

Aus dem Institut für Psychotherapie
und Medizinische Psychologie
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

**Psychische Veränderungen und Liquorparameter
bei intensivbehandelten Patienten
mit akutem Guillain-Barré-Syndrom**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Forster

aus Berlin

Würzburg, Dezember 2005

Referent: Prof. Dr. med. H. Weiß
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Reiners
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.2006

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Das akute Guillain-Barré-Syndrom.....	1
1.1.1.	Definition	1
1.1.2.	Geschichte	1
1.1.3.	Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.1.4.	Krankheitsbilder und Verlauf.....	4
1.1.5.	Diagnostik	7
1.1.6.	Pathogenese.....	8
1.1.7.	Therapie.....	11
1.2.	Psychoneuroimmunologie.....	12
1.3.	Psychische Veränderungen bei Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom	14
1.4.	Die oneiroide Erlebnisform.....	18
2.	Fragestellung der vorliegenden Untersuchung.....	20
3.	Material und Methodik.....	21
3.1.	Einschlusskriterien	21
3.2.	Interview.....	21
3.3.	Weitere Befragungsinstrumente.....	24
3.4.	Kommunikationsmittel.....	25
3.5.	Somatische Befunde.....	25
3.6.	Therapieformen	26
3.7.	Statistische Auswertung	26
4.	Ergebnisse	28
4.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	28
4.1.1.	Geschlecht	28
4.1.2.	Alter.....	28
4.2.	Beschreibung der Liquorparameter.....	29
4.2.1.	Gesamteiweiß	29
4.2.2.	Leukozyten	29
4.2.4.	Albumin.....	30
4.2.5.	Albuminquotient.....	30
4.2.6.	Schrankenstörung	30
4.2.7.	IgG.....	31
4.2.8.	IgG-Index	31
4.2.9.	Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden	31
4.2.10.	IgA und IgM.....	31
4.3.	Psychische Veränderungen und Korrelationen zu Liquorparametern.....	32
4.3.1.	Psychotische Symptome und Korrelationen zu Liquorparametern.....	32
4.3.1.1.	Verteilung der psychotischen Symptome.....	32
4.3.1.2.	Liquorparameter bei psychotischen und nicht-psychotischen Patienten..	32
4.3.1.3.	Halluzinationen und Korrelationen mit Liquorparametern.....	37
4.3.1.4.	Oneiroides Erleben und Korrelationen mit Liquorparametern	38
4.3.1.5.	Wahn und Korrelationen mit Liquorparametern.....	39
4.3.2.	Nicht-psychotische Symptome und Korrelationen mit Liquorparametern	40
4.3.2.1.	Depressivität und Korrelationen mit Liquorparametern	41
4.3.2.2.	Angst und Korrelationen mit Liquorparametern	43
4.4.	Neurologische Befunde.....	44
4.4.1.	Multiple Hirnnervendysfunktion.....	44

4.4.1.1.	Korrelationen mit Liquorparametern	44
4.4.1.2.	Korrelationen mit psychischen Veränderungen	44
4.4.2.	Ausgeprägte Tetraparese	46
4.4.2.1.	Korrelationen mit Liquorparametern	46
4.4.2.2.	Korrelationen mit psychischen Veränderungen	48
4.4.3.	Beatmungspflichtigkeit	51
4.4.3.1.	Korrelationen mit Liquorparametern	51
4.4.3.2.	Korrelationen mit psychischen Veränderungen	52
4.5.	Unabhängiger prädiktiver Vorhersagewert von Liquorparametern bezüglich des Auftretens einer psychotischen Symptomatik	53
4.6.	Therapieformen	56
5.	Diskussion	58
6.	Zusammenfassung	68
7.	Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

1.1. Das akute Guillain-Barré-Syndrom

1.1.1. Definition

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akut entzündliche, monophasisch verlaufende demyelinisierende Erkrankung des peripheren Nervensystems. Typischerweise kommt es zu einer rasch progredienten aufsteigenden Lähmung mit Reflexverlust, initiale Parästhesien sind häufig. Das autonome Nervensystem kann ebenfalls befallen sein, so können zum Beispiel Herzrhythmusstörungen auftreten.

1.1.2. Geschichte

1859 beschrieb der französische Neurologe Jean-Baptiste Landry die Krankheitsgeschichte eines 43-jährigen Patienten mit schnell aufsteigender generalisierter Lähmung, welcher schließlich an respiratorischer Insuffizienz verstarb (Landry, 1859). Benannt wurde das später dieser Erkrankung zugeordnete Syndrom jedoch nach zwei ebenfalls französischen Neurologen namens Georges Guillain und Jean Alexandre Barré. Zusammen mit dem Elektrophysiologen André Strohl beschrieben sie 1916 als Erste den für das Syndrom typischen erhöhten Proteinspiegel mit normaler Zellzahl (zytoalbuminäre Dissoziation) im Liquor eines an akuter Radikuloneuritis erkrankten Patienten (Guillain et al., 1916).

1969 zeigten Arnason, Asbury und Adams an Gewebematerial von an GBS verstorbenen Patienten Lymphozyteninfiltrationen und segmentale Demyelinisierungen an Nervenwurzeln und Nerven und somit Veränderungen, die das pathologische Korrelat zum klinischen Syndrom darstellen (Asbury et. al., 1969).

Feasby und Mitarbeiter fanden 1986 bei einer Obduktion eines Patienten mit dem klinischen Bild eines akuten Guillain-Barré-Syndroms anstatt der vermuteten segmentalen Demyelinisierung eine schwere axonale Degeneration von Nervenwurzeln und peripheren Nerven ohne Zeichen einer Entzündung oder Demyelinisierung. In einer klinischen Studie fanden sich bei vier weiteren Patienten ebenfalls elektrophysiologische Hinweise für eine primär axonale Degeneration (Feasby et al., 1986).

Mittlerweile sind mehrere Varianten des Syndroms mit unterschiedlicher Ausprägung und zum Teil unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen bekannt. Diese werden durch den akuten Verlauf von den chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyradikulopathien (CIDP) abgegrenzt.

1.1.3. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Das Guillain-Barré-Syndrom ist ein relativ seltenes Krankheitsbild mit einer jährlichen Inzidenz von durchschnittlich 1,3 Fällen pro 100000 Einwohner (Kuwabara, 2004). Dennoch ist es heute nach dem weltweiten Rückgang der Poliomyelitis die häufigste Ursache einer erworbenen generalisierten schlaffen Lähmung.

Das Guillain-Barré-Syndrom tritt weltweit unabhängig von Jahreszeiten auf, Männer erkranken häufiger als Frauen (1,25 : 1, Hughes und Rees, 1997). Epidemiologische Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer Zunahme der Erkrankung, so war die Inzidenzrate in Schweden von 1978 bis 1993 stabil (Jiang et al., 1997), Studien aus den USA (Beghi et al., 1985) und Italien (Govoni et al., 1996) zeigten jedoch eine steigende Zahl von Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten.

Das GBS tritt in allen Altersstufen, wenn auch seltener bei Kindern, auf. Abgesehen von einem kleinen Krankheitsgipfel im jungen Erwachsenenalter nimmt die Häufigkeit und auch die Morbidität und Mortalität von GBS mit dem Alter der Patienten zu. Die durchschnittliche Zahl der Krankenhausaufenthalte mit Guillain-Barré-Syndrom beträgt gemäß einer Untersuchung in den USA bei Personen unter 40 Jahren 1,5 bis 2,3 pro 100000 Personen pro Jahr, bei Personen zwischen 70 und 79 Jahren steigt die Zahl auf 8,6 pro 100000 Personen pro Jahr an (Prevots und Sutter, 1997).

Das Guillain-Barré-Syndrom tritt häufig postinfektiös auf, bei zwei Dritteln der Patienten geht der Erkrankung ein Infekt der oberen Luftwege oder eine Gastroenteritis voraus.

Weltweit gesehen wird eine vorausgegangene Infektion mit *Campylobacter jejuni* am häufigsten diagnostiziert. Jacobs und Mitarbeiter konnten in den Niederlanden bei 32 % von 154 GBS-Patienten eine vorausgegangene Infektion mit dem gram-negativen Bakterium nachweisen (Jacobs et al., 1998). Ähnliche Prozentzahlen wurden in weiteren Studien anderer Autoren gefunden (Kaldor und Speed, 1984).

Am zweithäufigsten geht eine Infektion mit dem Cytomegalievirus dem Syndrom voraus, in der o.g. Untersuchung aus den Niederlanden wird eine vorausgegangene CMV Infektion für

13 % der Patienten angegeben, in einer japanischen Studie wurde bei 5 % der Patienten eine vorausgegangene CMV-Infektion nachgewiesen (Hao et al., 1998).

Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus ging der Erkrankung in dem holländischen Kollektiv in 10% der Fälle voraus, eine Infektion mit Mykoplasma pneumoniae in 5 % der Fälle. Wesentlich seltener und nicht häufiger als in der Kontrollgruppe fand sich in jeweils einem Prozent der Fälle der Nachweis von Haemophilus influenzae, Parainfluenza-1-Virus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Adenovirus, Herpes-Simplex-Virus und Varicella-zoster-Virus.

Neben dem postinfektiösen Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms wird auch ein mögliches Auftreten der Erkrankung nach Impfungen diskutiert. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 1:1000 trat nach einer früher verwendeten Tollwut-Impfung auf. Die Impfung wurde unter Gebrauch eines Impfstoffes durchgeführt, welcher aus Nervengewebe infizierter Tiere hergestellt wurde. Das in der Folge selten auftretende GBS wurde auf die Kontamination des Impfstoffes mit Myelin zurückgeführt, Antikörper gegen Myelinproteine und Galactocerebroside konnten im Serum und Liquor von Patienten nachgewiesen werden (Hemachudha et al., 1988).

Eine leicht erhöhte Rate an GBS-Neuerkrankungen wurde auch nach einer Impfkampagne gegen Schweinegrippe beschrieben, in den USA wurden in den Jahren 1976 und 1977 ca. 45 Mio. Personen gegen diese Grippeerkrankung geimpft. Die Daten wurden mehrfach überprüft, die Ursache für das beobachtete verstärkte Auftreten eines GBS blieb unklar (Safranek et al., 1991). In den Jahren 1992 bis 1993 und 1993 bis 1994 wurde das Risiko, nach einer Gripeschutzimpfung an einem Guillain-Barré-Syndrom zu erkranken, in einer Studie in den USA erneut überprüft. Es zeigte sich für die beiden Perioden einzeln genommen kein erhöhtes Risiko, fasst man jedoch die beiden Impfzeiträume zusammen, so zeigt sich ein minimal erhöhtes Risiko von einem zusätzlichen GBS-Fall pro einer Million geimpfter Personen (Lasky et al., 1998).

In einer neueren Untersuchung wurde ein rückläufiges Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms nach Influenzaimpfungen in den USA im letzten Jahrzehnt beobachtet, 1994 betrug das Risiko 0,17 pro 100000 Geimpfte, 2003 nur noch 0,04 pro 100000 Geimpfte (Haber et al., 2004).

Für viele andere Impfstoffe, wie z.B. die orale Polio-Vakzine, Thyphus-, Cholera- oder die Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung, wurde ein erhöhtes Risiko oft vermutet, aber letztlich nie sicher bewiesen (Hughes et al, 1996).

1.1.4. Krankheitsbilder und Verlauf

Die drei Kardinalsymptome eines akuten Guillain-Barré-Syndroms sind Paresen, Parästhesien und abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe. Die initial auftretenden Symptome sind von Patient zu Patient unterschiedlich. Die Erkrankung beginnt oft mit Parästhesien an Händen und/oder Füßen mit gleichzeitig auftretender Schwäche der Beine, oder zunächst nur mit Paresen der Beine und erst nachfolgenden Sensibilitätsstörungen. Die Paresen treten symmetrisch auf, betreffen typischerweise zuerst die Muskulatur der unteren Extremität und breiten sich von dort nach proximal aus. Seltener betreffen die Paresen gleichzeitig die obere und untere Extremität. Fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe sind ebenso ein frühes Symptom. Die Ausbildung der Krankheitssymptome dauert unterschiedlich lange, der maximale Ausprägungsgrad der Krankheit kann schon nach wenigen Tagen erreicht sein, meist tritt er jedoch zwei bis drei Wochen nach den ersten Symptomen auf.

Ebenso variabel ist der Grad der Ausprägung des motorischen Defizits. So kommen sehr milde Verläufe von kurzer Dauer mit leichter Muskelschwäche und geringen Sensibilitätsstörungen vor, bei denen die Patienten in der Lage sind, selbständig zu gehen und teilweise noch zu arbeiten. Es ist anzunehmen, dass viele Patienten mit leichtem Verlauf nicht in Studien erfasst werden, da sie entweder nicht zum Arzt gehen oder die Diagnose aufgrund der geringen Beeinträchtigung nicht gestellt wird (Green und Ropper, 2001).

Im Gegenteil hierzu kann das Guillain-Barré-Syndrom in schweren Verläufen zum Tode führen. Es kann bei maximaler Krankheitsausprägung neben einer Tetraplegie zu einer Beteiligung der Atemmuskulatur kommen, so dass die Patienten beatmet werden müssen. Der Anteil der Personen, die beatmet werden müssen, beträgt in verschiedenen Studien zwischen 12 und 23% (Bosch, 1998; Forsberg et al., 2004).

Eine Hirnnervenbeteiligung lässt sich je nach Studienlage in 45-75% der Fälle nachweisen (Bosch, 1998). Eine beidseitige Fazialisparese und Paresen der Oropharynxmuskulatur sind die häufigsten Manifestationen einer Hirnnervenbeteiligung, Augenmuskelparesen treten eher selten auf. Sehr seltene Formen des Guillain-Barré-Syndroms mit einer isolierten Schwäche von Gesichts-, Oropharynx-, Hals- und proximaler Armmuskulatur ohne Beteiligung der unteren Extremität, die sogenannte Pharyngeale-Cervikale-Brachiale Variante (PCB), sind beschrieben. Für diese Subform des GBS bestehen klinische Ähnlichkeiten mit einer

Diphtherie oder einem Botulismus (Ropper, 1986). Bei ausgeprägter Beteiligung des Oropharynx kann wegen der Gefahr einer Aspiration eine Intubation nötig sein.

Von Panplegie spricht man, wenn eine Tetraplegie zusammen mit einer Beteiligung der Atemmuskulatur und der Hirnnerven auftritt.

Auch die Sensibilität ist beeinträchtigt. Außer den häufig auftretenden Parästhesien kommen Störungen der Tiefensensibilität im Sinne von herabgesetztem Vibrations- und Tastempfinden vor.

Hinzu kommen oft leichte bis schwere, zum Teil opiatpflichtige Schmerzsyndrome, zumeist lokalisiert im Schultergürtel und Rücken. Die Schmerzen sind meist nachts am stärksten ausgeprägt.

Ebenfalls häufig sind Störungen des vegetativen Nervensystems, in einer amerikanischen Studie entwickelten 65% der GBS-Patienten eine autonome Dysfunktion. Diese äußert sich am häufigsten als kardiovaskuläre Komplikationen wie Sinustachykardie (37%) oder arterielle Hyper- (27%) oder Hypotonie (19%). Ein Harnverhalt tritt bei schwer betroffenen Patienten oft im Verlauf am Höhepunkt der Erkrankung auf (Bosch, 1998). Kardiale Arrhythmien sind neben respiratorischer Insuffizienz, nosokomialen Infektionen und Thrombembolien eine häufige Todesursache bei GBS-Patienten. Dabei treten Herzrhythmusstörungen nicht nur bei den schwerstbetroffenen Patienten auf. Bradyarrhythmien kommen auch bei Patienten vor, die noch eine Gehstrecke von über fünf Metern bewältigen können (Flachenecker et al., 2001). Daher ist eine kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz und Blutdruck unerlässlich.

An den Krankheitshöhepunkt schließt sich eine zumeist zehn bis 14 Tage andauernde Plateauphase an, bevor die Remissionsphase beginnt. Auch die Dauer dieser Phase ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Bei 20% der GBS-Patienten ist nach einem Jahr noch ein motorisches Defizit festzustellen, ca. 10% können nicht ohne Hilfe gehen. Die Mortalitätsrate ist dank der verbesserten intensivmedizinischen Behandlung auf 3-7% gesunken (Hughes und Rees, 1997).

Mittlerweile wird das Guillain-Barré-Syndrom in mehrere Varianten unterteilt. Diese Varianten unterscheiden sich in ihrem klinischen Bild, ihrer Immunpathogenese und den elektrophysiologischen Befunden. Man unterscheidet die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP), die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN), die akute motorische und sensorische Neuropathie (AMSAN) und das Miller-Fisher-Syndrom (MFS).

Die AIDP ist die weitaus häufigste Form des Guillain-Barré-Syndroms, früher wurden die beiden Begriffe synonym benutzt. Das bereits beschriebene „klassische“ Bild des GBS entspricht daher dem klinischen Bild einer akuten inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathie. In den westlichen Ländern macht die AIDP 85-90% der GBS-Fälle aus (Rees et al., 1995).

Von der AIDP werden die axonalen Verlaufsformen abgegrenzt, AMAN und AMSAN.

Die akute motorische axonale Neuropathie ist durch rein motorische Ausfälle geprägt, eine autonome Dysfunktion ist selten und mild. Diese Variante kommt endemisch in ländlichen Gegenden in China in den Sommermonaten bei Kindern und Jugendlichen vor. In China macht die AMAN 60-80% der GBS-Fälle aus, in Japan werden 40% der Fälle und in Europa und Nordamerika unter 10% der Fälle dieser GBS-Variante zugeordnet. Häufig wurde serologisch eine vorangegangene Infektion mit *Campylobacter* nachgewiesen, z.B. in einer Studie bei 76% der Patienten mit einer AMAN (Ho et al., 1995). Patienten mit einer AMAN können im Gegensatz zu AIDP-Patienten eine Hyperreflexie entwickeln. Auch im Krankheitsverlauf unterscheiden sich die beiden Formen. Im Durchschnitt haben zwar beide eine gleich lange Heilungsdauer (Ho et al., 1997), der Heilungsverlauf ist bei der AMAN jedoch stärker variabel. Einige Patienten erholen sich sehr schnell innerhalb weniger Tage, andere zeigen einen langen und schweren Verlauf.

Die AMSAN ist eine sehr seltene axonale Guillain-Barré-Syndrom Variante mit Beteiligung der sensiblen Nerven. Diese Fälle sind schwierig von AIDP-Fällen mit schwerem Verlauf zu unterscheiden, da sich beide sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch ähneln können.

Typisch für eine andere Variante des Guillain-Barré-Syndroms, das Miller-Fisher-Syndrom, ist die Trias Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie. Das Miller-Fisher-Syndrom macht etwa 5% aller GBS Fälle aus. Andere Hirnnerven können betroffen sein, somit ähnelt das Miller-Fisher-Syndrom der oben bereits beschriebenen oropharyngealen GBS-Variante. Eine motorische Schwäche fehlt in der Regel, jedoch gibt es Übergangsformen zum klassischen GBS mit Paresen. Das MFS ist durch eine gute Prognose mit einer durchschnittlichen Spontanheilungsdauer von zehn Wochen gekennzeichnet.

1.1.5. Diagnostik

Die Diagnose eines Guillain-Barré-Syndroms wird zunächst anhand des klinischen Bildes gestellt. Die beiden wichtigsten Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose sind die Liquorpunktion und die elektrophysiologische Untersuchung.

Typisch für den Liquorbefund ist ein erhöhter Proteingehalt bei normaler Zellzahl. Dieses Phänomen wird als zytoalbuminäre Dissoziation bezeichnet. Der Liquoreiweißwert ist in der ersten Woche der Erkrankung häufig noch normal und steigt erst später an, eine Erhöhung wird schließlich bei 90% der Patienten nachgewiesen (Winer et al., 1988).

In der Neurographie lässt sich die Demyelinisierung anhand einer verringerten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), einer verzögerten F-Wellen-Latenz und einer verlängerten distal motorischen Latenz (DML) nachweisen. Zu den elektrophysiologisch nachweisbaren Frühzeichen gehört der proximale Leitungsblock, später zeigen sich häufig multiple Leitungsblöcke und eine Potentialdispersion.

Bei der axonalen Form finden sich bei der Bestimmung der NLG oft erniedrigte Amplituden als Korrelat zur axonalen Schädigung, diese gelten prognostisch als schlechtes Zeichen.

Das Elektromyogramm zeigt im Verlauf oft pathologische Spontanaktivität, diese tritt in einem Teil der Fälle als Zeichen einer begleitenden axonalen Läsion bei der AIDP auf, kann aber vor allem bei den axonalen Formen beobachtet werden.

Eine wichtige diagnostische Maßnahme ist neben der Messung der Vitalkapazität die EKG-Kontrolle mit Herzfrequenzanalyse, um eine Beteiligung der autonomen kardialen Innervation möglichst früh zu erfassen. Unter Umständen sollten EKG-Kontrollen mehrmals täglich erfolgen. Gleiches gilt für die Atmungskontrollen, um das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz rechtzeitig zu entdecken.

Weiterhin kann ein erhöhtes Risiko für Bradyarrhythmien durch vagale Überreaktionen auf eine Bulbusmassage erkannt werden (Flachenecker et al., 1996).

Im Serum ließen sich bis heute keine für das Guillain-Barré-Syndrom typischen Befundkonstellationen nachweisen. In einer Studie aus den Niederlanden wurden im Serum von 38% der Patienten erhöhte Transaminasen nachgewiesen (Oomes P.G. et al., 1996). Bei einem Viertel dieser Patienten war eine Cytomegalie-Virus Infektion der Erkrankung vorausgegangen, bei den übrigen war kein Grund für einen Leberschädigung nachzuweisen.

1.1.6. Pathogenese

Trotz mehrerer Jahrzehnte intensiver Forschung ist die definitive Pathogenese des Guillain-Barré-Syndroms bis heute ungeklärt. Die momentan gängigen Theorien besagen, dass die Erkrankung durch eine fehlgeleitete Immunantwort gegen Bestandteile der peripheren Nerven entsteht. Neben der zellulären scheint auch die humorale Immunantwort von großer Bedeutung zu sein (Ang et al., 2004). Ob bei den Subtypen verschiedene Pathomechanismen eine Rolle spielen, oder ob die GBS-Formen durch verschiedene Ziele der Immunantwort am peripheren Nerven entstehen, ist nach wie vor weitgehend offen (Hartung und Kieseier, 2003).

Die AIDP ist aus pathologisch-anatomischer Sicht eine multifokale demyelinisierende Entzündung des peripheren Nervensystems. Das klinische Bild ergibt sich aus der jeweiligen Lokalisation der Entzündung, je nachdem ob motorische oder sensible, proximale oder distale, somatische oder autonome Nerven befallen sind.

Die peripheren Nerven können an jeder Stelle von der Wurzel bis zur motorischen Endplatte betroffen sein, die meisten Läsionen findet man jedoch an Spinalwurzeln, proximalen Spinalnerven und unteren Hirnnerven (Hartung und Kieseier, 2003).

Im Vordergrund steht eine segmentale Demyelinisierung, die typischerweise zuerst an den kaum von der Blut-Nerven-Schranke geschützten Ranvierschen Schnürringen zu finden ist. Die Demyelinisierung wird durch Makrophagen verursacht, diese penetrieren die Basalmembran der Schwann-Zellen und phagozytieren die Myelinscheiden (Prineas, 1972 und 1981). Die demyelinisierten Axone können später erneut myelinisiert werden. In schweren Fällen mit ausgeprägter Entzündung und Demyelinisierung kann eine sekundäre axonale Degeneration auftreten.

