

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
--------------------	---

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>022/008</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S3</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

# **Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter (ICD-10: G61.0)**

## **S3 Leitlinie**

**der**

**Gesellschaft für Neuropädiatrie**

Langfassung

Aktualisierung Nr. 4, Version 1.2, 20. März 2019

## **Herausgeber**

Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP)

Haubensteigweg 19

87439 Kempten/Allgäu

Deutschland

Fon +49 831 960761-77, Fax +49 831 960761-97

**Mail:** [info@gesellschaft-fuer-neuropaedatrie.org](mailto:info@gesellschaft-fuer-neuropaedatrie.org)

**Internet:** [www.gesellschaft-fuer-neuropaedatrie.org](http://www.gesellschaft-fuer-neuropaedatrie.org)

**Leitlinienbeauftragte der GNP:** Prof. Dr. Regina Trollmann, Erlangen

**Federführender Autor:** Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Freiburg

### ***Bitte wie folgt zitieren:***

Gesellschaft für Neuropädiatrie: Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter, 4. Auflage, Version 1.0, verfügbar unter:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-008.html>, Zugriff am: (Datum)

## **Beteiligte Gesellschaften und Vereinigungen**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Schweizerische Gesellschaft für Neuropädiatrie (SGNP)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN)

Berufsverband der Kinder und Jugendärzte e.V. (BVKJ)

Deutscher Verband für Physiotherapie e.V. (ZVK)

Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V. (DVE)

Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V. (dbl)

### **Schlüsselwörter:**

Guillain-Barré Syndrom, Polyradikuloneuritis, Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline, Kinder und Jugendliche

### **Keywords:**

Guillian-Barré syndrome, polyradiculoneuritis, plasmaexchange, intravenous immunoglobulin, children and adolescents

# Inhaltsverzeichnis

Herausgeber.....	1
Beteiligte Gesellschaften und Vereinigungen.....	2
Schlüsselwörter: .....	2
Keywords: .....	2
Inhaltsverzeichnis .....	3
Abkürzungen.....	6
1. Definition, Zweck und Geltungsbereich .....	7
1.1 Definition.....	7
1.2 Ziele .....	7
1.3 Historie der Leitlinie .....	7
1.4 Zielgruppe.....	7
1.5 Adressaten und Versorgungsbereich .....	8
2. Methodik der Leitlinienentwicklung .....	8
2.1 Leitliniengruppe.....	8
2.1.1 Federführender und Koordinierender Autor .....	8
2.1.2 Delegierte der Fachgesellschaften und Verbände .....	8
2.1.3 Patientenvertretung.....	8
2.1.4 Weitere Teilnehmer ohne Delegation.....	9
2.1.5 Methodische und Externe Beratung .....	9
2.2 Methodische Grundlagen .....	9
2.2.1 Literatursuche .....	9
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.2.3 Klassifizierung von Evidenz und Empfehlungen .....	10
2.2.4 Konsensusverfahren .....	12
3. Redaktionelle Unabhängigkeit .....	13
3.1 Finanzierung .....	13

3.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	13
4.	Entwicklung und Implementierung .....	17
4.1	Report über die Entstehung der Leitlinie .....	17
4.2	Implementierung.....	17
4.3	Aktualisierung.....	17
5.	Kurze Charakterisierung des Guillain-Barré Syndroms .....	19
5.1	Ätiologie und Pathogenese .....	19
5.2	Klinischer Verlauf.....	19
5.3	Klassifikation.....	20
5.4	Prognose.....	20
5.5	Epidemiologie .....	22
6.	Empfehlungen zur Diagnostik.....	24
6.1	Diagnostische Strategie .....	24
6.2	Liquordiagnostik.....	26
6.3	Elektrophysiologie .....	27
6.4	Sonographische Untersuchung der peripheren Nerven .....	31
6.5	Differentialdiagnose .....	31
6.6	Infektiologische Diagnostik.....	32
6.7	Antikörper gegen Ganglioside und paranodale Proteine.....	34
6.8	MRT .....	36
6.9	Dysphagie und Dysarthrie beim GBS im Kindesalter.....	37
6.10	Assessment-Instrumente zur Beschreibung der Behinderung im Verlauf .....	39
	Medical Research Council (MRC)-Skala der Manuellen Muskeltestung .....	39
	GBS-Beeinträchtigungs-Skala (GBS disability scale, Hughes und Cornblath 2005) .....	40
	Modifizierte Rankin Skala (MRS) .....	40
7.	Empfehlungen zur Therapie .....	41
7.1	Antibiotische Behandlung .....	41

7.2 Supportive Behandlung .....	41
7.3 Medikamentöse Therapiemaßnahmen .....	46
7.3.1 Allgemeine Angaben zu einer immunmodulierenden Therapie .....	46
7.3.2 Kortikosteroide .....	48
7.3.3 Hochdosierte intravenöse 7S-Immunglobuline (IVIg) .....	49
7.3.4 Plasmapherese, Plasmaexchange (PE) .....	51
7.3.5 Therapieschwierige Fälle .....	53
7.3.6 Andere Substanzen und Behandlungsmethoden .....	55
7.4 Rehabilitation .....	56
7.5 Ökonomische Bewertung .....	58
7.6 Nachtrag: Diagnose und Therapie des Miller-Fisher Syndroms .....	59
8. Evidenztabellen zur Therapie .....	61
9. Literaturverzeichnis .....	74

## Abkürzungen

AIDP	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
AMAN	Akute motorische axonale Neuropathie
AMSAN	Akute motorisch-sensorische axonale Neuropathie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
CMAP	Compound motor action potential, motorisches Summenaktionspotential
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CSR	Cochrane systematic review, systematischer Cochrane Review
CST	Kortikosteroide
dCMAP	Distales motorisches Summenaktionspotential
EK	Evidenzklasse
EMG	Elektromyographie
ERCF	Early reversible conduction block, früher reversibler Leitungsblock
GBS	Guillain-Barré Syndrom
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IVIg	Hochdosierte intravenöse Immunglobuline
MFS	Miller-Fisher Syndrom
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PE	Plasmaexchange, Plasmapherese
pCMAP	Proximales motorisches Summenaktionspotential
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom
QdE	Qualität der Evidenz
RCF	Reversible conduction failure, reversibler Leitungsblock
RCT	Randomized controlled trial, Randomisierte kontrollierte Studie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

# 1. Definition, Zweck und Geltungsbereich

## 1.1 Definition

Das Guillain-Barré Syndrom (GBS) ist eine akut oder subakut verlaufende, häufig postinfektiös auftretende immun-vermittelte Polyneuritis mit multifokaler Demyelinisierung und/oder axonaler Schädigung im Bereich der Rückenmarkswurzeln und der peripheren Nerven. Zur Kernsymptomatik gehören aufsteigende Lähmungen bis hin zur Möglichkeit einer Atemlähmung. Die Schwere des Verlaufs und das Tempo sowie das Ausmaß der Rückbildung der Lähmungen sind extrem variabel.

## 1.2 Ziele

- Darstellung des Krankheitsbildes, der Klassifikation und Prognose
- Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen
- Empfehlungen zur Therapie

## 1.3 Historie der Leitlinie

Diese S3-Leitlinie zur „Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms (GBS) im Kindes- und Jugendalter“ ist eine Weiterentwicklung der Vorgängerversionen unter dem Titel „Guillain-Barré Syndrom im Kindes- und Jugendalter“ aus den Jahren 1998, 2000, 2004 und 2012. Neben einer Aktualisierung der Inhalte soll in dieser Leitlinie den Prinzipien der evidenzbasierten Begründung und Konsentierung der Empfehlungen stärker als in den vorangehenden Versionen gefolgt werden.

## 1.4 Zielgruppe

Die Begründung einer eigenen Leitlinie für das GBS im Kindes- und Jugendalter liegt darin, dass das GBS in dieser Altersstufe 1. sehr viel seltener auftritt als bei Erwachsenen, 2. eine andere Symptomatik und Differenzialdiagnose und eine andere Verteilung der Subtypen aufweisen kann, 3. meist eine deutlich bessere Prognose hat und 4. bezüglich der Behandlung weniger gut untersucht worden ist als im Erwachsenenalter.

Eine Leitlinie zur Therapie des GBS und anderer entzündlicher Neuropathien im Erwachsenenalter wurde unter der Federführung der Gesellschaft für Neurologie kürzlich aktualisiert (Sommer et al. 2018).

## **1.5 Adressaten und Versorgungsbereich**

Die Leitlinie richtet sich an Kinder- und Jugendärzte, Neuropädiater, Neurologen, pädiatrische Intensivmediziner, Kinderradiologen, Physio- und Ergotherapeuten, Logopäden und Patienten und dient zur Information für allgemeine Intensivmediziner, Radiologen, pädiatrische Rehabilitationsmediziner und sonstiges therapeutisches Personal.

## **2. Methodik der Leitlinienentwicklung**

### **2.1 Leitliniengruppe**

#### **2.1.1 Federführender und Koordinierender Autor**

Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Freiburg (GNP)

#### **2.1.2 Delegierte der Fachgesellschaften und Verbände**

Prof. Dr. Regina Trollmann, Erlangen (GNP und DGKJ)

Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser, Essen (GNPI)

Prof. Dr. Günther Bernert, Wien (ÖGKJ)

Frau Dr. Annette Hackenberg, Zürich (SGNP)

Prof. Dr. Markus Hufnagel, Freiburg (GKJR und DGPI)

Prof. Dr. Martin Pohl, Freiburg (GPN)

Frau Dr. Gabriele Hahn, Dresden (GPR, Delegierte)

Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel, Jena (GPR, Vertreter)

Prof. Dr. Claudia Sommer, Würzburg (DGN)

Dr. Johann Lambeck, Freiburg (DGKN)

Frau Frauke Mecher, Braunschweig (ZVK)

Frau Melanie Hessenauer, Vogtareuth (DVE)

Frau Cordula Winterholler, M.A., Nürnberg (dbl)

*Der BVKJ war nicht mit einem Delegierten in der LL-Gruppe vertreten, sondern trat erst in der Phase der Konsentierung auf Vorstandsebene in den LL-Prozess ein.*

#### **2.1.3 Patientenvertretung**

Ulrike Kempf, Kraichtal-Neuenbürg (Betroffene, Mutter eines Jugendlichen mit GBS)

## 2.1.4 Weitere Teilnehmer ohne Delegation

Prof. Dr. Kevin Rostasy, Datteln (Neuropädiater, Neuroimmunologie)

Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber, München (Neurologe und Psychiater, Neuropädiater, Elektrophysiologie)

## 2.1.5 Methodische und Externe Beratung

Frau Prof. Ina B. Kopp, Marburg (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

Prof. Dr. Joerg Meerpohl, Freiburg (Cochrane Institut)

Prof. Dr. Bart C. Jacobs, Rotterdam (Neurologe, internationaler GBS-Experte)

## 2.2 Methodische Grundlagen

### 2.2.1 Literatursuche

1. Es wurden (zuletzt am 08. Januar 2018) Literaturrecherchen in **PubMed** mit den folgenden MeSH-Suchbegriffen durchgeführt:

- a. Guillain-Barré-Syndrom/”classification” or ”diagnosis” or “diagnostic imaging”
- b. Guillain-Barré-Syndrom/”diet therapy” or ”drug therapy” or “economics” or “rehabilitation” or “therapy”

Die Suche wurde auf Humanstudien und die Publikationsjahre 1980 bis 2018 begrenzt.

Zur Fragestellung a. Klassifikation und Diagnose fanden sich über alle Lebensalter 1.356 Zitate, nach Begrenzung auf Geburt bis 18 Jahre verblieben 383 Zitate.

Zur Fragestellung b. Therapie und Rehabilitation fanden sich über alle Lebensalter 1.194 Zitate, nach Begrenzung auf Geburt bis 18 Jahre verblieben 291 Zitate.

2. Zeitgleich wurde die **Cochrane Library** (Wiley online) mit den MeSH-Begriffen Guillain-Barré-Syndrom/”drug therapy” or “rehabilitation” or “therapy” durchsucht.

Dies ergab 6 Systematische Cochrane Reviews, 3 andere Reviews, 25 klinische Studien und 3 ökonomische Studien.

3. Eine Recherche in Clinicaltrials.gov mit dem Suchbegriff „Guillain-Barré syndrome“ ergab 26 Treffer, von denen sich nur 2 auf Therapiestudien bei Kindern mit GBS bezogen.

4. Zusätzlich wurden die Ergebnisse früherer Recherchen der Autoren und der Inhalt der Bibliographie der aktuellen Publikationen durchgesehen, vor allem im Hinblick auf therapie-relevante Publikationen.

5. Eine Wiederholung der Recherche am 25.1.2019 führte nicht zu für die Empfehlungen der Leitlinie relevanten zusätzlichen Funden.

### 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die mit dieser Recherche erfassten Publikationen wurden zunächst nach Titel und Abstrakt, so dann nach Lektüre des Volltextes als passfähig oder nicht relevant für die Fragestellung dieser Leitlinie bewertet.

Zum Thema **Diagnose** fanden sich mehrere international richtunggebende Reviews, von denen zumindest zwei (van der Meche et al. 2001, Sejvar et al. 2011b) auf systematischer Literaturanalyse und formalen Konsensusprozessen basieren (Tab. 7). In Sejvar et al. 2011b sind ausdrücklich Kinder- und Jugendliche berücksichtigt worden, diese Empfehlungen wurden durch vier internationale Publikationen (eine davon zum Kindes- und Jugendalter) validiert (s. Text). Aus diesem Grunde stützt sich diese Leitlinie zu Diagnose und Klassifikation im Wesentlichen auf diese systematischen Reviews. Weitere Publikationen zu Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik im Kindesalter wurden nach didaktischen und Aktualitäts-Gesichtspunkten ausgewählt, und nicht systematisch nach evidenzbasierten Kriterien evaluiert.

Zum Thema **Therapie, Rehabilitation und Ökonomie** wurden alle aktuellen Versionen der systematischen Cochrane-Reviews, systematischen Reviews soweit sie nicht von den gleichen Autoren aktueller als CSR publiziert wurden, und alle kontrollierten Therapiestudien bei Kindern in diese Leitlinie aufgenommen und in Evidenztabelle erfasst (siehe Tabellen 8-10, 11\_1, 12-14). Beobachtungsstudien zur Therapie bei Kindern wurden erfasst, soweit sie die Mindestkriterien einer Volltextpublikation (nicht nur Kongress-Abstrakts) und einer Fallzahl von mindestens 4 Patienten erfüllten (s. Tabelle 11\_2, 11\_3). 258 von insgesamt 299 Publikationen wurden als nach diesen Kriterien nicht relevant verworfen.

### 2.2.3 Klassifizierung von Evidenz und Empfehlungen

Die Klassifizierung von Evidenzstärke und Empfehlungsstärke folgt wie von der AWMF empfohlen den Vorgaben des „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ (SIGN).

**SIGN** schlägt ein Bewertungssystem für klinische Studien vor, die abhängig vom Studiendesign nach Zuverlässigkeit der Aussagen und Risiko von Irrtümern (bias) in vier Evidenzklassen (EK) rangiert und jeweils durch eine Liste von Qualitätskriterien bestätigt oder abgewertet werden (Tabelle 1), die Liste der Qualitätskriterien findet sich in Tabelle 2.

<b>1++</b>	Hochwertige Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem sehr niedrigen Bias-Risiko.
<b>1+</b>	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem niedrigen Bias-Risiko.

1-	Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem hohen Bias-Risiko.
2++	Hochwertige systematische Reviews von Fallkontroll- oder Kohortenstudien, hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der hohen Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2+	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der mittleren Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2-	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit einem signifikanten Risiko, dass die dargestellte Beziehung nicht kausal ist.
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Einzelfallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

**Tabelle 1: QdE-Klassifizierung nach SIGN**

Systematische Reviews	Kontrollierte Studien	Kohortenstudien
1.1 Klar definierte Studienfragen mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien	1.1 Angemessene und klare Fragestellung	1.1 Angemessene und klare Fragestellung
1.2 Umfassende Literaturanalyse wurde durchgeführt	1.2 Randomisierte Gruppenzuweisung	1.2 Studiengruppen stammen aus Populationen die sich nur durch den untersuchten Faktor unterscheiden
1.3 Mindestens 2 Personen haben Studien ausgewählt	1.3 Verborgene Gruppenzuweisung	1.3 Angabe, wie viele der potentiellen Teilnehmer jeweils in die Gruppen aufgenommen wurden
1.4 Mindestens 2 Personen haben die Daten extrahiert	1.4 Teilnehmer und Forscher bleiben verblindet	1.4 Das mögliche Vorbestehen des Zielkriteriums schon bei Studieneintritt wurde erfasst und bei der Analyse berücksichtigt
1.5 Publikationsstatus war kein Einschlusskriterium	1.5 Behandlungs- und Kontrollgruppe bei Studienstart ähnlich	1.5 Welcher Anteil der beiden Arme hat die Studie vorzeitig verlassen?
1.6 Liste der ausgeschlossenen Studien	1.6 Studienintervention ist der einzige Gruppenunterschied	1.6 Vergleich der vollen Teilnehmer und der vorzeitig ausgeschiedenen nach Gruppe.
1.7 Relevante Charakteristik der eingeschlossenen Studien berichtet	1.7 Alle relevanten Ziele standardisiert, valide und reliabel gemessen	1.7 Klar definierte Zielkriterien
1.8 Wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien erfasst und berichtet	1.8 Welcher Anteil der beiden Arme hat die Studie vorzeitig verlassen?	1.8 Blinde Erhebung des Zielkriteriums für die Gruppenzugehörigkeit – bei retrospektiven Studien evtl. nicht möglich
1.9 Wurde die wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien korrekt erhoben?	1.9 Alle Teilnehmer in der ursprünglichen Gruppe ausgewertet (intention to treat Analyse).	1.9 Soweit keine Verblindung möglich, Bewusstsein des möglichen Einflusses der Gruppenzugehörigkeit auf die Erhebung des Zielkriteriums.
1.10 Angemessene Methoden zur Kombination der Studienbefunde	1.10 Ergebnisse ggfs. zwischen mehreren Studienzentren vergleichbar	1.10 Methode der Erhebung der Gruppenzugehörigkeit ist zuverlässig
1.11 Die Möglichkeit eines Publikations-Bias wurde angemessen berücksichtigt		1.11 Andere Quellen belegen die Validität und Reliabilität der Zielkriterien
1.12 Interessenkonflikte wurden dargestellt		1.12 Einflussgröße oder prognostischer Faktor wurden mehr als einmal gemessen
2.1 Gesamtbeurteilung der methodischen Qualität dieses Reviews: ++, +, -, 0		1.13 Hautsächliche potentielle Konfounder in Design und Analyse berücksichtigt
2.2: Sind die Ergebnisse dieses Reviews direkt auf die Patientengruppe dieser LL anwendbar?	<i>Punkte 2.ff zu Kontrollierten und Kohortenstudien sind hier aus Platzgründen nicht aufgeführt</i>	1.15 Wurden Konfidenzintervalle berichtet?

