die Unterscheidung zwischen Guillain-Barré Syndrom und CIDP ist nicht immer eindeutig. Definitionsgemäß beträgt beim Guillain-Barré Syndrom die Zeit bis zum Erreichen des Schweregradgipfels vier Wochen, danach ist der Verlauf monophasisch. 8–16 % der Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom erfahren aber nach der Behandlung und der ersten Verbesserung oder Stabilisierung einen oder mehrere Rückschläge. Diese Form des Guillain-Barré-Syndroms wird als GBS-TRF (treatment-related fluctuation) bezeichnet, oder es wird eine CIDP diagnostiziert [49, 54].

Die CIDP entwickelt sich dagegen in einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten. Der weitere Verlauf kann sich dann schubförmig oder progredient gestalten oder monophasisch bleiben [1]. Die Krankheit kann aber auch als A-CIDP in 16–20 % der Fälle akut mit einer schnell auftretenden und innerhalb von 8 Wochen ihr Maximum erreichenden Lähmung beginnen [45, 64]. Eine akut beginnende Form chronisch entmarkender Nervenentzündung (A-CIDP) ist anzunehmen, wenn sich ein GBS nach neun Wochen verschlechtert oder wenn eine Verschlechterung dreimal oder häufiger auftritt. In diesen Fällen sollte eine immunmodulatorische Dauertherapie in Betracht gezogen werden [60, 49]. Die Patienten in der chronischen Phase verbesserten sich unter einer Corticosteroid- oder i.v. Immunglobulin-Therapie [58].

Therapie

Die Behandlung des GBS mit Immunglobulinen beruht auf der Annahme der Immunpathogenese der Erkrankung. Beim GBS besteht die Immunpathogenese wahrscheinlich darin, dass Antikörper gegen Bakterienstrukturen, besonders von *Campylobacter jejuni*, gebildet werden, die neuronalen Glykolipiden und Gangliosiden ähneln und so die Toleranz brechen. Vor allem Patienten mit schwerem Guillain-Barré-Syndrom und ausgeprägter axonaler Degeneration weisen oft IgG-Antikörper gegen in peripheren Nerven exprimierte GM1-, GD1b-, oder GD1a-Ganglioside auf. Auch bei der CIDP liegt eine molekulare Verwechslung vor (molekulares Mimicry), Antiglykolid-Antikörper und T-Zell Beteiligung spielen ebenfalls eine Rolle, auch wenn die Daten nicht so eindeutig sind wie beim Guillain-Barré-Syndrom [16, 28, 35, 36, 37, 41, 43, 72, 73, 75]. Bei GBS und CIDP fallen aktivierte Makrophagen in das Myelin ein oder setzen schädigende Moleküle frei (z.B. Zytokine). Gleichzeitig schädigen zirkulierende Antikörper das Myelin durch Aktivierung des Komplementsystems, Erzeugung von chemotaktisch aktiven Spaltprodukten und Synthese des Membranen-Angriffs-Komplexes (MAC) [32,

33]. Diese Antikörper machen die Myelinscheiden oder die Schwannzellmembranen zu Angriffszielen der Makrophagen, die die markhaltigen Nervenfasern angreifen, indem sie an die Fc-Rezeptoren aktivierter Makrophagen ankopeln. In den axonalen Formen des Guillain-Barré-Syndroms, die mehr in Asien vorkommen, ist wahrscheinlich das Axolemm das Angriffsziel der Immunreaktion.

Die Therapie mit Immunglobulinen greift in fast alle Komponenten der Immunregulation ein – Interferenz mit kostimulatorischen Molekülen, Bereitstellung von antiidiotypischen Antikörpern, Unterdrückung der Antikörperproduktion, Interferenz mit der Komplementaktivierung und der MAC-Bildung, Modulation der Fc-Rezeptorenbindung auf den Makrophagen, Unterdrückung der Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Störung der Aktivierung, Differenzierung, und der Effektorfunktionen der T-Zellen [5, 6, 7, 13, 17, 19, 20, 21, 40, 44, 61]. Diese verschiedenen Angriffspunkte der Immunglobuline und/oder ihr alternativer Wirkmechanismus, dass nämlich hohe Konzentrationen von Immunglobulinen zum schnelleren Abbau der Immunglobuline G (IgG) führen [74], sind die Grundlage für ihre klinische Wirksamkeit in der Behandlung des GBS.

Therapeutische Immunglobuline werden aus menschlichem Plasma von mindestens 1.000 Spendern gewonnen. Sie wurden bei CIDP erstmals 1985 [69] und bei GBS 1988 [Kleyweg 1988] angewandt.

Van der Meche und Schmitz [65] fanden bei 150 Patienten eine stärkere Verbesserung der Kraft bei Behandlung mit IVIg (0,4 g/kg pro Tag über fünf Tage) als bei Plasmapherese ($P = .024$).