Bedeutsam für die Pathogenese der Erkrankung scheint auch eine systemische T-Zell-Aktivierung im Körper von GBS-Patienten zu sein. Im Blut von GBS-Patienten können zu Beginn der Erkrankung erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- γ , TNF- α , IL-6 oder IL-2 gemessen werden, was für eine T-Zell-Aktivierung spricht (Van der Meché et al., 1990). Der Spiegel von TNF- α soll mit der Krankheitsaktivität korrelieren (Radhakrishnan et al., 2004). Trotz intensiver Forschung konnte bislang der genaue Angriffspunkt der aberranten Immunantwort, das Antigen im peripheren Nervensystem, nicht bestimmt werden. Die aktivierten T-Zellen müssen zuerst die Blut-Nervenschranke

überwinden, damit es zu einer Demyelinisierung kommen kann. In Serum und Liquor von GBS Patienten findet man erhöhte Spiegel von löslichen Adhäsionsmolekülen und Matrix-Metalloproteinasen, die als Zeichen für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch die aktivierten T-Zellen interpretiert wurden (Kieseier et al., 2004). In das periphere Nervensystem gelangt, werden die T-Lymphozyten durch Antigenbindung an das passende MHC-Molekül und durch zusätzliche ko-stimulierende Signale reaktiviert und es kommt zu einer klonalen Expansion der entsprechenden T-Zellpopulation. Dieser neu entstandene T-Zellklon hat vielerlei Effekte. Neben einem zytotoxischen Effekt gegenüber Schwann-Zellen stimulieren sie B-Lymphozyten, Antikörper zu bilden, indem sie bestimmte Interleukine produzieren (Hartung et al., 1995).

Durch die Freisetzung spezifischer Zytokine werden darüber hinaus Makrophagen aktiviert. Die Makrophagen sind Antigen-präsentierende Zellen und spielen bei der immunvermittelten Demyelinisierung eine wichtige Rolle, da sie neben ihrer Phagozytoseeigenschaft proinflammatorische Zytokine und toxische Stoffe wie Stickstoffmonoxid, Sauerstoffradikale und Proteasen produzieren können (Hartung et al., 1995). Diese Makrophagen können entweder von zirkulierenden Monozyten abstammen, welche in das periphere Nervensystem eingewandert sind, oder sich aus ortständiger Mikroglia differenzieren (Hartung et al., 1995). Darüber hinaus sind sie jedoch auch an den Reparaturvorgängen im Bereich peripherer Nerven beteiligt.

Neben der zellulären Immunantwort scheint auch die humorale Immunantwort von großer Bedeutung in der Pathogenese des GBS zu sein. Ein Hinweis hierfür ist z.B. das Ansprechen der Krankheit auf eine Plasmapherese. Außerdem wurden in Sera von GBS Patienten in unterschiedlichem Ausmaß zirkulierende Antikörper gegen Bestandteile peripherer Nerven gefunden (Hartung et al., 1995). Wichtig scheinen vor allem Antikörper gegen Ganglioside. Man geht davon aus, dass diese nach einer vorausgehenden Infektion als eine Kreuzreaktion im Rahmen eines molekularen Mimikry entstehen (Ang et al., 2004). Dafür spricht der häufige Nachweis vorausgehender Infektionen.

Wie bereits beschrieben, ist die am häufigsten einem akuten GBS vorausgehende Infektionserkrankung eine Campylobacter jejuni-Enteritis. Untersuchungen haben gezeigt, dass bestimmte Lipopolysaccharide in der Zellwand dieses Bakteriums ähnliche Epitope besitzen wie einige Ganglioside (Yuki et al., 1993). Auch bei anderen vorausgegangenen Infektionen, z.B. durch Cytomegalie-Virus oder Mycoplasma pneumoniae konnten kreuzreagierende Antikörper gefunden werden (Jacobs et al., 1998; Ang et al., 2002).

Viele Studien versuchten, einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Subtypen des GBS und dem Auftreten bestimmter Antikörper zu finden. Am zuverlässigsten gelingt dies beim Miller-Fisher-Syndrom, hier kann der GQ1b-Antikörper in 82-100% der Patientensera gefunden werden (Ang et al., 2002; Buchwald et al., 2001). Dieser Antikörper lässt sich im Serum von Gesunden nicht nachweisen. Das GQ1b-Gangliosid wird in den paranodalen Zonen der motorischen Nerven der Augenmuskulatur stark exprimiert.

Dieser Antikörper kann auch in Serum von Patienten nachgewiesen werden, die an dem MFS ähnlichen Syndromen erkrankt sind, wie z.B. der Bickerstaff-Hirnstamm-Enzephalitis. Es gibt Vermutungen, dass diesen Krankheiten eine ähnliche Pathogenese zugrunde liegt (Odaka et al., 2001). Es wurde gezeigt, dass diese Antikörper in vitro die neuromuskuläre Übertragung blockieren können (Plomp et al., 1999).

Bei der AIDP ist der Antikörper, den man am häufigsten findet, ein IgG₁ Antikörper gegen das Gangliosid GM₁. Dieser wird vor allem bei GBS-Patienten nachgewiesen, welche zuvor eine *Campylobacter jejuni*-Enteritis durchgemacht hatten, kommt jedoch wie andere Gangliosid-Antikörper auch bei Gesunden vor. *Campylobacter jejuni* positive GBS-Patienten, bei denen auch anti-GM₁-Antikörper nachgewiesen wurden, haben statistisch gesehen einen schwereren Verlauf und nach einem Jahr einen höheren Grad an körperlicher Behinderung als Patienten ohne diese Antikörper. Andere Gangliosid-Antikörper werden auch bei axonalen GBS-Verlaufsformen, vor allem bei AMAN, häufiger gefunden (Rees et al., 1995). Interessanterweise kommen diese Antikörper nicht bei Patienten mit einer unkomplizierten *Campylobacter*-Enteritis vor.

Bei der AMAN wurden neben anti-GM₁- weitere Gangliosid-Antikörper entdeckt, so z.B. anti-GD1a bei chinesischen Patienten (Ho et al., 1999). Bei der AMSAN lässt sich außer dem für den axonalen Verlauf typischen anti-GM₁-Antikörper kein weiterer spezifischer Antikörper finden.

Für all diese genannten Antikörper wurde das Vorliegen unterschiedlicher Substanzklassen, sowohl IgG, als auch IgM und IgA, nachgewiesen (Willison und Yuki, 2002).

Da das Guillain-Barré-Syndrom sehr unterschiedlich verlaufen kann und zum Teil Assoziationen mit verschiedenen Antikörpern und vorausgegangen Infektionen bestehen, vermutet man, dass auch immungenetische Faktoren wie beispielsweise das HLA-System eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen könnten (Ma et al., 1998). In einer Untersuchung aus China wurde beispielsweise gezeigt, dass bestimmte HLA Klasse II-Antigene, die DQ beta-Epitope, bei Patienten mit einer AIDP häufiger vorkommen, andere

hingegen wurden nur in der gesunden Bevölkerung nachgewiesen. Bezüglich der AMAN konnte kein Zusammenhang zu immungenetischen Faktoren nachgewiesen werden (Magira et al., 2003). Hier sind weitere Studien notwendig, um genauere Zusammenhänge erkennen zu können.

1.1.7. Therapie

Sowohl die Plasmapherese bzw. Immunadsorption als auch die intravenöse Immunglobulingabe haben sich als gleich effektiv zur Behandlung des akuten GBS erwiesen, beide Behandlungsalternativen sollten jedoch möglichst früh begonnen werden. Bei der Plasmapherese wird das Plasma des Patienten gegen Humanalbumin und Elektrolytlösung ausgetauscht, bei der Immunadsorption wird das mechanisch separierte Blutplasma über eine Adsorbersäule geleitet, an die Proteine und zirkulierende Antikörper gebunden werden. Das von seinen pathogenen Bestandteilen gereinigte Plasma wird schließlich reinfundiert. Da bei dieser Behandlung kein Volumenersatz nötig ist, ist die letztgenannte Methode besonders schonend.

Aufgrund der einfachen Applikation und der recht guten Verträglichkeit werden aber häufig Immunglobuline gegeben. Diese sind bei einer schwereren kardiovaskulären Vorschädigung und bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Die Wirkweise der Immunglobuline ist unklar. Man nimmt an, dass die Immunglobuline zum einen durch die Besetzung von Fc Rezeptoren der Makrophagen, ohne diese jedoch zu aktivieren, die zelluläre Immunantwort unterdrücken. Zum anderen wird möglicherweise durch das Überangebot an Immunglobulinen die Ig-Neuproduktion unterdrückt. Eine andere Hypothese besagt, dass die Immunglobuline als Antikörper gegen die pathologischen Antikörper wirken (Hartung et al., 1995).

Bei der Plasmapherese bzw. Immunadsorption werden zirkulierende Entzündungsmediatoren aus dem Blut entfernt, wie z.B. Zytokine, Antikörper und Komplementfaktoren.

Beginnt die Therapie frühzeitig, können die Therapien die Krankheitsdauer abkürzen, lebensbedrohliche Komplikationen verhindern und eine schnellere Rückbildung der neurologischen Ausfälle bewirken.

Eine Kombination aus beiden Therapieformen scheint nicht von Vorteil zu sein (Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group, 1997). Wie mittlerweile

nachgewiesen werden konnte, profitieren GBS-Patienten nicht von der Gabe von Kortikosteroiden (Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group, 1993).

Eine kombinierte Gabe von Immunglobulinen und hochdosiertem Methylprednisolon intravenös scheint ebenfalls keinen zusätzlichen Nutzen zu haben (Van Koningsveld et al., 2004).

Zusätzlich wurden Therapieversuche mit Interferonen durchgeführt. In einer Studie wurde Interferon- β 1a in Kombination mit intravenöser Immunglobulingabe verabreicht, in der Studie konnte jedoch kein Benefit für die Patienten gezeigt werden (Pritchard et al., 2003).

Selektive COX-2-Inhibitoren sind bei der Behandlung der experimentellen allergischen Neuritis (EAN), dem Tiermodell des Guillain-Barré Syndroms, wirksam. Da man annimmt, dass die Cyclooxygenase-2 in der Signaltransduktion des Entzündungsprozesses am peripheren Nerven eine wichtige Rolle spielt, könnten COX-2-Inhibitoren evtl. auch beim GBS, zumindest adjuvant, wirksam sein. Im Tierversuch zeigte sich, dass COX-2-Inhibitoren nur dann den Entzündungsprozess beeinflussen können, wenn sie frühzeitig gegeben werden (Hu et al., 2003). Zur Evaluation einer möglichen therapeutischen Anwendung werden weitere Studien benötigt.

Neben der Immuntherapie ist auch die supportive Therapie für den Erkrankungsverlauf von größter Wichtigkeit. Die unterstützende Therapie umfasst neben der Überwachung der Vitalfunktionen, der Prophylaxe von Komplikationen und Sekundärschäden auch psychologischen Beistand. Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine emotionale Stress- und Extremsituation. Kontinuierliche psychosoziale Unterstützung ist daher dringend notwendig, gegebenenfalls muss eine psychopharmakologische Therapie erfolgen (Weiß et al., 2002).

1.2. Psychoneuroimmunologie

Die Zusammenhänge zwischen Neuropsychologie, Nervensystem und Immunsystem bei entsprechenden Erkrankungen sind seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Daraus entwickelte sich ein selbständiger Wissenschaftszweig, die Psychoneuroimmunologie.

Die Psychoneuroimmunologie befasst sich mit den Wechselwirkungen zwischen Neuropsychologie, dem Nervensystem, dem Hormonsystem und dem Immunsystem. Obwohl viele Interaktionswege zwischen diesen Systemen noch unklar sind, so ist doch bekannt, dass das Immunsystem auf neurochemische Signale von Nerven- und Hormonsystem reagiert. Nahezu jede bekannte endokrine Substanz wirkt gleichzeitig auf das Nervensystem und das

Immunsystem. Diese Wechselbeziehungen sind die Grundlage für die Erforschung immunologischer Prozesse auf das Verhalten und umgekehrt.

So wurde zum Beispiel der Einfluss von Stress auf das Immunsystem untersucht. Bereits 1938 beschrieb Farris einen Anstieg der Lymphozytenzahlen bei Studenten in Prüfungssituationen, der sich auf den emotionalen Stress der Prüfung zurückführen ließ (Farris, 1938). Die Auswirkungen von emotionalem Stress auf das Immunsystem wurden in vielen nachfolgenden Studien überprüft, so konnte wiederholt gezeigt werden, dass in Stresssituationen die Anzahl der Leukozyten ansteigt, v.a. die Zahl der NK-Zellen (CD16⁺ und CD 56⁺) und deren Aktivität. Bereits eine Stunde nach dem Stressereignis hatten sich Zahl und Funktion der NK-Zellen wieder normalisiert (Schedlowski et al., 1993).

Ebenfalls beschrieben wurden immunologische Veränderungen bei Erkrankungen der Psyche. So wurden beispielsweise das Immunsystem bei Patienten mit Depression untersucht. Hier liegen uneinheitliche Studienergebnisse vor. So deuten einige Untersuchungen darauf hin, dass ein veränderter Immunstatus für die oft beobachtete Krankheitsanfälligkeit depressiver Patienten mitverantwortlich ist. Mehrere Studien zeigten, dass der Schweregrad depressiver Erkrankungen negativ mit der Aktivität von NK-Zellen korreliert (Irwin et al., 1990; Herbert und Cohen, 1993). Eine andere Forschungsgruppe untersuchte geschlechtsspezifisch Aktivität und Anzahl von NK-Zellen bei Depressiven. Hier fanden sich deutliche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. So konnte bei den Männern eine signifikante Reduktion der NK-Zellen und deren Aktivität im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt werden, bei den Frauen hingegen nicht (Evans et al., 1992). In anderen Studien wurde jedoch auch eine erhöhte Aktivität von NK-Zellen bei depressiven Patienten nachgewiesen (Miller et al., 1991). Diese unterschiedlichen Ergebnisse werden zum Teil mit methodischen Problemen erklärt, zur Klärung sind weitere Untersuchungen notwendig.

In weiteren Untersuchungen wurde die Konzentration von bestimmten Zytokinen in Serum oder Liquor von depressiven Patienten mit der von Gesunden verglichen. Auch hier fanden sich widersprüchliche Ergebnisse, beispielsweise bezüglich des IL-6 Spiegels im Liquor. Dieser war in einer Untersuchung bei depressiven im Vergleich zu gesunden Personen erniedrigt (Levine et al., 1999), in einer anderen Untersuchung wiederum ließ sich kein Unterschied zwischen der Konzentration von IL-6 im Liquor bei depressiven und nicht depressiven Patienten feststellen (Carpenter et al., 2004).

Ein weiteres thematisches Gebiet der Psychoneuroimmunologie sind Autoimmunkrankheiten des Nervensystems wie zum Beispiel die Multiple Sklerose (MS). Diese Erkrankung gilt als

Modellerkrankung für mögliche Zusammenhänge von Verhaltensauffälligkeiten und zellulärer Autoimmunität.

Schon lange ist eine Verbindung zwischen Multipler Sklerose und affektiven Störungen bekannt (Charcot, 1881). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass affektive Störungen, insbesondere Depressionen und bipolare Störungen bei Patienten, die an MS erkrankt sind, deutlich häufiger auftreten als bei Vergleichsgruppen (Minden und Schiffer, 1990).

Weiterhin wurde untersucht, ob bei MS durch emotionalen Stress ein Krankheitsschub ausgelöst werden kann. Hierzu gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Viele Studien postulieren diesbezüglich einen Zusammenhang (Warren et al., 1982). In einer Studie von Rabins und Kollegen (1986) konnte jedoch kein Anhalt dafür gefunden, dass durch einschneidende Erlebnisse oder Stress ein Krankheitsschub ausgelöst werden kann. In dieser Studie wurde aber gezeigt, dass Patienten, die kürzlich einen Krankheitsschub hatten, sich stark gestresst fühlten, und dass diejenigen, die daran glaubten, dass Stress einen Krankheitsschub auslösen kann, in den Fragebögen einen höheren Punktescore bezüglich psychischen Stresses hatten.

Bei depressiven MS-Patienten konnte außerdem eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Expression von TNF- α sowie von Interferon- γ mRNA im Serum während eines Krankheitsschubs nachgewiesen werden (Kahl et al., 2002).

Das Guillain-Barré-Syndrom ist bis jetzt noch wenig im Hinblick auf mögliche psychoneuroimmunologische Zusammenhänge untersucht worden. Es gibt Arbeiten, die sich mit den psychischen Veränderungen beim akuten GBS befassen, im Zusammenhang mit immunologischen Aspekten wurden diese jedoch noch nicht untersucht.

1.3. Psychische Veränderungen bei Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom

Psychische Auffälligkeiten sind bei Patienten, die an einem akutem Guillain-Barré-Syndrom erkrankt sind, häufig. Diese Krankheit mit ihren Symptomen ist für den Betroffenen, vor allem bei schwerem Verlauf, eine enorme psychische Belastung. Zum einen, da sie meist aus voller Gesundheit heraus plötzlich und unerwartet beginnt und eine vitale Bedrohung darstellt, zum anderen wird der Patient durch die Erkrankung in einen Zustand der kommunikativen Ausgeschlossenheit versetzt (Eisendraht et al., 1983).

Da Bewusstsein und Wahrnehmungsfähigkeit nicht beeinträchtigt sind, kann er zwar seine Umwelt erleben, jedoch kann der schwer betroffenen Patient nicht wie gewohnt reagieren, da

die Sprache aufgrund der maschinellen Beatmung und möglicher Hirnnervenausfälle als Kommunikationsmittel ausfällt. Ebenso bleibt ihm der Lähmungen wegen Gestik und Mimik versagt. Er kann sich seiner Umwelt also kaum mitteilen und ist in seinen Gedanken und seinem Erleben völlig auf sich gestellt. Somit bleibt ihm auch die Möglichkeit verwehrt, durch ein Gespräch oder Bewegung das Erlebte und Gehörte zu verarbeiten. Bei schwerem Verlauf ähnelt das Vollbild des Guillain-Barré-Syndroms mit seiner emotionalen Isolation einem temporären Locked-in-Syndrom, das zum Beispiel bei Hirnstamminfarkten auftreten kann. Zusätzlich kann es durch Funktionsausfälle von Hirnnerven dazu kommen, dass der Patient aufgrund fehlender Mimik für seine Mitmenschen völlig teilnahmslos erscheint. Problematisch können auch die nicht selten vorkommenden Augenmuskelparesen sein, die zum Auftreten von Doppelbildern führen und es somit dem Patienten erschweren, sein Gegenüber zu fixieren.

Durch Taubheitsgefühle und Parästhesien, die ebenfalls häufig und vor allem an den Extremitäten auftreten, wird der zwischenmenschliche Kontakt durch Berührungen reduziert. All diese Einschränkungen führen zu einem in dieser Ausprägung in der Medizin seltenen Deprivationszustand mit starkem Leidensdruck, der ausgeprägte Unsicherheit und ungeheure Angst erzeugen kann. Im Rahmen dieser emotionalen Extremsituation kann es zu Halluzinationen, sowie paranoiden und oneiroiden Psychosen kommen (Weiß et al., 2002).

Empirisch untersucht wurden die neuropsychologischen Begleiterscheinungen des GBS bisher selten. Die meisten Untersuchungen arbeiten wegen der niedrigen Inzidenz der Erkrankung mit kleinen Fallzahlen. Daneben wurde eine Reihe von Einzelfalldarstellungen veröffentlicht. Meist wurden die erkrankten Patienten jedoch retrospektiv befragt, was aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen Datenerhebung und Krankheitserleben problematisch erscheint, da Emotionen und der psychische Zustand im Nachhinein möglicherweise anders beurteilt werden und einiges in Vergessenheit geraten kann. Zum Teil sind die Angaben über die Art der Erhebung des psychopathologischen Befundes ungenau oder fehlen. Außerdem wurden die neuropsychologischen Befunde häufig nicht in Relation zu den neurologischen Defiziten gesetzt.

Einer der ersten, der Untersuchungsergebnisse zu diesem Thema vorlegte, war Eisendraht. Er veröffentlichte mit Kollegen 1983 eine Studie an einer kleinen Patientengruppe (n=8), die allesamt schwer an einem Guillain-Barré-Syndrom erkrankt waren. In dieser Gruppe trat bei allen Patienten Angst auf, bei sieben Patienten waren weitere psychische Veränderungen wie

Depressionen, optische Halluzinationen oder Illusionen nachweisbar. Darüber hinaus entwickelte er Therapiekonzepte für eine psychische Begleitung (Eisendraht et al., 1983).

Wichtige psychopathologische Untersuchungen zu diesem Thema lieferte auch Schmidt-Degenhard in mehreren retrospektiven Arbeiten. 1986 berichtete er von drei panplegischen Patienten mit einer oneiroiden Psychose (siehe 1.4.), 1992 veröffentlichte er ausführliche Interviews mit 13 Patienten. Er verstand die oneiroide Erlebnisform beim akuten GBS in Anlehnung an die Deprivationsforschung als Verarbeitungsversuch des schwer betroffenen Guillain-Barré-Patienten (Schmidt-Degenhard, 1986 und 1992).

Angeregt von der Arbeit Schmidt-Degenhards schilderte Küchenhoff 1987 einen ähnlichen Fall eines Patienten, der während eines panplegisch verlaufenden Guillain-Barré-Syndroms eine oneiroide Psychose entwickelte (Küchenhoff, 1987).

Ausführliche Therapieempfehlungen finden sich in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1988. Behling und Furtwängler stellen in dieser Arbeit heraus, wie wichtig es ist, trotz einseitiger Kommunikation die Patienten genau aufzuklären und beispielsweise auf die Reversibilität der Lähmungen zu verweisen. Auch sollten alle geplanten diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen genau erklärt werden, zum Beispiel eine Intubation oder das Anlegen eines Katheters. Auch sie beobachteten depressive Episoden bei schweren Krankheitsverläufen und empfehlen ebenfalls einen intensiven Kontakt mit den Patienten, um die psychologische Belastung zu reduzieren (Behling und Furtwängler, 1988).

1990 berichtete Weiß von einer jungen Patientin, die, ein halbes Jahr nachdem sich eine Anorexia nervosa manifestiert hatte, an einer Campylobacterenterokolitis erkrankte und in der Folge ein Guillain-Barré-Syndrom entwickelte. Auch sie litt unter Angstzuständen und Derealisationserlebnissen. Weiß sah dies ebenfalls als Ausdruck einer psychischen Extremsituation und verwies auf die Wichtigkeit einer begleitenden Konfliktverarbeitung (Weiß, 1990).

In einer französischen Studie aus dem Jahr 1994 wurden insgesamt 88 GBS-Patienten retrospektiv psychopathologisch untersucht. Bei 41 Patienten konnten halluzinatorische Episoden festgestellt werden. In 14 Fällen wurde ein oneiroides Erleben beschrieben (Bolger et al., 1994). Allerdings ist die Darstellung der verwendeten Methodiken in der genannten Studie inkomplett, ebenso fehlen die klinischen Parameter für eine Schweregradeinteilung des zugrundeliegenden GBS.

Auf diese Studie folgte eine Arbeit von Wegener und Kollegen, die sich noch einmal ausführlich mit dem Begriff des oneiroiden Erlebens befassten (Wegener et al., 1995).

Swoboda und Kollegen stellten 1996 eine ebenfalls nicht systematische Studie basierend auf 33 Patienten vor, die an einem Guillain-Barré-Syndrom mit nicht näher bezeichneten Paresen erkrankt waren und von denen 10 Patienten zusätzlich eine oneiroide Psychose entwickelten (Swoboda et al., 1996).

Bislang wurde nur eine prospektive Studie zu psychischen Veränderungen bei intensivbehandelten Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom durchgeführt. Die vorliegende Promotionsarbeit ist ein Teil dieser Studie. Weitere Promotionsarbeiten liegen für das Krankheitserleben und die psychischen Veränderungen (Lauter, 1997), sowie für die Krankheitsbewältigung von intensivbehandelten GBS-Patienten vor (Kohler, 1999).

Ein Teil der Untersuchungsergebnisse von 49 Patienten wurde von Weiß und Kollegen (2002) veröffentlicht. Die Patienten wurden mittels eines den eingeschränkten Kommunikationsbedingungen adaptierten, semistrukturierten Interviews kontinuierlich befragt, zusätzliche Informationen wurden von den Angehörigen, behandelnden Ärzten und Pflegepersonal zum Teil mittels Fragebogen eingeholt und in Bezug zum neurologischen Status gesetzt. An psychischen Veränderungen wurden neben akuten Stressreaktionen Angst (82%) und depressive Episoden (67%) beobachtet, kurze reaktive Psychosen traten bei einem Viertel der Patienten auf. Insgesamt 14 % zeigten ein oneiroides Erleben i. S. komplexer, szenisch strukturierter Halluzinationen.