**Tabelle 2: SIGN-Checklisten für die Qualität verschiedener Studientypen**

Die Stärke einer **diagnostischen oder therapeutischen Empfehlung** wird nach den Vorschlägen der AWMF unter Berücksichtigung von: Effektstärke und Konsistenz der Ergebnisse, Klinischer Relevanz, Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen, Patientenpräferenzen

zen, pathophysiologischen und klinischen Plausibilitäten sowie Umsetzbarkeit/Ressourcen wie in Tabelle 3 dargestellt graduiert. **Dementsprechend wurden Empfehlungen bei besonders dringenden klinischen Fragestellungen bei einstimmigem Konsens der Leitliniengruppe gelegentlich höher graduiert, als es der Evidenzstärke der verfügbaren Publikationen entsprochen hätte.**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	Symbol
A	Starke Empfehlung: erheblicher Nutzen in der Regel aufgrund erstklassiger Evidenz belegt; Nutzen auch belegt bzw. zu erwarten unter Berücksichtigung von Anwendbarkeit und Übertragbarkeit der Evidenz	Soll/soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung: erheblicher Nutzen aufgrund nicht-erstklassiger oder nur eingeschränkt übertragbarer Evidenz oder gut belegt, aber nur mäßiger Nutzen bzw. eingeschränkte Anwendbarkeit	Sollte/sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen: Netto-Nutzen nicht bzw. mit unzureichender Evidenz belegt oder Nutzen unsicher wegen nicht übertragbarer Evidenz bzw. fehlender Anwendbarkeit	Kann erwogen werden/kann verzichtet werden	↔

**Tabelle 3:** Graduierung der Leitlinienempfehlungen gemäß AWMF-Manual.

In Cochrane Reviews werden die Parameter der Arbeitsgruppe „Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation“ (**GRADE**) angewandt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird hier bezogen auf ein definiertes Zielkriterium nach ähnlichen Kriterien wie bei SIGN als sehr niedrig, niedrig, moderat oder hoch graduiert (Guyatt et al. 2008). Diese Grade werden in dieser Leitlinie in den entsprechenden Evidenztabelle 8 bis 10 und 12 bis 14 zitiert. Die eigene Bewertung der Qualität der Reviews folgt den SIGN-Kriterien (letzte Spalte dieser Tabellen).

## 2.2.4 Konsensusverfahren

Der Text wurde vom federführenden Autor entworfen. Die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen wurden von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert. Hierzu wurde den Mitgliedern der Gruppe der gesamte Leitlinientext incl. Literaturverzeichnis und Evidenztabelle zur Information und Bewertung vorgelegt. Sodann wurden im Rahmen eines Delphi-Verfahrens die Bewertungen und Empfehlungen nach dem von der AWMF vorgeschlagenen Verfahren einzeln anonym bewertet und in drei Umläufen konsentiert. Jeder Umlauf gestaltete sich wie folgt:

- Einholen der schriftlichen Beiträge (Zustimmung/Ablehnung/begründete Änderungen oder Kommentare) bei den Teilnehmern mittels des von der AWMF vorgeschlagenen Abstimmungsformulars für das Delphi-Verfahren
- Zusammenfassung der anonymisierten Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe der Teilnehmer

Im dritten Umlauf wurde für alle Bewertungen und Empfehlungen starker Konsens oder Konsens erzielt.

Die Konsensusstärke in der Leitliniengruppe wurde nach den Vorschlägen der AWMF klassifiziert (Tabelle 4). Da sich Enthaltungen nur aus Gründen der fachlichen Kompetenz und nicht aus inhaltlichen Konflikten ergaben, wurden zur Berechnung der Konsensusstärke nur die Ja- und Nein-Antworten gewertet.

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

**Tabelle 4:** Klassifizierung der Konsensusstärke nach AWMF

Es wurden eine Lang- und Kurzversion sowie eine Patienten-/Familienversion der Leitlinie ausgearbeitet. Die endgültige Abstimmung aller Versionen erfolgte durch die Leitliniengruppe erneut im Umlaufverfahren. Abschließend wurde die Leitlinie durch die beteiligten Fachgesellschaften formal verabschiedet.

## **3. Redaktionelle Unabhängigkeit**

### **3.1 Finanzierung**

Bislang (Dezember 2018) keine finanziellen Zuwendungen.

### **3.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten**

Von allen Mitwirkenden an der Leitlinie wurden Erklärungen sekundärer Interessen mittels AWMF-Formblatt von 2018 eingeholt (siehe Tabelle 5: „Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten“).

Die Erklärungen wurden vom Koordinator in Hinblick auf thematischen Bezug der Interessen zu Leitlinieninhalten und ihre Relevanz in Hinblick auf die Erheblichkeit eines Interessenkonflikts bewertet. Die Erklärung des Koordinators wurde von Frau Prof. Regina Trollmann, Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie bewertet. Sieben Teilnehmer erklärten keine sekundären, direkten, oder finanziellen Interessen. Bei 11 Teilnehmern bestand kein thematischer Bezug zu Leitlinieninhalten. Bei den verbliebenen 2 wurde lediglich eine geringe Relevanz gesehen, so dass keine Stimmenthaltungen im Konsensus Verfahren erforderlich waren. Zudem wurde dem

Risiko von Verzerrungen der Leitlinieninhalte durch Interessenkonflikte entgegengewirkt durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe einschließlich Beteiligung von Betroffenenvertretern, die systematische Evidenzsynthese mit externer Beratung sowie die formale Konsensfindung mit anonymisiertem Abstimmungsverfahren.

**Tabelle 5:** Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli-chen Beirat (advi-sory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schu-lungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coauto-renschaf-t	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene The-men der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Rele-vanz, Konsequenz
<b>Prof. Ko-rinthen-berg</b>	MDS Kranken-kassen, DSMB Uni Basel, DSMB Uni Aachen, DSMB Esperare	Octapharma	Keine	Review up2date	Nur als Abteilungs-leiter: Novartis, Lilly, PTC, Biogen, Avexis, Prosensa, Santhera, Sarepta	Keine	Mitgliedschaft DGKJ, GNP, DGfE, EPNS, WMS, DGM, TREAT-NMD, MD-Net Studien, Publikationen und LL zu GBS	Geringe Col durch Vorbe-schäftigung mit dem Thema GBS, keine finanziellen Interessen, keine Konse-quenz
<b>Dr. Ha-ckenberg</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitgliedschaft GNP, SGNP	Keine
<b>Prof. Ment-zel</b>	Keine	Bayer-Schering	Bayer-Schering, Novartis, Pfizer, GE	Keine	Novartis	Keine	Vorsitz AG Pädiatrische Radiologie der Deutschen Röntgengesell-schaft	Keine
<b>Prof. Meerpohl</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied GRADE-Arbeitsgruppe, Direktor Freiburg GRADE Zentrum, Mitglied der GRADE Guidance Group; Direktor Cochrane Deutschland, wissenschaftlicher Vorstand der Cochrane Deutsch-land Stiftung	Keine
<b>Prof. Trollmann</b>	Keine	PTC	Desitin	Keine	Novartis	Keine	Mitglied DGKJ, GNP, DGfE	Keine
<b>C. Winter-holler</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied dbl eV	Keine
<b>Prof. Huf-nagel</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Novartis, Janssen, Regeneron, Astel-las, Cubist, Roche	Keine	Mitglied DGPI, DGKJ, DGKJR, AGPRS, GTP, ESPID, RRZS	Keine
<b>Prof. Rostasy</b>	Novartis	Merck, Novartis	Keine	Keine	Keine	Keine	Vorstand EPNS	Keine
<b>Dr. Hahn</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied GPR	Keine
<b>Prof. Feld-erhoff-Müser</b>	Keine	Stiferverband	Chiesi	Keine	Keine	Keine	Mitglied GNPI, DGPM, DGKJ	Keine

<b>Prof. Sommer</b>	Keine	Air Liquide, Astellas, Baxter/Baxalta, CSL Behring, Genzyme, LFB	CSL Behring, Sanofi-Genzyme, Grifols, Kedrion, Pfizer, Shire	Keine	CSL Behring	Keine	Design. Präsidentin der Deutschen Schmerzgesellschaft, Federführung Leitlinie Therapie entzündlicher Neuropathien der DGN	Keine
<b>F. Mecher</b>	Physio Deutschland: Bewertung Studienarbeiten	keine	Physio Deutschland	Springer, Elsevier	Keine	Keine	Mandatsträger Physio Deutschland Leitlinie Kindlicher Knick Senkfuß, Beiratssprecher Physio Deutschland, Vorstandsmitglied BAKUK	Keine
<b>Prof. Müller-Felber</b>	keine	PTC, Cytogenetics, Sanofi-Avexis	PTC, Avexis, Biogen	Biogen, Thieme, Kohlhammer	Biogen, Audentes, Avexis, Santhera, Italpharma, CMT-Net	Keine	Mitglied CMT-Net	Keine
<b>Prof. Bernert</b>	PTC	PTC, Biogen	PTC, Biogen	Keine	Santhera, Stride Translarna (PTC)-	Keine	Mitgliedschaft GNP, Mitglied GNPI, Mitglied und Board-Member EPNS	Keine
<b>Prof. Pohl</b>	Keine	Kyowa-Kirin	Pfizer, Hexal, Klinik Hof, GPN	Keine	Keine	Keine	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, stellv. Weiterbildungsbeauftragter	Nephrologe führt Plasmapherese durch, geringer Col, keine Konsequenz
<b>U. Kempf</b>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
<b>Dr. Lambeck</b>	Keine	Keine	Bayer, Daiichi Sankyo	Keine	Bayer (Schlaganfall)	Keine	Mitgliedschaft DGKN	Keine
<b>M. Hessenauer</b>	Keine	Keine	Pharm-Allergan	Keine	Keine	Keine	Mitglied DVE eV	Keine

## **4. Entwicklung und Implementierung**

### **4.1 Report über die Entstehung der Leitlinie**

1998, 2000, 2004 und 2012 jeweils inhaltlich weiterentwickelte Fassungen der Leitlinie auf S1-Niveau

Januar 2018: Erstellung des ersten Entwurfes durch den federführenden Autor.

Februar 2018: erste Vorlage des Entwurfs bei der AWMF zur methodischen Begutachtung

April 2018: Einladung der Fachgesellschaften zur Delphikonferenz

Juli 2018: Einladung der Teilnehmer zur 1. Runde der Delphikonferenz

August 2018: Einladung der Teilnehmer zur 2. Runde der Delphikonferenz

Oktober 2018: Einladung der Teilnehmer zur 3. Runde der Delphikonferenz

Dezember 2018: Abschluss der Delphirunden

Dezember 2018: Fertigstellung der Langfassung

Januar-Februar 2019: Genehmigung der Langfassung durch die Vorstände der Gesellschaften

Februar 2019: Fertigstellung der Kurzfassung und der Patienten-/Familienversion

Februar 2019: Aussendung der Langfassung mit einem regelmäßigen Newsletter an alle Mitglieder der GNP mit der Möglichkeit zur Stellungnahme

### **4.2 Implementierung**

Es ist eine Publikation der Langfassung incl. Tabellen und Literaturverzeichnis, des Leitlinienreports, einer Kurzfassung und einer Version für Laien auf der Leitlinien-Webseite der AWMF vorgesehen. Zusätzlich erscheint eine weitere Kurzfassung im Lose-Blatt-Werk „Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin“ des Elsevier-Verlages.

### **4.3 Aktualisierung**

Vorgesehen nach Ablauf von 5 Jahren oder nach Publikation wesentlicher neuer Ergebnisse in therapeutischer Hinsicht. . Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden. Verantwortlich für die Einleitung des Aktualisierungsverfahrens sowie Ansprechpartner für die Leitlinie im Rahmen der zukünftigen Aktualisierungen ist die/der Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie zusammen mit dem aktuellen federführenden Autor.

**Kontakt Daten des Leitliniensekretariats der Gesellschaft für Neuropädiatrie:**

Frau Prof. Regina Trollmann

Abteilungsleiterin Neuropädiatrie und Leiterin des Sozialpädiatrischen Zentrums

Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik

Loschgestraße 15, 91054 Erlangen

Telefon: 09131 85-33753, Faxnummer: 09131 85-33788

e-mail: [regina.trollmann@uk-erlangen.de](mailto:regina.trollmann@uk-erlangen.de)

## 5. Kurze Charakterisierung des Guillain-Barré Syndroms

### 5.1 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese des GBS sind noch nicht abschließend geklärt, Autoantikörper gegen verschiedene Ganglioside als Komponenten neuraler Strukturen spielen aber offenbar eine zentrale Rolle. Am besten belegt ist eine „molecular mimicry“ zwischen axonalen Antigenen und Oberflächen-Lipopolysacchariden von *Campylobacter jejuni*. Als gesicherte auslösende Erreger gelten daneben in allen Altersstufen Cytomegalieviren, EBV-Viren und *Mycoplasma pneumoniae*. Ein großes Spektrum weiterer Erreger und Impfungen ist anekdotisch oder in kleinen Fallserien beschrieben worden.

Das GBS wird unter pathophysiologischen und topographischen Gesichtspunkten in mehrere Varianten unterteilt. Den größten Anteil nimmt in der westlichen Welt die Akute Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) mit primärer Demyelinisierung und evtl. sekundärer axonaler Schädigung ein. Demgegenüber liegt der bei Erwachsenen und vor allem in (fern-) östlichen Ländern auch bei Kindern ebenfalls häufigen Akuten Motorischen Axonalen Neuropathie (AMAN) und der selteneren Variante mit zusätzlicher sensibler Schädigung (AMSAN) eine primär axonale Pathologie zugrunde. Das Miller-Fisher Syndrom (MFS; Ataxie, Hirnnervenparesen und Areflexie) und die pharyngo-cervico-brachiale Variante stellen sehr seltene, regional auf den Bereich der Hirnnerven (und Oberarme) begrenzte Manifestationen dar. Bei AMAN, AMSAN, MFS und der pharyngo-cervico-brachialen Variante sind sehr viel häufiger als bei der AIDP relativ spezifische gegen Ganglioside gerichtete Antikörper nachweisbar.

### 5.2 Klinischer Verlauf

Die nicht auf einzelne Körperregionen begrenzten Varianten AIDP und AMAN sind klinisch kaum unterscheidbar und beginnen mit symmetrischen, aufsteigenden Paresen mit abgeschwächten oder erloschenen Muskeleigenreflexen. Im Verlauf entwickeln 35-50% der Patienten eine Hirnnervenbeteiligung, bei 15-20% treten eine Ateminsuffizienz und/oder vegetative Symptome auf. 75% der Kinder sind auf dem Höhepunkt der Erkrankung nicht mehr frei gehfähig, 30% sind tetraparetisch. In einzelnen fulminant verlaufenden Fällen kann es zu einem Verlust der Hirnstammreflexe kommen, so dass die Patienten die klinischen Kriterien einer Hirntod-Untersuchung erfüllen können. Bis zu 50% leiden unter heftigen neuralgischen Schmerzen ohne objektivierbare Sensibilitätsausfälle, gelegentlich schon als Erstsymptom. Nach einer Plateauphase von einer bis mehreren Wochen Dauer setzt die allmähliche Erholung ein. Diese verläuft außerordentlich variabel: einer großen Gruppe mit rascher Erholung steht eine kleinere mit sehr viel längerem Verlauf gegenüber (mediane Zeit bis zur Symptombefreiheit 66 Tage, 10%-ile 22 Tage, 90%-ile 181 Tage, Maximum 790 Tage; Korinthenberg und Schulte Mönting 1996).

### 5.3 Klassifikation

Unter der Diagnose GBS werden heute die folgenden *Varianten* subsummiert. Sie sind pathogenetisch ähnlich, unter prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten jedoch abzugrenzen (Wakerley et al. 2014):

*Demyelinisierender Typ des GBS (AIDP)*: Klinik wie oben, motorisch und sensibel, elektrophysiologisch Kriterien der Demyelinisierung, evtl. sekundäre axonale Läsionen, in Europa und bei Kindern überwiegend.

*Primär axonaler, rein motorischer Typ des GBS (AMAN)*: Klinik wie oben, keine Sensibilitätsstörungen, Elektrophysiologie mit Zeichen einer primär axonalen Schädigung, häufig Assoziation mit C. jejuni-Infektion, häufig Antikörper anti-GM1 und –GD1a-IgG, in Europa bei Kindern etwa 10% der Fälle (Kuwabara und Yuki 2013).

*Axonaler motorisch-sensorischer Typ (AMSAN)*: wie AMAN, plus sensible Symptome und/oder elektrophysiologisch Befall der sensiblen Nerven, bei Kindern sehr selten.

*Miller-Fisher Syndrom (MFS)*: primär Hirnnervenbefall und Ataxie, Areflexie, in > 90% anti-QQ1b Antikörper nachweisbar, selten.

*Pharyngo-cervico-brachiale Variante*: ausschließlich oder überwiegend bulbäre Symptome, häufig IgG-Antikörper gegen GT1a, sehr selten.

*Polyradikulomyeloneuritis mit myelitischer Beteiligung*: perakuter Beginn, initiale Blasenstörung, sensibles Niveau, pathologisches Signal im Rückenmark und schlechtere Prognose bzgl. Persistenz eines pyramidalen Syndroms, sehr selten (Martens-Le Bouar und Korinthenberg 2002; Bernard et al. 2008; Lin et al. 2011).

*Chronische Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)* mit protrahiertem Beginn (> 8 Wochen, bzw. bei Kindern > 4 Wochen Progredienz) und chronisch-progredienter oder rezidivierend-remittierender Behinderung, steroidsensitiv, bei Kindern nicht selten akuter (wie GBS) oder subakuter Beginn, etwa 3% der GBS (Korinthenberg 1999, Nevo und Topaloglu 2002, McMillan et al. 2013).

### 5.4 Prognose

Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität sind im Rahmen eines akuten GBS für die meisten Patienten sehr hoch, sie bilden sich in der Remissionsphase nur langsam und bei Erwachsenen häufig unvollständig zurück.

**Erwachsene.** Die Autoren der prospektiven niederländischen Therapiestudien widmeten diesem Aspekt einige Untersuchungen. Bernsen et al. (Bernsen et al. 2005) verfolgten 90 Erwachsene mittels strukturierter Fragebögen. Beim Übergang in ambulante Behandlung klagten 72% über senso-

rische Störungen und Schwäche im Bereich der Arme, und 89% im Bereich der Beine. Nach 12 Monaten klagten noch 36% bzw. 67% über diese Beschwerden; 49% gaben das Ausmaß der Beschwerden noch als erheblich an, nur 33% fühlten sich vollständig geheilt. 32% mussten ihren Beruf wechseln, 30% kamen im häuslichen Bereich nicht mehr so gut zurecht wie zuvor, und 52% hatten ihr Freizeitverhalten geändert. Ruts et al. (Ruts et al. 2010) führten standardisierte Befragungen bei 156 Erwachsenen zu fixen Zeitpunkten während eines 1-jährigen follow-up durch. Bei 36% waren Schmerzen erstes Symptom des GBS gewesen, 66% litten auf dem Höhepunkt der Krankheit an Schmerzen. Nach 1 Jahr litten noch 38% an Schmerzen, bei den meisten von mäßiger bis hoher Intensität. Nur im Spätstatus korrelierte die Intensität der Schmerzen mit der Ausprägung der residualen Schwäche und Behinderung. Diese neurologischen Residuen korrelieren mit psychologischem Stress, depressiven Symptomen und eingeschränkter Lebensqualität (Bernsen et al. 2010).

Walgaard et al. (Walgaard et al. 2011) berechneten Voraussagefaktoren für das Risiko, nach 1, 3 und 6 Monaten noch nicht wieder gehfähig zu sein. Hohes Lebensalter, vorausgehende Diarrhoe und ein niedriger MRC-Score bei Aufnahme und nach 1 Woche erwiesen sich bei dieser Studie mit Erwachsenen als prognostisch relevante und hoch prädiktive Faktoren.

Kuitwaard et al. (Kuitwaard et al. 2009b) verglichen 32 erwachsene Patienten (81 Episoden) mit rezidivierendem GBS oder MFS mit 476 ohne Rezidiv. Die Symptome (GBS oder MFS) der Episoden unterschieden sich innerhalb der einzelnen Patienten nicht, wohl aber gelegentlich die Schwere der Symptomatik und die Art des auslösenden Ereignisses. Die Rezidive traten eher bei jüngeren Patienten und bei solchen mit MFS und milder Symptomatik auf.