Kein Unterschied ergab sich für die Gabe von IVIg 0,4 g/kg pro Tag für drei Tage (Gruppe A) oder sechs Tage (Gruppe B) [57], lediglich bei beatmeten Patienten fand sich eine signifikante Überlegenheit der sechs Tage lang behandelten Gruppe ($P = 0,04$).

Die Kombination von zuerst Plasmapherese gefolgt von Immunglobulinen verglichen mit nur Plasmapherese oder Immunglobulinen allein [56] ergab keinen zusätzlichen Vorteil. Da die Plasmapherese als Standardtherapie etabliert war, wurde die intravenöse Immunglobulin-Behandlung selten gegen Placebo getestet [30]. In allen Studien wurde aber bestätigt, dass die IVIg-Behandlung und die Plasmapherese zumindest gleich wirksam sind. [12, 24, 53, 55, 65, 71].

Die Therapieempfehlung bei CIDP beinhaltet derzeit für die Immunglobulin-Behandlung eine initiale Gabe von 2 g/kg KG über 2–5 Tage, gefolgt von 0,4–1 g/kg KG alle 2–4 Wochen für 3 Monate, bis ein maximaler Therapieeffekt eintritt. Die Immunglobulin-Behandlung sollte beendet werden, wenn nach dem zweiten Therapiezyklus keine funktionelle Verbesserung eintritt [23, 62].

Zusammenfassung

Beim Guillain-Barré-Syndrom handelt es sich um eine akut entmarkende Nervenentzündung mit mehreren Erscheinungsformen und meist monophasischem Verlauf. Der

Symptompipfel ist in der Regel nach vier Wochen erreicht. Die CIDP beginnt dagegen schleichend und verläuft chronisch schubförmig oder chronisch progredient mit einer Entwicklung der Symptome über mindestens zwei Monate.

Die Unterscheidung zwischen GBS und CIDP fällt manchmal schwer, da sowohl die CIDP auch akut beginnen (A-CIDP) als auch das GBS sich nach anfänglicher Verbesserung wieder verschlechtern kann [60, 68].

Bei GBS weist eine Behandlung mit IVIg 0,4 g/kg KG über fünf Tage innerhalb von zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn keinen signifikanten Wirkungsunterschied gegenüber der Plasmapherese auf [12, 24, 53, 55, 65, 71].

Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Immunglobulinbehandlung im Vergleich zur Plasmapherese ganz zu Ende geführt wird. Dies hängt am ehesten mit der leichteren Verfügbarkeit, Anwendbarkeit und besseren Verträglichkeit zusammen.

Nur in einer Studie wurde die Überlegenheit der intravenösen Immunglobulin-Behandlung gegenüber der Plasmapherese insbesondere bei Patienten mit C.-jejuni-Infektion, axonaler Schädigung, überwiegend motorischer Beteiligung und bei Nachweis von GM1- oder GM1b-Antikörpern [121] gesehen.

Bei der CIDP ist die Wirksamkeit der Immunglobulin-Behandlung mit 2 g/kg ebenfalls nachgewiesen [22, 34, 39, 46, 67, 70]. Mehr als 40% der Patienten benötigen zur weiteren Schubverhinderung mindestens 1 g/kg KG Immunglobuline alle 2–8 Wochen.

Wegen möglicher langer Verläufe und Verschlechterungen beim Guillain-Barré Syndrom kann die wiederholte Gabe von Immunglobulinen wie bei der CIDP indiziert sein [26]: Der Nachweis der Wirksamkeit wiederholter Gaben bei fehlender Besserung nach erfolgter Immunglobulingabe oder bei Rezidiven steht aber noch aus. Daher ist in Anbetracht der schweren Folgen für den einzelnen Patienten eine Untersuchung zu dieser Fragestellung dringend erforderlich.

Literatur

1. American Academy of Neurology: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [CIDP]. Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41: 617-618
2. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; 48: 173-215
3. Azulay JP: The extent of the clinical manifestations of chronic polyradiculoneuropathy. *Rev Neurol [Paris]*. 2006 Apr;162 (4): 518-21
4. Azulay JP, Verschueren A, Attarian S, Pouget J: Guillain-Barre syndrome and its frontiers. *Rev Neurol [Paris]*. 2002 Dec; 158 (12 Pt 2): S21-6
5. 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
6. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, et al.: Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101: 758-765
7. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, et al.: Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-