Die psychotischen Episoden waren signifikant mit den Variablen schwere Tetraparese, maschinelle Beatmung und multiple Hirnnervenausfälle assoziiert (Lauter, 1997). Die Höhe des Gesamtproteins im Liquor korrelierte ebenfalls mit dem Auftreten von psychotischen Symptomen. Die Patienten berichteten, dass für sie der Verlust der Kommunikationsfähigkeit am schwerwiegendsten war. 90 Prozent der befragten Patienten gaben an, dass der Kontakt zu den Angehörigen für sie am hilfreichsten gewesen sei und 55 Prozent fühlten sich in der Umgebung der Intensivstation sicher. Nach dieser Datenlage kann also der Verlust von Kommunikationsmöglichkeiten und elementaren motorischen Funktionen mit dem Auftreten von psychotischen Symptomen verbunden sein. Dies macht deutlich, wie wichtig psychosoziale Unterstützung durch Verwandte, Pflegepersonal und Ärzte für die betroffenen Patienten ist.

Kohler (1999) zeigte, dass die psychische Situation der GBS-Patienten auf der Intensivstation von den Angehörigen und Pflegepersonal teilweise anders eingeschätzt wurde als von den behandelnden Ärzten. So empfanden die Angehörigen die Patienten in allen Krankheitsstadien als hoffnungsvoller als dies Pflegepersonal und Ärzte taten, unabhängig

vom klinischen Schweregrad. Weiterhin zeigte sich bei der Beurteilung der schwer betroffenen Patienten, dass diese von den Ärzten signifikant häufiger als halluzinierend beschrieben wurden, wohingegen das Pflegepersonal häufiger Ängste feststellte. In der Rückbildungsphase empfanden die Angehörigen den Umgang mit den Patienten weniger belastend als Pflegepersonal oder Ärzte. Es wurden Möglichkeiten für die Verminderung der psychischen Belastung von Patienten, Angehörigen, Ärzten und Pflegepersonal aufgezeigt, wie beispielsweise das Einbinden der Angehörigen in den Krankheitsprozess, die schonende und realitätsnahe Aufklärung der Patienten und auch der Angehörigen sowie der Aufbau eines engen Vertrauensverhältnisses und das Aufrechterhalten der Kommunikation in Krankheitsphasen mit eingeschränkten Verständigungsmöglichkeiten.

Viele vorhandene Krankheitsberichte und Fallbeschreibungen von betroffenen Patienten, Pflegepersonal und behandelnden Ärzten kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Immer wieder wird betont, wie wichtig körperliche Zuwendung und zumindest der Versuch, eine Kommunikation aufrecht zu erhalten, sind.

Bezüglich einer systematischen Anleitung zur psychologischen Betreuung der GBS-Patienten existiert wenig Literatur. Zwar wird in den meisten Übersichtsartikeln neben der pharmakologischen Therapie auch eine psychologische Begleitung und Unterstützung gefordert, weitere prospektive Studien zur Betreuung von Patienten und auch Angehörigen wurden bislang nicht durchgeführt.

1.4. Die oneiroide Erlebnisform

In den obengenannten Untersuchungen von schwerbetroffenen GBS-Patienten wurde neben Angst, Depressionen und Halluzinationen oft auch ein sogenanntes oneiroides Erleben oder Oneiroid beobachtet. Der Begriff Oneiroid stammt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie traumähnlich.

Mayer-Gross benutzte 1924 als erster diesen Begriff, als er Patienten mit endogenen Psychosen untersuchte und dabei auch traumartige Eindrücke von dramatisch szenischem Charakter beobachtete (Mayer-Gross, 1924).

Der Begriff Oneiroid wird in vielen unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet und stellt somit ein nosologisch unspezifisches Syndrom dar. Vorzugsweise beschreibt er begleitende oneiroide Zustände bei bestimmten Psychosen, wie zum Beispiel schizophrenen oder

zykloiden Psychosen, er wird jedoch auch zur Beschreibung von Zuständen benutzt, die unter Einfluss von toxischen Substanzen entstanden sind.

Er bezeichnet seelische Ausnahmezustände, in denen die Patienten eine ausgestaltete Phantasiewelt mit episodischem Charakter und innerer Sinnhaftigkeit als erlebte Wirklichkeit sehr intensiv und komplex erfahren. Die Erlebnisinhalte zeigen oft biografische Züge, die Betroffenen können sich nicht wie bei Tagträumen vom Erlebten distanzieren. Für die Patienten hat dies absoluten Realitätscharakter. Typisch ist auch eine Hypermnésie für das als Wirklichkeit Erlebte, auch mit längerem zeitlichen Abstand können kleinste Einzelheiten erinnert werden. Im Gegensatz zu Halluzinationen handelt es sich nicht um flüchtige in die reale Welt einbrechende Strukturen. Vom Wahn unterscheidet sich das oneiroide Erleben darin, dass nicht die vorhandene Realität falsch ausgelegt wird, sondern eine eigene Wirklichkeit kreiert wird.

Schmidt-Degenhard sieht das Oneiroid bei panpletischen Guillain-Barré-Patienten als psychodynamischen Bewältigungsversuch eines in der Wirklichkeit unerträglichen körperlichen Krankseins (Schmidt-Degenhard 1986, 1992). In den phantastischen Erlebniswelten spiegelt sich seiner Ansicht nach die intrapsychische Auseinandersetzung mit der lebensbedrohlichen Situation der Krankheit und des Alltags auf der Intensivstation.

2. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Bei der schweren panpletischen Verlaufsform des akuten Guillain-Barré-Syndroms werden häufig psychische Veränderungen bis hin zu psychotischen Symptomen beobachtet.

Hierzu wird in der Literatur nur wenig berichtet und bei den wenigen existierenden Publikationen handelt es sich in der Mehrzahl um retrospektive Beobachtungen mit in der Regel kleinen Fallzahlen. Zusammenhänge mit somatischen Befunden wurden meist nicht systematisch untersucht.

Von 1989 bis 1996 wurde daher eine kombinierte Längsschnitt-Querschnitt-Mehrebenenuntersuchung in Zusammenarbeit des Instituts für Psychotherapie und Medizinische Psychologie mit der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg zur Beobachtung psychischer Veränderungen bei intensivbehandelten GBS-Patienten durchgeführt. In der Studie sollten Art und Häufigkeit psychopathologischer Veränderungen im Rahmen des Guillain-Barré-Syndroms charakterisiert werden und Zusammenhänge mit krankheitsabhängigen Variablen aufgezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit, die Bestandteil der oben genannten Gesamtstudie ist, sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Liquorparametern, somatischen Befunden und Psychopathologie bei manifestem Guillain-Barré-Syndrom untersucht werden. Ziel ist es, Hinweise für mögliche diagnostisch oder ätiologisch bedeutsame Zusammenhänge dieser in der Regel sowohl in Forschung als auch Patientenversorgung getrennt betrachteter Krankheitsparameter zu erhalten.

3. Material und Methodik

3.1. Einschlusskriterien

Die vorliegende Studie wurde gemeinsam vom Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie mit der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg durchgeführt. Von April 1989 bis Juni 1996 wurden alle Patienten mit der gesicherten Diagnose eines akuten Guillain-Barré-Syndroms in die Untersuchung aufgenommen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: Die Patienten mussten jünger als 80 Jahre alt sein. Eine vorbestehende Hirnschädigung oder ein bekanntes organisches Psychosyndrom führten zum Ausschluss aus der Studie. Die Erkrankung durfte nicht länger als 4 Wochen vor Aufnahme bestehen. Die Patienten mussten innerhalb der ersten sechs Tage des stationären Aufenthalts in die Studie eingeschlossen werden, um den psychischen Befund während der Progression der Krankheit erheben zu können und um fehlerhafte Bewertungen durch retrospektive Datenerhebung zu vermeiden. Der Aufenthalt in der Neurologischen Universitätsklinik musste mindestens 2 Wochen andauern, um den Verlauf über einen ausreichend langen Zeitraum beobachten zu können. Weiterhin mussten alle Patienten ihr Einverständnis zur Aufnahme in die Studie erklären.

Im Untersuchungszeitraum erfüllten 54 Patienten die genannten Kriterien und wurden in die Untersuchung aufgenommen.

Die Diagnose „akutes Guillain-Barré-Syndrom“ wurde durch klinische Untersuchung, eine Elektroneurografie und den charakteristischen Liquorbefund gesichert.

3.2. Interview

Der Kontakt zum Patienten wurde möglichst frühzeitig nach der Aufnahme auf die Neurologische Intensivstation aufgenommen, um einer weiteren Verschlechterung des Krankheitsbildes und einer möglicherweise notwendigen Intubation zuvorzukommen.

Während des ersten Interviews wurde die aktuelle Anamnese, der psychologische Aufnahmebefund und der neurologische Status erhoben. Soweit der Zustand des Patienten dies zuließ, wurde außerdem ein semistrukturiertes Interview geführt, das dann bei allen Folgeuntersuchungen wiederholt und an die jeweiligen Kommunikationsmöglichkeiten des

Patienten (Ablese von den Lippen, Verwendung von Buchstabentafeln mit verabredeten Ja/Nein Signalen bei intubierten Patienten, s. 3.4) adaptiert wurde.

Während der Zunahme der Symptome und in der Phase der stärksten Ausprägung des Krankheitsbildes wurde dieses semistrukturierte Interview etwa jeden dritten Tag wiederholt, zudem wurde jeweils, soweit möglich, der psychopathologische und neurologische Status erhoben. Gleichzeitig wurden die Bezugspersonen wie Angehörige, Pflegepersonal und behandelnde Ärzte befragt. Sie wurden um ihre Einschätzung der psychischen Situation des Patienten und seiner Bewältigungsmöglichkeiten unter Hinzuziehung eines Fragebogens mit parallelisierten Items gebeten (s.a. Kohler, 1999). Psychische Auffälligkeiten und Verhaltensänderungen der Patienten wurden unabhängig davon auch vom Pflegepersonal dokumentiert.

Hierdurch sollte die emotionale Situation der Patienten erfasst werden, vor allem wurde auf das Auftreten von psychotischen Symptomen, Depressivität, Hoffnungslosigkeit und Angst sowie auf aktuelle Belastungen geachtet. Andere Inhalte der Befragung waren das Situationserleben auf der Intensivstation, Krankheitsbewältigung und das Erleben der erfahrenen Unterstützung sowie das Traumerleben.

Außerdem wurde während der ersten Befragungen, wenn es der Zustand der Patienten zuließ, die Vorgeschichte der Patienten erfasst. Besonders wurde auf Erkrankungen, psychische oder körperliche Belastungen in den Wochen vor der Einweisung geachtet und die aktuelle Lebenssituation erfragt. Zu diesen Punkten wurde teilweise auch eine Fremdanamnese bei den Angehörigen erhoben.

Zusätzlich wurden die Krankenakten auf Komplikationen, wichtige Untersuchungsergebnisse und Therapieschemata ausgewertet.

Im Verlauf und bei Regression der Symptome wurden die Abstände zwischen den Erhebungen wegen der verbesserten Kommunikationsmöglichkeiten auf fünf bis sieben Tage ausgedehnt. Aufgrund der nun möglichen besseren Kommunikation konnte auch die während der Phase der maximalen Ausprägung der Krankheit oft notwendige geschlossene Frageform zunehmend zugunsten einer offenen Fragestellung verlassen werden.

Es wurde das Befinden in den zwischen den Interviews gelegenen Zeitspannen erfragt, außerdem wurde untersucht, ob Störungen des Bewusstseins, der Orientierung, des Antriebs oder des formalen oder inhaltlichen Denkens vorlagen, ebenso wurden die mnestischen Funktionen geprüft.

Gleichzeitig wurden eventuelle Änderungen bezüglich des neurologischen Status und der Affektlage erfasst.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Interviews nur daraufhin ausgewertet, ob psychotische Symptome, Depressivität oder Ängste vorlagen oder nicht. Eine ausführliche inhaltliche Analyse findet sich bei Lauter (1997). Ob diese Symptome vorlagen, wurde anhand folgender Kriterien bestimmt:

Depressivität und Hoffnungslosigkeit wurden als vorhanden gewertet, wenn der Patient über mehrere Tage hinweg in einer depressiven Grundstimmung verharrte oder der Patient selbst seine Situation als niedergeschlagen oder hoffnungslos charakterisierte. Auch die Bezugspersonen wurden über ihren Eindruck befragt.

Bei dem Merkmal **Angst** wurde zum einen der Patient selbst befragt, ob er unter Ängsten litt. Zum anderen wurden ebenfalls die Bezugspersonen befragt, denn aufgrund der Angstabwehr kann es zum Teil vorkommen, dass den Patienten ihre Ängste selbst nicht bewusst sind bzw. diese nicht bewusst erleben. Daher wurde das Merkmal Angst ebenfalls als vorhanden gewertet, wenn sowohl der Untersucher als auch eine zusätzliche Person den Eindruck hatten, der Patient litte unter starker Angst.

Als „**psychotisch**“ wurden die Patienten eingestuft, wenn Halluzinationen beobachtet werden konnten. Aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsmittel war es mitunter nicht immer einfach, eine Grenze beispielsweise zwischen Tagträumen und Halluzinationen zu ziehen.

Daher wurden für die Diagnose von **Halluzinationen** folgende Kriterien festgelegt, welche alle gleichzeitig vorhanden sein müssen:

Der Patient sollte wach sein und nicht träumen. Der Patient zeigt Zeichen von Unruhe und von Angst. Der Patient führt Lippen- und Blickbewegungen aus, die auf Wahrnehmungen und Kommunikationsleistungen schließen lassen, ohne dass ein Bezug zur Umwelt erkennbar ist (Kommunikation mit abwesenden Objekten). Eventuell sind Sprachinhalte von den Lippen ablesbar. Eine Kontaktaufnahme zum Patienten ist während des Zustandes meist nicht möglich. Der Patient kann sich zu einem späteren Zeitpunkt, wenn er aktiv kommunizieren kann, vom Erlebten distanzieren und entsprechende Wahrnehmungen bejahen oder deren Inhalte schildern. Der Zustand muss an mehreren Tagen auch tagsüber mindestens über die

Dauer von mehreren Stunden anhalten. Behandelnde Ärzte, Pflegepersonal und/oder Angehörige teilen den Eindruck, der Patient „höre oder sehe Dinge, die in der Realität nicht vorhanden sind“. Zur Abgrenzung von deliranten Syndromen durften keine Einschränkungen der Bewusstseinslage oder Orientierungsstörungen vorliegen.

Ob ein **oneiroider Zustand** vorliegt, konnte oft erst bei wiedererlangter Kommunikationsfähigkeit der Patienten beurteilt werden. Lag durch das Verhalten der Verdacht auf ein Oneiroid vor, zum Beispiel wenn die Patienten schwer zugänglich waren oder sich gegenüber der Kontaktaufnahme wehrten, wurde bei wiederhergestelltem Kontakt geprüft, ob es sich um in sich geschlossene, vom wachen Patienten als Wirklichkeit erlebte Episoden handelt. Außerdem sollten diese Zustände mindestens stundenweise über mehrere Tage, auch tagsüber, bestehen. So konnte das oneiroide Erleben von intensiven Träumen oder Tagträumen abgegrenzt werden.

Zeigten die Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation Wahnvorstellungen auf, so wurde das Merkmal **Wahn** als vorhanden eingestuft.

Im abschließenden Interview wurde der Patient erneut nach den für ihn größten Belastungen während der Krankheit gefragt und ob sich sein künftiger Lebensstil ändere.

3.3. Weitere Befragungsinstrumente

Die mit den Patienten, Angehörigen, Pflegepersonal und Ärzten geführten Interviews wurden in schriftlicher Form als Gesprächsprotokoll festgehalten.

Außerdem wurden ab 1992 standardisierte Ratingskalen (Faller et al., 1992), die für die vorliegende Untersuchung modifiziert wurden, eingeführt, anhand derer Angehörige, Ärzte und Pflegepersonal ihre Einschätzung zum psychischen Befund, Krankheitsverarbeitung und Möglichkeit zur Kontaktaufnahme abgeben konnten. Dies geschah parallel zu den Patienteninterviews.

Nach einer Pilotphase wurde der erhobene psychische Befund zusätzlich zu dem Gesprächsprotokoll auch auf einer nach verkürzten und modifizierten AMDP-Skala (Götze et al., 1985) festgehalten. Zusätzlich zum Abschlussinterview wurden die Patienten gebeten, einen Fragebogen zur Krankheitsbewältigung auszufüllen (FKV-LIS; Muthny 1989).

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich einzig auf die Auswertung der Interviews im Hinblick darauf, ob psychotische Symptome, Depressivität oder Ängste vorlagen oder nicht. Weitere Untersuchungen haben sich mit anderen Fragestellungen befasst und beispielsweise die Ratingskalen ausgewertet (Kohler, 1999).

3.4. Kommunikationsmittel

Um Kontakt mit den betroffenen Patienten auf der Intensivstation aufnehmen und halten zu können, waren verschiedene Kommunikationsmittel notwendig. Idealerweise begann die Kontaktaufnahme möglichst frühzeitig und vor einer eventuell notwendigen Intubation, weil es dann einfacher war, den bereits hergestellten Kontakt zu halten.

Die Wahl des Kommunikationsmittels hing von der jeweiligen neurologischen Symptomatik ab. Ein Gespräch konnte dann geführt werden, wenn die Patienten nicht beatmet waren und keine höhergradigen Paresen der basalen Hirnnerven vorlagen. Zum Teil konnte, auch unter Einbezug der Angehörigen, von den Lippen abgelesen werden.

Waren die Patienten unfähig zu sprechen, wurden teilweise elektronische Kommunikationshilfen verwendet, die die Patienten mittels eines Sensors betätigen konnten. Hierfür war aber eine ausreichende Fingermotorik notwendig.

War nur noch eine minimale Restmotorik vorhanden, so wurde mit Schrifttafeln und einfachen Ja/Nein-Fragen gearbeitet. Diese konnten meist auch durch die schwerstbetroffenen Patienten mit verabredeten Signalen wie minimalen Kopf- oder Lidbewegungen beantwortet werden.

3.5. Somatische Befunde

Neben den Interviews und dem von den Ärzten erhobenen neurologischen Status wurden die Untersuchungsergebnisse dokumentiert. Eine Liquorpunktion wurde immer bei Aufnahme durchgeführt, zum Teil aber auch mehrfach im Verlauf der Erkrankung. Für die vorliegende Untersuchung wurde der jeweils höchste Wert zur statistischen Berechnung herangezogen. Im Liquor wurden folgende Parameter untersucht (siehe Tab. III.5.1).

Tabelle 1: erhobene Liquorbefunde

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Gesamtprotein (Maximalwert)• Zellen• Zytoalbuminäre Dissoziation• Albumin• Albuminquotient• IgG• IgG-Index• IgA• IgM• Hinweise auf eine Störung der Blut-Hirn/Nerven-Schranke• Oligoklonale Banden |
|--|

Die motorische Funktionsprüfung umfasste die grobe Kraft der Extremitäten und des Rumpfes. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Augenmerk nur auf das etwaige Vorhandensein einer ausgeprägten Tetraparese gerichtet. Diese wurde als vorhanden gewertet, wenn der Kraftgrad gemäß des British Medical Research Council (1978) ≤ 2 betrug (Bewegung des Gliedmaßenabschnitts bei Ausschaltung der Schwerkraft möglich).

3.6. Therapieformen

Zusätzlich wurden die angewandten Therapien dokumentiert. Die Patienten erhielten entweder eine Plasmapherese, eine intravenösen Immunglobulingabe, Kortikosteroide oder eine Kombination dieser Therapiemöglichkeiten.

3.7. Statistische Auswertung

Zur statistischen Testung der Verteilung der Konzentrationen diverser Proteine im Liquor in Abhängigkeit von psychologischen und körperlichen Krankheitssymptomen wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet, obschon metrisch skalierte Variablen vorlagen. Der Verwendung des U-Tests wurde gegenüber dem T-Test der Vorzug gegeben, da nicht alle der untersuchten Liquorparameter eine Normalverteilung aufwiesen und der U-Test für kleinere

Fallzahlen, wie in der hier vorliegenden Studie, robustere, von einzelnen Extremwerten unabhängige Signifikanzwerte liefert. Zur Prüfung auf Normalverteilung der Liquorparameter wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest verwendet. Die Frage nach signifikanter Ungleichverteilung nominal skaliert Variablen in Vierfeldertafeln wurde unter Verwendung von Fisher's Exact Test beantwortet. Um Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen körperlichen und serologischen Befundkonstellationen und dem Auftreten einer psychotischen Störung zu prüfen, wurde eine probatorische multinominale Regressionsanalyse durchgeführt. P-Werte kleiner 0,05 wurden in allen Tests als signifikant, p-Werte kleiner 0,01 als hochsignifikant interpretiert, die Null-Hypothese wurde folglich in den entsprechenden Analysen mit signifikanten p-Werten verworfen. Die statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung von SPSS 12.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Interviewprotokollen und Untersuchungen an 54 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von April 1989 bis Juni 1996 in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden.

Die in den nachfolgenden Kapiteln durchgeführten statistischen Berechnungen basieren auf den jeweils zur Verfügung stehenden Daten, daher ergeben sich für die einzelnen Tests teilweise unterschiedliche Fallzahlen. Die den Berechnungen zugrunde liegenden Fallzahlen werden in Text, Tabellen und Grafiken jeweils gesondert aufgeführt.

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1. Geschlecht

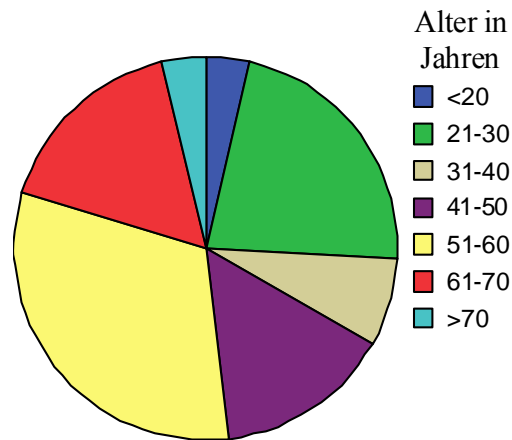
Insgesamt waren 17 Patienten weiblich (30,4 %), 39 Patienten männlich (69,9%). Somit überwiegt im hier untersuchten Kollektiv die Anzahl der männlichen Patienten die der weiblichen stärker als in der Literatur beschrieben.

4.1.2. Alter

Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 75 Jahren (Abb. 1), im Durchschnitt betrug es 47 Jahre.

Übereinstimmend mit den Angaben der Literatur findet sich ein Altersgipfel für die Erkrankung im jüngeren Erwachsenenalter sowie ein zweiter Erkrankungsgipfel im fortgeschrittenen Lebensalter.

Abbildung 1: Altersverteilung



4.2. Beschreibung der Liquorparameter

Im Liquor wurden das Gesamteiweiß und Albumin bestimmt, sowie die Zellen gezählt. Zusätzlich wurde die Konzentration verschiedener Immunglobulinfraktionen bestimmt und das Auftreten von oligoklonalen IgG-Banden mittels isoelektrischer Fokussierung überprüft. Aus Albumin und IgG in Liquor und Serum wurden die jeweiligen Quotienten berechnet.

4.2.1. Gesamteiweiß

Der Median des Gesamteiweißes im Liquor bei allen Patienten (n=54) betrug 141,50 mg/dl mit einer Quartile von 70,00 – 216,00 mg/dl. Der maximal gemessene Gesamteiweißwert betrug 1550 mg/dl, der kleinste gemessene Wert für diesen Parameter betrug 28,10 mg/dl (normal bis 45mg/dl).

4.2.2. Leukozyten

Als Median der Leukozytenzahl im Liquor wurden 3,7 Zellen pro mm³ (Quartile 1,0 – 6,8 Zellen pro mm³) ermittelt. Minimal wurden 0 Zellen pro mm³ gefunden, der maximal gemessene Wert betrug 10 Zellen pro mm³ (n=32, Normbereich bis 5 Zellen pro mm³).

4.2.3. Zytoalbuminäre Dissoziation

Aus Leukozytenzahl und Gesamteiweiß wird die für das Guillain-Barré-Syndrom charakteristische zytoalbuminäre Dissoziation bestimmt. Diese Konstellation von erhöhtem Eiweiß und niedriger Zellzahl wurde bei 47 der 54 Patienten festgestellt (87,04%). Bei sieben Fällen konnte aufgrund eines nicht erhöhten Liquoreiweißwertes zum Zeitpunkt der Punktion keine zytoalbuminäre Dissoziation festgestellt werden.