**Kinder.** Insgesamt ist die Langzeitprognose bei Kindern mit GBS besser als bei Erwachsenen. Die meisten Kinder erholen sich vollständig oder bis auf geringe, selten behindernde Residuen (Bradshaw und Jones 1992; Korinthenberg und Schulte Mönting 1996; Tekgul et al. 2003; Hung et al. 2004; Kannan et al. 2011). Vajsar et al. (Vajsar et al. 2003) untersuchten 47 Kinder mit GBS, von denen 30 mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) behandelt worden waren. Mindestens 2 Jahre nach der akuten Erkrankungsphase klagten 27% noch über subjektive Beschwerden (12% Erschöpfbarkeit, 7,5% belastungsabhängige Beinschmerzen, 7,5% Koordinationsstörungen). Bei 27% waren die Sehnenreflexe weiterhin abgeschwächt, bei 15% die Sensibilität vermindert. Muskelschwäche (Aktivität nur gegen nur geringen Widerstand und Schwerkraft) in mindestens einer Muskelgruppe fand sich noch bei 23% (am häufigsten im Bereich der Nackenflexoren und Hüftabduktoren). Das Gangbild und die Laufgeschwindigkeit waren jedoch normal, und die Funktions-Scores FIM oder WeeFIM zeigten keine negativen Auswirkungen auf die Alltagsfunktionen. Roodbol et al. (Roodbol et al. 2014) konnten 37 Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter an einem akuten GBS erkrankt waren, nach einem mittleren follow-up von 20 (1-22) Jahren neurologisch und psychologisch nachuntersuchen. Hier klagten 24 (65%) über residuale Beschwerden in Form von Parästhesien (38%), Gangunsicherheit im Dunkeln (37%), schmerzhaft-

Leitlinie GBS bei Kindern und Jugendlichen, Langfassung Version 1.2 vom 20.03.2019 Seite 21

ten Händen und Füßen (24%) und ausgeprägter Ermüdbarkeit (Fatigue, 22%). Schwere neurologische Defizite in Form von mimischer und Extremitätenschwäche bestanden bei vier (11%). Bei 10 Patienten hatte die Erkrankung negative Auswirkungen auf die Schullaufbahn, und Fragebogenverfahren deckten eine Vielzahl unterschiedlicher Verhaltens- und emotionaler Störungen auf. Diese Aspekte sind trotz insgesamt günstiger Prognose in der langfristigen Betreuung der Patienten zu beachten. Das Auftreten von GBS-Rezidiven und der Übergang in eine CIDP sind auch im Kindesalter bekannt. In der niederländischen Nachuntersuchung erlitten zwei von 37 Patienten ein GBS-Rezidiv (Rodbool et al 2014). In einer größeren prospektiven Studie überstieg dieses Risiko ebenfalls nicht wenige Prozent (Korinthenberg et al. 2007).

Untersuchungen zu prognostischen Faktoren finden sich für das Kindesalter nur in geringer Zahl und mit in der Regel geringeren Kohorten Größen als für Erwachsene. Bei 215 Kindern mit schwerem GBS (30% davon mit AMAN) erwiesen sich bei univariater Analyse Hirnnervenbeteiligung, Beatmung, Tetraplegie und nicht erregbare Nerven, in der multivariablen Regressionsanalyse aber nur noch die Muskelkraft am 10. Krankheitstag und insbesondere das Vorliegen einer Tetraplegie als signifikant ungünstige Faktoren für eine rasche Wiedererlangung der gestützten Gehfähigkeit (Ortiz-Corredor et al. 2007). Auch in einer deutschsprachigen prospektiv untersuchten Population von GBS Kindern erwies sich die maximale Krankheitsschwere als wichtigster Prognosefaktor für das Tempo der Erholung (Korinthenberg et al. 2007).

Die Bedeutung der Diagnose AMAN versus AIDP für die Prognose ist auch im Kindesalter wiederholt untersucht worden. Einige Autoren berichteten bei Stichprobengrößen zwischen 23 und 61 Patienten, dass die AMAN auch im Kindesalter akuter und schwerer verläuft als die AIDP, mit einer höheren Rate beatmeter Patienten und zum Teil verzögerter Erholung (Paradiso et al. 1999; Tekgul et al. 2003; Nagasawa et al. 2006, Varkal et al. 2015). Wiederholt wurde aber auch gezeigt, dass die längerfristige Prognose für die beiden Varianten gleichermaßen günstig ist (Bradshaw und Jones 1992; Tekgul et al. 2003; Hung et al. 2004; Nagasawa et al. 2006; Kannan et al. 2011, Wang et al. 2011).

## 5.5 Epidemiologie

Sejvar et al. (Sejvar et al. 2011a) führten einen systematischen Review mit Metaanalyse epidemiologischer Studien zur Häufigkeit des GBS durch. Sie konnten 16 internationale Studien identifizieren, die sich für diese Analyse eigneten. In nahezu allen Studien fand sich ein linearer Anstieg der GBS-Häufigkeit mit dem Alter, mit einem Peak im Alter von 70-80 Jahren bei maximal 4-5/100.000 Personenjahren (PJ). Für das Kindes- und Jugendalter berechneten sie in ihrer Metaanalyse die folgenden Werte: Altersgruppe 0-9 Jahre 0,62/100.000 PJ (95%CI 0,52-0,75), Altersgruppe 10-19 Jahre 0,75 /100.000 PJ (95%CI 0.60-0.97). Das männliche Geschlecht ist in beiden Altersgruppen häufiger betroffen als das weibliche (0,80 versus 0,45 und 0,97 versus 0,55 /100.000 PJ). Während die seltenen GBS-Varianten Miller-Fisher Syndrom und die pharyngo-cervico-

Leitlinie GBS bei Kindern und Jugendlichen, Langfassung Version 1.2 vom 20.03.2019 Seite 22

brachiale Variante weltweit nur einen kleinen Teil der Erkrankungen ausmachen und bei Kindern nur in Einzelfällen beschrieben worden sind (Mogale et al. 2005; Schessl et al. 2006a, Wakerley und Yuki 2014, Muniz 2017), ist die Verteilung der klassischen demyelinisierenden und axonalen Formen international und zwischen den Altersgruppen unterschiedlich. Die Daten der Tabelle 6 zum Kindesalter entstammen überwiegend retrospektiven, monozentrischen Kohorten, basierend auf Neurographien und EMGs. Die elektrophysiologischen Unterscheidungskriterien folgten dabei den zur Zeit der Untersuchung gültigen Vorschlägen, welche aber nicht einheitlich sind und gerade in jüngster Zeit diskutiert werden (siehe unten). Die axonalen Varianten finden sich bei Kindern und Jugendlichen häufiger als die demyelinisierenden in Studien aus dem nahen und fernen Osten und Südamerika, jedoch seltener aus westlichen Ländern.

Gruppe	Land	N=	Myelin	Axon	UNDET	UN-EXC	Autor
Kinder, Klinik	Nord-Indien	140	68%	28%	-	-	(Kalita 2018)
Kinder, Klinik	Ägypten	50	52%	62%	-	-	(Sadek 2016)
Kinder, Klinik	Türkei	40	53%	47%	-	-	(Varkal 2015)
Kinder, Klinik	Indien	20	22%	61%	17%	-	(Kumar 2015)
Kinder, Klinik	Nord-Indien	65	23%	46%	12%	18%	(Sankhvan 2014)
Kinder, Klinik	Hongkong	17	53%	12%	18%	-	(Ma et al. 2010)
Kinder, Klinik	Brasilien	20	75%	20%	5%	-	(van der Linden et al. 2010)
Kinder, Klinik	China	108	30%	34%	2%	4%	(Wang 2011)
Kinder, Klinik	VR China	268	38%	55%	5%	2%	(Tang et al. 2011)
Kinder, Klinik	Taiwan	21	86%	5%	10%	-	(Hung et al. 2004)
Kinder, AFP surv	Indien	79	24%	18%	28%	11%	(Mateen et al. 2011)
Kinder, Klinik	Indien	43	49%	44%	7%	-	(Kannan et al. 2011)
Kinder, Klinik	Mexiko	121	26%	38%	-	-	(Nachamkin et al. 2007)
Kinder, Klinik	Türkei	23	43%	57%	-	-	(Tekgul et al. 2003)
Kinder, Klinik	Japan	31	35%	48%	16%	-	(Nagasawa et al. 2006)
Kinder, multiz.	BRD	103	67%	19%	-	-	(Korinthenberg und Schulte Mönting 1996)
Kinder, multiz.	BRD	66	74%	11%	15%	8%	(Schessl et al. 2007)

**Tabelle 6:** Verteilung der GBS-Varianten im Kindes- und Jugendalter nach elektrodiagnostischen Kriterien. In der Literatur finden sich für die Klassen unterschiedliche Benennungen; in dieser Tabelle wurden „AIDP“ und „demyelinisierend“ als „Myelin“ zusammengefasst. „AMAN“, „AMSAN“ und „axonal“ als „Axon“. „Gemischt“ und „undeterminiert“ als „UNDET“. „UNEXC“ bedeutet nicht erregbar. Klinik= Kohorte einer Klinik, multiz.= Sammlung mehrerer Kliniken

## 6. Empfehlungen zur Diagnostik

Zum Thema Diagnostik und Klassifikation finden sich mehrere international akzeptierte diagnostische Schemata, von denen vor allem dasjenige der Brighton Collaboration hohen Qualitätskriterien genügt (Sejvar et al. 2011b, Tabelle 7). Diese wurde im wesentlichen als Grundlage der Empfehlungen genutzt und durch einige kleinere aktuelle Publikationen ergänzt. Ein noch aktuellerer, auch die bei Kindern nur in Einzelfällen beschriebenen lokalisierten Varianten umfassender Klassifikationsvorschlag findet sich bei Wakerley et al. (2014).

### 6.1 Diagnostische Strategie

**Empfehlung 1:** Die Diagnose GBS soll auf einer passenden Anamnese, einer passenden klinischen Befundkonstellation und dem Ausschluss realistisch zu erwägender alternativer Ursachen fußen. Für die höchste Stufe der diagnostischen Sicherheit sind zusätzlich der Nachweis einer Liquoreiweißerhöhung bei allenfalls gering erhöhter Zellzahl und elektrodiagnostische Zeichen einer Neuropathie erforderlich.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 1-; Tabelle 7).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Die Diagnose eines GBS kann nicht aufgrund eines einzelnen klinischen Parameters oder eines Laborbefundes gestellt werden, sondern sie fußt auf einer typischen, bezüglich der einzelnen Faktoren aber nicht spezifischen Konstellation mehrerer klinischer und paraklinischer Befunde bei gleichzeitigem Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen. Systematische Diagnosekriterien wurden vor allem als Basis für wissenschaftliche Untersuchungen definiert, sie werden aber auch klinisch angewendet (Asbury und Cornblath 1990; van der Meché et al. 2001; Hughes und Cornblath 2005; Sejvar et al. 2011b). Die Fortentwicklung dieser Kriterien nutzte dabei zunehmend anspruchsvollere Methoden der Evidenzrecherche und Konsensfindung (Tabelle 7).

Das ursprüngliche, in den folgenden Vorschlägen nur gering veränderte und den meisten Publikationen zum GBS zugrundeliegende Diagnoseschema (Asbury und Cornblath 1990) enthält die folgenden Kriterien, die keine altersspezifischen Gesichtspunkte beinhalten:

- Notwendige Kriterien
  - fortschreitende Schwäche mehr als einer Extremität über maximal 4 Wochen
  - Verlust mindestens der distalen Muskeleigenreflexe
  - Ausschluss einer alternativen Ursache mit angemessenen Mitteln
- Unterstützende Kriterien

- relative Symmetrie der Paresen
- nur milde sensorische Symptome (kein klar abgrenzbares sensibles spinales Niveau)
- Beteiligung der Hirnnerven
- Erholung nach 1-4-wöchiger Plateauphase
- autonome Dysregulation
- zum GBS passender Liquorbefund („zyto-albuminäre Dissoziation“)
- zum GBS passender elektrophysiologischer Befund
- kein Fieber bei Beginn der Neuropathie

Sejvar und die Brighton Collaboration GBS Working Group (Sejvar et al. 2011b) definierten aktuell die folgenden Kriterien, vor allem als Basis für Studien und epidemiologische Daten zur Sicherheit von Impfungen. Den weltweit und zwischen verschiedenen Versorgungsstufen unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten wurde wie bei der Brighton Collaboration üblich mit verschiedenen Stufen der diagnostischen Sicherheit Rechnung getragen. Neben der ebenfalls einfach gehaltenen Liste der Diagnosekriterien finden sich in der Publikation als Anhang detaillierte Angaben zur Definition der einzelnen Befunde und auch Hinweise zum Vorgehen im Kindesalter:

- *Level 1 der diagnostischen Sicherheit:*
  - bilaterale und schlaffe Lähmung der Extremitäten
  - und verminderte oder erloschene Sehnenreflexe der schwachen Extremitäten
  - und monophasisches Krankheitsmuster und Zeitraum zwischen Symptombeginn und Höhepunkt 12h bis 28 Tage und nachfolgend klinische Plateauphase
  - und elektrophysiologische Befunde passend zu GBS
  - und „zyto-albuminäre Dissoziation“
  - und Fehlen einer alternativen Diagnose für die Parese.
- *Level 2 der diagnostischen Sicherheit:*
  - Alle der o.g. klinischen Kriterien vorhanden
  - und elektrophysiologische Befunde passend zu GBS
  - oder „dissociation cytoalbuminique“
- *Level 3 der diagnostischen Sicherheit:*
  - Alle der o.g. klinischen Kriterien vorhanden
  - Elektrophysiologische und Liquorbefunde fehlend oder negativ

Die Validität dieser Kriterien wurde anhand von 494 erwachsenen Patienten aus den historischen niederländischen Therapiestudien überprüft und weitgehend bestätigt. Elektrophysiologisch gelang in 99% der Fälle der Nachweis einer Polyneuropathie, eine Zuordnung zu einer GBS-Subgruppe

war aber anhand der angegebenen Kriterien nur bei 59% der Patienten möglich (Fokke et al. 2014). Weiterhin erfolgten Validierungen für erwachsene Patienten in Indien und Bangladesh, ebenfalls mit mäßigen bis guten Ergebnissen (Mateen et al. 2016, Islam et al. 2016).

Roodbol et al. (2017) validierten die Kriterien für das Kindes- und Jugendalter anhand der retrospektiven Analyse von 67 Patienten des Sophia Children's Hospital, Erasmus MC, Rotterdam. Auch für diese Altersstufe konnten die Autoren eine hohe Sensitivität für alle Stufen der Diagnosesicherheit nachweisen. Die Diagnose eines GBS ist bei Vorschulkindern aber sehr viel schwieriger zu stellen als in späteren Altersstufen. Roodbol et al. (Roodbol et al. 2011) analysierten das Krankengut einer niederländischen Universitätskinderklinik. Junge Vorschulkinder fielen beim Krankheitsbeginn überwiegend unspezifisch durch Gehverweigerung und Beinschmerzen auf, welches in 68% zu initialen Fehldiagnosen und zu einer Verschleppung der korrekten Diagnose um bis zu 22 Tagen führte. Schulkinder zeigten überwiegend die klassischen Symptome Schwäche und Parästhesien, welches in den meisten Fällen zu einer rascheren Diagnose führte.

## 6.2 Liquordiagnostik

**Empfehlung 2:** Zur Diagnose eines Guillain-Barré Syndroms soll eine Lumbalpunktion mit Analyse von Liquor-Eiweiß und –Zellzahl durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 1-; Tabelle 7).
- Aufgrund der Zeitabhängigkeit der Eiweiß-Erhöhung beim GBS und der Altersabhängigkeit der Normwerte kommt dabei der Zellzahl ein höherer differentialdiagnostischer Wert zu als der Eiweiß-Erhöhung.
- Stärke des Konsensus: Konsens

**Empfehlung 3:** Bei initial normalem Liquor-Eiweiß Befund kann mit dem Ziel der Diagnoseabsicherung 7-10 Tage nach Auftreten der ersten Symptome eine Lumbalpunktion wiederholt werden, wenn dies aufgrund unklarer anamnestischer, klinischer und elektrophysiologischer Befunde geboten erscheint.

- Empfehlung offen (⇔), da diese Untersuchung invasiv und für Kinder sehr belastend sein kann und häufig keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht (SIGN 4).
- Die Kontrollpunktion sollte nicht lediglich wegen des normalen Eiweiß-Befundes wiederholt werden (↓), sondern nur, wenn die übrigen Befunde nicht konklusiv erscheinen.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Typisch ist der Befund einer erhöhten Liquoreiweißkonzentration (> individueller Normwert des Labors) bei normaler Liquorzellzahl (= „zyto-albuminäre Dissoziation“).

Zu beachten ist aber, dass die Eiweißkonzentration in der ersten Woche häufig noch normal ist und erst im Verlauf ansteigt (Fokke et al. 2014); nach 7-10 Tagen ist sie jedoch in der Regel über den Labornormwert erhöht; dabei sind die Normwerte des Liquorproteins bei Kindern altersabhängig (Kahlmann et al. 2017). Ferner ist zu beachten, dass das Liquoreiweiß auch bei anderen, GBS-ähnlichen Erkrankungen erhöht sein kann. Exzessive Erhöhungen (> 2.500 mg/dl) sind selten, dann ist auch an die Differentialdiagnose Sperrliquor bei spinaler Raumforderung zu denken. Somit schließt also ein normaler Proteinwert ein GBS nicht aus, und ein erhöhter Wert alleine reicht nicht für die Bestätigung der Diagnose.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation kann bei initial unauffälligen Befunden eine Kontrollpunktion sinnvoll sein. Dabei ist aber zu bedenken, dass der Effekt einer Lumbalpunktion und der Behandlung des GBS mit IVIg auf den Liquoreiweißgehalt nach 10 Tagen nicht bekannt ist. Ferner liegen keine Informationen über den spontanen Verlauf der Eiweißkonzentration bei Kindern mit initialem Normalbefund vor.

Die Liquorzellzahl ist typischerweise normal, kann jedoch gelegentlich leicht bis < 50/mm<sup>3</sup>, selten stärker erhöht sein (Rauschka et al. 2003, Doctor et al. 2018). In diesen Fällen ist ursächlich auch an HIV, Borreliose oder eine maligne Meningeose zu denken (van der Meché et al. 2001; Hughes und Cornblath 2005; Sejvar et al. 2011b). Somit besteht die Relevanz der Liquordiagnostik vor allem in der Bestimmung der Zellzahl, da diese alternative Ursachen mit typischer Pleozytose ausschließt bzw. Anlass zu weiterer Diagnostik geben kann.

### 6.3 Elektrophysiologie

**Empfehlung 4:** Eine elektrophysiologische Diagnostik soll zur Diagnosesicherung eines GBS erfolgen; zur Erreichung der höchsten diagnostischen Sicherheit und zur Unterscheidung der Varianten ist sie nicht verzichtbar.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 1-; Tabelle 7).
- Ist diese Art der Diagnostik nicht verfügbar, sollte ein geeigneter neurologischer Konsiliararzt zugezogen oder eine Verlegung in ein geeignetes Zentrum vorgenommen werden.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 5:** Bei initial normalen Elektrodiagnostikbefunden kann die Elektrodiagnostik zur Diagnosebestätigung nach 1-2 Wochen wiederholt werden, wenn dies bei ansonsten unklarer Befundlage geboten erscheint.

- Empfehlung offen ( $\Leftrightarrow$ ), da diese Untersuchungen invasiv und für Kinder belastend sein können und nicht in jedem Einzelfall therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen (SIGN 4).
- Ein unauffälliger elektrodiagnostischer Befund in der ersten Woche der Erkrankung muss nicht um seiner selbst willen kontrolliert werden, wenn die Diagnose GBS aufgrund anderer Parameter gesichert erscheint und der Verlauf günstig ist.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Ein typischer elektrodiagnostischer Befund ist erforderlich, um den höchsten Level der diagnostischen Sicherheit nach Sejvar et al. (2011b) zu erreichen. Die elektrophysiologischen Kriterien für die Diagnose des GBS und seiner Varianten sind wiederholt in Leitlinien definiert worden, werden aber nicht ganz einheitlich gehandhabt und können nicht als endgültig gesichert gelten (Asbury und Cornblath 1990; Hughes und Cornblath 2005; Sejvar et al. 2011b; Uncini et al. 2010; Uncini und Kuwabara 2012; van den Bergh et al. 2018). Zu beachten ist, dass die Befunde häufig erst nach etwa 7-tägigem Verlauf charakteristisch werden und sich im weiteren Verlauf ändern können (Fokke et al. 2014).