- present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3497-3502
8. Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meche FG: Long-term impact on work and private life after Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2002 Sep 15; 201 (1-2): 13-17
 9. Bernsen RA, de Jager AE, van der Meche FG, Suurmeijer TP: How Guillain-Barre patients experience their functioning after 1 year. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (1): 51-6
 10. Bernsen RA, de Jager AE, van der Meche FG, Suurmeijer TP: The effects of Guillain-Barre syndrome on the close relatives of patients during the first year. *J Neurol Sci* 2006; 244 (1-2): 69-75
 11. 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 (2): 214-8
 12. 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 (1): 100-3
 13. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV: Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51: 673-680
 14. Casteels-van Daele M, Wijndaele L, Brock P, Kruger M: Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatr* 1992; 55 (10): 980-1
 15. Dade D, Fletcher MD, Nicholas D, Lawn FRACP, Troy D, Wolter MS, Eelco FM, Wijndicks MD: Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation, *Neurology* 2000; 54: 2311-2315
 16. Dalakas MC: Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects. *Ann Neurol* 1995; 37 (suppl 1): S2-S13
 17. Dalakas MC: Blockade of blocking antibodies in Guillain-Barré syndromes: "unblocking" the mystery of action of intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 2002; 51: 667-669
 18. Dalakas MC: Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291 (19): 2367-75
 19. Dalakas MC: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479-1497
 20. Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721-730
 21. Dalakas MC: Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002; 59 (suppl 6): S13-S21
 22. Dalakas MC: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 102 (3): 177-93
 23. 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 May; 46 (5):741-53
 24. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S: A preliminary, randomized study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune absorption in Guillain-Barré syndrome. *European Neurology* 2001;46 (2):107-9
 25. Ensrud ER, Krivickas LS: Acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12 (2): 321-34
 26. Farcas P, Avnun L, Frisher S, et al.: Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1747
 27. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, Zochodne DW: An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain*. 1986; 109: 1115-2
 28. Gold R, Dalakas MC, Toyka KV: Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2: 22-32
 29. Guillain Barré and Strohl 196
 30. Gürses N, Uysal S, Çetinkaya F, İskele İ, Kalaycı AG: Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1995;27[3]:241-3
 31. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al.: The Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Annals of Neurology* 1998; 44 (5): 780-8
 32. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, et al.: Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 1996; 40: 635-644
 33. 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
 34. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067-1077
 35. Hahn AF: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-641
 36. Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, et al.: Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology* 1997; 48: 695-700
 37. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ: Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol*. 1999; 100: 74-97
 38. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM: Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2 (8093): 750-3
 39. Hughes RAC, Bensa S, Willison H et al.: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin [IVIg] versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201
 40. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-755
 41. Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP: Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002; 59 (suppl 6): S7-S12
 42. Kleyweg RP, van der Meché FG: Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasmaexchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 957-960
 43. 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
 44. 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
 45. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; 110: 1617-1630
 46. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML et al.: Randomised controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 445-449
 47. Merkies IS, Schmitz PI, Van Der Meche FG, Van Doorn PA: Comparison between impairment and disability scales in immune-mediated polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2003 Jul; 28 (1): 93-100
 48. Meythaler JM: Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78 (8): 872-9
 49. Mori K, Hattori N, Sugiura M et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 2002; 58: 979-982
 50. 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; 59 (11): 1823-4
 51. NIH Consensus Development: The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Journal of the American Medical Association* 1986; 256 (10): 1333-7
 52. No A: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5): 1007
 53. Nomura T, Hamaguchi K, Hosakawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al.: A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001; 18 (1): 69-81
 54. Odaka M, Yuki N, Hirata K: Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 913-916
 55. PESG 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 (9047): 225-30
 56. PSGBS Plasmapheresis-versus-Sandoglobulin Guillain-Barré-Syndrome-Studie 1997
 57. Raphael J-C, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre M-C for the French Guillain-Barré syndrome Study Group: Intravenous immune globu-

- lins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 71 (2): 235-8
58. Raphael JC: [Guillain-Barre syndrome] *Rev Prat* 2005 Apr 30; 55 (8): 823-7
 59. Rees JH: Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Feb; 64 (2): 148-9
 60. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA: Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*. 2005 Jul 12; 65 (1): 138-40
 61. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-486
 62. Stangel M, Gold R: Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie. Evidenzbasierter Konsens. *Nervenarzt* 2004; 75: 801-815
 63. 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 (Pt 6): 2053-61
 64. 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
 65. Van der Meche FG, Schmitz PI: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129
 66. van der Meché FGA, Schmitz PIM and Dutch Guillain-Barré Study Group: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New England Journal of Medicine* 1992; 326 (17): 1123-9
 67. Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW et al. [1990] High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 40: 209-212
 68. van Doorn PA: Treatment of Guillain-Barre syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst*. 2005; 10 (2): 113-27
 69. Vermeulen M, van der Meché FG, Speelman JD, Weber A, Busch HFJ: Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *Neurol Sci*. 1985; 70 (3): 317-26
 70. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 36-39
 71. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z: Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics* 2001; 16 (4): 223-4
 72. Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, et al.: Molecular mimicry in demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology* 1998; 51: 1738-1741
 73. Willison HJ: Fine specificity of anti-GQ1b antibodies and clinical features. *J Neurol Sci* 2001; 185: 1-2
 74. Yu Z, Lennon VA: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine* 1999; 340 (3): 227-8
 75. Yuki N: Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 29-37

Interessenvermerk:

Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. P. W. Schönle
 Ärztl. Direktor
 MATERNUS-Klinik für Rehabilitation GmbH & Co. KG
 Am Brinkkamp 16
 32545 Bad Oeynhausen
 E-Mail: paul.schoenle@uni-konstanz.de