4.2.4. Albumin

Der Median der Albuminkonzentration im Liquor betrug 78,25 mg/dl mit einer Quartile von 55,80 – 143,25 mg/dl (Normbereich 11 - 35 mg/dl). Als Minimalwert wurden 18 mg/dl gemessen, der maximal ermittelte Wert betrug 904 mg/dl (n=32).

4.2.5. Albuminquotient

Aus dem Verhältnis von Albumin in Liquor zu Albumin im Serum wird der Albuminquotient bestimmt. Dieser Parameter wird dazu benutzt, eine Störung der Blut-Liquorschranke festzustellen. Der Albuminquotient ist altersabhängig (Normbereich bei unter 40-Jährigen $< 6,5 \times 10^{-3}$, bei unter 60-Jährigen $8,0 \times 10^{-3}$). Im untersuchten Patientenkollektiv ergab sich ein Median von $19,42 \times 10^{-3}$ (n=32; Quartile 12,73 – $34,11 \times 10^{-3}$). Der niedrigste ermittelte Wert betrug $4,0 \times 10^{-3}$, der höchste ermittelte Wert betrug 250×10^{-3} . Erhöht war der Albuminquotient bei insgesamt 27 Patienten (81,8%).

4.2.6. Schrankenstörung

Ist der Albuminquotient erhöht, so kann man von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke ausgehen. Die Ausprägung der Schrankenstörung korreliert mit der zunehmenden Höhe des Albuminquotienten. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde dann eine Schrankenstörung angenommen, wenn der Albuminquotient oberhalb des altersabhängigen Normwertes lag. Eine zumindest leichtgradige Schrankenstörung konnte somit bei 49 der 54 Patienten (90,74%) festgestellt werden.

4.2.7. IgG

Die gemessenen IgG-Werte im Liquor lagen zwischen 1,8 und 218,0 mg/dl (normal bis 3,2 mg/dl). Der Median lag bei 13,00 mg/dl mit einer Quartile von 6,60 – 28,00 mg/dl (n=31).

4.2.8. IgG-Index

Zusätzlich wurde der IgG-Index, auch Delpech-Lichtblau-Quotient genannt, bestimmt. Dieser errechnet sich aus dem Quotient von IgG in Liquor und Serum dividiert durch den Albuminquotienten. Ist er erhöht ($\geq 0,7$), so spricht dies für eine intrathekale IgG-Synthese.

Im untersuchten Patientenkollektiv lag der Median des IgG-Index bei 0,62 (Quartile 0,53 – 0,71), bei insgesamt 8 Patienten war der Delpech-Lichtblau-Quotient erhöht (25%, n=31).

4.2.9. Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden

Eine sensitivere Methode, eine Produktion von Immunglobulinen im Liquorraum von einem Übertritt von Immunglobulinen aus dem Blut zu unterscheiden, ist die Auftrennung der Liquorimmunglobuline mittels isoelektrischer Fokussierung. Treten oligoklonale Banden auf, so kann man von einer intrathekalen Immunglobulinsynthese ausgehen.

Der Liquor von 28 Patienten wurde mittels dieser Methode untersucht, bei vier Patienten konnten oligoklonale Banden festgestellt werden (14,3%).

4.2.10. IgA und IgM

Neben IgG wurden auch die Immunglobuline IgA und IgM im Liquor bestimmt (n=24).

Der niedrigste gemessene Wert von IgA im Liquor lag unterhalb der Nachweisgrenze, der höchste gemessene Wert betrug 47,2 mg/dl (Normwert bis 0,4 mg/dl). Berechnete man den Median, so ergab sich ein Wert von 2,20 mg/dl (Quartile 1,13 – 3,53 mg/dl).

Der Median der IgM-Konzentration im Liquor betrug 0,35 mg/dl mit einer Quartile von 0,30 – 1,40 mg/dl. Auch hier lag der niedrigste gemessene Wert unterhalb der Nachweisgrenze, der höchste gemessene Wert von IgM im Liquor betrug 3,8 mg/dl (normal bis 0,1 mg/dl).

4.3. Psychische Veränderungen und Korrelationen zu Liquorparametern

4.3.1. Psychotische Symptome und Korrelationen zu Liquorparametern

4.3.1.1. Verteilung der psychotischen Symptome

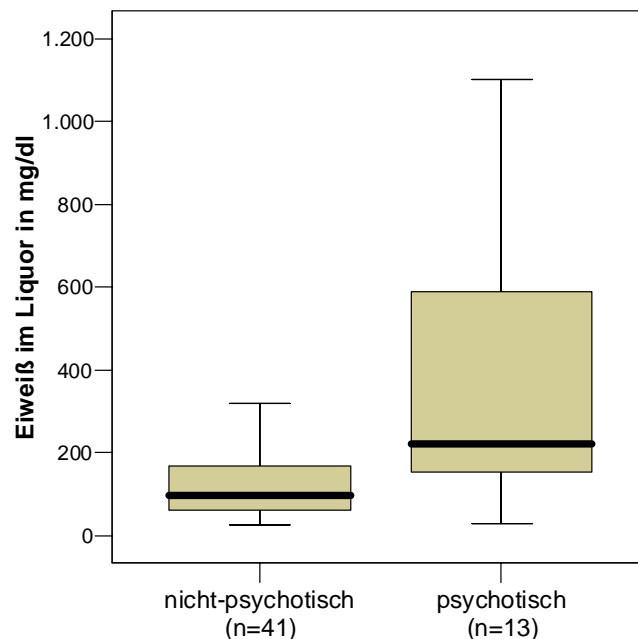
Bei 13 der insgesamt 54 Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom wurden im Verlauf der Erkrankung produktiv-psychotische Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder oneiroides Erleben nach den oben genannten Kriterien diagnostiziert (24,07%). Im Folgenden werden zunächst diese Symptome unter dem Begriff „psychotisch“ zusammengefasst betrachtet und Unterschiede bezüglich der Liquorwerte bei psychotischen und nicht-psychotischen Patienten untersucht. Anschließend werden die einzelnen Symptome für sich genommen in Relation zu den Liquorbefunden gesetzt.

4.3.1.2. Liquorparameter bei psychotischen und nicht-psychotischen Patienten

Vergleicht man die Liquorbefunde von psychotischen mit denen von nicht-psychotischen Patienten, so lassen sich folgende Unterschiede feststellen (Tab. 2):

Die Konzentration des im Liquor gemessenen **Gesamtproteins** war bei psychotischen Patienten durchschnittlich wesentlich höher als bei nicht-psychotischen Patienten (Abb. 2). Der Median des Gesamteiweißwertes im Liquor lag bei den psychotischen Patienten mit 222,0 mg/dl (Quartile 131,0 – 687,5 mg/dl; n=13) deutlich höher als beim Rest der Patienten, bei denen der Median des Gesamteiweißwertes 97,0 mg/dl betrug (Quartile 62,0 – 172,5 mg/dl; n=41). Im U-Test ergibt sich für diese beiden Variablen eine hochsignifikante Korrelation mit einem p-Wert von 0,007.

Abbildung 2: Eiweißkonzentration im Liquor bei psychotischen/nicht-psychotischen Patienten (U-Test nach Mann-Whitney)



Bezüglich der **Zellen im Liquor** hingegen zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. So lag der Median der bestimmten Zellen im Liquor bei den Patienten mit psychotischer Symptomatik bei 3,48 Zellen pro mm^3 (Quartile 1,5 – 8,25 pro mm^3 ; $n=10$), bei den Patienten ohne psychotische Symptome bei 3,67 pro mm^3 (Quartile 0,92 – 5,5 pro mm^3 ; $n=22$). Im U-Test ergibt sich keine relevante Korrelation zwischen der Zellzahl und dem Auftreten einer psychotischen Symptomatik ($p=0,392$).

Eine **zytoalbuminäre Dissoziation** trat statistisch gesehen bei den psychotischen nicht öfter auf als bei den nicht psychotischen Patienten. Von den 13 Patienten mit psychotischen Symptomen wurde bei zwölf Patienten eine zytoalbuminäre Dissoziation festgestellt (92,31%). Bei den restlichen Patienten konnte man bei 35 von 41 Patienten (85,37%) diese für das Guillain-Barré-Syndrom typische Liquorveränderung feststellen. Im Fisher's Exact Test berechnet, zeigt sich keine statistisch relevante Korrelation ($p=1,0$).

Die gruppierte Untersuchung der **Albuminkonzentration** im Liquor ergab bei den psychotischen Patienten mit einem Median von 144,0 mg/dl (Quartile 43,5 – 620,4 mg/dl;

n=9) einen mehr als doppelt so hohen Wert wie bei nicht-psychotischen Patienten (Median 70,7 mg/dl; Quartile 54,8 – 115,0 mg/dl; n=23), jedoch zeigt sich im U-Test keine statistisch relevante Korrelation ($p=0,216$).

Die Höhe des **Albuminquotienten** korreliert ebenfalls nicht signifikant mit dem Auftreten einer Psychose in unserem Patientenkollektiv. Wiederum haben jedoch die Patienten, welche eine psychotische Symptomatik boten, die höheren Werte (Median $28,1 \times 10^{-3}$; Quartile $8,7 - 138,2 \times 10^{-3}$; n=8). Der Median des Albuminquotienten bei den nicht-psychotischen Patienten betrug $19,0 \times 10^{-3}$ (Quartile $12,7 - 29,2 \times 10^{-3}$; n=24). Im U-Test ergibt sich dennoch keine signifikante Korrelation für das Auftreten einer psychotischen Symptomatik mit der Höhe des Albuminquotienten ($p=0,327$).

Betrachtet man das Vorhandensein einer **Schrankenstörung**, definiert anhand des gebräuchlichen klinischen Grenzwertes für die Höhe des Albuminquotienten, bei psychotischen und nicht-psychotischen Patienten, so ergeben sich kaum Unterschiede. Von den 38 Patienten, die keine psychotischen Symptome zeigten, war bei 28 Patienten eine Störung der Blut-Liquor-Schranke nachweisbar (73,68 %). Bei den Patienten mit psychotischer Symptomatik (n=11) war dieser Prozentsatz ähnlich: hier konnte bei acht Patienten ein Hinweis für eine Schrankenstörung gefunden werden (72,72%). Im Fisher's Exact Test ergibt sich aus diesen Daten statistisch keine signifikante Korrelation ($p=1,0$).

Beim **IgG** im Liquor lassen sich wiederum unterschiedliche Werte bezüglich der Patientengruppen psychotisch/nicht-psychotisch erheben. So war der Median der IgG-Konzentration im Liquor in der Gruppe der psychotischen Patienten ungefähr doppelt so hoch (25,1 mg/dl; Quartile 6,3 – 114,2 mg/dl; n=8) wie bei den nicht-psychotischen Patienten (Median 12,7 mg/dl; Quartile 6,6 – 25,1 mg/dl; n=23). Aber im U-Test zeigt sich auch hier keine signifikante statistische Korrelation ($p=0,223$).

Dies gilt ebenso für den **IgG-Index**. Hier liegt der Median der psychotischen Patienten bei 0,64 (Quartile 0,53 – 0,71; n=9). Bei den nicht-psychotischen Patienten ist der Median des IgG-Index etwas niedriger (0,62; Quartile 0,49 – 0,73; n=22). Im U-Test korreliert das Merkmal psychotisch/nicht psychotisch nicht signifikant mit der Höhe der IgG-Indices ($p=0,711$).

Da sich für den IgG-Index als Hinweis für eine intrathekale IgG-Produktion keine signifikanten Korrelationen ergaben, war für das Auftreten von **oligoklonalen Banden** ebenfalls kein Zusammenhang zu einer produktiv-psychotischen Symptomatik zu erwarten.

Bei einem von insgesamt acht Patienten mit psychotischen Symptomen wurden oligoklonale IgG-Banden im Liquor nachgewiesen (12,5%), bei den übrigen zwanzig nicht-psychotischen Patienten wurden diese Banden bei drei Patienten im Liquor gefunden (15%). Im exakten Test nach Fisher ergibt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern ($p=1,0$).

Bezüglich der IgA- und IgM-Konzentration hingegen lassen sich deutliche Unterschiede bei psychotischen und nicht-psychotischen Patienten feststellen (Abb. 3).

So liegt der Median der **IgA-Konzentration** im Liquor wesentlich höher (4,7 mg/dl; Quartile 2,0 – 24,9 mg/dl; $n=6$) bei den psychotischen Patienten als bei den übrigen Patienten (1,8 mg/dl; Quartile 1,1 – 3,0 mg/dl; $n=18$). Im U-Test berechnet zeigt sich für diese beiden Variablen eine Korrelation mit Borderline-Signifikanz ($p=0,052$).

Ähnlich verhält es sich mit der **IgM-Konzentration** im Liquor. Der Median des bestimmten IgM im Liquor ist bei den psychotischen Patienten um ein Mehrfaches höher (1,7 mg/dl; Quartile 0,3 – 3,6 mg/dl; $n=6$) als bei den nicht psychotischen Patienten (Median 0,3 mg/dl; Quartile 0,2 – 0,8 mg/dl; $n=18$). Auch hier lässt sich im U-Test noch ein Trend zur Korrelation zwischen dem Auftreten von psychotischen Symptomen und der Höhe des IgM im Liquor erkennen ($p=0,072$).

Abbildung 3: IgA- und IgM-Konzentration im Liquor bei psychotischen/nicht-psychotischen Patienten (U-Test nach Mann-Whitney)

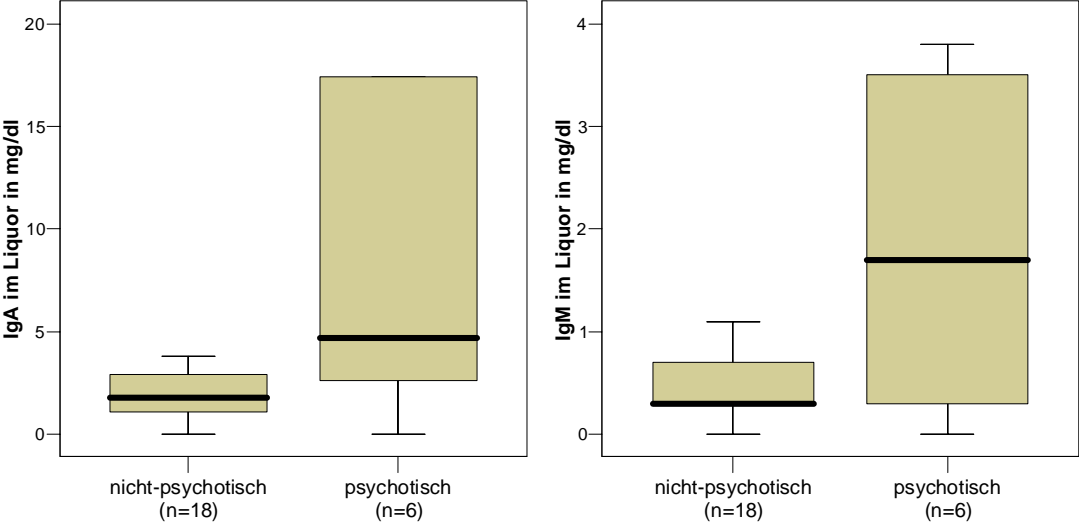


Tabelle 2: Korrelation psychotischer Symptome mit Liquorparametern (U-Test nach Mann-Whitney)

Charakteristik	psychotisch	nicht-psychotisch	p-Wert
Maximaler Liquoreiweißwert in mg/dl (n=54)	n=13	n=41	
Median	222	97	0,007
Quartile	131-687,5	62-172,5	
Zellen im Liquor pro mm³ (n=32)	n=10	n=22	
Median	3,5	3,7	0,392
Quartile	1,5-8,3	0,9-5,5	
Albumin-Liquor in mg/dl (n=32)	n=9	n=23	
Median	144	70,7	0,216
Quartile	43,45-620,35	54,8-115	
Albuminquotient *1000 (n=32)	n=8	n=24	
Median	28,1	19	0,327
Quartile	8,7-138,2	12,7-29,2	
IgG-Liquor in mg/dl (n=31)	n=8	n=23	
Median	25,1	12,7	0,223
Quartile	6,3-114,15	6,6-25,1	
IgG-Index (n=31)	n=9	n=22	
Median	0,62	0,64	0,711
Quartile	0,49-0,73	0,53-0,71	
IgA-Liquor in mg/dl (n=24)	n=6	n=18	
Median	4,7	1,8	0,052
Quartile	1,95-24,85	1,1-2,98	
IgM-Liquor in mg/dl (n=24)	n=6	n=18	
Median	1,7	0,3	0,072
Quartile	0,225-3,58	0,23-0,75	

4.3.1.3. Halluzinationen und Korrelationen mit Liquorparametern

Das Auftreten von Halluzinationen galt als ausreichend für die Einstufung eines Patienten als psychotisch. Somit wurden bei allen 13 Patienten, die als psychotisch eingestuft wurden, halluzinatorische Erlebnisse beobachtet (100%), da jedoch ein Patient wegen fehlender Daten aus dieser Subgruppenanalyse herausfiel (n=53), ergaben sich leicht geänderte Signifikanzparameter im Vergleich zur oben aufgeführten Analyse. Auf eine erneute grafische Darstellung wurde aus diesem Grund verzichtet.

Vergleicht man die Liquorparameter der Patienten mit Halluzinationen mit den Liquorparametern der Patienten ohne Halluzinationen, so lassen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe von Gesamteiweiß und IgA im Liquor feststellen.

Bei den Patienten mit Halluzinationen betrug der Median der Konzentration des Gesamteiweißes im Liquor 222,0 mg/dl (Quartile 131,0 - 687,5 mg/dl; n=13), wohingegen der Median bei den Patienten ohne Halluzinationen bei 92,4 mg/dl (Quartile 61,5 - 167,5 mg/dl; n=40) lag. Korreliert man die Parameter Eiweißkonzentration im Liquor mit dem Auftreten von Halluzinationen, so lässt sich im U-Test ebenfalls eine hochsignifikante Erhöhung bei psychotischen Patienten feststellen ($p=0,005$).

Weiterhin bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der IgA-Konzentration im Liquor und dem Auftreten von Halluzinationen ($p=0,049$ im U-Test). Hier betrug der Median 4,7 mg/dl (Quartile 2,0 – 24,9 mg/dl; n=6) bei den Patienten, die Halluzinationen zeigten, bei den übrigen Patienten betrug der Median lediglich 1,8 mg/dl (Quartile 1,0 – 2,8 mg/dl; n=17).

Eine tendenzielle Korrelation ließ sich des weiteren zwischen der IgM-Konzentration und dem Auftreten einer Halluzination beobachten (p -Wert von 0,069 im U-Test). Der Median des IgM im Liquor lag bei den Patienten mit Halluzinationen bei 1,7 mg/dl (Quartile 0,2 – 3,6 mg/dl; n=6), bei den Patienten ohne Halluzination lag der Median bei 0,3 mg/dl (Quartile 0,2 – 0,7 mg/dl; n=17).

Keine signifikanten Zusammenhänge ließen sich zwischen den anderen bestimmten Liquorparametern und dem Auftreten von Halluzinationen nachweisen.

4.3.1.4. Oneiroides Erleben und Korrelationen mit Liquorparametern

Bei insgesamt sieben von 53 Patienten wurde ein oneiroider Zustand diagnostiziert (13,21%). Auch hier ließen sich einige Zusammenhänge zwischen den Liquorparametern und dem Auftreten von oneiroidem Erleben belegen.

Ebenso wie bei den Halluzinationen lag die Gesamteiweißkonzentration im Liquor bei den Patienten, die einen oneiroiden Zustand durchlebten, durchschnittlich höher als bei den restlichen Patienten (Abb. 4).

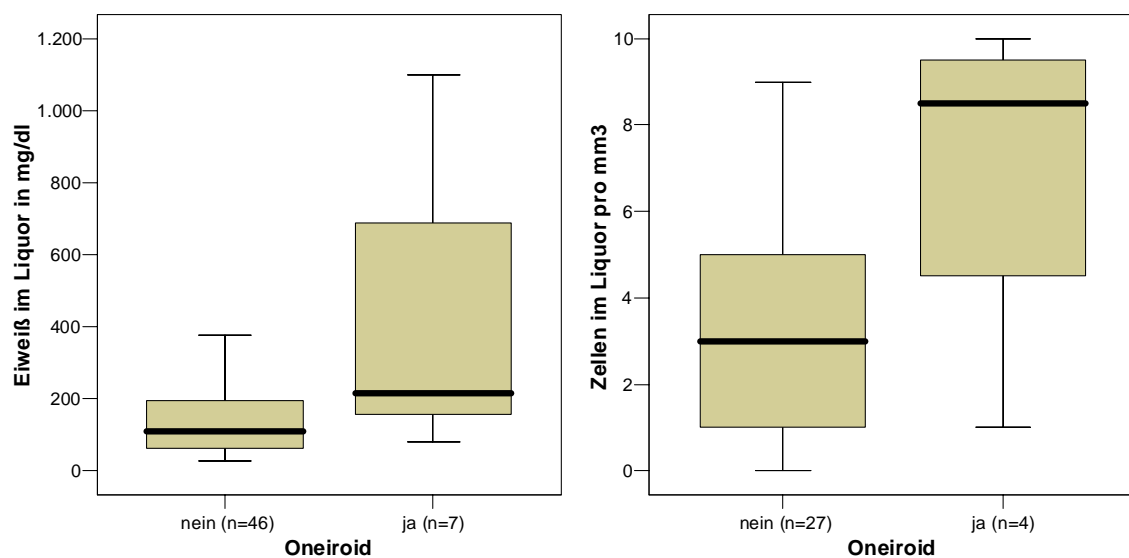
So betrug der Median des Liquoreiweißwertes bei den Patienten mit Oneiroid 14,0 mg/dl (Quartile 153,0 – 785,0 mg/dl; n=7), bei den Patienten ohne oneiroides Erleben betrug der Median 110,0 mg/dl (Quartile 62,5 – 198,5 mg/dl; n=46). Das Auftreten eines oneiroiden

Erlebens korrelierte im U-Test signifikant mit der Höhe des Gesamteiweißes im Liquor ($p=0,022$).

Eine Borderline-Signifikanz ($p=0,051$ im U-Test) zeigte sich außerdem für die Korrelation oneiroiden Erlebens mit der Zellzahl (Abb. 4). So betrug der Median der Zellzahl im Liquor bei den Patienten, die einen oneiroiden Zustand erlebten, 8,5 pro mm^3 (Quartile 2,75 - 9,75 pro mm^3 ; $n=4$), bei den restlichen Patienten erreichte der Median einen Wert von 3,0 pro mm^3 (Quartile 1,0 – 5,0 pro mm^3 ; $n=27$).

Untersuchte man Zusammenhänge zwischen den übrigen Liquorparametern und dem Auftreten eines Oneiroids, so lässt sich keine signifikante Korrelation feststellen.

Abbildung 4: Gesamteiweißkonzentration und Zellzahl im Liquor bei Patienten mit/ohne oneiroides Erleben (U-Test nach Mann-Whitney)



4.3.1.5. Wahn und Korrelationen mit Liquorparametern

Bei sieben von 53 Patienten wurde eine wahnhaftige Symptomatik diagnostiziert (13,21%).

Auch für diesen Symptomenkomplex ließ sich eine Korrelation mit der Konzentration des Gesamtproteines im Liquor feststellen (Abb. 5).