Die folgenden pragmatischen Kriterien folgen den Empfehlungen von Sejvar et al. (2011b) und Hughes und Cornblath (2005), wobei vor allem bei sehr jungen Kindern die altersspezifischen Normwerte und die Hauttemperatur zu berücksichtigen sind:

- *Elektrophysiologische Kriterien der AIDP.*

Mindestens einer der folgenden Befunde an mindestens zwei Nerven gemessen, oder mindestens zwei an einem Nerven, wenn alle anderen nicht erregbar sind und die Amplitude des distalen Summenaktionspotential (dCMAP) > 10% der unteren Normgrenze (LLN) beträgt:

- 1) MotNLG <90% LLN (85% wenn dCMAP < 50% LLN).
- 2) Distale MotLatenz >110% des oberen Grenzwertes (ULN) (>120% bei dCMAP < 100% LLN).
- 3) Amplitudenverhältnis des pCMAP/dCMAP <0,5 und dCMAP > 20% LLN.
- 4) F-Wellen-Latenz >120% ULN.

- *Elektrophysiologische Kriterien der AMAN.*

Es liegt keines der Kriterien für AIDP vor, ausgenommen 1 demyelinisierendes Zeichen an einem Nerven, wenn dCMAP < 10% LLN. Normale Amplitude des sensorischen Aktionspotentials.

- *Elektrophysiologische Kriterien der AMSAN.*

Es liegt keines der Kriterien für AIDP vor, ausgenommen 1 demyelinisierendes Zeichen an einem Nerven, wenn dCMAP < 10% LLN. Amplitude des sensorischen Aktionspotentials < 10% LLN.

- *Elektrophysiologische Kriterien für fehlende Erregbarkeit (Inexcitable)*

dCMAP in allen Nerven fehlend, oder nur in 1 Nerven nachweisbar mit dCMAP < 10% LLN.

**Erwachsene.** Als früheste Zeichen sind schon in den ersten vier Tagen Veränderungen der F-Wellen (77%) und der distalen Latenz (55%) nachzuweisen (Alberti et al. 2011). Uncini et al. (Uncini et al. 2010) wiesen darauf hin, dass es bei Kontrolluntersuchungen nicht selten (24% der Fälle) zu einem Wechsel der Befunde und Klassifikation kommt, überwiegend von AIDP nach axonalem GBS mit einer Abnahme der unklaren Befunde. Einen ähnlichen Befundwechsel bei der zweiten Untersuchung dokumentierten auch Hadden et al. (Hadden et al. 1998), wobei die prognostische Bedeutung der Befunde bei den beiden Zeitpunkten unterschiedlich war. Eine mögliche Erklärung für dieses widersprüchliche Verhalten liefert das erst in den letzten 10 Jahren beschriebene Phänomen des reversiblen axonalen Leitungsblocks (RCF = reversible conduction failure). Galt bisher der Nachweis eines Leitungsblocks (mit Dispersion des dCMAP) als Beweis eines Blocks durch Demyelinisierung, so fanden mehrere Autoren jetzt auch bei AMAN Leitungsblockierungen (ohne Dispersion des CMAP), die bei Kontrolluntersuchungen nach wenigen Wochen reversibel waren. Bei gleichzeitig bestehender Korrelation mit erhöhten anti-Gangliosid-Antikörpern wird dieses Phänomen als Folge einer funktionellen, reversiblen antikörperinduzierten Blockierung im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe gedeutet, im Unterschied zu einer anhaltenden, chronischen axonalen Degeneration (Kuwabara und Yuki 2013, Uncini und Kuwabara 2014). Chan und Mitarbeiter definierten die folgenden Kriterien für frühe CRF (ERCF): (i) eine Amplitudenzunahme des dCMAP oder SNAP im Verlauf um mindestens 50%; oder (ii) das Verschwinden eines proximalen motorischen Leitungsblocks bei gleichzeitiger Abnahme der distalen Latenz oder der dCMAP Dauer oder einem Anstieg der Leitgeschwindigkeit. Von 82 Patienten zeigten 37 (45%) ERCF, 21 (26%) hatten ein unterschiedliches Verlaufsmuster, und 8 (10%) zeigten beides. Sechzehn Patienten zeigten keinen Amplitudenanstieg um mindestens 50% (Chan et al. 2017). Van den Bergh et al. (2018) fanden bei 58 prospektiv im Mittel am fünften und dreiunddreißigsten Krankheitstag untersuchten Erwachsenen mit GBS RCFs und erhöhte anti-Gangliosid-Antikörper sowohl bei AIDP-, als auch bei AMAN-Befundkonstellationen, aber häufiger bei AMAN. Sie stellen aufgrund der Überschneidungen die prinzipielle pathophysiologische Trennung von AIDP und AMAN auf elektrophysiologischer Ebene in Frage.

Bei erwachsenen Patienten sind verschiedene weitere Parameter als hilfreich bei der Diagnosestellung GBS beschrieben, so z.B. das frühe Vorhandensein von multiplen A-Wellen, eine verlängerte Dauer des dCMAP, eine Aussparung des N. suralis bzgl. pathologischer Neurographien („sural

sparing“) und früh pathologische Fazialisneurographien und Blinkreflexe. Diese sollten auch bei der Diagnostik pädiatrischer Patienten beachtet und ggf. herangezogen werden.

**Kinder.** Bei Kindern sind die zum Teil schmerzhaften Untersuchungen oft schwierig durchzuführen, häufig fehlt in Kinderkliniken auch die notwendige Expertise. Die Unterscheidung der GBS Varianten setzt aber eine Neurographie und bisweilen auch ein EMG voraus, welches allerdings erst nach 2-3 Wochen sinnvoll durchgeführt werden kann (Latenz bis zum Auftreten pathologischer Spontanaktivität).

Nur wenige pädiatrische Studien beschreiben die Entwicklung der neurophysiologischen Befunde im Rahmen eines GBS detaillierter. Bei Bradshaw et al. (Bradshaw und Jones 1992) erfüllten 14 von 23 Kindern, untersucht zwischen dem 6. und 28. Erkrankungstag, alle Kriterien einer diffusen demyelinisierenden Neuropathie, und 9 zeigten demyelinisierende Kriterien in mind. 1 Nerv. Delanoe et al. (Delanoe et al. 1998) sahen bei Kindern mit AIDP in der ersten Krankheitswoche abnorme F-Wellen in 88%, eine verlängerte distale Latenz in 75% und einen Leitungsblock in 58% von 12 Kindern. Während der 2. Woche zeigten 100% von 13 Kindern eine reduzierte CMAP Amplitude, 92% eine verlängerte distale Latenz, 84% eine reduzierte NLG, 77% abnorme F-Wellen und 61% einen Leitungsblock oder eine abnorme Dispersion. 54% zeigten eine verlangsamte sensible NLG und 61% ein vermindertes sensibles Aktionspotential. Paradiso et al. (Paradiso et al. 1999) beschrieben elektrophysiologische Befunde bei 43 Kindern mit AIDP und 18 Kindern mit AMAN. Die Untersuchungen wurden teils mehrfach zwischen dem 2. – 32. Tag, meist um den Höhepunkt der Erkrankung durchgeführt. Alle AIDP-Patienten zeigten entsprechende demyelinisierende Veränderungen der motorischen Neurographie, die sensiblen Befunde waren bei 9 normal. Keine der EMG-Untersuchungen vor dem 12. Tag zeigte Denervierungszeichen, während später Fibrillationen und positive scharfe Wellen bei 14 von 61 Kindern nachweisbar waren. Bei den AMAN Patienten waren motorische NLG und distale Latenz allenfalls gering auffällig. Das EMG zeigte mit einer Ausnahme bei allen schon vor dem 12. Tag abnorme Spontanaktivität. Einzelne frühe (2. Tag) Fibrillationen gingen in dieser Studie nach dem 4. Tag in ausgeprägte Denervierungsaktivität über.

Jüngst konnten Chareyre und Mitarbeiter erstmals auch bei Kindern mit AMAN frühe reversible RCFs nachweisen. Die Krankheitsverläufe waren in der AMAN-Gruppe schwerer als in einer parallelen Gruppe mit AIDP, die Erholung verlief bei AMAN mit RCF jedoch sehr viel rascher als bei AMAN mit persistierender axonaler Degeneration. Dies deutet daraufhin, dass dieses nur durch wiederholte neurographische Testungen zu erfassende Phänomen auch bei Kindern wichtige Hinweise auf die Prognose geben kann. Die Aussagekraft ist aber durch kleine Fallzahlen vorerst noch sehr eingeschränkt und erfordert Bestätigungen in größeren Kohorten von Kindern mit AMAN (Chareyre et al. 2017).

Insgesamt ist der prognostische Wert der Neurographie vor allem im Kindesalter noch als schwach anzusehen. Die entsprechenden Studien haben in der Regel keine Kontrolle klinischer Faktoren vorgenommen, die eine stärkere prognostische Bedeutung haben dürften und in der Praxis leichter zu erheben sind,

## 6.4 Sonographische Untersuchung der peripheren Nerven

Eine relativ neue und bei Kindern mit GBS bisher nur in Einzelfallberichten beschriebene Methode ist die Nervensonographie. Diese kann beim GBS schon früh aufgetriebene proximale Nervenabschnitte zeigen; aufgrund der Schmerzlosigkeit ist ein Einsatz auch bei Kindern sehr interessant, besonders in Fällen von diagnostischer Unsicherheit (Almeida et al. 2012, Grimm et al. 2016, Berciano et al. 2017). Wie die elektrophysiologische Untersuchung setzt die Untersuchung der peripheren, auch proximalen Nerven und Hirnnerven allerdings beträchtliche Erfahrung voraus, so dass die Verbreitung in der klinischen Praxis noch gering und eine generelle Empfehlung in einer Leitlinie verfrüht sein dürfte.

## 6.5 Differentialdiagnose

Auswahl alternativer Diagnosen, die bei der Festlegung der Diagnose GBS ausgeschlossen sein müssen (der Ausschluss erfolgt überwiegend klinisch, nur ausnahmsweise mit erweiterter Diagnostik) (Hughes und Cornblath 2005; Sejvar et al. 2011b).

- Intrakraniell
  - Meningeosis carcinomatosa / leucaemia
  - Hirnstammencephalitis
- Rückenmark
  - Infarkt, Myelitis, Kompression
- Vorderhornzellen des RM
  - Polio und andere Enteroviren, die eine Poliomyelitis hervorrufen können, incl. West Nile Virus
- Nervenwurzeln
  - Chronische Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
  - Cauda equina Kompression
- Periphere Nerven
  - Axonale subakute rezidivierende Neuropathie mit erhöhtem Liquorlaktat bei PDHc1 $\alpha$ -Mutation (Strassburg et al. 2006; Debray et al. 2006).
  - Metabolische Störungen wie Hypermagnesiämie oder Hypophosphatämie
  - Tick paralysis
  - Schwermetalltoxizität wie Arsen, Gold und Thallium
  - Medikamenteninduzierte Neuropathie (z.B. Vincristin, Platinverbindungen, Nitrofurantoin, Paclitaxel)

- Porphyrie
- Critical illness neuropathy
- Vaskulitis
- Diphtherie
- Neuromuskuläre Endplatte
  - Myasthenia gravis
  - Organophosphat-Vergiftung
  - Botulismus
- Muskel
  - Critical illness myopathy
  - Polymyositis
  - Dermatomyositis
  - Hypo-/Hyperkaliämie
  - Periodische Lähmungen

## 6.6 Infektiologische Diagnostik

**Empfehlung 6:** Bei Kindern und Jugendlichen mit spontan aufgetretenem oder postinfektiösem GBS kann eine mikrobiologische und serologische Diagnostik durchgeführt werden.

- Empfehlung offen ( $\Leftrightarrow$ ) bei mäßiger Datenlage und fehlenden therapeutischen Konsequenzen (SIGN 2- bis 3; Jacobs et al. 1998).
- Die infektiologische Diagnostik ist beim GBS von theoretischem und epidemiologischem Interesse. Bei C. jejuni-Nachweis liegt wahrscheinlich eine AMAN vor (bei Kindern in Westeuropa selten), eine Borreliose oder eine Mycoplasmen-Infektion werden um ihrer selbst willen behandelt, dies beeinflusst aber nicht den Verlauf des GBS.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Mit 60-70% noch häufiger als bei Erwachsenen lässt sich im Kindesalter eine dem GBS vorausgehende Infektion oder Impfung als möglicherweise auslösendes Agens identifizieren. Dabei wird für die Annahme eines Zusammenhanges aus immunologisch-theoretischen Gründen ein Zeitintervall zwischen 1 und 6 Wochen gefordert (Sejvar et al. 2011b). Überwiegend handelt es sich um obere Atemwegsinfekte und Magen-Darm-Infektionen (Schessl et al. 2006b). Im Einzelfall wird jedoch die Unterscheidung zwischen einem nur temporären oder auch kausalen Zusammenhang meist offenbleiben müssen.

Abzustützen ist die Ursachen-Diskussion ausschließlich durch hochwertige epidemiologische Daten. In einer prospektiven Untersuchung mit standardisiertem Einsatz eines breiten Spektrums se-

rologischer Untersuchungen konnten bei Kindern mit GBS Hinweise auf frische Infektionen mit fast allen für die Pädiatrie relevanten Erregern nachgewiesen werden. Angesichts einer fehlenden Kontrollgruppe konnte aber keinem dieser Erreger eine gesicherte ätiologische Rolle zugewiesen werden (Schessler et al. 2006b). Demgegenüber führten Jacobs et al. (Jacobs et al. 1998) eine prospektive serologische Untersuchung auf 16 verschiedene Erreger bei 154 meist erwachsenen GBS Patienten und einer Kontrollgruppe aus 154 alters- und geschlechts-angepassten Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen durch. Die statistische Analyse zeigte, dass Infektionen mit *Campylobacter jejuni* (32%), CMV (13%), EBV (10%) und *Mycoplasma pneumoniae* signifikant häufiger aufgetreten waren als in der Kontrollgruppe, sodass eine kausale Assoziation für diese Erreger wahrscheinlich ist. Insbesondere der Durchfall-Erreger *C. jejuni* hat in zahlreichen weiteren vergleichbaren Untersuchungen seine besondere Bedeutung bewiesen. Er ist besonders, aber nicht ausschließlich mit den axonalen Varianten des GBS und einem typischen Spektrum von anti-Glykolipid-Antikörpern assoziiert (Hadden et al. 2001; Kuwabara et al. 2004). Auch für das Kindesalter konnte in einer indischen Fall-Kontroll-Studie die besondere Bedeutung von *C. jejuni* bei der Entstehung des GBS belegt werden (GBS 27,7% positiv; neurologische Kontrollen 2,3% positiv;  $p=0,003$ ) (Kalra et al. 2009). In einer deutschen prospektiven Studie fand sich ein Hinweis auf eine Infektion mit *C. jejuni* hingegen nur bei 7% der Kinder (Schessler et al. 2006b). Eine schwedische epidemiologische Studie zeigte, dass das Risiko, nach einer *C. jejuni* -Infektion an einem GBS zu erkranken, 100-fach höher ist als in der Kontrollbevölkerung. Andererseits ist das absolute Risiko mit nur 30,4 GBS-Erkrankungen auf 100.000 Infektionen relativ gering (McCarthy und Giesecke 2001). In Südamerika wird aktuell eine Infektionswelle mit dem Zika-Virus nicht nur als Ursache pränataler Hirnschädigungen, sondern auch von GBS angesehen (Krauer et al. 2017).

**Zu beachten:** Als Überwachungssystem zur Poliomyelitis-Freiheit sollen international alle Fälle einer **akuten schlaffen Lähmung** bei Kindern bis zu 16 Jahren erfasst und anhand von Stuhl- und evtl. Liquorproben differentialdiagnostisch abgeklärt werden (AFP surveillance-Programm der WHO).

In **Deutschland** sollen die Proben an vom Nationalen Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren (NRZ PE) koordinierte Labors (LaNED) verschickt werden ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Polio/Polio\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Polio/Polio_node.html)).

In der **Schweiz** sollen alle entsprechenden Fälle der SPSU (Swiss Pediatric Surveillance Unit, <https://www.spsu.ch/en/docs/currentstudies>) gemeldet, und 2 Stuhlproben im Nationalen Referenzlabor für Poliomyelitis untersucht werden.

In **Österreich** sind Informationen über die Nationale Referenzzentrale für Polioviren zu erhalten (<https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-polio/>).

**Empfehlung 7:** Folgt das GBS innerhalb von 6 Wochen einer Impfung, soll zur Abklärung eines möglichen Zusammenhangs eine sorgfältige mikrobiologische und serologische Diagnostik sowohl bezüglich der Impfantigene, als auch bezüglich alternativer Auslöser durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 2-; Haber et al. 2009).
- Die ätiologische Abklärung hat in dieser Konstellation keine therapeutische Bedeutung.
- Die Ergebnisse aus der mikrobiologischen und serologischen Diagnostik können aber erhebliche sozial-, versorgungs- und ggfs. haftungsrechtliche Konsequenzen haben, da für viele Impfstoffe in der Packungsbeilage (ohne wissenschaftlichen Nachweis) die Möglichkeit eines GBS als Impfkomplication angegeben wird, und das deutsche Infektionsschutzgesetz für die Versorgung vom Impfschäden relative Beweiserleichterungen („einfache Wahrscheinlichkeit“) vorsieht (§61).
- Stärke des Konsensus: Konsens

Von besonderer Relevanz ist die Frage eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines GBS und Impfungen bei Kindern wie bei Erwachsenen. Bei den meisten Vakzinen ist die Möglichkeit des Auftretens eines GBS innerhalb von 6 Wochen in der Fachinformation erwähnt. Bei den zugrunde liegenden Daten handelt es sich aber fast ausschließlich um Kasuistiken und kleine Gruppen von Patienten, bei denen alternative Ursachen für das GBS ausgeschlossen erschienen. Die vorliegenden, adäquat durchgeführten und umfangreichen Fall-Kontroll-Studien konnten für die meisten Impfstoffe kausale Zusammenhänge sehr unwahrscheinlich machen. Die einzige Ausnahme bildet ein Schweine-Influenza-Impfstoff, der in der Impfkampagne 1976-77 in den USA zu einem signifikanten Anstieg an GBS-Fällen führte. In späteren Impfkampagnen wiederholte sich dies nicht, auch nicht nach den Impfungen in der aktuellen Schweine-Influenza Pandemie 2009-10 (Haber et al. 2009; Andrews et al. 2011). Weiterhin traten nach einem alten Tollwut-Impfstoff, der auf Säugetier-Hirngewebe gezüchtet worden war, gehäuft GBS-Fälle auf. Dies wiederholte sich mit den modernen Rabies-Impfstoffen jedoch nicht (Haber et al. 2009).

## 6.7 Antikörper gegen Ganglioside und paranodale Proteine

**Empfehlung 8:** Bei Kindern und Jugendlichen mit GBS können spezifische anti-Gangliosid-Antikörper untersucht werden.

- Empfehlung offen (⇔) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 2+ bis 2-; Willison und Yuki 2002).

- Die Bestimmung spezifischer anti-Gangliosid-Antikörper hat insbesondere bei den seltenen Varianten „Miller Fisher Syndrom“ und „pharyngo-cervico-brachiale Variante“ eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität, in geringerem Ausmaß auch bei AMAN und AMSAN. Diese Varianten sind aber bei Kindern in Westeuropa selten. Bei AIDP sind nur selten erhöhte Antikörper nachweisbar.
- Die Untersuchungen sollen sich auf den validierten INCAT-ELISA Test stützen (Willison et al. 1999; Kuijf et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: Konsens

Das postinfektiöse Auftreten von GBS, insbesondere AMAN nach *C. jejuni*-Infektionen und die Assoziation beider mit dem Nachweis erhöhter Antikörper gegen diverse Gangliosid-Verbindungen unterstützt die Hypothese einer „molecular mimicry“ in der Ätiopathogenese des GBS und seiner Varianten. Auf der Oberfläche von *C. jejuni* lassen sich Glykolipide nachweisen, die große Ähnlichkeit mit humanen Gangliosiden der Zellmembran peripherer Nervenzellen haben. Antikörperbildung gegen diese *C. jejuni*-Glykolipide führt zu Kreuzreaktionen gegen die Ganglioside und zur axonalen Schädigung (Willison und Yuki 2002; Yuki et al. 2004, Kuwabara und Yuki 2013). Zur Antikörperdiagnostik sollten klinisch validierte Methoden wie der INCAT ELISA eingesetzt werden (Willison et al. 1999, Kuijf et al. 2005). Andere Testverfahren sind nicht in vergleichbarer Weise validiert worden.

**Erwachsene:** Die spezifischen Antikörper sind nie bei allen Patienten nachweisbar, finden sich aber bei bestimmten Varianten des GBS mit überraschend hoher Frequenz. Anti-GQ1b IgG findet sich in der akuten Phase bei mehr als 90% der Patienten mit Miller-Fisher Syndrom und bei den seltenen GBS Patienten mit okulomotorischer Beteiligung, nicht jedoch bei den klassischen GBS Verläufen. AMAN ist häufig assoziiert mit erhöhten IgG Antikörpern gegen GM1, GM1b, GD1a und GalNAc-GD1a. Die seltene Pharyngo-cervico-brachiale Variante zeigt häufig erhöhtes anti-GT1a IgG (Willison und Yuki 2002). Hadden fanden bei ihren 229 prospektiv untersuchten erwachsenen GBS Patienten der PE/Sandoglobulin Studie anti-GM1 IgG bei 48% der Patienten mit *C. jejuni*-Ätiologie und bei 17% ohne nachweisbare Infektion (Hadden et al. 2001).

**Kinder:** Kannan et al. (Kannan et al. 2011) untersuchten in ihrer GBS Studie bei indischen Kindern Serum-Antikörper gegen GM 1, GM2, GM 3, GD 1a, GD 1b, GT 1b und GQ 1b. Sie fanden am häufigsten erhöhtes anti-GM2 IgM. Anti-GM3 Antikörper wurden ausschließlich bei Patienten mit AMAN gefunden, und IgG gegen GD1b war signifikant mit AMAN assoziiert (36.7 vs. 4%;  $P = 0.007$ ). Anti GT1b IgG fand sich bei 50% der Patienten mit AIDP und bei 22.7% mit AMAN. Entsprechend der geringen Inzidenz von *C. jejuni*-Infektionen und AMAN-Varianten fanden sich

in einer prospektiven deutschen Studie anti-Gangliosid-Antikörper nur bei 7 von 63 Kindern (Schessl et al. 2006b).

**Antikörper gegen paranodale Proteine:** IgG-Antikörper gegen Neurofascin 155 wurden bei 7% von 533 erwachsenen Patienten mit chronischer demyelinisierender Neuropathie und therapieschwierigem, protrahiertem Verlauf nachgewiesen (Devaux et al. 2016). Rostasy und Mitarbeiter konnten diese Antikörper ebenfalls bei 2 von 49 Kindern mit GBS (überwiegend AIDP) nachweisen, wobei diese ebenfalls durch einen protrahierten, CIDP-ähnlichen Verlauf auffielen (persönliche Mitteilung). Antikörper gegen Neurofascin und andere paranodale Proteine sind erst kürzlich als Ursache therapieschwieriger chronischer Neuropathien erkannt worden, der Begriff „seropositive CIDP“ beginnt sich zu etablieren (Vural et al. 2018, Sommer et al. 2018). Kasuistiken und kleine Serien zeigen eine häufige Resistenz gegen IVIg, aber positive Reaktion auf Kortikosteroide, Plasmapherese oder Rituximab (Vural et al. 2018). Bei ungünstigen Verläufen eines GBS sollte an die Bestimmung dieser Antikörper gedacht werden, eine Leitlinienempfehlung zur Wertung dieser Befunde als Prognosefaktor erscheint aber zumindest bei Kindern noch nicht angemessen.

## 6.8 MRT

**Empfehlung 9:** Bei unklarer klinischer Befundlage und Hinweisen für eine spinale (z. B. Blasenfunktionsstörung zu Beginn der Erkrankung, motorisches oder sensibles Niveau) oder zentralnervöse (Enzephalopathie, Pyramidenbahnzeichen) Pathologie soll eine native und ggf. kontrastverstärkte MRT-Diagnostik von Gehirn und Rückenmark durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund gravierender Differentialdiagnosen, die unter Umständen akut anderes therapeutisches Handeln als bei GBS erfordern (z.B. spinale Blutung oder Abszess, Myelitis, ADEM, Tumoren) (SIGN 2+ bis 2-; Tabelle 7).
- Bei ansonsten unklaren Befunden kann die kontrastverstärkte spinale MRT zur Stützung der Diagnose GBS genutzt werden. Vermehrte KM-Aufnahme ist aber auch bei anderen entzündlichen Prozessen (seröse Meningitis, Borreliose) und neurometabolischen Ursachen (M. Krabbe) möglich. Prospektive Untersuchungen liegen bisher nicht vor, so dass die Sensitivität und Spezifität der Methode bei Kindern und Jugendlichen mit GBS noch unklar ist.
- Der Einsatz von kontrastverstärkter MRT ist kritisch zu prüfen und bleibt dem Kinder-/Radiologen in der Indikationsstellung und Wahl des Präparates vorbehalten. Grund sind Publikationen zu Ablagerungen bestimmter Gadolinium-Präparate unter anderem im ZNS.
- Stärke des Konsensus: Konsens

Während das spinale MRT ursprünglich in erster Linie zum Ausschluss einer spinalen Raumforderung oder sonstigen Pathologie durchgeführt wurde, finden sich in den letzten Jahren zunehmend Publikationen, die bei einer nennenswerten Zahl von Kindern mit GBS eine pathologische Kontrastmittelaufnahme der Nervenwurzeln berichten, die bei (noch) unauffälligen Liquor- und neurographischen Befunden als diagnosestützendes Kriterium gelten könnten.

Dicuonzo et al. (Dicuonzo et al. 2008) beschrieben bei 6 jungen Kindern ein GBS-ähnliches Syndrom mit leptomeningealer KM-Aufnahme an Cauda equina und Conus medullaris. Mulkey et al. (Mulkey et al. 2010) werteten retrospektiv Gadolinium-verstärkte spinale MRT –Aufnahmen von 24 Kindern mit GBS aus. 22 Patienten zeigten eine pathologische KM-Aufnahme der Nervenwurzeln bereits bei der ersten Untersuchung (darunter 13 von 15 bereits in der ersten Woche); bei einer Kontrolluntersuchung waren auch die beiden zunächst unauffälligen kontrastpositiv. Das Muster des Befalls war sehr variabel, bezog aber immer die thorakalen Wurzeln ein. Yikilmaz et al. (Yikilmaz et al. 2010) beobachteten ebenfalls bei 38 von 40 mit spinalem MRT untersuchten Kindern eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme und Verdickung der spinalen Wurzeln und Cauda equina. Der Schwerpunkt der KM-Aufnahme lag in den Vorderwurzeln. Zuccoli et al. (Zuccoli et al. 2011) sahen eine KM-Aufnahme bei 14 von 17 Patienten vor allem im Bereich der Vorderwurzeln, bei 5 von 6 mit MR des Schädels auch im Bereich der Hirnnerven. Yardimci et al. (Yardimci et al. 2009) hatten schon 2009 darauf hingewiesen, dass die Beteiligung des Nervus facialis im Kontrast-MRT sichtbar gemacht werden kann.

## 6.9 Dysphagie und Dysarthrie beim GBS im Kindesalter

Aktuell liegen keine wissenschaftlichen Untersuchungen für die Relevanz dieser Störungen bei Kindern mit GBS vor. Für Erwachsene wurde kürzlich von Ogna et al. (2016) eine Studie publiziert, die das Schlucken, die Zungenkraft sowie die Schluck-Atem-Koordination als Prädiktoren für eine mögliche Beatmungspflicht des Patienten beschrieb. Für das Kindesalter muss ebenfalls der Schluss gezogen werden, dass neben einer sorgfältigen Untersuchung relevanter Laborwerte auch die Diagnostik der Sprech- und Schluckfähigkeit zielführend für eine optimale Behandlung ist. Die möglichen Hirnnervenausfälle, insbesondere des N. facialis (häufig bilateral), aber auch des N. glossopharyngeus und des N. vagus rechtfertigen eine strukturierte Untersuchung.

**Kindliche Dysarthrie.** Eine neurologische Sprechstörung kann die Bereiche: Atmung, Artikulation, Tonus, Phonation, Prosodie betreffen. Ein generelles Problem der auditiven Dysarthrie Diagnostik bei Kindern ist, dass Merkmale, die bei erwachsenen Patienten eindeutig als Symptome einer Sprechstörung klassifiziert werden, bei Kindern auch Anzeichen für die Unreife des Sprechapparates sein können (Schölderle et al. 2018). Speziell für das GBS ist die Einschätzung des Umfeldes (Eltern) wichtig. Die Frage nach einer Verschlechterung des schon erworbenen Sprechstatus des Kindes kann einen ersten Eindruck geben. Folgende Bereiche sind anhand von kindgerechtem Material (Bildgeschichte, Nachsprechen, Elemente aus Testmaterialien) zu prüfen:

Atmung	Erhöhte Einatmungshäufigkeit; Überziehen der Atemmittellage, hör-/sichtbare Hochatmung
Stimmhöhe	Zu hoch, zu tief
Dynamik	Zu laut, zu leise
Nasalität	Hypo-/Hypernasalität
Stimmklang	Heiserkeit
Artikulation	Verwaschen; Konsonantenverbindungen schwierig
Aphonie	
Feuchte, gurgelnde Phonation	CAVE: Hinweis auf Penetration von Speichel - Dysphagie

Hinzu tritt eine Funktionsüberprüfung des Nervus facialis durch entsprechende kindgerechte Anweisungen, bzw. Vormachen/Nachmachen.

**Kindliche Dysphagie.** Die Evaluation der Dysphagie beinhaltet einen multifaktoriellen Ansatz und muss wie schon bei der Diagnostik der kindlichen Dysarthrie im Kontext des Entwicklungsalters und des altersentsprechenden Nahrungsangebotes gesehen werden. Auch hier ist die Exploration des Essverhaltens des Kindes aus Sicht des Umfeldes wichtig, um eine mögliche Veränderung (Verschlechterung) zu erfassen. Gewichtsabnahme, verlangsamtes Esstempo, Bevorzugung oder Ablehnung bestimmter Konsistenzen geben erste Hinweise auf eine mögliche Schluckstörung. Häufiges Verschlucken, ein brodeliger Stimmklang, Residuen im Mundbereich, Drooling von Speichel, Nahrung oder nasale Penetration sind eindeutige Zeichen eines insuffizienten Schluckvorganges. Die funktionelle Testung beinhaltet die folgenden Testungen:

Funktionsprüfung	Zungenmotorik, Zungenkraft; Gaumensegel/Uvula; Geschmacksprüfung
	Würgereflex
Daniels Wassertest	Qualität und Quantität der Schlucke
FEES	Sensibilität im Pharynx-Larynxbereich; Abwägen, ob invasives Verfahren notwendig ist.

## 6.10 Assessment-Instrumente zur Beschreibung der Behinderung im Verlauf

**Empfehlung 10:** Zur Verlaufsdokumentation des GBS sollten auch in der Routineversorgung valide, reliable und veränderungssensitive Assessment-Instrumente eingesetzt werden.

- Empfehlung (↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 1-; van Nes et al. 2008).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Der Einsatz validierter Assessment-Instrumente ist bei wissenschaftlichen Untersuchungen zwingend. In der Routineversorgung ermöglicht die objektive Darstellung des klinischen Verlaufs anhand von validierten, veränderungssensitiven und relevanten Assessment-Instrumenten die frühzeitige Erkennung von Komplikationen, Verlaufsfluktuation und Progression und erleichtert hiermit therapeutische Entscheidungen.

Die folgenden einfach anzuwendenden klinischen Skalen dienen der Beschreibung von Impairment (MRC-Skala) und Aktivität und Teilhabe (GBS-Score, Rankin) bei Erkrankungsbeginn, auf dem Höhepunkt und im Erholungsverlauf des GBS (Sejvar et al. 2011 b). Sie sind in zahlreichen Therapiestudien bei GBS und anderen Immuneuropathien eingesetzt worden und gelten im Erwachsenenalter als valide und reliabel (van Nes et al. 2008). Bei Kindern werden sie ebenfalls empfohlen und eingesetzt, sind in diesem Alter aber noch nicht formal validiert worden.

### ***Medical Research Council (MRC)-Skala der Manuellen Muskeltestung***

5 – Patient kann die Haltung gegen maximalen Widerstand und durch den gesamten physiologischen Bewegungsumfang des Gelenkes beibehalten

4 – Patient kann die Haltung gegen mäßigen Widerstand beibehalten, bewegt aktiv durch den ganzen Bewegungsumfang des Gelenkes

3 – Patient kann die Haltung nicht gegen Widerstand beibehalten, kann allerdings die Extremität gegen die Schwerkraft im gesamten Bewegungsumfang bewegen

2 – Patient kann die Extremität unter Ausschaltung der Schwerkraft durch einen Teil des physiologischen Bewegungsumfangs bewegen

1 – Muskelkontraktion kann palpatorisch festgestellt werden, unter Ausschaltung der Schwerkraft

0 – Keine Kontraktionen feststellbar

### ***GBS-Beeinträchtigungs-Skala (GBS disability scale, Hughes und Cornblath 2005)***

0 gesund

1 geringe Symptome oder Befunde der Neuropathie; ist aber in der Lage, manuell zu arbeiten („capable of manual work“) und zu Rennen

2 kann ohne Stock 5 m weit über eine freie Fläche gehen, ist aber nicht in der Lage, manuell zu arbeiten oder zu rennen.

3 kann mit Stock, Orthese oder Unterstützung 5 m weit über eine freie Fläche gehen

4 an Bett oder Rollstuhl gebunden

5 benötigt maschinelle Beatmung (für beliebige Zeiträume tagsüber oder nachts)

6 verstorben

### ***Modifizierte Rankin Skala (MRS)***

0 überhaupt keine Symptome

1 keine nennenswerte Beeinträchtigung trotz bestehender Symptome; kann den üblichen Verpflichtungen folgen und Aktivitäten ausführen

2 leichte Beeinträchtigung; kann nicht alle früheren Aktivitäten ausführen, kann sich aber ohne Hilfe um die eigenen Angelegenheiten kümmern

3 mittelgradige Beeinträchtigung; benötigt einiges an Hilfe, ist aber ohne Hilfe gehfähig

4 mäßig schwere Beeinträchtigung; kann nicht ohne Hilfe gehen und kann sich nicht alleine ohne Unterstützung um die körperlichen Bedürfnisse kümmern

5 schwere Beeinträchtigung; bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige Pflege und Betreuung

6 verstorben

Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen haben diese Skalen aber alle den Nachteil, dass sie kein metrisches/lineares, sondern nur ordinales Datenniveau besitzen, was die statistische Bewertung erschwert. Valide und standardisierte Assessment-Instrumente sind aber dringend notwendig, um Interventionen zielgerichtet zu planen und diese auf ihre Effektivität hin zu überprüfen (Richardson 2010, Shepherd 2010). Die Nutzung von linearen bzw. Intervalldaten zur Ergebnismessung wird insbesondere dann empfohlen, wenn es darum geht, therapieinduzierte Veränderungen zu messen (Grimby et al. 2012). Mit dieser Problematik befassen sich moderne, fortgeschrittene Methoden der Datenanalyse und Assessmententwicklung, wie z.B. die Rasch-Analyse (Vanhoutte et al. 2015, Bond und Fox 2007). Im Bereich der ergotherapeutischen Messinstrumente haben Rasch-basierte Assessments bereits Eingang gefunden. Diese evaluieren Handlungsfähigkeit unabhängig von der spezifischen Diagnose. U.a. für Kinder validiert sind das Assessment of Motor and Process Skills (AMPS), die Schulversion des AMPS (School AMPS), das Evaluation of Social Interaction (ESI) und das Pediatric Evaluation Disability Inventory (PEDI). (Gantschnig et al. 2012, Kaelin et al. 2018, Søndergaard und Fisher 2012, Schulze et al. 2014).

## 7. Empfehlungen zur Therapie

Zum Thema Therapie fanden sich bei der Literaturrecherche weitgehend aktuelle systematische Reviews und systematische Cochrane Reviews zu verschiedenen therapeutischen Optionen (Tabellen 8-10, 12-14). Soweit sich diese auf randomisierte kontrollierte Studie stützen, stellen sie eine Datenbasis mit mäßiger bis hoher Evidenzstärke dar (SIGN 1- bis 1+). Dies betrifft aber im wesentlichen Aussagen zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit GBS und nur wenige kontrollierte Kinderstudien. Für das Kindesalter wurde über diese CSRs hinaus nach einschlägigen Studien gesucht, die aber alle ein schwaches bis sehr schwaches Evidenzniveau besitzen (SIGN 3 bis 2-). Sie wurden in zusätzlichen Evidenztabellen gelistet, soweit sie mindestens 4 Patienten einschlossen und über eine mindestens historische Kontrollgruppe verfügten. Reine Fallserien ohne Kontrollen wurden nur aufgenommen, soweit sie Aussagen zu Behandlungseffekten enthalten (Tabelle 11\_1 bis 11\_3).

### 7.1 Antibiotische Behandlung

- **Empfehlung 11:** Eine antibiotische Behandlung kann im begründeten Einzelfall zur Therapie einer evtl. auslösenden Krankheit durchgeführt werden.
- Empfehlung offen ( $\Leftrightarrow$ ), Expertenmeinungen folgend (SIGN 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Eine kausale Behandlung ist nicht möglich; auch beim Nachweis prinzipiell behandelbarer auslösender Erreger (Mycoplasmen, Borrelien, Herpesviren etc.) ist unklar, ob eine antibiotische/antivirale Behandlung den immunologischen Krankheitsprozess durch Antigenelimination positiv beeinflussen kann.

### 7.2 Supportive Behandlung

**Empfehlung 12:** Bei Kindern/Jugendlichen ab der Pubertät soll bei Bettlägerigkeit eine medikamentöse und fakultativ zusätzlich physikalische Thromboseprophylaxe erfolgen.

- Starke Empfehlung ( $\uparrow\uparrow\uparrow$ ) aufgrund von Expertenempfehlung und der klinischen Bedeutung der Maßnahme, trotz schwacher Evidenzstärke aus Erwachsenenstudien (SIGN 3 bis 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Kommentar:** Bei langer Bettlägerigkeit unbeweglicher Patienten ist andernfalls mit tiefen Beinvenenthrombosen und evtl. Lungenembolien zu rechnen.