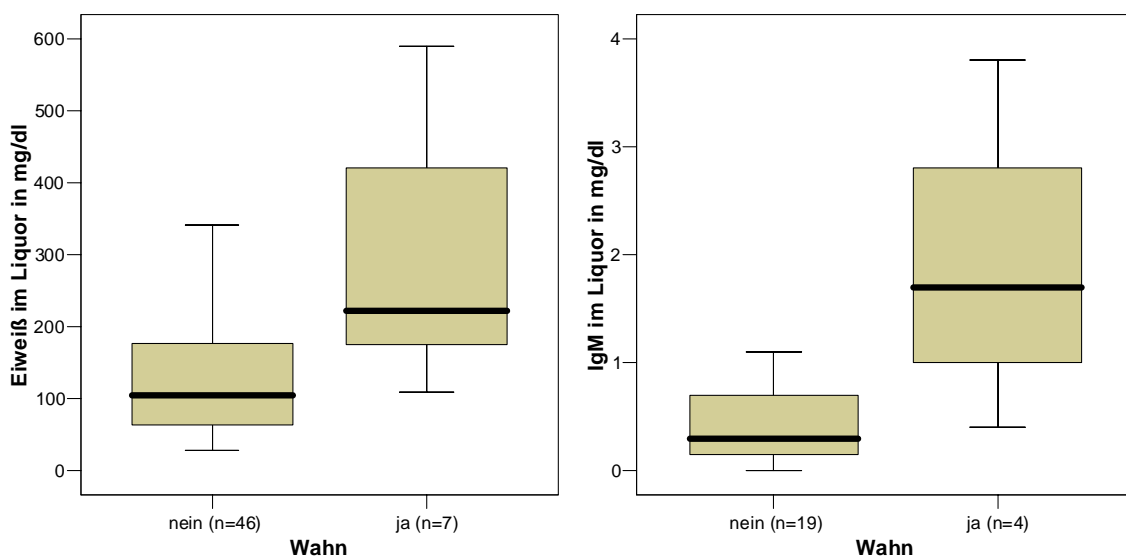
In der Gruppe der Patienten, die während ihrer Erkrankung an GBS wahnhaftige Symptome zeigten, betrug der Median des Gesamtproteinwertes im Liquor 222,0 mg/dl (Quartile 153 – 590 mg/dl; $n=7$). Bei den Patienten ohne wahnhaftige Symptomatik lag der Median des Gesamtproteinwertes im Liquor bei 104,0 mg/dl (Quartile 62,5 – 184,3 mg/dl; $n=46$).

Im U-Test ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines Wahns und der Konzentration des Gesamteiweißes im Liquor ($p=0,014$).

Des Weiteren fand sich eine Korrelation zwischen der Konzentration von IgM im Liquor und dem Auftreten von Wahn (Abb. 5). Der Median des IgM-Wertes im Liquor war bei den Patienten mit wahnhaften Symptomen deutlich höher (1,7 mg/dl, Quartile 0,7 – 3,3 mg/dl; $n=4$) als bei den Patienten ohne diese Symptome (0,3mg/dl, Quartile 0,0 – 0,7 mg/dl; $n=19$), im U-Test ergab sich für diese Korrelation ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,016$).

Für die übrigen bestimmten Parameter im Liquor zeigten sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge mit dem Auftreten eines Wahns.

Abbildung 5: Gesamteiweiß und IgM-Konzentration im Liquor bei Patienten mit/ohne wahnhafte Symptomatik (U-Test nach Mann-Whitney)



4.3.2. Nicht-psychotische Symptome und Korrelationen mit Liquorparametern

Es wurde zusätzlich zu den psychotischen Symptomen das Auftreten anderer psychopathologischer Veränderungen wie Angst und Depressivität untersucht.

4.3.2.1. Depressivität und Korrelationen mit Liquorparametern

Unter Depressivität und Niedergeschlagenheit litten mehr als ein Drittel der Patienten (36 von 53 Patienten, 67,92%). Von allen untersuchten psychopathologischen Veränderungen trat das Symptom Depressivität am zweithäufigsten auf.

Auch hier ließen sich Zusammenhänge zwischen dem psychischem Befund und bestimmten Liquorparametern belegen.

So lag der Median des Gesamtproteinwertes im Liquor bei den Patienten, die depressive Symptome zeigten, bei 165,5 mg/dl (Quartile 90,1 - 250,8 mg/dl; n=36). Bei den übrigen Patienten betrug der Median des Gesamtproteinwertes im Liquor 63,0 mg/dl (Quartile 46,5 – 115,0 mg/dl; n=17; Abb. 6). Im U-Test korrelierte das Auftreten von Depressivität hochsignifikant mit der Höhe des Gesamteiweißes im Liquor ($p < 0,001$).

Ein weiterer statistisch bedeutsamer Zusammenhang ergab sich für die Korrelation von Depressivität und zytoalbuminärer Dissoziation (Abb. 7). Von den 17 Patienten, bei denen keine depressiven Symptome festgestellt wurden, boten zwölf Patienten eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor (70,59%). Bei den verbliebenen 36 Patienten mit depressiver Symptomatik wurde in fast allen Fällen eine zytoalbuminäre Dissoziation festgestellt (34 von 36 Patienten, 94,44%). Im Fisher's Exact Test ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation der beiden Parameter ($p = 0,028$).

Zusammenhänge ließen sich weiterhin zwischen der Höhe des IgG im Liquor und dem Auftreten von Depressivität belegen (Abb. 6). Hier lag der Median der bestimmten IgG-Konzentration in der Gruppe der depressiven Patienten bei 14,8 mg/dl (Quartile 8,3 – 28,2 mg/dl; n=24), bei den übrigen Patienten ohne depressive Symptome lag der Median der IgG-Konzentration bei 6,2 mg/dl (Quartile 3,3 – 15,9 mg/dl; n=6). Im U-Test ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Variablen nachweisen ($p = 0,049$).

Abbildung 6: Gesamteiweiß- und IgG-Konzentration im Liquor bei Patienten mit/ohne depressive Symptomatik (U-Test nach Mann-Whitney)

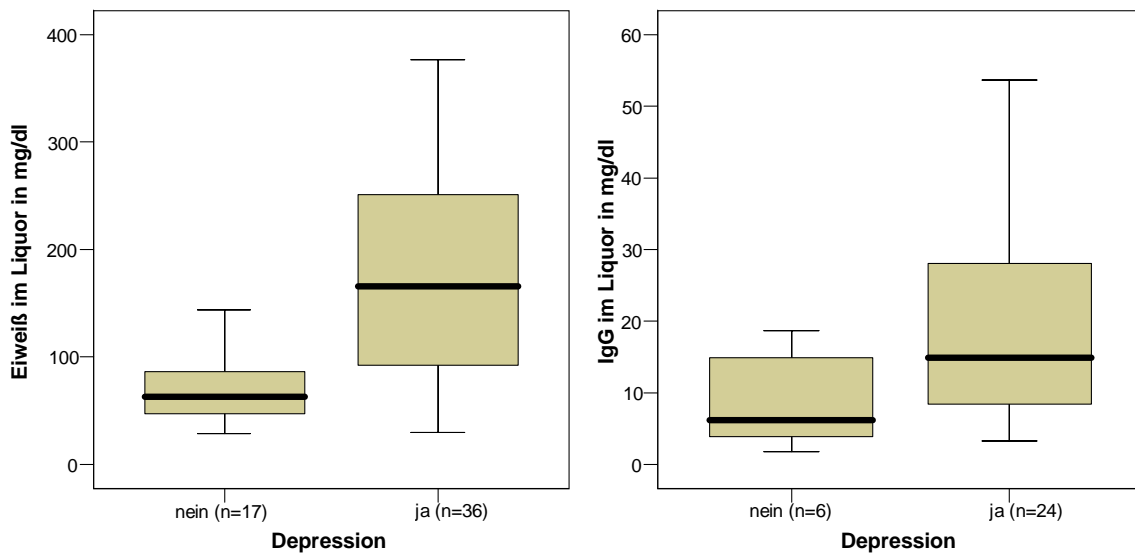
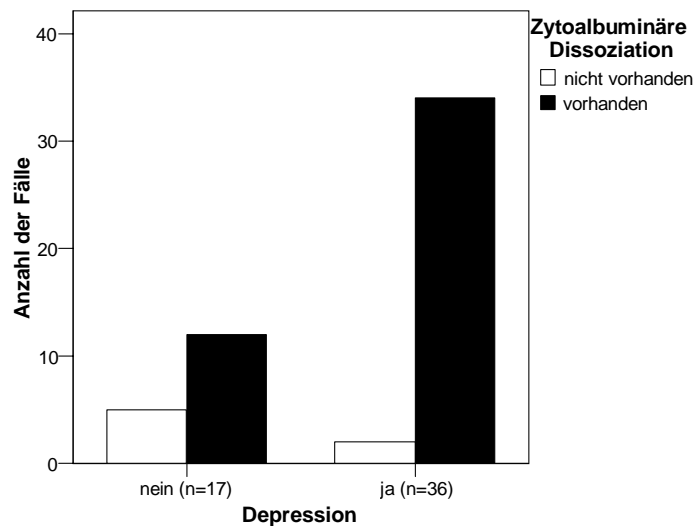


Abbildung 7: Depressive Symptomatik in Korrelation zur zytoalbuminären Dissoziation (Fisher`s Exact Test)



Zwei weitere Liquorparameter, der Albumin- sowie der IgG-Quotient, zeigten darüber hinaus ebenfalls eine tendenziell signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer depressiven Symptomatik.

Für den Albuminquotienten betrug der Median bei Patienten mit depressiver Symptomatik $19,6 \times 10^{-3}$ (Quartile $14,1 \times 10^{-3}$ – $39,8 \times 10^{-3}$; $n=25$), bei Patienten ohne diese Symptome betrug der Median $13,9 \times 10^{-3}$ (Quartile $4,0 \times 10^{-3}$ – $20,4 \times 10^{-3}$; $n=6$). Im U-Test berechnet, ergab sich aus den Daten ein tendenziell signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer depressiven Symptomatik und einem erhöhten Albuminquotienten ($p=0,057$). Ein erhöhter Albuminquotient spricht für eine Störung der Blut-Liquor-Schranke. Somit ergab sich durch die o.g. tendenziell signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Albuminquotienten und einer depressiven Symptomatik ein Hinweis auf einen eventuell ebenfalls vorhandenen Zusammenhang zwischen einer Schrankenstörung und einer depressiven Symptomatik. Untersuchte man diesen Zusammenhang mittels Vierfeldertafel und Fisher's Exact Test, so zeigten sich folgende Ergebnisse: bei 28 von 35 depressiven Patienten ließ sich eine Schrankenstörung nachweisen (80,00%), wohingegen sich eine Schrankenstörung nur bei 53,85% (sieben von 13) der nicht depressiven Patienten nachweisen ließ. Obschon die Verteilung der Fälle in der Vierfeldertafel das gehäufte Auftreten einer Störung der Blut-Liquor-Schranke bei Patienten mit depressiven Symptomen impliziert, ließ sich eine solche Korrelation jedoch statistisch nicht sichern ($p=0,140$).

Betrachtet man die Verteilung des IgG-Index in den Subgruppen, so lag der Median bei den depressiven Patienten bei 0,64 (Quartile 0,55 – 0,74; $n=25$), bei den nicht depressiven Patienten lag der Median bei 0,48 (Quartile 0,44 – 0,64; $n=5$). Statistisch zeigte sich im U-Test eine Borderline-Signifikanz bezüglich der Korrelation beider Parameter ($p=0,084$).

Für die übrigen Liquorparameter lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge zu depressiven Symptomen darstellen.

4.3.2.2. Angst und Korrelationen mit Liquorparametern

Am weitaus häufigsten von allen psychopathologischen Veränderungen traten Ängste auf. Angstgefühle wurden bei 47 der 53 Patienten beobachtet (88,68%).

Bei den Patienten, die unter Ängsten litten, betrug der Median der Gesamteiweißkonzentration im Liquor 139,0 mg/dl (Quartile 70,0 – 214,0; $n=47$), bei den Patienten ohne Angstsymptomatik betrug der Median 115,0 mg/dl (Quartile 73,0 – 203,5 mg/dl; $n=6$).

Korrelierte man das Merkmal Angst mit dem Liquorgesamteiweiß, so zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,779$ im U-Test).

Auch für die Korrelation von Angst mit den übrigen Liquorparametern zeigten sich keine Signifikanzen.

4.4. Neurologische Befunde

Das Auftreten von Beatmungspflichtigkeit, Tetraparese und das Vorhandensein einer multiplen Hirnnervendysfunktion wurde auf mögliche Zusammenhänge mit psychischen Veränderungen und Liquorparametern untersucht.

4.4.1. Multiple Hirnnervendysfunktion

Multiple Hirnnervenausfälle traten bei fast jedem Dritten der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf (16 von 53 Patienten, 30,19%).

4.4.1.1. Korrelationen mit Liquorparametern

Untersuchte man das Merkmal „multiple Hirnnervendysfunktion“ hinsichtlich möglicher Zusammenhänge mit den einzelnen Liquorparametern, so zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Der Median der Gesamteiweißkonzentration im Liquor betrug bei den Patienten, die mehrere Hirnnervenausfälle entwickelten, 166,5 mg/dl (Quartile 93,1 – 228,0 mg/dl; n=16). Bei den Patienten, die keine Beteiligung mehrerer Hirnnerven zeigten, betrug der Median des Liquor-Gesamteiweißes 97,0 mg/dl (Quartile 57,5 – 186,5 mg/dl; n=37).

Im U-Test berechnet ergab sich für diesen Liquorparameter lediglich eine Borderline-Signifikanz ($p=0,083$) in der Korrelation mit dem Merkmal „multiple Hirnnervendysfunktionen“, alle weiteren Korrelationen mit Liquorparametern ergaben keine Signifikanz.

4.4.1.2. Korrelationen mit psychischen Veränderungen

Betrachtet man die Patienten, die mehrere Hirnnervenausfälle entwickelten, und untersucht sie hinsichtlich psychischer Auffälligkeiten, so ließen sich einige Zusammenhänge darstellen.

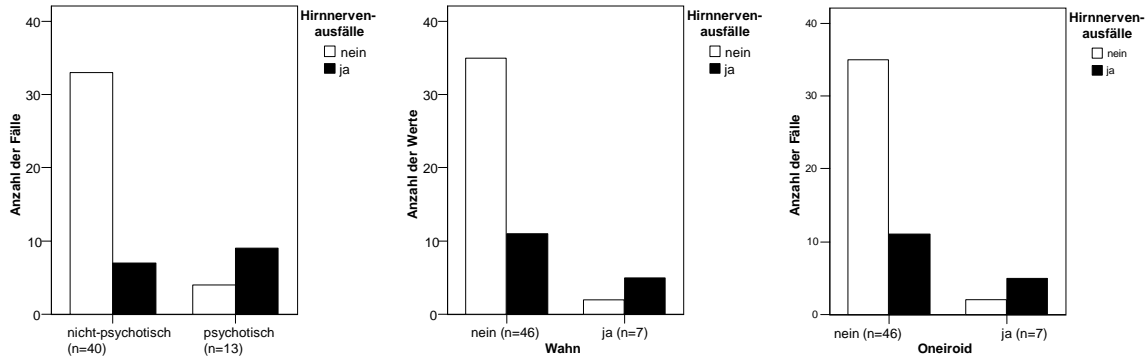
Von den 16 Patienten, die während des Verlaufs ihrer Krankheit mehrere Hirnnervenausfälle aufwiesen, entwickelten neun Patienten ebenfalls **psychotische Symptome** (56,25%). Bei den übrigen 37 Patienten ohne eine multiple Hirnnervendysfunktion wurde nur bei vier Patienten eine produktiv-psychotische Symptomatik beobachtet (10,81%; Abb. 8). Unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher ergibt sich eine statistisch hochsignifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von psychotischen Symptomen und multiplen Hirnnervenausfällen ($p=0,001$).

Eine identische Korrelation konnte für das Merkmal **Halluzinationen** festgestellt werden, da es sich um die gleiche Patientengruppe handelt (Abb. 8).

Zusammenhänge mit einer multiplen Hirnnervendysfunktion ließen sich auch finden, wenn man das Auftreten wahnhafter Symptome untersuchte (Abb. 8). So zeigten von den 16 Patienten mit mehreren Hirnnervenausfällen fünf eine **wahnhafte Symptomatik** (31,25%), wohingegen in der Patientengruppe ohne multiple Hirnnervendysfunktionen nur in 5,41% (2 von 37 Patienten) eine Wahnsymptomatik beobachtet wurde (Exakter Test nach Fisher: $p=0,021$).

Für das Merkmal **Oneiroid** ergaben sich exakt gleiche Verteilungen in der Korrelation mit dem Merkmal „multiple Hirnnervendysfunktionen“, obschon es sich nicht um eine deckungsgleiche Patientengruppe handelte. Von den 16 Patienten mit mehreren Hirnnervenausfällen entwickelten fünf Patienten einen oneiroidem Zustand (31,25%). Nur bei zwei von 37 Patienten, die keine Hirnnervenausfälle hatten, trat ein Oneiroid auf (5,41%; Abb. 8). Im Fisher's Exact Test ergibt sich somit die gleiche Signifikanz der Korrelationen wie für wahnhafte Patienten ($p=0,021$).

Abbildung 8: Multiple Hirnnervenausfälle in Korrelation zum Auftreten psychotischer Symptome (und Halluzination), Wahn und Oneiroid (Fisher`s Exact Test)



Von 16 Patienten mit mehreren Hirnnervenausfällen wiesen 14 Patienten eine **Depression** auf (87,5%). Von den restlichen 37 Patienten ohne eine multiple Hirnnervendysfunktion entwickelten 22 Patienten gleichzeitig eine depressive Symptomatik (59,46%).

Unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher zeigt sich noch eine Tendenz hin zu einer Signifikanz in der Korrelation dieser beiden Variablen ($p=0,058$).

Keine statistischen Zusammenhänge konnten zwischen dem Auftreten einer multiplen Hirnnervendysfunktion und Ängsten in unserem Patientenkollektiv hergestellt werden.

Von den 16 Patienten, die mehrere Hirnnervenausfälle entwickelten (34,04%), zeigten oder äußerten alle **Ängste** (100%). Von den verbliebenen 37 Patienten ohne multiple Hirnnervenausfälle wiesen 31 eine Angstsymptomatik (83,78%) auf. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation von diesen beiden Symptomen im Fisher`s Exact Test ($p=0,161$).

4.4.2. Ausgeprägte Tetraparese

Eine ausgeprägte Tetraparese (\leq Kraftgrad 2) trat im Laufe der Erkrankung bei ungefähr jedem Dritten der Patienten auf (17 von 53 Patienten, 32,08%).

4.4.2.1. Korrelationen mit Liquorparametern

Betrachtet man die Verteilung der Liquorparameter in Abhängigkeit vom Auftreten einer ausgeprägten Tetraparese, so zeigten sich im Gegensatz zur multiplen Hirnnervendysfunktion

statistisch mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die im Verlauf eine schwere Tetraparese entwickelten und den übrigen Patienten.

So betrug der Median des Liquoreiweißwertes bei den tetraplegischen Patienten 206,0 mg/dl (Quartile 143,5 – 483,0 mg/dl; n=17). Bei den Patienten, die eine leichtere Parese entwickelten betrug der Median des bestimmten Gesamteiweiß im Liquor 86,9 mg/dl (Quartile 55,8 – 165,8 mg/dl; n=36; Abb. 9). Korrelierte man das Merkmal ausgeprägte Tetraparese mit dem Gesamteiweiß im Liquor im U-Test, so zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen ($p=0,002$).

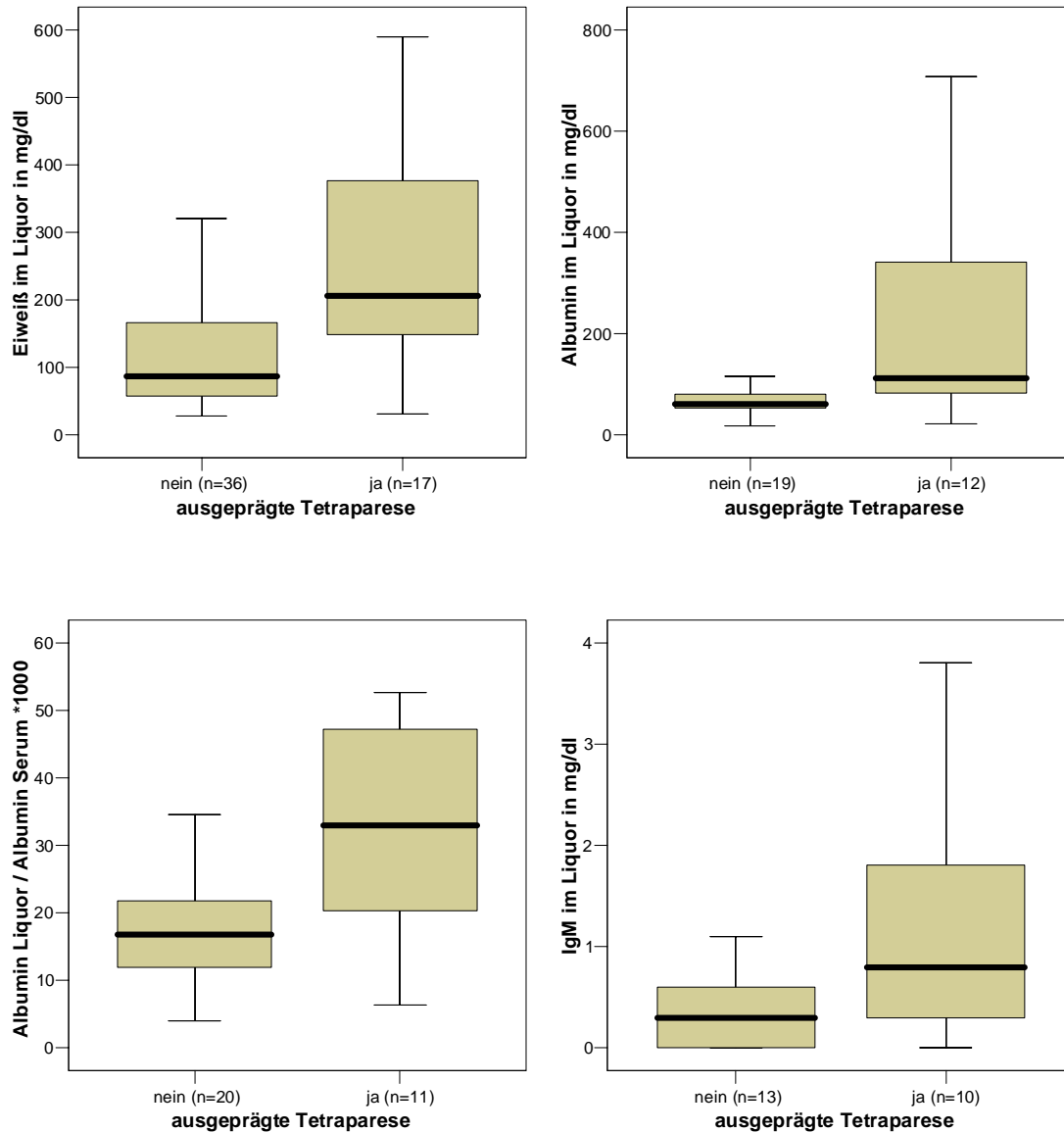
Auch für die Konzentration von Albumin im Liquor ließen sich statistische Zusammenhänge mit dem Merkmal Tetraparese aufzeigen (Abb.9). So betrug der Median der Albuminkonzentration im Liquor bei den tetraparetischen Patienten 111,4 mg/dl (Quartile 80,2 – 436,8 mg/dl; n=12), bei den Patienten mit leichteren Paresen betrug der Median 61,5 mg/dl (Quartile 52,8 – 85,2 mg/dl; n=19). Im U-Test ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern ($p=0,035$).

Neben der Albuminkonzentration im Liquor korrelierte auch der Albuminquotient mit dem Auftreten einer Tetraparese ($p=0,047$ im U-Test). Der Median dieses Quotienten lag bei den tetraparetischen Patienten bei $33,0 \times 10^{-3}$ (Quartile $18,9 \times 10^{-3}$ – $52,6 \times 10^{-3}$; n=11), bei den nicht tetraparetischen Patienten lag der Median bei $16,7 \times 10^{-3}$ (Quartile $11,7 \times 10^{-3}$ – $22,8 \times 10^{-3}$; n=20; Abb.9).

Des weiteren ließ sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der IgM-Konzentration im Liquor und der Variable Tetraparese nachweisen (Abb. 9). Der Median des IgM-Wertes im Liquor lag bei den tetraparetischen Patienten mit 0,8 mg/dl (Quartile 0,3 – 2,2 mg/dl; n=10) deutlich höher als bei den weniger schwer gelähmten Patienten (Median 0,3 mg/dl; Quartile 0,0 – 0,6 mg/dl; n=13). Im U-Test ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der IgM-Konzentration im Liquor und dem Auftreten einer Tetraparese ($p=0,043$).

Für die übrigen Liquorwerte ergaben sich statistisch gesehen keine weiteren signifikanten Zusammenhänge mit dem Auftreten einer ausgeprägten Tetraparese.