**Empfehlung 13:** Bei Kindern und Jugendlichen mit GBS soll in der Akutphase und auch nach Verlassen der Intensivstation eine systematische Überwachung von Atmung und kardiovaskulären Funktionen mit geeigneten Maßnahmen durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von Expertenempfehlung und der vitalen Bedeutung der Maßnahmen, trotz schwacher Evidenzstärke aus mehreren Fallserien (SIGN 3 bis 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 14:** Bei Kindern und Jugendlichen mit GBS soll eine mechanische Beatmung bereits bei den ersten Zeichen der respiratorischen Erschöpfung und vor der klinischen Dekompensation begonnen werden. Eine Intubation soll auch bei einer Dysphagie mit Aspiration von Speichel (erschwertem Sekretmanagement) und mangelnder Clearance der Atemwege (fehlender oder insuffizienter Hustenstoß) durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von Expertenempfehlung und der vitalen Bedeutung der Maßnahmen, trotz schwacher Evidenzstärke aus mehreren Fallserien (SIGN 3 bis 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: Starker Konsens

Bei Hirnnervenbeteiligung mit eingeschränkter Schluck- und Hustenleistung kann eine Intubation auch bereits zum Schutz der Atemwege indiziert sein.

- **Empfehlung 15:** Eine Tracheostomie mit adäquater (in Abhängigkeit von Schluck- und Atemfähigkeit) Kanülenversorgung sollte erwogen werden, wenn nach 1-2 Wochen noch keine Besserung der Atemfunktion und/oder des Sekretmanagements abzusehen ist.
- Empfehlung (↑↑) aufgrund von Expertenempfehlung (Hughes et al. 2005, Walgaard et al. 2017) und der Bedeutung der Maßnahmen für die Lebensqualität, trotz schwacher Evidenzstärke (SIGN 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Trotz der Invasivität erleichtert das Tracheostoma die Beatmung und erlaubt es, Sedativa zu reduzieren und bei adäquater Wahl der Kanüle die Kommunikationsfähigkeit des Patienten wiederherzustellen.

**Empfehlung 16:** Wegen der Möglichkeit einer vegetativen Dysregulation mit Hochdruck und Tachyarrhythmie soll in der Akutphase und auch nach dem Verlassen der Intensivstation eine regelmäßige Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz mit angemessenen Methoden erfolgen.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von Expertenempfehlung und der vitalen Bedeutung der Maßnahmen, trotz schwacher Evidenzstärke (SIGN 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 17:** Parästhesien und Schmerzen sollen neben adäquat dosierten peripher wirksamen Analgetika mit Antiepileptika wie Carbamazepin oder Gabapentin/Pregabalin und evtl. Antidepressiva behandelt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund der großen Bedeutung der Maßnahmen für die Lebensqualität der Patienten, gestützt auf wenige RCTs guter Qualität (Evidenzstärke 1+; Hughes et al. 2005).
- Opioide sollten wegen ihrer Nebenwirkungen an Blase und Darm mit Vorsicht eingesetzt werden (SIGN 4). Beim Einsatz von Antiepileptika und Antidepressiva ist ggfs. deren anticholinerge Wirkung, auch mit Auswirkungen auf das Reizleitungssystem des Herzens zu beachten!
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 18:** Physiotherapie (Lagerung, Atemtherapie, Durchbewegen) sollte auch in der Akutphase durchgeführt werden.

- Empfehlung (↑) aufgrund von Expertenmeinungen und der Bedeutung der Maßnahmen für die Funktionsentwicklung der Patienten, trotz sehr schwacher Evidenzstärke (begrenzte Fallserien) (SIGN 3 bis 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 19:** Bei hochgradiger Funktionseinschränkung, Tetraparese und Beatmungspflicht soll eine adäquate psychologische Führung und ggfs. Sedierung des Patienten wie auch eine kontinuierliche Beratung der Familie veranlasst werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund der großen Bedeutung der Maßnahmen für die Lebensqualität der Patienten, trotz schwacher Evidenzstärke aus Fallserien und Expertenempfehlungen (SIGN 3 bis 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Die supportive, symptomatische Behandlung der Krankheitsmanifestationen des GBS und potentieller Komplikationen ist in der akuten Krankheitsphase und in schweren Fällen von eminenter Bedeutung, stützt sich jedoch meist nur auf Veröffentlichungen mit schwacher Evidenz.

**Erwachsene.** Ein hoher Anteil der Patienten mit schwerem GBS ist von Ateminsuffizienz bedroht. Walgaard et al. (Walgaard et al. 2010) untersuchten mit uni- und multivariablen Regressionsanalysen an einer Ausgangsstichprobe von 397 und einer Bestätigungsstichprobe von 158 erwachsenen GBS-Patienten frühe Indikatoren für das Eintreten einer Ateminsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Beatmung. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme, der MRC Summenscore, und das Vorliegen einer fazialen oder bulbären Schwäche ließen sich zu einem Risikoscore (0-7) mit hoher prädiktiver Wertigkeit kombinieren (SIGN 2++). Einem jüngeren, noch nicht validierten prognostischen Modell folgend lässt sich ein prolongierter Beatmungsbedarf mit der Notwendigkeit einer Tracheotomie bereits nach einer Woche voraussagen (Walgaard et al. 2017). Neuropathische Schmerzen gehören zu den häufigsten und bei einem Teil der Patienten frühesten Symptomen des GBS. Eine adäquate Therapie ist essentiell, sie erfolgt mit Analgetika, Antidepressiva und Na-Kanal-blockierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin). Prospektive, vergleichende und plazebo-kontrollierte Studien konnten mit allerdings begrenzten Fallzahlen zeigen, dass Gabapentin in dieser Indikation dem Carbamazepin, und beide dem Plazebo überlegen sind (Pandey et al. 2002; Pandey et al. 2005; Wiffen et al. 2011) (SIGN 1+). Wiederholt sind teils gravierende psychologische und psychiatrische Probleme in der Akutphase und im follow-up des GBS beschrieben worden (Weiss et al 2002, Bernsen et al 2010).

Eine Arbeitsgruppe aus Experten publizierte im Jahr 2005 einen **systematischen Review und Empfehlungen** zur supportiven Behandlung bei GBS im Erwachsenenalter (Hughes et al. 2005). Bei weitgehendem Fehlen kontrollierter Daten (mit Ausnahme zur Schmerztherapie) erarbeiteten die Autoren ihre Empfehlungen gestützt auf Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen (SIGN 2-). Die Publikation enthält Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe mit Heparin und Kompress-

sionsstrümpfen, zum Monitoring von Blutdruck, Herzfrequenz und autonomen Dysfunktionen, zur Überwachung der Atmung, zum frühzeitigen Einsatz von künstlicher Beatmung und Tracheostomie. Bei nicht-intubierten Patienten sind Benzodiazepine zu vermeiden, da die resultierende tonus-senkende Wirkung zur respiratorischen Dekompensation führen kann. Die Indikation zur Intubation und Beatmung wird beim Abfall der Vitalkapazität unter 20 ml/kg oder unter 50% des Ausgangswertes diskutiert. Eine Tracheostomie sollte erwogen werden, wenn nach 2 Wochen noch keine Besserung der Atemfunktion abzusehen ist. Trotz der Invasivität erleichtert das Tracheostoma die Beatmung und erlaubt es, Sedativa zu reduzieren und die Kommunikationsfähigkeit des Patienten wiederherzustellen. Schmerzen sollen konsequent behandelt werden inklusive Carbamazepin/Gabapentin und Antidepressiva. Opiate führen zumindest in höherer Dosierung zur Verstärkung der Symptomatik der vegetativen Neuropathie an Blase und Darm und sollten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Schon in der Akutphase soll ein multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm begonnen werden, und persistierende Fatigue sollte ebenfalls mit einem Übungs- und Verhaltensmodifikationsprogramm angegangen werden.

Eine **längere Intensivbehandlung mit Beatmung** ruft eine muskuläre Dekonditionierung hervor, die sich ungünstig auf den Weaningprozess auswirkt. Unter der Voraussetzung, Patienten nicht kardiopulmonal zu gefährden, könnte eine frühzeitig einsetzende Mobilisation die Weaningdauer verkürzen. Die Sichtung der vorhandenen Literatur führte zu der Empfehlung, bei beatmeten Patienten eine passive wie aktive Mobilisation so früh wie möglich durchzuführen und die Patienten bevorzugt in eine die Atmung erleichternde Position zu bringen. (S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning 2014, S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation 2017). Die geblockte Trachealkanüle stellt bei invasiv beatmeten Patienten ein kommunikatives Hindernis dar. Neben schriftsprachlichen, elektronischen Kommunikationshilfen, Buchstabentafeln in Abhängigkeit vom Alter und den individuellen Fähigkeiten des Patienten, gibt die S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning in der neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation Kanülenempfehlungen (2017).

**Kinder.** Altersspezifische Daten zur Supportivbehandlung mit mehr als sehr schwacher Evidenzstärke liegen für Kinder nicht vor (SIGN 2- bis 4). In den publizierten Serien zum GBS des Kindesalters wurden 15-25% der Patienten beatmungspflichtig. Auch bei Kindern ist mit einer Ateminsuffizienz vor allem dann zu rechnen, wenn die Progredienz rasch erfolgt und obere Extremitäten und Hirnnerven mit betroffen sind (Korinthenberg et al. 2007). Eine vegetative Neuropathie mit autonomer Dysregulation und eingeschränkter Herzfrequenz-Variabilität ist bei der Hälfte der Kinder mit GBS beschrieben worden (Samadi et al. 2013). Auch krisenhaft auftretender arterieller Hochdruck (Herzinsuffizienz!) und Tachyarrhythmien stellen unter Umständen eine Lebensbedrohung dar. In diesem Rahmen sind gelegentlich, darunter auch bei einer jugendlichen Patientin zentralnervöse Komplikationen im Sinne eines PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) beschrieben worden (Nabi et al. 2016). Neuropathische Schmerzen gehören auch bei

Leitlinie GBS bei Kindern und Jugendlichen, Langfassung Version 1.2 vom 20.03.2019 Seite 45

Kindern zu den häufigsten (bis zu 70%) und bei einem Teil der Patienten frühesten Symptomen des GBS (Korinthenberg et al. 2007, Roodbol et al. 2011). Für das Kindesalter liegen zur psychischen Belastung in der Akutphase nur Einzelfallbeschreibungen vor (Mistry 2007). Eine hohe Zahl variabler emotionaler und psychologischer Probleme auch nach sehr langer Zeit belegt aber auch hier die große Bedeutung des klinisch oft übersehenen Problems (Roodbol et al. 2014).

**Empfehlung 20:** Im ersten Jahr nach GBS sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auf Impfungen verzichtet und später die Indikation für die im Vorfeld der GBS-Diagnose eingesetzte(n) Impfung(en) streng gestellt werden.

- Empfehlung zum Verzicht (↓↓) aufgrund von Expertenmeinungen und bei unklarer Datenlage (SIGN 4; Hughes et al. 2005).
- Stärke des Konsensus: Konsens

Wegen des unklaren Rezidivrisikos sollten Impfungen im ersten Jahr nach der Erkrankung nicht und danach mit kritischer Indikationsstellung durchgeführt werden; Impfungen, die im Vorfeld eines GBS durchgeführt wurden waren, sollten später nicht wiederholt werden (Hughes et al. 2005). Bei den seltenen Patienten mit rezidivierendem GBS können Impfstoffe wie Infekte in unspezifischer Weise ein GBS triggern (Haber et al. 2009; Kuitwaard et al. 2009b). Bei diesen Fällen ist entsprechend vorsichtig zu verfahren, die Risiken der Wildinfektion sind dagegen abzuwägen.

## 7.3 Medikamentöse Therapiemaßnahmen

### 7.3.1 Allgemeine Angaben zu einer immunmodulierenden Therapie

**Empfehlung 21:** Bei Kindern und Jugendlichen mit GBS, die die freie Gehfähigkeit verloren haben, soll eine immunmodulierende Behandlung durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund der Datenlage bei Erwachsenen und trotz der schwachen Evidenzstärke bei Kindern, da mit ausreichender Wahrscheinlichkeit die Dauer der schweren funktionellen Einschränkung und der Lebensbedrohung verkürzt werden können (SIGN 1++ für Erwachsene, 1- bis 2- für Kinder; Tabellen 9-11).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 22:** Bei Kindern und Jugendlichen mit GBS, die noch frei gehfähig sind, aber bei denen die progrediente Krankheitsphase noch nicht abgeschlossen ist, sollte eine immunmodulierende Behandlung erfolgen.

- Empfehlung (↑) aufgrund guter Evidenz bei Erwachsenen (mit PE) und sehr schwacher Evidenzstärke bei Kindern, da mit gewisser Wahrscheinlichkeit eine schwere Funktionseinschränkung vermindert bzw. verkürzt werden kann (SIGN 1+ für Erwachsene, 2- für Kinder; Tabellen 9-11).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Erwachsene:** Für das Erwachsenenalter ist die Wirksamkeit einer immunmodulierenden Behandlung mit Plasmapherese oder intravenösen Immunglobulinen (IVIg) in adäquaten Studien mit hohem Evidenzniveau (SIGN 1+) belegt und durch systematische Cochrane Reviews, „praxis parameter“ und Leitlinien (SIGN1+) wiederholt bestätigt worden (Tabellen 8-10). Diese Studien schlossen zum Teil Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren ein (van der Meché und Schmitz 1992). Die große Mehrzahl der prospektiven Studien wurde bei Patienten mit schwerem GBS und Verlust der Gehfähigkeit durchgeführt. Für diese gilt somit der höchste Grad der Evidenzbasierung. Einige wenige kontrollierte Studien konnten jedoch zeigen, dass die Erholung bei GBS auch beschleunigt werden kann, wenn die Therapie noch im Stadium der Gehfähigkeit durchgeführt wird.

**Kinder:** Für das Kindesalter ist die Daten- und Evidenzlage hingegen weiterhin schwach. Es existieren nur sehr wenige prospektive, kontrollierte Studien mit kleinen Fallzahlen und geringer statistischer „power“, die zudem sämtlich nicht verblindet waren (SIGN 2+) (Tabelle 11\_1). Kohortenstudien mit historischen oder anderen unbehandelten Kontrollen lassen aber vermuten, dass die Behandlungseffekte offenbar ähnlich wie in den höheren Altersgruppen sind (SIGN 2-) (Tabelle 11\_2). Ausgehend von der hohen Variabilität der Verläufe wurde berechnet, dass die notwendigen Fallzahlen zum Nachweis einer „Verkürzung der Zeit bis zur Wiedererlangung des freien Gehens um eine Woche“ bei Anwendung traditioneller statistischer Methoden in einem „superiority design“ N= 450, und in einem „non-inferiority design“ N= 750 betragen würde. Selbst bei statistischer Modellbildung mit einem modernen Bayes’schen Ansatz würde die notwendige Fallzahl N= 160 betragen (Goodman und Sladky 2005). Eine solch umfangreiche Studie, die zahlreiche internationale Zentren erfordern würde, ist bisher nicht in Angriff genommen worden. Eine im Jahr 2002 mit 120 Kindern und Jugendlichen geplante randomisierte Studie zum Vergleich PE versus IVIg wurde offenbar nie abgeschlossen (siehe Webseite Clinicaltrials.gov). Aufgrund der Datenlage wurde in einem aktuellen Cochrane Review diskutiert, dass auch aus ethischen Gründen zusätz-

liche plazebo-kontrollierte Studien bei Kindern wohl nicht mehr durchgeführt werden können (Hughes et al. 2014).

### 7.3.2 Kortikosteroide

**Empfehlung 23:** Kortikosteroide sollen beim akuten GBS des Kindes und Jugendlichen nicht eingesetzt werden.

- Starke Empfehlung gegen (↓↓↓) aufgrund guter Evidenzstärke bei Erwachsenen und trotz sehr schwacher Evidenz bei Kindern, auch aufgrund zu erwartender Nebenwirkungen (SIGN 1+ für Erwachsene, 3 für Kinder; Tabellen 8, 11).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 24:** Wenn die Krankheitsaktivität mit anhaltender Progredienz oder mehreren Rezidiven jedoch über mehr als 4 (Kinder) - 8 Wochen anhält, sollten CST oder eine andere immunmodulierende Behandlung unter der wahrscheinlichen Diagnose einer CIDP erwogen werden.

- Empfehlung (↑↑) aufgrund unkontrollierter Fallserien (SIGN 3; McMillan et al. 2013).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

Obwohl es sich beim akuten GBS um eine immunologisch vermittelte Erkrankung handelt, sind Kortikosteroide (CST) nicht wirksam. Ein aktueller Cochrane Review fasste die Daten von sechs randomisierten und quasi-randomisierten Studien bei Erwachsenen zusammen. Die Metaanalyse ergab keinen Erholungs-Vorteil für die Behandlungsgruppe (mäßige bis hohe Evidenzstärke), hingegen können Kortikosteroide die Erholung möglicherweise sogar verzögern (schwache Evidenzstärke) (Hughes et al. 2016, Tabelle 8). Im Kindesalter zeigten bei sehr schwacher QdE Kortikosteroide eine deutliche Unterlegenheit gegenüber IVIg (Korinthenberg und Schulte Mönting 1996).

Diese Aussagen gelten für das GBS mit den üblichen, akuten Verlaufskriterien. Bei einem GBS mit lange anhaltender Plateauphase ohne Progredienz ist ebenfalls nicht mit einem Ansprechen auf CST zu rechnen. Bei Verschlechterungen innerhalb von 8 Wochen handelt es sich wahrscheinlich um therapieabhängige Fluktuationen, die ebenfalls nicht auf CST, möglicherweise aber erneut auf PE oder IVIg ansprechen. Wiederholte Rezidive nach mehr als 8 Wochen (bei Kindern schon ab 4 Wochen, Nevo und Topaloglu 2002) sprechen für das Vorliegen einer chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP), die auch mit bei 70-80% der Patienten wirksam CST behandelt werden kann (Korinthenberg 1999, McMillan et al. 2013).

### 7.3.3 Hochdosierte intravenöse 7S-Immunglobuline (IVIg)

**Empfehlung 25:** Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem GBS (Verlust der freien Gehfähigkeit) soll eine Behandlung mit IVIg durchgeführt werden.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von Daten mit hoher Qualität und Konsistenz der Evidenz beim Erwachsenen, und trotz geringer Evidenzstärke beim Kind (SIGN 1++ für Erwachsene, 1- bis 2- für Kinder; Tabellen 10, 11).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 26:** Bei Patienten, bei denen aufgrund erst kurzer Zeit seit Symptombeginn und anhaltender Progredienz mit einer weiteren erheblichen Verschlechterung zu rechnen ist, sollte ebenfalls eine Behandlung mit IVIg erwogen werden.

- Empfehlung (↑) bei schwacher Evidenzstärke im Kindesalter (SIGN 1+ für Erwachsene, 2- für Kinder; Tabellen 10,11).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Erwachsene:** Angesichts der bereits akzeptierten guten Wirksamkeit der Plasmapherese wurden große, kontrollierte Studien mit IVIg beim GBS mit hoher Evidenzstärke nicht im Vergleich mit Plazebo, sondern im Vergleich mit Plasmapherese durchgeführt. Die Autoren des aktuellen **Cochrane Review** fassten fünf adäquate Studien mit 536 schwer betroffenen, meist erwachsenen Patienten zusammen. Die Erholung, gemessen an der Wahrscheinlichkeit, sich nach 4 Wochen um 1 Punkt in der GBS-Skala zu bessern, und weiteren Erfolgsparametern (s. 7.3.4) verlief zwischen IVIg und Plasmapherese nicht unterschiedlich (mäßige Evidenzstärke). Die Kombination von PE gefolgt von IVIg ergab keinen zusätzlichen signifikanten Benefit, ein solcher kann aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine Kombination mit Immunabsorption zeigte keine zusätzliche Wirkung. Die Nebenwirkungsrate zeigte zwischen den PE- und IVIg-Gruppen keinen signifikanten Unterschied, die PE-Behandlung wurde aber signifikant häufiger abgebrochen. Die Cochrane-Autoren schließen mit der Feststellung, dass mehr Studien zum Einsatz von IVIg bei nur milder Erkrankung, zu Behandlungsbeginn nach mehr als 14 Tagen nach Symptombeginn und zur optimalen Dosierung erforderlich seien (Hughes et al. 2014, Tabelle 10).