Abbildung 9: Gesamteiweiß- und IgM-Konzentration sowie Albuminkonzentration im Liquor und Albuminquotient bei Patienten mit/ohne ausgeprägte Tetraparese (U-Test nach Mann-Whitney)



4.4.2.2. Korrelationen mit psychischen Veränderungen

Untersuchte man die Gruppe der Patienten, welche eine stark ausgeprägte Tetraparese im Laufe ihrer Erkrankung entwickelten, im Hinblick auf die zu erhebenden psychopathologischen Befunde, so ließen sich einige statistisch bedeutsame Korrelationen darstellen.

Von der Gesamtzahl der Patienten mit einer ausgeprägten Tetraparese (n=17) zeigten zehn Patienten **produktiv-psychotische Symptome** (58,82%). Die verbliebenen 36 Patienten waren größtenteils nicht psychotisch, 30 von 36 Patienten wiesen keine psychotische Symptomatik auf (83,33%; Abb.10).

Im Fisher's Exact Test korrelierte das Merkmal Tetraparese hochsignifikant mit dem Auftreten einer produktiv-psychotischen Symptomatik ($p < 0,001$).

Da alle Patienten, die als psychotisch eingestuft wurden, halluzinierten, ergab sich für das Merkmal **Halluzinationen** der gleiche Zusammenhang wie für das Merkmal psychotisch/nicht-psychotisch (Abb. 10).

Signifikant korrelierte das Auftreten einer schweren Tetraparese auch mit dem Vorhandensein einer **wahnhaften Symptomatik** ($p = 0,028$ im Fisher's Exact Test). Von den 17 tetraplegischen Patienten zeigten fünf wahnhaftige Züge im Verlauf ihrer Erkrankung (29,41%), nur bei zwei der verbliebenen 36 nicht schwer gelähmten Patienten wurde ebenfalls eine wahnhaftige Symptomatik beobachtet (5,55%; Abb. 10).

Eine enge Beziehung fand sich auch zwischen einer schweren Tetraparese und der **oneiroiden Erlebnisform** (Abb.10). Keiner der Patienten ohne eine ausgeprägte Tetraparese erlebte einen solchen Zustand (0%), in der Gruppe der tetraplegischen Patienten wiesen sieben von 17 (41,17%) Patienten oneiroide Episoden auf.

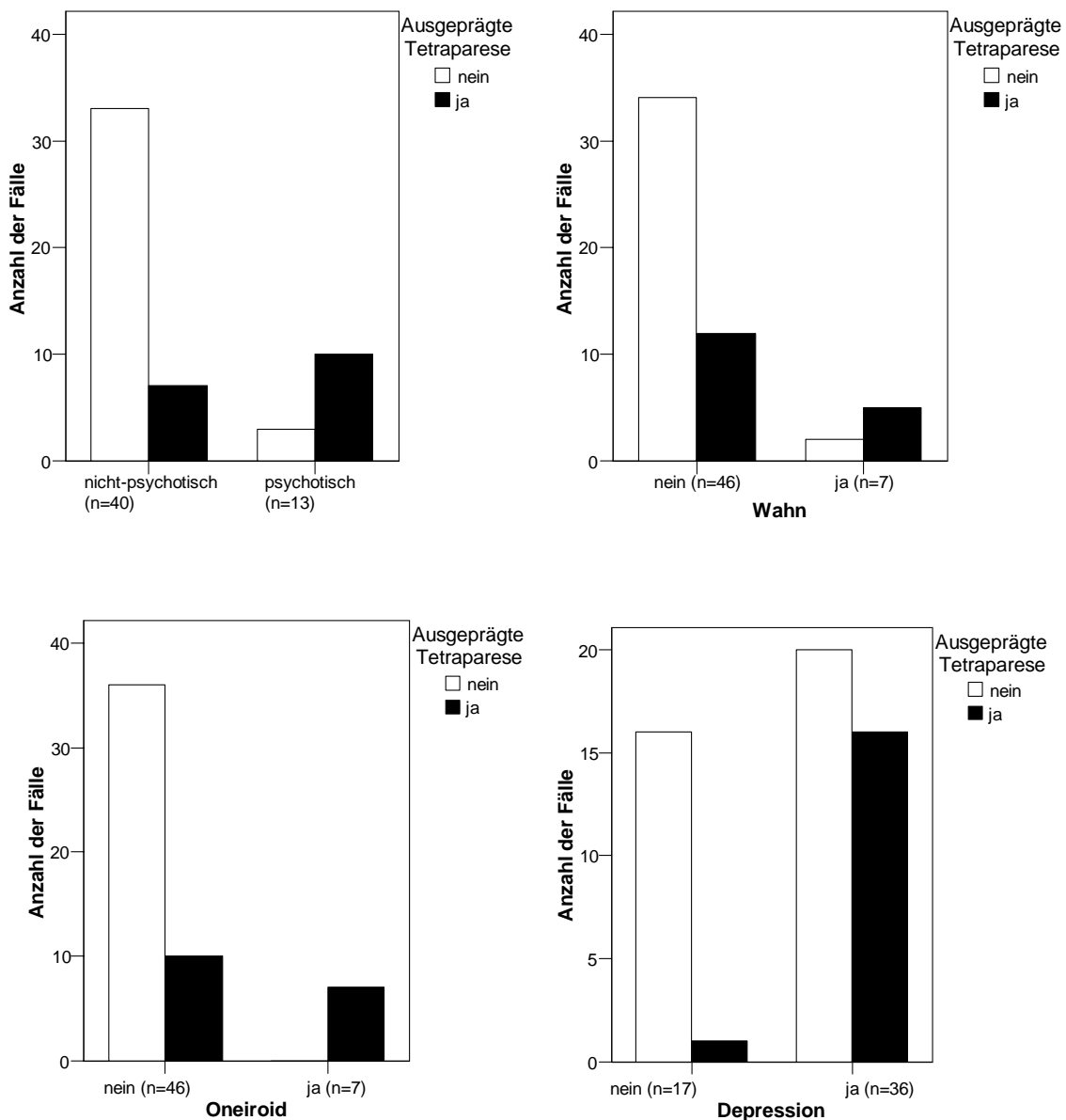
Auch diese beiden Variablen korrelieren unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher hochsignifikant ($p < 0,001$).

Von den 17 tetraplegischen Patienten waren alle bis auf einen **depressiv** verstimmt (94,11%). Bei den weniger schwer gelähmten Patienten wiesen 20 von 36 Patienten depressive Symptome auf (55,55%; Abb. 10). Im exakten Test nach Fisher ergab sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer ausgeprägten Tetraparese und dem Auftreten von depressiven Symptomen ($p = 0,005$).

Anders verhielt es sich für den Untersuchungsparameter Angst, hier bestand statistisch gesehen kein Zusammenhang zu dem Auftreten einer Tetraparese ($p = 0,651$). Da fast alle

Patienten **Ängste** empfunden hatten, traten Angstsymptome sowohl bei den tetraparetischen als auch bei den weniger schwer gelähmten Patienten häufig auf. So litten von den 17 tetraparetischen Patienten alle bis auf einen unter Ängsten (94,11%). Von den übrigen 36 Patienten berichteten 31 von Angstgefühlen (86,11%).

Abbildung 10: Ausgeprägte Tetraparese in Korrelation zum Auftreten psychotischer Symptome (und Halluzination), Wahn, Oneiroid und Depression (Fisher`s Exact Test)



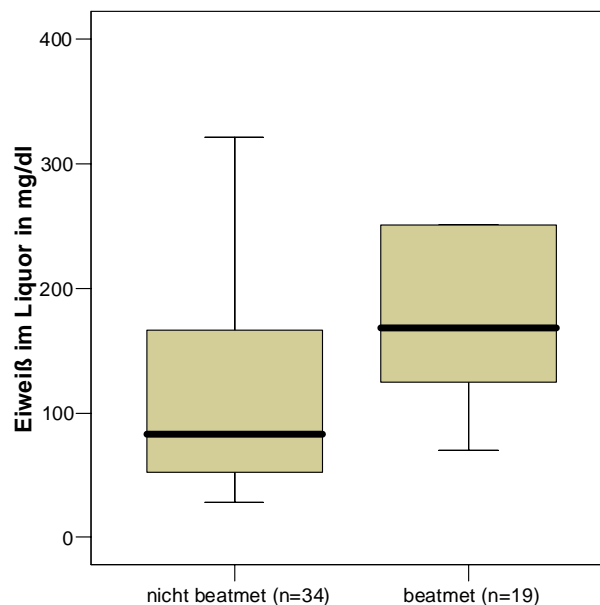
4.4.3. Beatmungspflichtigkeit

Etwa jeder dritte Patient (19 von 53, 35,84%) musste im Laufe seiner Erkrankung beatmet werden. Die maximale Dauer der Beatmungspflichtigkeit lag bei 85 Tagen, die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug 11,09 Tage.

4.4.3.1. Korrelationen mit Liquorparametern

Für den Parameter Beatmung zeigte sich eine signifikante Korrelation zur Konzentration des Gesamteiweißes im Liquor. Der Median der Liquoreiweißgesamt-konzentration war bei den beatmeten Patienten mit 168,0 mg/dl (Quartile 111,0 – 251,0 mg/dl; n=19) ungefähr doppelt so hoch wie der Median bei spontanatmenden Patienten mit 83,3 mg/dl (Quartile 51,3 – 168,8 mg/dl; n=34; Abb. 11). Die Verteilung zeigte im U-Test eine hochsignifikante Korrelation ($p=0,002$).

Abbildung 11: Gesamteiweiß-Konzentration bei Patienten mit/ohne Beatmungspflichtigkeit (U-Test nach Mann-Whitney)



Für die übrigen Liquorwerte ergaben sich im U-Test keine weiteren signifikanten Zusammenhänge mit der Beatmungspflichtigkeit.

4.4.3.2. Korrelationen mit psychischen Veränderungen

Signifikante Zusammenhänge ließen sich auch zwischen dem Merkmal Beatmungspflichtigkeit und bestimmten psychischen Veränderungen erkennen.

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 19 Patienten im Krankheitsverlauf künstlich beatmet. Von diesen 19 Patienten zeigten etwas mehr als die Hälfte (n=10) **produktiv-psychotische Symptome** (52,63%). Von den 34 Patienten, die nicht beatmet werden mussten, boten drei Patienten eine psychotische Symptomatik (8,82%; Abb. 12). Im Fisher's Exact Test errechnete sich für diese beiden Variablen eine statistisch hochsignifikante Korrelation ($p=0,001$). Da sich das Patientenkollektiv bezüglich der Symptome psychotisch/nicht psychotisch und des Symptoms Halluzinationen nicht unterschied, galten die genannten statistischen Zusammenhänge auch für das Merkmal **Halluzinationen** (Abb.12).

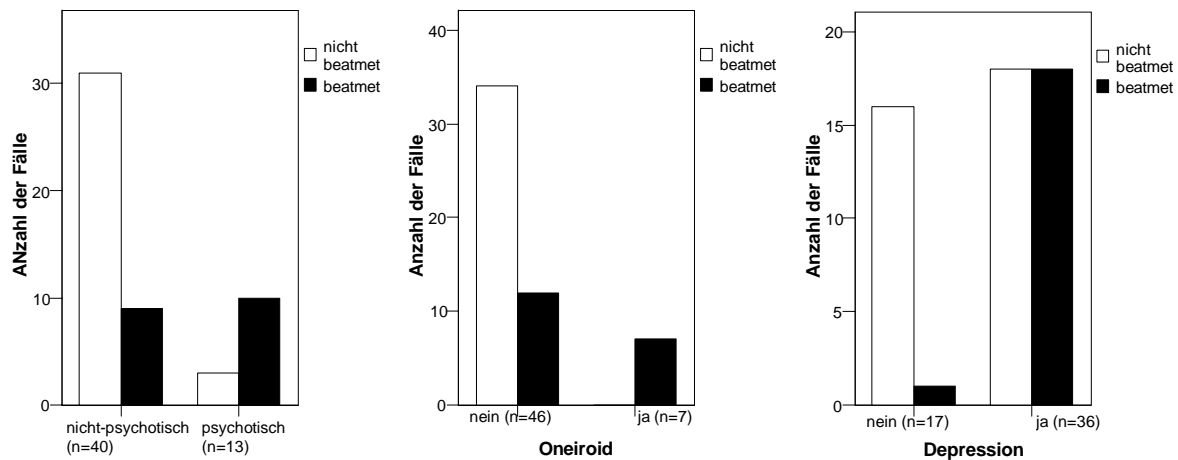
Eine **wahnhafte Symptomatik** wurde bei Patienten, die beatmet werden mussten, zwar verhältnismäßig häufiger beobachtet (4 von 19 Patienten, 21,05%) als bei den nicht beatmeten Patienten (3 von 34 Patienten, 8,82%), jedoch zeigte sich unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Variablen ($p=0,234$).

Statistische Zusammenhänge ließen sich für die Korrelation Beatmung und **Oneiroid** aufzeigen (Abb.12). Von den 19 beatmeten Patienten wiesen sieben (36,84%) Symptome eines oneiroiden Erlebens auf, wohingegen bei den spontanatmenden Patienten unseres Kollektivs in keinem Fall oneiroides Erleben festgestellt wurde (0%). Für das Vorliegen einer Beatmungspflichtigkeit und eines Oneiroids ergab sich im Fisher's Exact Test eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$).

Auch für das Auftreten von **Depressionen** ergaben sich signifikante Zusammenhänge mit der Beatmungspflichtigkeit.

So lag nur bei einem der 19 beatmungspflichtigen Patienten kein Anhalt für Depressivität vor (5,26%), wohingegen 16 von 34 nicht beatmungspflichtigen Patienten (47,06%) depressive Symptome boten (Abb. 12). Im exakten Test nach Fisher ergab sich für diese beiden Variablen eine statistisch hochsignifikante Korrelation ($p=0,002$).

Abbildung 12: Beatmungspflichtigkeit in Korrelation zum psychopathologischen Gesamtstatus (und Halluzination), Oneiroid und Depression (Fisher`s Exact Test)



Für das Merkmal **Ängste** ließ sich lediglich noch eine Tendenz zur Korrelation mit dem Vorliegen einer Beatmungspflichtigkeit herstellen.

Von den 19 beatmeten Patienten litten alle (100%) unter Ängsten, wohingegen in der Gruppe der spontanatmenden Patienten 28 von 34 von Ängsten berichteten (82,35%). Im Fisher`s Exact Test ergab sich eine Korrelation mit Borderline-Signifikanz für diese beiden Variablen ($p=0,077$).

4.5. Unabhängiger prädiktiver Vorhersagewert von Liquorparametern bezüglich des Auftretens einer psychotischen Symptomatik

Eine interessante klinisch-praktische Anwendung der hier vorgestellten Korrelationsanalysen bestünde in der Generierung eines prädiktiven „Liquorparametersets“, welches es dem behandelnden Arzt ermöglichen würde, frühzeitig Aussagen über die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens psychischer Symptome treffen zu können. Da, wie in dieser und in vorangegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, sowohl das Vorhandensein einer Tetraparese als auch das Auftreten von Hirnnervendysfunktionen und das Vorliegen einer Beatmungspflichtigkeit mit psychotischen Symptomen korrelierten und unabhängige prädiktive Potenz hinsichtlich des Merkmals „Psychose“ zeigten (Weiß et al., 2002), wurden in dieser Studie die explorativen Analysen jeweils unter Berücksichtigung dieser Parameter durchgeführt.

Bei Durchführung multinominaler Regressionsanalysen für die abhängige Variable „psychotische Veränderungen“ unter Berücksichtigung der Faktoren Tetraplegie, Hirnnervendysfunktionen und Beatmungspflichtigkeit ergab sich für die einzelnen Liquorparameter (normal vs erhöht) keine Signifikanz (z.B. Eiweiß im Liquor: $p=0,607$).

Auch bei Kombination verschiedener Liquorparameter (ein Parameter erhöht, alle Parameter erhöht) ließ sich in verschiedenen Kombinationen kein prädiktiver Wert der Liquorparameter im oben genannten Testsetting für das Auftreten psychotischer Symptome ermitteln.

Neben der Möglichkeit, dass die Liquorparameter für sich genommen keine additive prädiktive Potenz hinsichtlich des Merkmales „Psychose“ besitzen, bleibt als zweiter Erklärungsansatz, dass die klinischen Cut-off-Werte zur Festlegung einer Erhöhung der einzelnen Parameter für die Beantwortung der hier genannten Fragestellung ungeeignet sein könnten.

Um zu prüfen, ob die Erhöhung bestimmter Liquorparameter grundsätzlich einen prädiktiven Wert bezüglich des Auftretens psychotischer Symptome beim akuten Guillain-Barré-Syndrom aufweisen könnten, wurde zunächst für die jeweiligen Liquorparameter der mögliche Liquorwert bestimmt, der am besten das Patientenkollektiv in psychotisch und nicht psychotisch unterteilt, d.h. dass möglichst viele nicht psychotische Patienten unterhalb dieses Wertes und umgekehrt möglichst viele psychotische Patienten oberhalb dieses Wertes liegen sollten. Dies war beim Gesamtprotein, beim Albumin, bei IgG, IgA und IgM möglich.

Diese sogenannten neu ermittelten Cut-off-Liquorwerte wurden auf eine möglichst gerade Zahl auf- oder abgerundet. Nach Rundung ergaben sich folgende Cut-off-Werte:

Gesamteiweiß	590,00 mg/dl
Albumin	530,00 mg/dl
IgG	33,0 mg/dl
IgA	5,5 mg/dl
IgM	1,6 mg/dl

Nun wurde für jeden einzelnen Patienten ermittelt, ob einer der genannten Liquorparameter oberhalb des Cut-off-Wertes lag. War dies der Fall, wurde der Patient in die Risikogruppe „Liquorparameter erhöht“ eingeordnet. Als negativ wurden solche Patienten gewertet, bei

denen keine Erhöhung eines der genannten Parameter nachweisbar war. Einbezogen wurden in diese rein explorative Analyse auch solche Patienten, für die nicht alle der Liquorparameter vorlagen. Insgesamt gingen 53 Patienten in die Analyse ein, da bei einem der Patienten Daten zu den klinischen Symptomen Tetraplegie, Beatmung und Hirnnervenausfälle nicht vorlagen. Die Gruppierung hinsichtlich der Liquorparameter ergab in diesem Patientenset 45 Patienten (84,9%) ohne Erhöhung von mindestens einem der Parameter sowie 8 Patienten (15,1%) mit Erhöhung von Gesamteiweiß oder Albumin oder IgG im Liquor. Schließlich wurde nun unter Berücksichtigung von Tetraparese, Hirnnervenausfällen und Beatmungspflicht sowie des neuen Faktors Liquorparameter eine probatorische multinominale Regression für das Merkmal „Psychose“ durchgeführt (Tabelle 3).

Die sich bei dieser Berechnungsmethodik ergebenden p-Werte unterscheiden sich von den jeweils oben angeführten p-Werten der Einzelkorrelationen (U-Test), da im Rahmen der multinominalen Analyse der Einfluss der Einzelfaktoren unter Berücksichtigung der jeweiligen Werte der ebenfalls in die Analyse eingehenden anderen Merkmale bestimmt wird. Es wird somit mittels dieses Testes hinsichtlich des „tatsächlichen“ Einflusses dieser partiell auch miteinander korrelierenden Einzelfaktoren gewichtet.

Betrachtet man die Ergebnisse der durchgeführten multinominalen Analyse, so scheint nach dieser Untersuchung das Risiko, eine psychotische Symptomatik zu entwickeln, am höchsten ausgeprägt bei Positivität des Faktors Liquorparameter (relatives Risiko 11,78). Für das Auftreten einer psychotischen Symptomatik unabhängig von den übrigen klinischen Parametern ergibt sich in dieser Analyse für den Faktor Liquorparameter ein p-Wert von 0,022.

Eine rechnerisch noch höhere Wahrscheinlichkeit, psychotische Symptome zu entwickeln, zeigt sich außerdem in Zusammenhang mit einer multiplen Hirnnervendysfunktion. Hier beträgt der ermittelte p-Wert 0,017. Das relative Risiko, bei vorliegenden Hirnnervenausfällen eine psychotische Symptomatik zu entwickeln, ist mit einer fast elffachen Erhöhung etwas geringer ausgeprägt als das Risiko bei Erhöhung der Liquorparameter (10,895).

Weitere grenzwertig signifikante Zusammenhänge lassen sich auch für das Vorhandensein einer Tetraplegie nachweisen. Eine ausgeprägte Tetraparese erhöht nach unserer Analyse das Risiko für das Auftreten einer psychotischen Symptomatik um mehr als das Neunfache (9,262). Aufgrund des größeren Konfidenzintervalls ergibt sich jedoch nur Borderline-Signifikanz für diesen Parameter ($p=0,054$).

Andere Ergebnisse ergaben sich für den Parameter Beatmungspflichtigkeit. Hier scheint es nach dieser Analyse kaum unabhängige Zusammenhänge mit dem Auftreten einer psychotischen Symptomatik zu geben. So ist das relative Risiko für diesen Parameter nicht erhöht (0,778), statistisch zeigt sich keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten psychotischer Symptome ($p=0,845$). Dies ist leicht erklärbar, da es sich bei der Beatmungspflichtigkeit um einen eng mit dem Auftreten einer Tetraparese korrelierten, abhängigen Risikofaktor handeln kann.

Es sei abschließend in diesem Block darauf hingewiesen, dass die hier vorgestellten Ergebnisse rein hypothesengenerierender Natur sind und natürlich eine unabhängige prädiktive Potenz einer Erhöhung der Liquorparameter nicht belegen, da, unter anderem, am gleichen Patientenset zunächst die Auswahl des optimalen Cut-offs und nachfolgend die statistische Analyse durchgeführt wurde. Ziel dieses Teils der Studie war lediglich zu belegen, dass eine additive prädiktive Aussage zum Auftreten von psychotischen Symptomen durch Liquorparameter grundsätzlich möglich sein könnte. Des weiteren wurden Cut-off-Werte für die Liquorparameter vorgeschlagen, die an einem größeren Patientenkollektiv auf ihre prädiktive Wertigkeit hin getestet werden könnten.

Tabelle 3: Multinominale Analyse für das Auftreten psychotischer Symptome

	RR	95% KI	P-Wert
<i>Tetraplegie</i>	9,262	0,885-96,892	0,054
<i>M. Hirnnervendysfunktion</i>	10,895	1,317-90,100	0,017
<i>Beatmungspflicht</i>	0,778	0,062-9,692	0,845
<i>Liquorparameter</i>	11,780	1,201-115,506	0,022

4.6. Therapieformen

Die Patienten erhielten entweder eine Plasmapherese, eine intravenöse Immunglobulingabe oder Kortikosteroide beziehungsweise eine Kombination dieser Behandlungsformen. Vier Patienten erhielten keine medikamentöse Therapie oder Plasmapherese (7,55%).

Insgesamt erhielten 20 Patienten ausschließlich eine Plasmapherese (37,74%), sechs nur intravenös Immunglobuline (11,32%) und ein Patient eine alleinige Steroidgabe (1,89%). Immunglobuline und eine Plasmapherese bekamen 12 Patienten (22,64%), mit einer Kombination aus Plasmapherese und Steroiden wurden fünf Patienten behandelt (9,43%). Zwei Patienten erhielten Immunglobuline und Steroide (3,77%). Drei Patienten (5,66%) wurden mit allen drei Therapieformen behandelt.

Betrachtet man die verschiedenen Therapieformen, so ließen sich keinerlei statistische Zusammenhänge zwischen den Behandlungsformen und dem Auftreten von psychotischen Veränderungen feststellen.

5. Diskussion

Aus der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass psychische Symptome bei Patienten, die an einem akuten Guillain-Barré-Syndrom erkrankt sind, häufig vorkommen. Diese treten unabhängig von der Therapie auf.

Ebenso zeigen sich in den korrelativen Untersuchungen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von psychischen Symptomen und der Höhe bestimmter Liquorparameter sowie dem neurologischem Befund.

In unserer Untersuchung zeigte annähernd ein Viertel der Patienten während der akuten Krankheitsphase produktiv-psychotische Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder ein oneirodes Erleben (13 von 54 Patienten, 24,07%).

Hinweise für das Vorliegen einer Depression fanden sich sogar bei 67,92% der Patienten. Am weitaus häufigsten wurden jedoch Angstsymptome beobachtet, die bei der großen Mehrzahl der Patienten festgestellt werden konnten (88,68%).

Zu psychischen Veränderungen beim Guillain-Barré-Syndrom sind bis dato lediglich wenige, zumeist kleine Studien mit geringen Fallzahlen publiziert. Darüber hinaus beschäftigen sich einige wenige Fallberichte mit der Thematik.

In einer Arbeit von Eisendraht und Kollegen aus dem Jahre 1983 zeigten von acht Patienten, die ausnahmslos schwer an GBS erkrankt waren, alle Angstsymptome (100%). Bei sieben Patienten wurden andere psychische Veränderungen wie Depressionen oder Halluzinationen beobachtet (87,5%, Eisendraht et al., 1983).

Auch in einer Untersuchung von Weiß (1991) an zehn intensivbehandelten Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom traten psychopathologische Veränderungen häufig auf. In der genannten Studie wurden bei neun Patienten Ängste (90%) und bei acht Patienten depressive Symptome (80%) nachgewiesen. Lediglich ein Patient zeigte psychisch keine Auffälligkeiten und bot weder eine Angstsymptomatik noch depressive Verstimmungen.

Eine Studie aus Frankreich (n=88) stellte, allerdings retrospektiv, bei annähernd der Hälfte der Patienten halluzinatorische Episoden fest (46,59%), ebenfalls recht häufig wurde ein Oneiroid beschrieben (15,91%; Bolgert et al., 1994).

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls bei einer Minderzahl der Patienten das Auftreten oneiroiden Erlebens beobachtet, von 33 GBS-Patienten entwickelten zehn Patienten eine oneiroide Psychose (30,30%; Swoboda et al., 1996).

Betrachtet man die genannten Studien und unsere Studienergebnisse, kommt man zu dem Schluss, dass psychische Veränderungen unterschiedlicher Ausprägung derart häufig bei intensivbehandelten Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom zu beobachten sind, dass das Auftreten dieser Veränderungen fast regelhaft als Begleiterscheinung aller schweren Verlaufsformen dieser Erkrankung zu betrachten ist.

Am häufigsten treten in allen genannten Untersuchungen, die vorliegende Arbeit eingeschlossen, Angstzustände auf. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten.

Eine mögliche Ursache liegt im Krankheitsbild des Guillain-Barré-Syndroms, vor allem bei schwerem Verlaufsformen mit Tetraparese und Beatmungspflichtigkeit.

Durch das plötzliche Auftreten schwerer körperlicher Beeinträchtigungen wird der Patient häufig aus voller Gesundheit heraus aus dem Leben gerissen und muss sich binnen kurzer Zeit an eine neue Lebenssituation anpassen. Bei schwerem Verlauf verliert er fast alle Möglichkeiten der Kommunikation, er kann sich nicht selbständig fortbewegen und ist vollständig auf die Hilfe durch Pflegepersonal, Angehörige und Ärzte angewiesen. Die unbekannte Umgebung der Intensivstation mit vielen Apparaten und mit einer für den Patienten oft befremdlichen Geräuschkulisse sowie das Zusammentreffen mit Tod und schwerer Krankheit anderer Patienten mag für sich alleine genommen als Auslöser für Angstzustände hinreichend sein. Zudem ist der Ausgang der Krankheit für den Patienten ungewiss, Zukunftsängste bis hin zu Todesängsten treten v.a. bei schwerer Atemnot mit konsekutiver Intubationspflicht auf.

Ein zusätzlicher angstausslösender Faktor kann auch die mögliche Krankheitsbeteiligung des vegetativen Nervensystems z.B. in Form von Herzrhythmusstörungen sein. Palpitationen und Herzrhythmusstörungen werden von vielen Patienten als sehr unangenehm und beängstigend erlebt.

In unserem Patientenkollektiv traten Ängste sehr weit verbreitet bei fast allen Patienten auf. Es wurde untersucht, ob statistische Zusammenhänge zwischen bestimmten Liquorwerten und dem Auftreten von Ängsten bestehen. Ausgehend von der vorliegenden Untersuchung muss dies verneint werden. Keiner der bestimmten Liquorparameter hatte statistisch gesehen einen Einfluss auf das Entstehen einer Angstsymptomatik beim akuten Guillain-Barré-Syndrom.

Das gleiche gilt auch für den neurologischen Status. Die untersuchten klinischen Bilder ausgeprägte Tetraparese und multiple Hirnnervendysfunktion beeinflussen statisch betrachtet ebenfalls nicht die Entstehung von Ängsten im Patientenkollektiv. Dieses etwas überraschende Ergebnis ist jedoch teilweise durch die fehlende Quantifizierung des Merkmals

„Angst“ und durch die sehr hohe Anzahl von Patienten mit Angstsymptomen in unserer Studie erklärlich.

Für die Beatmungspflichtigkeit zeigte sich in unserer Studie eine Tendenz hin zu einer statistisch signifikanten Korrelation mit dem Auftreten von Angstsymptomen ($p=0,077$). Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass eine maschinelle Beatmung von Patienten als besonders bedrohlich empfunden werden kann und sie darüber hinaus durch den Tubus weiterer Kommunikationsmöglichkeiten beraubt werden. Angstgefühle sind häufig bei künstlich beatmeten Patienten zu beobachten, unabhängig von der zur Beatmung führenden Grundkrankheit (Claesson et al., 2005). So wurden in einer australischen Studie auf einer interdisziplinären Intensivstation von 85% der beatmeten Patienten Angstgefühle angegeben (McKinley et al., 2004).

Die zweithäufigste psychische Veränderung, die in unserem Patientenkollektiv zu beobachten war, ist Depressivität, welche bei 67,92% der an einem akuten Guillain-Barré-Syndrom Erkrankten auftrat.

Ähnlich wie für das Auftreten von Ängsten ist es nicht verwunderlich, dass die schwerkranken Patienten auf der Intensivstation unter depressiver Verstimmung litten. Auch für diese psychopathologische Veränderung liegt eine mögliche Erklärung in den Begleitumständen der Erkrankung (s.o.) und die depressiven Symptome könnten somit zumindest teilweise als reaktiv betrachtet werden.

Auffällig war in unserer Untersuchung, dass es statistisch gesehen Zusammenhänge zwischen der Höhe einiger Liquorparameter und dem Auftreten einer depressiven Verstimmung gibt.

So zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Konzentration des Gesamtproteins im Liquor und einer depressiven Symptomatik ($p<0,001$). Statistisch gesehen bestand außerdem ein Zusammenhang zum Auftreten einer zytoalbuminären Dissoziation ($p=0,028$), für die ja ein erhöhtes Liquorprotein kennzeichnend ist. Ebenso ergaben sich Anhaltspunkte für einen Zusammenhang des Auftretens depressiver Symptomatik mit der IgG-Konzentration im Liquor ($p=0,049$).

Daher stellt sich die Frage, ob eine Erhöhung von bestimmten Proteinen im Rahmen der Gesamtproteinerhöhung im Liquor möglicherweise auch ursächlich mit dem Auftreten von Depressivität zusammenhängen könnte. In der Literatur gibt es einige Hinweise, die auf einen solchen Zusammenhang hindeuten könnten. So wurde beispielsweise im Liquor von Patienten, die an einer Depression litten, ein erhöhter Spiegel des Zytokines IL-1 β und ein erniedrigter Spiegel von löslichem IL-2-Rezeptor (sIL-2R) und IL-6 nachgewiesen (Levine et

al., 1999). In einer neueren Untersuchung konnte allerdings kein Unterschied bezüglich des IL-6 Spiegels im Liquor bei depressiven und nicht depressiven Patienten festgestellt werden (Carpenter et al., 2004).

In einer Studie an Patienten mit Multipler Sklerose, eine Erkrankung, die bei ungefähr jedem zweiten Patienten mit Depressionen einhergeht, wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Expression von TNF- α sowie von Interferon- γ mRNA im Blut während eines Krankheitsschubs beschrieben (Kahl et al., 2002). Auch im Serum von GBS-Patienten lassen sich erhöhte Spiegel von Zytokinen wie IL-2, IL-6, TNF- α und Interferon- γ oder der lösliche Interleukin-2-Rezeptor als ein Zeichen der T-Zell-Aktivierung nachweisen. Für IL-2 und TNF- α ist eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität beschrieben (Van der Meché et al., 1995). Die Konzentration der genannten Proteine im Liquor wurde zwar in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, möglich wäre aber eine Erhöhung der Konzentrationen im Rahmen der Erhöhung der Gesamteiweißmenge.

Bezüglich einer möglichen Verbindung zwischen IgG und Depression gibt es in der Literatur nur Angaben für das Serum-IgG. Die Höhe der IgG- oder IgM- Konzentration im Blut korrelierte in einer Studie nicht mit dem Auftreten einer Depression, obschon sich eine Korrelation von bestimmten Akute-Phase-Proteinen wie Haptoglobin oder Komplement-Faktor 3 zum Auftreten einer Depression zeigen ließ (Maes et al., 1997).

Ein Zusammenhang zwischen bestimmten Liquorproteinen und dem Auftreten einer depressiven Symptomatik ist unter Berücksichtigung der genannten Untersuchungen zumindest vorstellbar. Weitere Studien wären vonnöten, um mögliche Einflüsse von immunologischen Parametern in Liquor und Blut (wie beispielsweise Zytokine oder bestimmte Adhäsionsmoleküle) auf das Entstehen einer depressiven Symptomatik bei Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom zu untersuchen.

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden zusätzlich zu Angst und Depressivität auch psychotische Symptome während des Aufenthalts auf der Intensivstation bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten im Studienkollektiv beobachtet. Häufigstes im Studienkollektiv beobachtetes psychotisches Symptom waren Halluzinationen, die bei dreizehn von 53 Patienten, für die Daten vorlagen, auftraten (24,07%). Bei jeweils sieben der GBS-Patienten wurde wahnhaftes Verhalten beobachtet (13,21%) und/oder oneiroides Erleben diagnostiziert (13,21%).

Das Entstehen von produktiv-psychotischen Symptomen beim akuten Guillain-Barré-Syndrom muss vor dem Hintergrund der extremen Deprivation, in der sich der Patient

befindet, betrachtet werden. Durch die Sensibilitätsstörungen wird seine Körperwahrnehmung maßgeblich beeinträchtigt, durch die Paresen wird ihm die Handlungs- und die Kommunikationsfähigkeit entzogen. Er befindet sich über einen langen Zeitraum in einer passiven und abhängigen Rolle.

Durch den Verlust der Kommunikationsfähigkeit, der Motorik und Sensibilität kann sich der Patient nur erschwert von der Umwelt abgrenzen und verliert so den Bezug zur Wirklichkeit. Schmidt-Degenhard (1994) weist in diesem Zusammenhang auf den „Gestaltkreis“ von V. v. Weizsäcker (1940) hin. Mit dem Begriff „Gestaltkreis“ beschreibt v. Weizsäcker seine Theorie der Erfassung der Realität als Einheit von Wahrnehmen und Bewegen, welche unlösbar miteinander verbunden sind. Durch die gestörte Beweglichkeit und auch durch die Parästhesien und Sensibilitätsstörungen, welche das Lage- und Stellempfinden beeinflussen, wird der Gestaltkreis zerstört. Das Leib-Raum-Erleben wird stark beeinträchtigt und es kann zum Verlust des Realitätsbezugs kommen.

Feinberg (1978, 1999) hat die Hypothese aufgestellt, dass traumähnliche oder halluzinatorische Erlebnisse entstehen könnten, wenn der so genannte „corollary discharge“ Mechanismus gestört ist. Der Begriffe „corollary discharge“ bzw. der eng verwandte Begriff der „Efferenzkopie“ entstammen einer Theorie aus der Wahrnehmungspsychologie. Die Begriffe umschreiben ein System der Raumwahrnehmung, welches die Unterscheidung zwischen Eigen- und Fremdbewegung möglich macht (Sperry, 1950; von Holst und Mittelstaedt, 1950). Feinberg stellt eine interessante Verbindung zwischen möglichen Störungen des „corollary discharge“ Systems und den Denkprozessen her. Demnach würden Störungen der „corollary discharge“ Systeme, die sich in den Basalganglien, im Thalamus und in der frontalen Hirnrinde befinden sollen, dazu führen, selbsterzeugte nicht mehr von durch äußere Reize induzierter neuraler Aktivität unterscheiden zu können und so zu psychotischen Symptomen führen. Neuere elektrophysiologische Untersuchungen stützen diese Theorie (Ford und Mathalon, 2004).

Im Schlaf, vor allem im REM-Schlaf, wird das Ansprechen auf Umgebungsreize deutlich reduziert, kurzzeitig treten zusätzlich schlaffe Lähmungen auf, dies geschieht hauptsächlich durch eine postsynaptische Hemmung von Motorneuronen. Hier finden sich interessante Parallelen zum zentralen Symptomenkomplex des Guillain-Barré-Syndroms, die als weiterer Erklärungsansatz vor allem für das nicht seltene traumartige Erleben im Rahmen eines Oneiroides dienen könnten.

Des Weiteren liegt der Gedanke nahe, dass die starke Reizminderung, hervorgerufen durch das Guillain-Barré-Syndrom, aufgrund der auftretenden Paresen und Sensibilitätsstörungen zu einem Durcheinander zwischen äußerlich und innerlich hervorgerufenen Gedanken und Sinneseindrücken führen könnte. Auch hieraus könnten Gedanken von traumähnlichem oder halluzinatorischem Charakter wie das Oneiroid entstehen (Rosenlicht und Lee, 2000).

Hier lassen sich Parallelen zur Traumdeutung des Sigmund Freud ziehen. Auch für Freud ist die imaginäre Welt des Traumes eine Regression in eine Bilderwelt, die durch die relative motorische Lähmung entsteht (1900). Der GBS-Patient befindet sich wach in einer ähnlichen Lage.

Möglicherweise kann man das oneiroide Erleben aber auch als Bewältigungsversuch des Patienten verstehen. Schmidt-Degenhardt hat das oneiroide Erleben als einen psychodynamisch verstehbaren Versuch der leidenden Person, eine real unerträgliche Situation zu bewältigen, gesehen (1986).

Hierzu passt auch eine mögliche Anwendung der Theorie der „Psychic retreats“ des Psychoanalytikers J. Steiner (1993) auf das GBS-Syndrom. Steiner versuchte, seine Erfahrungen mit solchen Patienten, die für den Therapeuten schwierig erreichbar waren, zu beschreiben und zu erklären. Diese Patienten konnten sich in Zustände zurückziehen, die oft als raumähnlich erfahren wurden, so als ob es Orte wären, an denen sie sich verstecken könnten. Steiner sieht den Ursprung dieser Geisteszustände als Versuch der Patienten, intensive Ängste abzuwehren oder anderen bedrohlichen Gedanken wie beispielsweise Traumata oder schweren Verlusten zu entkommen.

Bezogen auf den GBS-Patienten könnte man somit Halluzinationen und oneiroide Erlebnisse auch als Schutzfunktion begreifen und als Versuch des Patienten werten, sich in eine imaginäre Welt zurückzuziehen, um dort vor peinigenden Gedanken und der Hoffnungslosigkeit der Situation geschützt zu sein.

Da sich die oben genannte extreme Deprivation u.a. durch den Verlust der Kommunikationsfähigkeit ergibt, ist der Versuch therapeutisch besonders wichtig, die Kommunikation zwischen Patient und Personal unter Zuhilfenahme verschiedener Hilfsmittel aufrecht zu erhalten. Weiterhin ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegepersonal und Angehörigen vonnöten.

Um Ängste zu mindern, sollten Patienten und Angehörige bereits zu Beginn der Erkrankung über den Verlauf der Krankheit und mögliche Komplikationen aufgeklärt werden.

Neben der primären psychosozialen Unterstützung können zur medikamentösen Unterstützung Psychopharmaka eingesetzt werden. Antidepressiva und Tranquilizer eignen sich zur Therapie bei schweren Ängsten und depressiven Episoden, vor allem wenn sich die psychotherapeutische Unterstützung als nicht ausreichend erweist. Bei stark mit Angst verbundenen produktiv-psychotischen Symptomen, v.a. außerhalb oneiroider Episoden, sollten Neuroleptika eingesetzt werden

Einer der Kernpunkte der vorliegenden Arbeit war die Beschreibung von Zusammenhängen zwischen der Höhe einiger Liquorparameter sowie der Auftrittswahrscheinlichkeit psychotischer Symptome.

Für die Subkategorisierung der Patienten als psychotisch/nicht-psychotisch zeigt sich statistisch gesehen eine signifikante Korrelation zur Höhe des Gesamtproteins im Liquor ($p=0,007$). Eine gleichartige Korrelation zeigte sich auch für die Subgruppe der Patienten mit Halluzinationen, welche, wie bereits erwähnt, bis auf einen Fall mit fehlenden Daten deckungsgleich zu der oben genannten Gruppierung war ($p=0,005$).

Ein weiterer statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem Auftreten von Halluzinationen und der IgA-Konzentration im Liquor ($p=0,049$). Auch zwischen dem Auftreten eines Oneiroides und dem Gesamteiweiß im Liquor ergab sich eine signifikante Korrelation im untersuchten Kollektiv ($p=0,022$). Das Auftreten von Wahn korrelierte in unserer Untersuchung ebenfalls signifikant mit der Höhe des Gesamteiweißes im Liquor ($p=0,014$) sowie mit der Höhe des IgM im Liquor ($p=0,016$). Aus statistischer Sicht bestand also bei den Halluzinationen von allen psychotischen Symptomen die engste Korrelation zur Höhe des Gesamteiweißes im Liquor.

Eine mögliche Erklärung der genannten Korrelationen wäre, dass die Höhe der entsprechenden Liquorparameter lediglich als Gradmesser der Schwere der Erkrankung zu sehen ist und schwer erkrankte Patienten häufiger produktiv-psychotische Symptome entwickeln. In diesem Fall wäre die Höhe der Liquorparameter lediglich als indirekter Indikator der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von psychischen Symptomen zu sehen.

Dafür spricht, dass sowohl das Auftreten einer ausgeprägten Tetraparese sowie von multiplen Hirnnervenausfällen als auch die Beatmungspflichtigkeit in unserem Patientenkollektiv hochsignifikant mit dem Auftreten einer produktiv-psychotischen Symptomatik korrelieren.

Korrespondierend zeigten sich in unserer Studie auch signifikante Korrelationen zwischen der Ausprägung der körperlichen Symptomatik und der Konzentration einiger Liquorparameter.

So korrelieren das Vorhandensein einer ausgeprägten Tetraparese und die Beatmungspflichtigkeit mit der Höhe des Gesamtproteins im Liquor.

Eine durchaus interessante und durch einige Forschungsergebnisse gestützte Alternativtheorie zur Interpretation der hier vorgestellten Befunde wäre jedoch, dass für die Genese der psychotischen Symptome möglicherweise, neben den genannten psychodynamischen Prozessen, auch greifbare immunologische und pathologische Veränderungen des ZNS in Betracht kommen.

So haben Nishino und Kollegen (2003) den Liquor von GBS-Patienten auf den Spiegel von Hypocretin-1 untersucht. Hypocretin-1 (Orexin-A) spielt eine wichtige Rolle für den Schlaf-Wach-Rhythmus und dem Protein wird eine Rolle in der Kontrolle von motiviertem Verhalten zugeschrieben. Die Spiegel von Hypocretin-1 waren im Vergleich zu Gesunden bei den GBS-Patienten zum Teil deutlich erniedrigt. Die niedrigen Spiegel waren schon zu Beginn der Erkrankung nachweisbar und korrelierten mit Störungen des ZNS. Hier wären weiterführende Untersuchungen vor allem bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit dem Auftreten des traumähnlichen Zustandes „Oneiroid“ von großem Interesse.

Die Theorie eines möglichen kausalen Zusammenhanges zwischen der Konzentration von „entzündlichen“ Liquorparametern und psychopathologischem Symptomenkomplex wird unterstützt durch Ergebnisse einer autoptischen Studie an insgesamt 13 GBS-Patienten. In dieser wurden histomorphologisch fassbare entzündliche Veränderungen, wie Monozyteninfiltrate und eine Aktivierung der Mikroglia, nicht nur im Bereich des peripheren Nervensystems, sondern auch im ZNS, wie beispielsweise in der Pons nachgewiesen werden konnten (Maier et al., 1997). Einige Patienten der vorliegenden Untersuchung erhielten eine Bildgebung des ZNS, das jeweilige kraniale CT oder MRT waren jedoch ohne relevanten pathologischen Befund (eigene Untersuchung, Daten nicht gezeigt).

Es ist jedoch durchaus vorstellbar, dass bei einigen GBS-Patienten im ZNS kleinere entzündliche Läsionen vorhanden sind, die aber zu fokal ausgeprägt sind, um in der Bildgebung erfasst zu werden. Eine entsprechend vorliegende Entzündung könnte wiederum zu einer Erhöhung intrathekaler Immunglobuline führen. Es wäre denkbar, dass bei den Entzündungsprozessen entstehende und beteiligte proinflammatorische Zytokine wie IL-2, IL-6, TNF- α und Interferon- γ im ZNS zu Störungen der Neurotransmitterregulation führen. So kann IL-2 beispielsweise im Tierversuch in niedrigen Konzentrationen die Dopaminausschüttung fördern und in hohen Konzentrationen diese hemmen (Petitto et al., 1997). Ebenfalls im Tierversuch wurde gezeigt, dass IL-6 die Dopamin und Serotonin-

Ausschüttung fördern kann (Zalcman et al., 1994). Neuroleptika wiederum können beispielsweise den Spiegel von sIL-2R beeinflussen, so wurde für Clozapin und Risperidon eine Erhöhung des sIL-2R beschrieben (Schwarz et al., 2001). Neurotransmitterdysregulationen wiederum könnten möglicherweise an der Entstehung der psychischen Symptomatik beteiligt sein und somit eine Brücke zwischen erhöhten intrathekalen Entzündungsindikatoren wie Immunglobulinen und dem Auftreten einer psychischen Symptomatik darstellen.

Untersuchungen hierzu an GBS-Patienten fehlen. Bezüglich des möglichen Zusammenhanges der Konzentration bestimmter Entzündungsmediatoren in Blut und Liquor mit dem Auftreten einer Psychose liegen vor allem Daten aus dem Gebiet der Schizophrenieforschung vor. In mehreren Studien wurden bereits mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Zytokinen und dem Auftreten einer Schizophrenie untersucht. So wurde beispielsweise bei vielen schizophrenen Patienten ein erniedrigter Spiegel an IFN- γ (z.B. Mittleman et al., 1997) festgestellt. Des Weiteren wurde von mehreren Autoren eine verminderte IL-2 Produktion bei schizophrenen Patienten im Serum nachgewiesen, wohingegen im Liquor teilweise erhöhte Spiegel festgestellt wurden. Auch Interleukin-6 wurde, verglichen mit gesunden Patienten, in signifikant höheren Konzentrationen im Serum von schizophrenen Patienten (Schwarz et al., 2001) gefunden.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die IgG-Konzentration im Liquor bei schizophrenen Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik erhöht ist (Müller und Ackenheil, 1995). Im Kontext mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der ebenfalls erhöhte Immunglobulinspiegel bei solchen Patienten mit produktiv-psychotischen Symptomen festgestellt werden konnten, ist diese Arbeit ein weiterer Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Erhöhung von spezifischen Proteinen im Liquor und dem Auftreten psychischer Alterationen.

Ob es letztlich möglich ist, diese Ergebnisse auf GBS-Patienten mit einer produktiv-psychotischen Symptomatik zu übertragen, müssten jedoch weitere Studien zeigen. Insbesondere Daten, die eine funktionelle Interpretation der genannten statistischen Korrelationen zwischen der Konzentration von Entzündungsmediatoren und dem Auftreten psychischer Symptome möglich machen würden, fehlen zur Zeit noch.

Aufgrund der Basis der hier vorgelegten Daten und der diskutierten Literatur ist ein psychoseinduzierender Effekt bestimmter, intrathekal produzierter oder durch die gestörte Blut-Liquorschranke in den Liquor gelangter, Proteine durchaus denkbar.

Eine weitere potentiell interessante Anwendung der hier erhobenen Daten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Liquorkonzentration bestimmter Proteine und der Ausprägung der psychischen Symptomatik tatsächlich besteht, ist die theoretische Möglichkeit einer Nutzung der individuellen Liquorkonzentration einiger Proteine zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer psychischen Symptomatik. Ein solches, zusätzliches prädiktives Werkzeug würde schon im Vorfeld der Erkrankung die Bereitstellung und möglicherweise den präventiven Einsatz der nötigen psychotherapeutischen und pharmakologischen Ressourcen ermöglichen. In unserer Arbeit konnten wir in einer probatorischen Analyse zeigen, dass eine Prädiktion des psychischen Krankheitsverlaufes anhand der Höhe von bestimmten Liquorparametern zumindest denkbar ist, jedoch sind zur Validierung dieser rein explorativen Ergebnisse nachfolgende prospektive Studien zwingend erforderlich.