**Kinder:** Die Einfachheit der Applikation lässt IVIg gerade auch für die Behandlung von Kindern geeignet erscheinen. IVIg wird bei Kindern wie bei Erwachsenen mit akutem GBS üblicherweise mit 2g/kg KG, verteilt auf 4-5 aufeinanderfolgende Tage als einmaliger Zyklus verabreicht. Eine Konzentration der Gabe auf 2 Tage ergibt keine bessere Wirkung (Korinthenberg et al. 2005). Für Leitlinie GBS bei Kindern und Jugendlichen, Langfassung Version 1.2 vom 20.03.2019 Seite 49

diese Altersstufe liegen nur wenige kontrollierte, jedoch in großer Zahl offene Daten zur Wirksamkeit vor, von denen hier nur ein kleiner Teil zitiert werden kann (Umfangreichere Darstellung in Tabelle 11\_1 bis 11\_3).

Vajsar et al. (Vajsar et al. 1994) verglichen retrospektiv die Verläufe von 15 Kindern, die mit PE, und 10 die mit IVIg behandelt worden waren. Die Erholung verlief in dieser Studie nach IVIg rascher als nach PE. Koul et al. (Koul et al. 2003) verglichen prospektiv die Behandlungsverläufe von 42 Kindern, die mit IVIg behandelt worden waren, mit 8 eigenen historischen Kontrollen und Literaturdaten von 206 unbehandelten Fällen. Sie beschrieben bei ihren IVIg-Fällen einen deutlich günstigeren Verlauf. Tasdemir et al. (Tasdemir et al. 2006) sahen hingegen in einer retrospektiven Untersuchung keinen wesentlichen Unterschied zwischen 25 mit IVIg behandelten Kindern und 30 unter lediglich symptomatischer Therapie. Reisin et al. hatten bereits 1996 mitgeteilt, dass IVIg bei einer Gruppe von Kindern mit elektrophysiologisch nicht erregbaren Nerven keinen therapeutischen Benefit verglichen mit einer historischen Kontrolle mit schwerem GBS und dem gleichem neurophysiologischen Befund ergab (Reisin et al. 1996). Dies deckt sich mit unserer Erfahrung (Korinthenberg und Schulte Mönting 1996) und zeigt, dass beim Gruppenvergleich die Verteilung der die Prognose mitbestimmenden Faktoren beachtet werden muss.

Obwohl von geringer methodischer Qualität und Evidenzstärke, diskutiert der **Cochrane Review** vier Studien bei Kindern, in denen ein Vergleich mit lediglich symptomatischer Behandlung publiziert wurde (Hughes et al. 2014). (Tabelle 10, 11\_1). El-Bayoumi et al. (El-Bayoumi et al. 2011) randomisierten 41 beatmungspflichtige Kinder mit GBS für PE oder IVIg. Die beiden Gruppen waren bezüglich Alter, Gewicht, vorausgehende Diarrhoe, Krankheitsdauer und andere Krankheitsparameter vergleichbar. Die PE Gruppe musste im Mittel um 2 Tage kürzer beatmet werden (11 vs. 13 Tage,  $p=0,037$ ), die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die Zeit bis zur Wiedererlangung der freien Gehfähigkeit unterschieden sich aber nicht. Gürses et al. (Gürses et al. 1995) wiesen 18 Kindern mit GBS alternierend eine Behandlung mit IVIg oder nur supportiven Behandlung zu. Das Behandlungsergebnis mit IVIg war signifikant besser, wegen der fehlenden Verblindung und der geringen Fallzahl ist das Risiko eines systematischen Fehlers aber als hoch einzuschätzen. Wang et al. (Wang et al. 2001) randomisierten 54 Kinder für IVIG + Dexamethason, PE + Dexamethason oder nur Dexamethason. IVIg + Dexamethason zeigte das beste Behandlungsergebnis. Korinthenberg et al. (Korinthenberg et al. 2005) randomisierten 21 noch frei gehfähige Kinder für 2 mal 1g/IVIg pro kg KG versus keine spezifische Therapie. Die Randomisierung teilte durch Zufall 14 Patienten der Therapie und 7 keiner Therapie zu. Die Krankheitsschwere auf dem Höhepunkt unterschied sich nicht, die Rückbildung der Symptome trat aber nach IVIg rascher ein als ohne, und die Zahl der um mindestens 1 Grad der GBS-Skala gebesserten Patienten war nach 4 Wochen signifikant höher. Kanra et al. (Kanra et al. 1997) veröffentlichten eine retrospektive Analyse, in der 24 Kinder einer kanadischen Klinik mit 2 mal 1g/kg KG IVIg behandelt worden waren, und 23 einer türkischen mit 5 mal 0,4 g/kg KG IVIg; in der Leitlinie GBS bei Kindern und Jugendlichen, Langfassung Version 1.2 vom 20.03.2019 Seite 50

gleichen türkischen Klinik waren weitere 28 Kinder nur symptomatisch behandelt worden. Die mittlere Zeit bis zur Besserung um 1 Grad war in den behandelten Gruppen signifikant kürzer als in der nicht behandelten (17 und 21 Tage versus 62 Tage,  $p < 0,01$ ). Obwohl alle diese Studien eine schwache Qualität der Evidenz haben, darf wohl dennoch gefolgert werden, dass IVIG auch bei Kindern wirksam sein kann. Die Autoren des Cochrane Reviews schließen diesen Abschnitt mit der Bemerkung: „In the face of this evidence, it may be questioned whether it is now necessary to perform more randomized trials of IVIg in children severely affected by GBS” (Hughes et al. 2014). Auch eine Praxis-Leitlinie der American Academy of Neurology stellt fest, dass trotz des Mangels an randomisierten, kontrollierten Studien bei Kindern mit GBS die meisten Experten IVIg auch in dieser Altersstufe für eine vernünftige Behandlungsoption halten, basierend auf den Daten bei Erwachsenen (Patwa et al. 2012).

In Einzelfällen und kleinen Serien berichtete **Nebenwirkungen der Therapie mit IVIg** sind Überwässerung, Viskositätszunahme, Herzinsuffizienz, Meningismus, Stauungspapille, Niereninsuffizienz und tubuläres Syndrom. Auch die Übertragung viraler Infektionen ist trotz aller Vorsichtsmaßnahmen im Herstellungsprozess nicht absolut auszuschließen. Oomes et al. (Oomes et al. 1996) beobachteten unter 100 prospektiv untersuchten Patienten mit GBS einen Anstieg der Transaminasen von 35% auf 69% der Patienten nach IVIg, gefolgt von spontaner Besserung in den folgenden Wochen. Singh-Grewal et al. (Singh-Grewal et al. 2006) führten eine prospektive Erfassung von Nebenwirkungen in einer Gruppe von 58 Kindern mit 345 IVIg-Behandlungszyklen durch. Die Therapie war bei unterschiedlichen Diagnosen teils zur Immunsupstitution, teils zur Immunmodulation durchgeführt worden. Die Autoren registrierten akute Nebenwirkungen bei 10,3% der Kinder und 3,5% der Infusionen, und verzögerte Nebenwirkungen bei 41,4% und 20,9%. Häufigste Nebenwirkungen waren verzögert auftretende Kopfschmerzen (12,8% der Infusionen), Abgeschlagenheit (5,2%), Bauchschmerzen (2,3%) und Myalgien (2,3%). Akute Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Fieber, Bronchospasmus und Thoraxschmerzen traten mit 0,3 – 0,6% seltener auf.

### **7.3.4 Plasmapherese, Plasmaexchange (PE)**

**Empfehlung 27:** Wenn Kontraindikationen gegen IVIg bestehen, sollte bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem GBS eine immunmodulierende Behandlung mit Plasmapherese durchgeführt werden. Auch bei nicht ausreichender Effektivität von IVIg sollte die Plasmapherese erwogen werden.

- Empfehlung schwach (↑) trotz sehr guter Evidenzstärke beim Erwachsenen, bei allerdings sehr schwacher Evidenzstärke im Kindesalter (SIGN 1++ für Erwachsene, 2- bis 3 für Kinder; Tabellen 9, 11).

- Die PE tritt gegenüber der einfacher zu handhabenden und weniger belastenden Behandlung mit IVIg zurück; bei Kontraindikationen/Unverträglichkeit von IVIg ist ggfs. eine Verlegung zur Plasmapherese in ein geeignetes pädiatrisches Zentrum zu erwägen.
- Eine Plasmapherese innerhalb von ein bis zwei Wochen nach vorangegangener IVIg-Behandlung ist nicht indiziert.

Stärke des Konsensus: Konsens

**Erwachsene:** Die Plasmapherese ist das therapeutische Prinzip, für welches als erstes bei Erwachsenen mit schwerem GBS eine Wirksamkeit mit hoher Evidenzstärke nachgewiesen wurde (Cortese et al. 2011). Die Autoren des aktuellen **Cochrane Review** identifizierten sechs kontrollierte Studien mit mäßiger bis hoher Evidenzstärke (Randomisierung gegen lediglich symptomatische Behandlung). Die PE-Gruppen erfuhren gegenüber den Kontrollgruppen eine signifikante Verbesserung bezüglich Einsetzen der ersten Besserung, Dauer der Beatmung, Besserung um 1 Grad der GBS-Skala nach 4 Wochen, Wiedererlangung des unterstützten und freien Gehens, Wahrscheinlichkeit der Freiheit von schweren Residualsymptomen und Erlangung normaler Muskelkraft nach 1 Jahr (Tabelle 9). Eine Studie mit nur leicht betroffenen Patienten (= bei Randomisierung noch gehfähig) konnte ein rascheres Einsetzen der Besserung nach zwei PE-Sitzungen versus keine PE nachweisen. Beim mittelschweren GBS (= bei Randomisierung nicht mehr in der Lage, ohne Hilfe zu stehen) waren vier Sitzungen wirksamer als nur zwei. Beim schweren GBS (= bei Randomisierung beatmet) waren sechs Sitzungen nicht wirksamer als vier (French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome 1987, 1997). Die Wirkung der PE ist am besten, wenn sie innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen wird, eine Wirkung ist aber noch bis zum 30. Tag nachweisbar. Die angegebenen Dosierungen der PE beinhalten meist 4-5 Sitzungen mit 200-250 ml/kg KG Austauschvolumen in 7-14 Tagen. Eine Technik mit kontinuierlichem Fluss ist besser wirksam als intermittierender Fluss, und Albumin ist als Austauschflüssigkeit günstiger als FFP (Chevret et al. 2017).

**Kinder:** In einer der in den Cochrane Review aufgenommenen Studien waren Kinder ab dem Alter von 10 Jahren eingeschlossen, aber nicht gesondert evaluiert worden (McKhann et al. 1988). In einer randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 41 Patienten führte die PE zu einer kürzeren Beatmungsdauer als IVIg (11 Tage vs. 13 Tage,  $p=0,037$ ), nicht aber zu einer beschleunigten Verlegung von der Intensivstation oder höheren Rate gehfähiger Patienten nach 4 Wochen (El Bayumi et al. 2011). In einer anderen Studie mit 54 Patienten, die zwischen IVIg, PE und Dexamethason alleine randomisiert wurden, fand sich kein unterschiedlicher Effekt (Wang et al. 2001, zitiert nach Hughes et al. 2014). Im Vergleich mit IVIg zeigte die PE in einigen Kohortenstudien oder Fallserien bei sehr schwacher QdE teils bessere, teils geringere Wirkung auf die Erholungs-

geschwindigkeit (Tabelle 11\_1, 11\_2). Ferner liegen einige Publikationen mit positiver Beschreibung des Verlaufes infolge PE verglichen mit historischen Kontrollen vor (Khatri et al. 1990; Epstein und Sladky 1990; Lamont et al. 1991; Jansen et al. 1993). Aktuell publizierten Kesici et al. (2019) eine Serie von 9 beatmungspflichtigen Kindern und Jugendlichen mit AMAN, die unmittelbar nach Diagnosestellung eine Behandlung mit 5 Plasmapheresen in 7 Tagen erhielten, jeweils unmittelbar gefolgt von 0,4 g/kg IVIg („Zipper Method“). Die Erholung dieser Patienten verlief verglichen mit 4 eigenen historischen Kontrollen und Literaturdaten über Erwachsene und Kinder überraschend schnell (Beendigung der Beatmung nach 7 (5-14) Tagen, alle waren nach 28 Tagen wieder frei gehfähig). Die kleine Fallzahl, die große Variabilität der Spontan- und Behandlungsverläufe, fehlende Informationen über die Indikation zur Beatmung und die unklare Pharmakokinetik lassen jedoch eine Bewertung dieses Verfahrens nicht zu. Eine Wiederholung unter kontrollierten, adäquaten Studienbedingungen wäre erforderlich und von hohem Interesse (Tabelle 11\_3).

### **7.3.5 Therapieschwierige Fälle**

**Empfehlung 28:** Bei therapieschwierigen Verläufen kann nach einigen Wochen die Behandlung mit IVIg oder PE wiederholt werden.

- Empfehlung offen ( $\Leftrightarrow$ ) bei aktuellem Fehlen von über Einzelbeobachtungen hinausgehender Evidenz (SIGN 4; Verboon et al. 2017).
- Bei einem GBS mit lange anhaltender Plateauphase ohne Progredienz ist die Datenlage zu einer erneuten Therapie unklar.
- Bei erneuter Verschlechterung nach initialem Therapieansprechen innerhalb von 8 Wochen handelt es sich wahrscheinlich um therapieabhängige Fluktuationen, die möglicherweise erneut auf PE oder IVIg ansprechen.
- Ein kontinuierlich progressiver Verlauf oder wiederholte Rezidive nach mehr als acht Wochen sprechen für das Vorliegen einer CIDP, die mit IVIg, PE oder CST behandelt werden soll.

Stärke des Konsensus: starker Konsens

Trotz der belegten therapeutischen Effekte von IVIg und PE sind die individuellen Erholungsverläufe sehr variabel und teilweise protrahiert. 25-30% der Patienten sind als Non-Responder anzusehen. Fourrier et al. (Fourrier et al. 2011) führten auf der Intensivstation prospektive tägliche neurologische Beurteilungen bei 61 Erwachsenen mit schwerem GBS durch, von denen 66% beatmet werden mussten. Eine prolongierte Beatmung von mehr als 15 Tagen Dauer ließ sich für die Patienten voraussagen, die bei Ende der Immuntherapie (IVIg oder PE) noch eine komplette Fußhe-

berlähmung zeigten (PPV 82%). Wenn gleichzeitig ein motorischer Leitungsblock des Nervus ischiadicus bestand, stieg der PPV auf 100%.

Kuitwaard et al. (Kuitwaard et al. 2009a) gingen dem unterschiedlichen Ansprechen auf die IVIg Therapie mit einem anderen Ansatz nach. Von 174 gehunfähigen GBS-Patienten, die an zwei randomisierten klinischen Studien mit IVIg teilgenommen hatten, lagen Blutproben zur Bestimmung der IgG-Konzentration unmittelbar vor der IVIg Therapie und 2 Wochen nach deren Beginn vor. Der individuell gemessene Anstieg der IgG-Konzentration war außerordentlich variabel. Ein geringer Anstieg um weniger als 7,3 g/l korrelierte mit einer höheren Krankheitschwere zu Beginn, vor allem aber und in einer multivariablen Analyse unabhängig hiervon mit einer verzögerten Erholung und einer höheren Behinderungsrate nach 6 Monaten. Der geringere IgG-Anstieg nach der gleichen Standarddosis könnte für einen erhöhten Verbrauch bei höherer Krankheitsaktivität sprechen. Vor allem aber bietet dieses Resultat einen Einstieg in die weitere Erforschung der ungeklärten Frage, ob bei unbefriedigendem Behandlungserfolg eine Wiederholung von IVIg nach einigen Wochen sinnvoll ist und die Prognose verbessern kann (van Doorn et al. 2010). Aktuell wird eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie zu der Frage durchgeführt, ob ein zweiter IVIg-Kurs, 1 Woche nach dem vorausgehenden verabreicht in der Lage ist, bei Erwachsenen mit ungünstigen Prognosekriterien den Verlauf positiv zu beeinflussen (Walgaard et al. 2018).

Mangelnde Erholung, anhaltende Progression oder Rezidive sind beim GBS auch im Kindesalter in drei Szenarien zu beobachten, die verschiedene therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen (Verboon et al. 2017):

1. Ein zunächst progressiver Verlauf mit nachfolgend protrahierter Plateauphase ohne Erholung ist als schweres GBS zu werten, dessen optimale Behandlung zum heutigen Zeitpunkt unklar ist.
2. Eine sekundäre Verschlechterung nach initialer Besserung ist am wahrscheinlichsten eine behandlungs-abhängige Fluktuation. Diese kann sich ein- oder zweimal innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit IVIg oder Plasmapherese ereignen (Ruts et al. 2005, 2010). Es gibt keine klinischen Studien zur Behandlung dieser Fluktuationen. Der Verlauf wird wahrscheinlich durch noch fortbestehende Krankheitsaktivität bei nur partieller oder vorübergehender Wirkung der Therapie verursacht. Da die anfängliche Besserung vermuten lässt, dass die durchgeführte Behandlung bei diesem Patienten eine Wirkung hatte, liegt es nahe, die gleiche Behandlung ein zweites oder auch drittes Mal einzusetzen.
3. Eine anhaltende kontinuierliche Progression über mehr als 2 Monate, oder eine sekundäre Progression nach initialer Besserung, die mehr als zweimal oder später als 8 Wochen nach Therapiebeginn auftritt, müssen an das Vorliegen einer CIDP denken lassen und als solche behandelt werden (Ruts et al. 2005, 2010). Wegen des initial GBS-ähnlichen akuten Verlaufes wird hierfür häufig der Begriff "acute-onset CIDP" (aCIDP) benutzt. In dieser Situation ist eine Behandlung mit IVIg, Kortikosteroiden oder Plasmapherese indiziert.

### 7.3.6 Andere Substanzen und Behandlungsmethoden

**Empfehlung 29:** Immunsupprimierende Therapieverfahren als Alternative zur Immunmodulation mit Plasmapherese und IVIg sollten nicht eingesetzt werden.

- Empfehlung gegen Immunsuppressiva (↓) bei fehlendem Wirknachweis in Studien mit allerdings sehr schwacher Evidenzstärke (SIGN 3 bis 4; Tabelle 12).

Stärke des Konsensus: Konsens

Im Jahr 2006 veröffentlichten Garssen et al. (Garssen et al. 2007) eine offene Studie, in der 26 Erwachsene mit schwerem GBS zusätzlich zu IVIg und Methylprednisolon über 6 Wochen Mycophenolat-Mofetil in üblicher Dosierung erhielten. Als historische Kontrollgruppe dienten 120 Patienten der vorausgehenden IVIg-MP Studie. Die Zusatztherapie mit MMF ließ bei guter Verträglichkeit keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt erkennen, sodass dieses Konzept von den Autoren nicht weiterverfolgt wurde. In einer Pilotstudie mit 8 Patienten führte die zusätzliche Gabe von Eculizumab zu IVIG bei guter Verträglichkeit nicht zu einer besseren Erholungsrate als die zusätzliche Gabe von Plazebo (Davidson et al. 2017).