6. Zusammenfassung

Das akute Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Erkrankung des peripheren Nervensystems, bei der es aufgrund komplexer immunologischer Prozesse häufig im Anschluss an einen bakteriellen Infekt zu Sensibilitätsstörungen und aufsteigenden Paresen bis hin zur Paraplegie mit Beatmungspflichtigkeit kommt. Die Hirnnerven und das autonome Nervensystem sind oft mitbetroffen. Aufgrund der Paresen ist die Kommunikationsfähigkeit bei erhaltenem Bewusstsein zum Teil erheblich eingeschränkt. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schwerer Verlaufsform werden häufig psychische Veränderungen beobachtet.

Die vorliegende Arbeit beschreibt Ergebnisse einer Untersuchung an 54 Patienten mit einem akuten Guillain-Barré-Syndrom, die im Zeitraum von April 1989 bis Juni 1996 in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden. Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Korrelationen zwischen Liquorparametern, somatischen Befunden und Psychopathologie bei manifestem Guillain-Barré-Syndrom zu untersuchen, um Hinweise für mögliche diagnostisch und ätiologisch bedeutsame Zusammenhänge dieser in der Regel sowohl in Forschung als auch Patientenversorgung getrennt betrachteter Krankheitsparameter zu erhalten.

Annähernd ein Viertel der Patienten entwickelte während der akuten Krankheitsphase produktiv-psychotische Symptome wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder oneiroides Erleben (24,1%). Mit dem Auftreten einer psychotischen Symptomatik korrelierten neben der Höhe des Gesamteiweißes im Liquor auch der Ausprägungsgrad der somatischen Befunde (multiple Hirnnervendysfunktion, ausgeprägte Tetraparese) sowie die Beatmungspflichtigkeit. Signifikante Korrelationen ergaben sich des Weiteren für das Auftreten der psychotischen Symptome Halluzinationen, wahnhaftes Verhalten und oneiroides Erleben mit der Konzentration einiger Immunglobuline im Liquor.

Hinweise für das Vorliegen einer Depression fanden sich bei 67,9% der untersuchten Patienten. Das Vorhandensein depressiver Symptome korrelierte mit der Konzentration von Gesamteiweiß und IgG im Liquor, wie auch mit dem Auftreten von Beatmungspflichtigkeit und ausgeprägter Tetraparese signifikant.

Als häufigster psychopathologischer Befund wurde das Auftreten einer Angstsymptomatik beobachtet, welche bei fast allen Patienten evident war (88,7%). Das Vorhandensein von Angst korrelierte weder mit der Höhe der Liquorwerte noch mit dem neurologischen Status.

Auch für den Ausprägungsgrad einiger somatischen Befunde ließen sich statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Höhe der Liquorparameter Gesamtprotein, Albumin, Albuminquotient und IgM nachweisen.

Aus der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass psychische Symptome bei GBS-Patienten häufig vorkommen. Als Ursache der psychischen Veränderungen werden eine Reihe psychodynamisch-somatischer Interaktionstheorien angeführt, welche die Entstehung psychopathologischer Befunde vornehmlich durch die gestörte Kommunikations- und Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten in der akuten Krankheitsphase erklären. Die hier vorgelegte Arbeit stützt im Kontext mit Ergebnissen anderer Autoren darüber hinaus die These, dass immunologische und pathologische Veränderungen im ZNS möglicherweise als zusätzliche Faktoren bei der Entstehung und Vermittlung der psychischen Krankheitssymptome in Betracht kommen. Inwiefern die hier vorgelegten Ergebnisse auch prädiktiv-diagnostisch nutzbar gemacht werden können sollte in nachfolgenden prospektiv-randomisierten Studien untersucht werden.

Zusammenfassend betont die vorliegende Arbeit, dass beim akuten Guillain-Barré-Syndrom, wie bei vielen weiteren Krankheitsentitäten, eine komplexe Interaktion zwischen somatischen und psychischen Alterationen besteht. Daraus folgert, dass zum Verständnis und zur Weiterentwicklung der Behandlung der Erkrankung die Entwicklung eines integrativen Gesamtkonzeptes unter Berücksichtigung aller Parameter und ihrer komplexen Wechselwirkungen anzustreben ist.

7. Literaturverzeichnis

Ang C.W., Jacobs B.C., Laman J.D.: The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004, 25: 61-66

Ang C.W., Laman J.D., Willison H.J., Wagner E.R., Endtz H.P., de Klerk M.A., Tio-Gillen A.P., van den Braak N., Jacobs B.C., van Doorn P.A.: Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barre and Miller Fisher patients. *Infect Immun* 2002, 70: 1202-1208

Ang C.W., Tio-Gillen A.P., Groen J., Herbrink P., Jacobs B.C., van Koningsveld R., Osterhaus A.D.M.E., van der Meché F.G.A., van Doorn P.A.: Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and *Mycoplasma pneumoniae* infections in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2002, 130: 179-183

Asbury A., Arnason B., Adams R.: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969, 48: 173-215

Beghi E., Kurland T., Mulder D.W., Wiederholt W.C.: Guillain-Barré syndrome: clinico-epidemiologic features and effects of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1985, 42: 1053-1057

Behling T., Furtwängler J.P.: Die Landry-Guillain-Barré-Polyradiculitits. *Nervenarzt* 1988, 59: 1-7

Bengtsson B.O., Zhu J., Thorell L.H., Olsson T., Link H., Walinder J.: Effects of zimeldine and its metabolites, clomipramine, imipramine and maprotiline in experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 1992, 39: 109-122

Bolgert F., Tassan P., Wegener K., Josse M.O., Laplane D.: Oneiroides Erleben bei schwerstem Guillain-Barré-Syndrom. *ANIM, Deutsche Gesellschaft für Neurologie*, Januar 1994

Bosch E.P.: Guillain-Barré syndrome: An update of acute immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Neurologist* 1998, 4: 211-226

Buchwald B., Bufler J., Carpo M., Heidenreich F., Pitz R., Dudel J., Nobile-Orazio E., Toyka K.V.: Combined pre- and postsynaptic action of IgG antibodies in Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001, 56: 67-74

Carpenter L.L., Heninger G.R., Malison R.T., Tyrka A.R., Price L.H.: Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *J Affect Disord* 2004, 79: 285-289

Charcot S.M.: Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrier, 1881. New Sydenham Society 2, London

Claesson A., Mattson H., Idvall E.: Experiences expressed by artificially ventilated patients. *J Clin Nurs* 2005, 14: 116-117

Eisendraht S.J., Matthay M.A., Dunkel J.A., Zimmermann J.K., Layzer R.B.: Guillain-Barré syndrome: Psychosocial aspects of management. *Psychosomatic* 1983, 24: 465-475

Evans D.L., Folds J.D., Petitto J.M., Golden R.N., Pedersen C.A., Corrigan M., Gilmore J.H., Silva S.G., Quade D., Ozer H.: Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49: 388-395

Faller H., Schilling S.: Belastungsverarbeitung bei Krebskranken in der Rezidiv- und Metastasierungsphase. Eine methodenintegrative Mehrebenen-Längsschnitt-Untersuchung, BMFT-Abschlussbericht 1992

Farris E.J.: Increase in lymphocytes in healthy persons under certain emotional states. *Am J Anat* 1938, 63: 297-323

Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F., Bolton C.F., Hahn A.F., Koopman W.J., Zochodne D.W.: An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain* 1986, 109: 1115-1126

Feasby T.E., Hahn A.F., Brown W.F., Bolton C.F., Gilbert J.J., Koopman W.J.: Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms? J Neurol Sci 1993,116:185-192

Feinberg I.: Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. Schizophr Bull 1978, 4: 636-640

Feinberg I., Guazzelli M.: Schizophrenia- a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. Br J Psychiatry 1999, 174: 196-204

Flachenecker P., Müllges W., Wermuth P., Hartung H.P., Reiners K.: Eyeball pressure testing in the evaluation of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barré syndrome. Neurology 1996, 47: 102-108

Flachenecker P., Toyka K.V., Reiners K.: Cardiac arrhythmias in Gullain-Barré syndrome. An overview of the diagnosis of a rare but potentially life-threatening complication. Nervenarzt 2001, 72: 610-617

Forsberg A., Press R., Einarsson U., de Pedro-Cuesta J., Widen Holmqvist L.: Impairment in Guillain-Barre syndrome during the first 2 years after onset: a prospective study. J Neurol Sci 2004, 227: 131-138

Ford J.M., Mathalon D.H.: Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. Psychiatr Res 2004, 38: 37-46

Freud S.: Die Traumdeutung (1900). In: Sigmund Freud: Studienausgabe. Bd. 2. S. Fischer, Frankfurt a. M., 1969-1975

Götze P., Dahme B., Wessel M.: Die Hamburger Schätzskala für psychische Störungen nach Herzoperationen (HRPD). Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1985, 234: 308-318

Govoni V., Granieri E., Casetta I., Tola M.R., Paolino E., Fainardi E., Monetti V.C.: The incidence of Guillain-Barré syndrome in Ferrara, Italy: Is the disease really increasing? *J Neurol Sci* 1996, 137: 62-68

Green D.M., Ropper A.H.: Mild Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001, 58: 1098-1101

Griffin J.W., Li C.Y., Ho T.W., Tian M., Gao C.Y., Xue P., Mishu B., Cornblath D.R., Macko C., McKhann G.M., Asbury A.K.: Pathology of the Motor-Sensory Axonal Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1996, 39: 17-28

Guillain G., Barré, J.A., Strohl, A.: Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1916, 3.s.,40: 1462-1470

Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group: Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1999, 341: 586-590

Haber P., DeStefano F., Angulo F.J., Iskander J., Shadomy S.V., Weintraub E., Chen R.T.: Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004, 292: 2478-2481

Hartung H.P., Kieseier B.C.: Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome, *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, Elsevier Science, USA, 2003

Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey G.K., Toyka K.V.: Immunopathogenesis and Treatment of the Guillain-Barré Syndrome- Part I. *Muscle Nerve* 1995, 18: 137-153

Hao Q., Saida T., Kuroki S., Nishimura M., Nukina M., Obayashi H., Saida K.: Antibodies to gangliosides and galactocerebroside in patients with Guillain-Barre syndrome with preceding *Campylobacter jejuni* and other identified infections. *J Neuroimmunol* 1998, 81(1-2):116-126

Hemachudha, T., Griffin D.E., Chen W.W., Johnson R.T.: Immunologic studies of rabies vaccination-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1988, 38: 375-378

Herbert T.B., Cohen S.: Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychosom Medicine* 1993, 55: 364-379

Ho T.W., Mishu B., Li C.Y., Gao C.Y., Cornblath D.R., Griffin J.W., Asbury A.K., Blaser M.J., McKhann G.M.: Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995, 118: 597-605

Ho T.W., Li C.Y., Cornblath D.R., Gao C.Y., Asbury A.K., Griffin J.W., McKhann G.M.: Patterns of recovery in the Guillain-Barré syndromes. *Neurology* 1997, 48: 695-700

Ho T.W., Willison H.J., Nachamkin I., Li C.Y., Veitch J., Ung H., Wang G.R., Liu R.C., Cornblath D.R., Asbury A.K., Griffin J.W., McKhann G.M.: Anti-GD 1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1999, 45: 168-173

Hu W., Mathey E., Hartung H.P., Kieseier B.C.: Cyclo-oxygenases and prostaglandins in acute inflammatory demyelination of the peripheral nerve. *Neurology* 2003, 61: 1774-1779

Hughes R.A.C., Hadden R.D.M., Gregson N.A., Smith K.J.: Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999,100: 74-97

Hughes R.A.C., Rees J.: Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997, 176 Suppl.2: S92-S98

Hughes R.A.C., Rees J., Smeeton N., Winer J.: Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 1996, 312: 1475-1476

Irwin M., Daniels M., Bloom E., Smith T.L., Weiner H.: Life events, depressive symptoms and immune function. *Am J Psychiatry* 1987, 44: 437-441

Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche F.G., Herbrink P., Schmitz P.I., de Klerk M.A., van Doorn P.A.: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998, 51: 1110-1115

Jiang G.X., Cheng Q., Link H., de Pedro-Cuesta J.: Epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Sweden, 1978-93. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 62: 447-453

Kahl K.G., Kruse N., Faller H., Weiß H., Rieckmann P.: Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002, 27: 671-681

Kaldor J., Speed B.R.: Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni*: a serological study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, 288: 1867-1870

Kieseier B.C., Kiefer R., Gold R., Hemmer B., Willison H.J., Hartung H.P.: Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004, 30: 131-156

Kohler J.: Mehrebeneneinschätzung zur Krankheitsbewältigung von Intensivpatienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom. Eine vergleichende Untersuchung an Angehörigen, Pflegepersonal und behandelnden Ärzten. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, Juli 1999

Küchenhoff J.: Bemerkungen zu der Arbeit von M. Schmidt-Degenhard. Oneiroides Erleben bei intensivbehandelten panplegischen Polyradikulitis-Patienten. *Nervenarzt* 1987, 58: 524

Kuwabara S.: Guillain-Barré Syndrome. *Epidemiology, Pathophysiology and Management. Drugs* 2004, 64: 597-610

Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., Koski C.L., Ballesteros M., Nash D., Clark S., Haber P., Stolley P.D., Schonberger L.B., Chen R.T.: The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998, 339: 1797-1802

Landry O.: Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gaz Hebdom Med Chir* 1859, 6: 472-474

Lauter V.: Krankheitserleben und psychische Veränderungen bei intensivbehandelten Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, Juni 1997

Levine J., Barak Y., Chengappa K.R., Rapoport A., Antelman S.M., Barak V.: Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 1999, 40: 171-176

Levine J., Barak Y., Chengappa K.R., Rapoport A., Rebey M., Barak V.: Low CSF soluble interleukin 2 receptor levels in acute depression. Short communication. *J Neural Transm* 1999, 106: 1011-1015

Ma J.J., Nishimura M., Mine H., Kuroki S., Nukina M., Ohta M., Saji H., Obayashi H., Saida T., Kawakami H., Uchiyama T.: HLA and T-cell receptor gene polymorphisms in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1998, 51: 379-84

Maes M., Meltzer H.Y., Bosmans E., Bergmans R., De Jong R., Vandoolaeghe E., Ranjan R., Desnyder R.: Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin-receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995, 34: 301-309

Maes M., Delange J., Ranjan R., Meltzer H.Y., Desnyder R., Cooremans W., Scharpe S.: Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997, 66: 1-11

Magira E.E., Papaioakim M., Nachamkin I., Asbury A.K., Li C.Y., Ho T.W., Griffin J.W., McKhann G.M., Monos D.S.: Differential distribution of HLA-DQ beta/DR beta epitopes in the two forms of Guillain-Barré syndrome, acute motor axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP): identification of DQ beta epitopes associated with susceptibility to and protection from AIDP. *J Immunol* 2003, 170: 3074-80

Maier H., Schmidbauer M., Pfausler B., Schmutzhard E., Budka H.: Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barre syndrome. *Brain* 1997, 120: 451-464

Mayer-Gross W.: *Selbstschilderungen der Verwirrtheit: Die oneiroide Erlebnisform.* Springer-Verlag, Berlin, 1924

Maurer M., Toyka K., Gold R.: Cellular immunity in inflammatory autoimmune neuropathies. *Rev Neurol (Paris)* 2002, 158: S7-S15

McKinley S., Stein-Parbury J., Chehelabi A., Lovas J.: Assessment of anxiety in intensive care patients by using the Faces Anxiety Scale. *Am J Crit Care* 2004, 13: 146-152

Miller A.H., Asnis G.M., Lackner C., Halbreich U., Norin A.J.: Depression, natural killer cell activity, and cortisol secretion. *Biol Psychiatry* 1991, 29: 876-878

Mittleman B.B., Castellanos F.X., Jacobsen L.K., Rapoport J.L., Swedo S.E., Shearer G.M.: Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997, 159: 2994-2999

Minden S.L., Schiffer R.B.: Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990, 47: 98-104

Müller N., Ackenheil M.: Immunglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: Relationship to negative symptomatology. *Schizophr Res* 1995, 14: 223-228

Muthny F.A.: *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV).* Beltz, Weinheim, 1989

Nishimoto Y., Odaka M., Hirata K., Yuki N.: Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004, 148: 200-205

Nishino S., Kanbayashi T., Fujiki N., Uchino M., Ripley B., Watanabe M., Lammers G.J., Ishiguro H., Shoji S., Nishida Y., Overeem S., Toyoshima I., Yoshida Y., Shimizu T., Taheri S., Mignot E.: CSF hypocretin levels in Guillain-Barre syndrome and other inflammatory neuropathies. *Neurology* 2003, 61: 823-825

Odaka M., Yuki N., Hirata K.: Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70: 50-55

Oomes P.G., van der Meche F.G., Kleyweg R.P.: Liver function disturbances in Guillain-Barre syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1996, 46: 96-100

Petitto J.M., McCarthy D.B., Rinker C.M., Huang Z., Getty T.: Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by species-specific interleukin-2. *J Neuroimmunol* 1997, 73: 183-190

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

Plomp J.J., Molenaar P.C., O'Hanlon G.M., Jacobs B.C., Veitch J., Daha M.R., van Doorn P.A., van der Meche F.G., Vincent A., Morgan B.P., Willison H.J.: Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999, 45: 189-19

Prevots D.R., Sutter R.W.: Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis* 1997, 175 (suppl. 1): 151-155

Prineas J.W.: Acute idiopathic polyneuritis: an electron microscope study. *Lab Invest* 1972, 26: 133-147

Prineas J.W.: Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981, 9 (Suppl.): 6-19

Pritchard J., Gray I.A., Idrissova Z.R., Lecky B.R.F., Sutton I.J., Swan A.V., Willison H.J., Winer J.B., Hughes R.A.C.: A randomised controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003, 61: 1282-1284

Rabins P.V., Brooks B.R., O'Donnell P., Pearlson G.D., Moberg P., Jubelt P., Coyle P., Dalos N., Folstein M.F.: Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986, 109: 585-597

Radhakrishnan V.V., Sumi M.G., Reuben S., Mathai A., Nair M.D.: Serum tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptors levels in patients with Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurol Scand* 2004, 109:71-74

Rees J.H., Soudain S.E., Gregson N.A., Hughes R.A.C.: *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333: 1374-1379

Ropper A.H.: Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986, 43: 1150-1152

Rosenlicht N., Lee K.: Hallucinations in Guillain-Barré Syndrome. *Am J Psychiatry* 2000, 157, 2056-2057

Safranek T.J., Lawrence D.N., Kurland LT, Culver D.H., Wiederholt W.C., Hayner N.S., Osterholm M.T., O'Brien P., Hughes J.M.: Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Am J Epidemiol* 1991, 133: 940-951

Schedlowski M., Jacobs R., Stratmann G., Richter S., Hädicke A., Tewes U., Wagner T.O.F., Schmidt R.E.: Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *J Clin Imm* 1993, 13: 119-126

Schmidt-Degenhard M.: Oneiroides Erleben bei intensivbehandelten panplegischen Polyradikulitis-Patienten. *Nervenarzt* 1986, 57: 712-718

Schmidt-Degenhard M.: Die oneiroide Erlebnisform. Zur Problemgeschichte und Psychopathologie des Erlebens fiktiver Wirklichkeiten. Springer-Verlag, Berlin, 1992

Schmidt-Degenhard M.: Das Imaginäre in den phantastischen Erlebniszusammenhängen. Überlegungen zu einem wenig beachteten Aspekt des Wahnproblems. *Nervenarzt* 1994, 65: 293-295

Schwarz M.J., Chiang S., Müller N., Ackenheil M: T-helper-1 and T-helper-2 Responses in Psychiatric Disorders. *Brain Behav Immun* 2001, 15: 340-370

Sperry R.W.: Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psych* 1950, 43: 482-489

Steiner J.: *Psychic Retreats. Pathological Organizations in Psychotic, Bordeline and Neurotic Patients.* Routledge, London, 1993

Swoboda G., Pötzl G., Stompe T., Ullmann E.: Zur Psychopathologie des Guillain-Barré-Syndroms. „Forum neurologicum“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Akt. *Neurologie* 23, 1996, VIII

van der Meché F.G.A., van Doorn P.A.: Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995, 37: S14-S31

van Koningsveld R., Schmitz P.I., van der Meche F.G., Visser L.H., Meulstee J., van Doorn P.A.; Dutch GBS study group: Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004, 363: 192-196

von Holst E., Mittelstaedt H.: Das Reafferenzprinzip: Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Naturwissenschaften* 1950, 37: 464-476

von Weizsäcker V.: *Der Gestaltkreis.* 4. Auflage, Stuttgart 1950

- Warren S., Greenhill S., Warren K.G.: Emotional stress and the development of multiple sclerosis: Case-control evidence of a relationship. *J Chronic Dis* 1985, 35: 821-831
- Wegener K., Tassan P., Josse M.O., Bolgert F.: Expérience d'un vécu oniroïde au cours des polyradiculonévrites aiguës graves. *Ann Med Psychol (Paris)* 1995, 153: 121-126
- Weiß H., Rastan V., Müllges W., Wagner R.F., Toyka K.V.: Psychotic Symptoms and Emotional Distress in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Eur Neurol* 2002, 47: 74-78
- Weiß H.: Guillain-Barré-Syndrom nach Erstmanifestation einer Anorexia nervosa. *Nervenarzt* 1990, 61: 623-625
- Weiß H.: Psychische Veränderungen bei intensivbehandelten Patienten mit akutem Guillain-Barré-Syndrom – tiefenpsychologische Aspekte des Kommunikationsverlustes und seiner Bewältigung. *Fortschr Neurol Psychiat* 1991, 59: 134-140
- Willison H.J., Yuki N.: Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002, 125: 2591-2625
- Winer J.B., Hughes, R.A.C., Osmond, C.: A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988, 17: 8-10
- Yuki N., Kaki T., Inagaki F., Kasama T., Takahashi M., Saito K., Handa S., Miyatake T.: A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM₁ ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993, 178: 1771-1775
- Zalcman S., Green-Johnson J.M., Murray L., Nance D.M., Dyck D., Anisman H., Greenberg A.H.: Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res* 1994, 643: 40-49

Zhu J., Bengtsson B.O., Mix E., Ekerling L., Thorell L.H., Olsson T., Link H.: Clomipramine and imipramine suppress clinical signs and T and B cell response to myelin proteins in experimental autoimmune neuritis in Lewis rats. *Autoimmun* 1998, 11: 319-327

DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. H. Weiß für die Überlassung des interessanten Themas bedanken. Über viele Jahre hinweg hat er immer wieder Geduld und Nachsicht geübt und mich sehr gut betreut.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. K. Reiners für die freundliche Übernahme des Korreferats. Herzlicher Dank gilt auch Herrn PD Dr. W. Müllges für seine fachliche Beratung.

Meiner Familie und meinen Freunden bin ich dankbar für die Ermunterungen und ihr Vertrauen. Besonderer Dank gilt meinem Vater für das Korrekturlesen.

Wilko Weichert danke ich für seine liebevolle Unterstützung und Ermutigung.

LEBENS LAUF

Name: Eva Katharina Forster
Geburtsdatum: 11.07.1974
Geburtsort: Bamberg
Familienstand: ledig
Eltern: Gabriele und Klaus Forster
Bruder: Max Michael Forster

Schulbildung

1980 – 1984 Grundschohle Ebelsbach
1984 – 1993 Gymnasium der Englischen Fräulein,
Bamberg

Berufsausbildung

1993 – 2000 Medizinstudium an der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
25.10.2000 3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

Februar 2001 – August 2001 Ärztin im Praktikum, Chirurgische Abt.,
Eduardus-Krankenhaus Köln
November 2001 – Dezember 2003 Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin,
Akutgeriatrie, Marien-Krankenhaus,
Bergisch Gladbach
Mai 2004 – Oktober 2004 Assistenzärztin, Kinderarztpraxis Carl
Reichert, Berlin
November 2004 – April 2005 Assistenzärztin, Allgemeinartzpraxis Dr.
med. Christine Albrecht, Berlin
seit Juni 2005 Assistenzärztin, Allgemeinartzpraxis Dipl.
med. Regine Holz, Berlin

E. Forster