Auch ein aktueller Cochrane Review befasst sich mit anderen Therapien als PE und IVIg. Es wurden vier Studien eingeschlossen, deren Evidenzstärke aber als „sehr schwach“ eingeschätzt wurde. Eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie mit nur 13 Patienten ließ keine Wirkung von Interferon  $\beta$ -1A erkennen. Eine weitere mit 10 Teilnehmern zeigte keine Wirksamkeit von BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Eine Studie mit 37 Patienten zeigte keinen signifikanten Wirkungsunterschied zwischen Liquorfiltration und Plasmapherese, obwohl die statistische „power“ bei kleiner Patientenzahl gering und diese Aussage damit unsicher ist. Eine vierte Studie verglich randomisiert 22 Patienten, die mit der chinesischen pflanzlichen Medizin Tripterygium Polyglycosid behandelt wurden, mit 21 Patienten unter hochdosierten Kortikosteroiden. Nach 8 Wochen war die Zahl derjenigen, die sich um mindestens 1 Grad einer nicht näher beschriebenen Skala gebessert hatten, in der Experimentalgruppe höher als unter Kortikoiden (RR 1,47, 95%-CI 1,02-2,11). Aufgrund der mangelnden methodischen Angaben wurde diese Studie aber nicht als höherwertig eingestuft (Pritchard et al. 2016, Tabelle 12).

Bei ungewöhnlich protrahiertem Verlauf sollte auch bei Kindern neben einer CIDP an die Möglichkeit des Vorliegens einer durch Antikörper gegen paranodale Proteine verursachten Neuropathie gedacht und entsprechende Diagnostik veranlasst werden. Bei positivem Befund ist ein Behandlungsversuch mit Rituximab sinnvoll, basierend auf vorerst allerdings nur wenigen Beobachtungen (Vural et al. 2018, Sommer et al. 2018)

## 7.4 Rehabilitation

**Empfehlung 30:** Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem GBS und protrahierter Erholung soll eine interprofessionelle Rehabilitation veranlasst werden. Ziel ist es, dem Kind zu jedem Zeitpunkt der Rehabilitation und in seinem individuellen sozialen Umfeld größtmögliche und zufriedenstellende Eigenständigkeit und Teilhabe sowie die (Wieder-) Herstellung der bestmöglichen Funktionsfähigkeit zu ermöglichen.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) trotz mäßiger Evidenzqualität für eine Wirksamkeit bei Erwachsenen mit GBS und noch fehlender Evidenz im Kindesalter (SIGN 2+ für Erwachsene, 4 für Kinder; Tabelle 13) aufgrund der anzunehmenden großen Bedeutung für Funktionsfähigkeit, Teilhabe und psychische Stabilisierung.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 31:** Die Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Rehabilitation soll von der Schwere der Symptome und Behinderung, den Ressourcen des Patienten und seiner Familie und der örtlichen Verfügbarkeit adäquater Therapien abhängen.

- Empfehlung (↑↑) aufgrund von Expertenmeinung (SIGN 4; Fisher 2009).
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Erwachsene.** Ein Cochrane Review fand bis zum Mai 2010 keine kontrollierten, randomisierten Studien zum Effekt der post-akuten multidisziplinären Rehabilitation. Unter 14 offenen Beobachtungsstudien fanden sich lediglich drei, deren eingeschlossene Patientenzahl (>9) und Methodendefinition für eine Bewertung ausreichten. Alle drei Studien zeigten, dass durch eine sehr intensive multidisziplinäre Rehabilitation im Rahmen eines stationären Aufenthaltes und mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten der Behinderungsgrad und die Lebensqualität von Patienten nach schwerem GBS gebessert werden können. Zahlreiche methodische Einschränkungen ließen die Beweiskraft dieser Aussage aber sehr gering erscheinen. Die Cochrane Autoren betonen abschließend, dass dieses Fehlen guter Evidenz für einen Effekt der Rehabilitation nicht als Beweis dafür anzusehen ist, dass dieser Effekt nicht besteht. Er müsse jedoch mit adäquateren Methoden nachgewiesen werden (Khan et al. 2010, Tabelle 13).

Khan et al. (Khan et al. 2011) veröffentlichten in der Folge eine erste prospektive, randomisierte Studie, in der 79 erwachsene Patienten im chronischen Stadium nach akutem GBS über 12 Monate ambulant entweder einer individuell angepassten intensivierten, oder einer weniger intensiven Standard-Rehabilitation unterzogen wurden. Primäre outcome-Maße waren die motorischen Sub-

skalen der Functional Independence Measure (FIM), sekundäre mehrere Skalen zur Partizipation und Lebensqualität. Die Rehabilitation ergab bzgl. der primären Maße signifikant positive Effekte, die bei der intensivierten Therapie deutlicher waren als bei der Standardtherapie. Eine Verbesserung der sekundären outcome-Größen konnte jedoch nicht gezeigt werden (Khan et al. 2011).

Ein aktualisierter Systematischer Review (Khan et al. 2012, Tabelle 13) erfasste diese randomisiert-kontrollierte und vier weitere Kohortenstudien, die zusammen mit gutem Evidenzniveau zeigten, dass eine multidisziplinäre Rehabilitation (mindestens 2 Therapieverfahren unter ärztlicher Supervision) auch bis zu 12 Monate nach der Akutphase noch zu einer deutlichen funktionellen Besserung bei Erwachsenen mit GBS führen. Die Evidenz für einen positiven Effekt einer physiotherapeutischen Monotherapie auf Fatigue, Funktion und Lebensqualität war demgegenüber nur befriedigend.

Alexandrescu und Mitarbeiter (Alexandrescu et al. 2014) evaluierten prospektiv eine nationale britische Kohorte von erwachsenen Patienten, die wegen einer entzündlichen Neuropathie eine stationäre Rehabilitation erhielten. 63% litten an einem GBS und 8% an einer CIDP und 17% an einer critical illness-Neuropathie. Untersucht wurden bei Aufnahme und Entlassung: UK Functional Assessment Measure, Northwick Park Dependency Score (NPDS) und Care Needs Assessment (NPCNA). Die Patienten wurden nach ihrem Unterstützungsbedarf bei der Aufnahme in 3 Schweregruppen eingeteilt: niedrig (NPDS <10), mittel (NPDS 10–24) und hoch (NPDS >25). Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 72,2 (SD= 66,6) Tage. Bei Aufnahme bestanden deutliche Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen, aber alle besserten sich signifikant zwischen Aufnahme und Entlassung sowohl in den motorischen als in kognitiven Funktionen ( $p= 0,0001$ ). Die Patienten, die bei Aufnahme das höchste Maß an Abhängigkeit zeigten, hatten die längste Dauer des stationären Aufenthaltes, aber sie zeigten auch die größte Verminderung der zukünftig notwendigen Kosten für die tägliche Versorgung. Damit war ihre Behandlung gleichzeitig die kosteneffektivste.

**Kinder.** Kontrollierte Daten zur Rehabilitation nach GBS im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor. Aus unserer Erfahrung empfehlen wir jedoch, ebenso wie Khan (2012) für erwachsene Patienten, eine interprofessionelle Rehabilitation, bestehend aus Ergotherapie, Physiotherapie, Sprachtherapie/Logopädie je nach den individuellen Bedürfnissen. Diese sollte patientenzentriert gestaltet werden. Die Therapieziele werden individuell an die Bedürfnisse und die Leistungsfähigkeit des Kindes angepasst. Seine Familie sowie sein Umfeld werden als Ressource miteinbezogen. Zu jedem Zeitpunkt der Rehabilitation und in seinem individuellen sozialen Umfeld sollte dem Kind die größtmögliche und zufriedenstellende Eigenständigkeit und Teilhabe sowie die (Wieder-)Herstellung der bestmöglichen Funktionsfähigkeit ermöglicht werden. Der Einsatz von geeigneten Hilfsmitteln kann zu einer erfolgreichen Rehabilitation beitragen. (Fisher 2009, Hessenauer und Wimmer 2018, Khan und Amatya 2012, Steffens und Gutenbrunner 2018).

## 7.5 Ökonomische Bewertung

Das GBS zeigt eine sehr große Verlaufsvariabilität von leichten Fällen mit ausschließlich ambulanter Behandlung bis zu schwersten Fällen multiplen Krankenhausverlegungen, intensivmedizinischer Behandlung, Beatmungstherapie über viele Wochen und sehr langwieriger, bei Erwachsenen häufig unvollständiger Erholung. Für die eingesetzten Medikamente (insbesondere IVIg) und Prozeduren (PE, Beatmungstherapie) entstehen den betroffenen Kliniken und Kostenträgern hohe Kosten. Diese sind in den letzten Jahren nur in wenigen Studien evaluiert worden:

Winters und Mitarbeiter (Winters et al. 2011) verglichen bei erwachsenen GBS-Fällen in 2 US-amerikanischen Kliniken die Kostenprofile von IVIg und Albumin (Plasmaersatz bei PE) unter Berücksichtigung der Kostenerstattung durch Versicherungen. Die direkten Kosten für fünf IVIg Infusionen mit zusammen 2.0 g/kg waren doppelt so hoch wie die für fünf PE-Sitzungen. Die Kosten für Pflege- und Behandlungsaufwand sind in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Nagpal et al. (Nagpal et al. 1999) modellierten die Kosten für eine Behandlung mit IVIG und PE anhand einer literatur-basierten Einschätzung der Verlaufsdaten. Unter der Annahme, dass die Behandlung mit IVIg und PE gleich effektiv ist, erwies sich die PE als deutlich kosteneffektiver mit Einsparungen zwischen 304 und 6.625 Dollar pro Patient anhängig vom eingesetzten IVIg Präparat.

Esperou und Mitarbeiter (Esperou et al. 2000) analysierten die Behandlungskosten bei 546 erwachsenen GBS-Patienten einer randomisierten Studie mit PE aus dem Blickwinkel des Gesundheitssystems. Bei mildem GBS waren die Behandlungserfolge mit 2 Sitzungen PE besser als ohne PE, und bei moderatem und schwerem GBS mit 4 Sitzungen besser als mit 2 Sitzungen, aber nicht als mit 6 Sitzungen. In der milden Gruppe erwies sich der 2 PE-Arm nicht nur als effektiver, sondern auch als um fast 50% kosteneffektiver, gleiches gilt für den 4 PE-Arm in der moderaten Gruppe (gehunfähig, nicht beatmet). In der beatmeten Gruppe waren 4 PEs ebenso effektiv und etwas weniger teuer als 6 PEs.

Tsai und Mitarbeiter (Tsai et al. 2007) verglichen die Behandlungskosten von 24 taiwanesischen Patienten mit GBS nach Behandlung mit IVIg oder PE. Dies ergab, dass - bei Herausnahme der Medikamentenkosten für IVIg - das Behandlungsprotokoll mit IVIg kosteneffektiver war als die Plasmapherese bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes und der Kosten der Prozeduren und Krankenhausbehandlung.

Van Leeuwen und Mitarbeiter (van Leeuwen et al. 2016) analysierten Arztbehandlungen, Krankenhausaufnahmen und -verlegungen sowie Verweildauern auf verschiedenen Stationstypen und Behandlungskosten bei 87 holländischen Erwachsenen und Kindern mit GBS. Verlegungen erfolgten in 40% der Fälle, in 30% 2-mal und häufiger, in 25% der Fälle war die Ersteinweisung aus Sicht der Kosteneffektivität sub-optimal. Die mittleren Kosten für die Krankenhausbehandlung be-

trugen 15,060 Euro (IQR 11,226–23,683). Der maximale GBS Behinderungs-Score war signifikant mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Zahl der Verlegungen, der Aufnahme auf einer Intensivstation und den Kosten korreliert.

Vergleichbare Daten liegen für das Kindes- und Jugendalter nicht vor, in der niederländischen Arbeit (van Leeuwen et al. 2016) sind die enthaltenen Daten für Kinder nur bezüglich Einweisungsproblemen, aber nicht bezüglich der Kostenstruktur separat dargestellt worden. Die Medikamentenkosten für IVIg schlagen im Kindesalter wegen des geringen Körpergewichtes und der damit geringeren absoluten Gesamtdosis weniger zu Buche, während die übrigen Faktoren vergleichbar mit Erwachsenen sein sollten.

Aus dem deutschen Gesundheitssystem sind keine vergleichbaren Daten veröffentlicht worden.

**Bewertung der Datenlage:** diese 5 Arbeiten beurteilen die Kosteneffizienz jeweils aus verschiedenen Blickrichtungen und sind nicht vergleichbar. Die Qualität der Datenlage erscheint deshalb bestenfalls mäßig. Auf der Ebene der Medikamentenkosten wird deutlich, dass IVIg wesentlich teurer ist als Albumin bei der PE; wem diese Kosten entstehen, hängt vom Erstattungssystem ab. Der apparative und Personalaufwand für die PE ist in den Studien nicht gesondert berücksichtigt worden. Es wird auch klar, dass die Krankheitsschwere über den Ressourcenverbrauch an Intensivmedizin, Prozeduren und die Aufenthaltsdauer die Kosten wesentlich bestimmt (van Leeuwen et al. 2017). Eine effektive Therapie kann sich somit trotz höherem Aufwand der Maßnahme gegenüber keiner oder reduzierter Therapie rechnen (Esperou et al. 2000).

## 7.6 Nachtrag: Diagnose und Therapie des Miller-Fisher Syndroms

**Empfehlung 32:** Die Diagnose eines MFS soll den Kriterien von Sejvar et al. 2011b folgen.

- Starke Empfehlung (↑↑↑) aufgrund von evidenzbasierten und international konsentierten Falldefinitionen und Leitlinien (SIGN 1-; Tabelle 7).
- Die Möglichkeit einer inkompletten Ausprägung mit Lähmung nur einzelner Nerven der Okulomotorik oder nur 2 Symptomen der Trias ist zu beachten.
- Stärke des Konsensus: starker Konsens

**Empfehlung 33:** Eine Empfehlung zur Therapie des MFS kann nicht gegeben werden.

- Keine Empfehlung aufgrund der extrem schwachen Datenlage bei meist günstigem spontanem Verlauf (SIGN 3 bis 4; Tabelle 14).

- Die Abgrenzung zwischen MFS und GBS ist im Verlauf häufig nicht klar. Bei Auftreten bulbärer Symptome, Atem- oder Extremitätenschwäche ist von einer Mischform auszugehen, bei der eine Behandlung mit IVIg oder Plasmapherese indiziert sein kann.
- Stärke des Konsensus: Konsens

Die diagnostische Leitlinie von Sejvar und Mitarbeitern (Sejvar et al. 2011b) enthält auch Falldefinitionen für das Miller-Fisher Syndrom (MFS). Hier seien nur die Kriterien für die höchste Ebene der diagnostischen Sicherheit aufgeführt:

- Bilaterale Ophthalmoparese UND bilateral reduzierte oder fehlende Sehnenreflexe, UND Ataxie  
UND

- Fehlen von Extremitätenschwäche

UND

- Monophasisches Verlaufsmuster UND Intervall zwischen Beginn und Höhepunkt der Schwäche zwischen 12 Stunden und 28 Tagen UND nachfolgend klinisches Plateau

UND

- Liquorprotein-Erhöhung über den Labornormalwert UND Liquorzellzahl <50 cells/ $\mu$ l

UND

- Nervenleitungsbefunde normal ODER geben Hinweis auf Beteiligung ausschließlich sensibler Nerven

UND

- keine Bewusstseinsstörung oder Pyramidenbahnzeichen

UND

- Fehlen einer identifizierbaren alternativen Diagnose,

Zur Behandlung des sehr seltenen Miller-Fisher Syndroms fanden sich in einem Cochrane Review keine randomisierten oder quasi-randomisierten Studien, sondern nur kleine Fallserien (Overell et al 2007, Tabelle 14). Die Prognose ist insgesamt gut, nach 1 Monat sind 10-75% und nach 6 Monaten 60-100% der Patienten symptomfrei, ein Einfluss der Interventionen IVIg, PE oder CST ist nicht abzugrenzen. Bei sehr schwacher Evidenzstärke kann ein Effekt aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei Kindern sind Fälle von MFS nur in Einzelfällen publiziert worden (Muniz 2017).

## 8. Evidenztabelle zur Therapie

Tabelle 7: Falldefinition und Diagnostik

Referenz	Methodik	Bemerkungen	Qualität des Reviews
Asbury und Cornblath 1990	US-Expertengruppe auf Anregung des NINDS; schließt klinische notwendige, unterstützende und fragwürdige, sowie elektrophysiologische Kriterien der Demyelinisierung ein	Entwickelt als Reaktion auf eine GBS-Welle nach Schweinegrippe-Epidemie und -Impfung.	Entwickelt von einer erfahrenen Expertengruppe. Die hier definierten Kriterien wurden die Basis praktisch aller Pathophysiologie- und Therapiestudien der folgenden Jahre.
van der Meche et al. 2001	Nationale Expertengruppe (Dutch Neuromuscular Research Support Centre), basiert auf der vorliegenden Literatur, formaler Gruppenprozess mit initialer Präsentation eines Entwurfes in einem Meeting, nachfolgend mehreren schriftlichen Diskussionsrunden und abschließender Enddiskussion und Beschlussfassung in einem zweiten Meeting; schließt eine Definition der Varianten und elektrophysiologische Kriterien für Demyelinisierung und axonale Varianten ein.	Entwickelt von einer Arbeitsgruppe aus Experten mit großer Erfahrung mit klinischen Studien (insbesondere IVIg und Plasmapherese) bei GBS und CIDP; Diskussion der Varianten und pathophysiologischer Aspekte.	SIGN-Kriterien der internen Validität: 1.1 Klare Fragestellung: gut abgedeckt, 1.2 Beschreibung der Methodik: gut abgedeckt, 1.3 relevante Studien erfasst: gut abgedeckt, 1.4 Studienqualität berücksichtigt: gut abgedeckt, 1.5 Zusammenfassung der Daten sinnvoll: gut abgedeckt. Gesamtbeurteilung: 2.1 Minimierung des Bias: ++. Zusammenfassung: Dieser Review erreicht nach den SIGN Standards höchste Qualitätskriterien.
Sejvar et al. 2011	Internationale Expertengruppe (Brighton Collaboration) mit 34 Teilnehmern, basierend auf einer systematischen MEDLINE Recherche und Analyse der vorliegenden Literatur (429 potentiell relevante Abstrakte aus >3.000 Zitaten), formaler Gruppenprozess mit wiederholten schriftlichen Diskussionsrunden und abschließender einstimmiger Beschlussfassung; umfasst gestufte klinische Diagnosekriterien, elektrophysiologische Kriterien für AIDP, AMAN und AMSAN, sowie vorgeschlagene Scores für die objektive Erfassung der klinischen Verläufe.	Die Brighton Collaboration ist eine Organisation zur Verbesserung der Vakzinesicherheit und Akzeptanz; Stufen der Diagnosesicherheit angepasst an die weltweit unterschiedlichen technischen Möglichkeiten der Diagnostik; ausdrückliche Aufnahme pädiatrischer Aspekte.	SIGN-Kriterien der internen Validität: 1.1 Klare Fragestellung: gut abgedeckt, 1.2 Beschreibung der Methodik: gut abgedeckt, 1.3 relevante Studien erfasst: gut abgedeckt, 1.4 Studienqualität berücksichtigt: gut abgedeckt, 1.5 Zusammenfassung der Daten sinnvoll: gut abgedeckt. Gesamtbeurteilung: 2.1 Minimierung des Bias: ++. Zusammenfassung: Dieser Review erreicht nach den SIGN Standards höchste Qualitätskriterien.
Wakerley et al. 2014	Internationale Expertengruppe (GBS Classification Group) mit 19 Mitgliedern weltweiter Herkunft. Methode der Literaturrecherche und -Extraktion nicht beschrieben. Ziel ist die Definition klinischer Diagnosekriterien unter Einschluss seltener lokaler und regionaler Varianten von GBS und MFS.	Sehr erfahrene Gruppe von Forschern, die neben den sehr seltenen klinischen Typen auch immunologische Daten (anti-Gangliosid-Antikörper berücksichtigt).	SIGN-Kriterien der internen Validität: 1.1 Klare Fragestellung: gut abgedeckt, 1.2 Beschreibung der Methodik: nicht dargestellt, 1.3 relevante Studien erfasst: nicht dargestellt, 1.4 Studienqualität berücksichtigt: nicht dargestellt, 1.5 Zusammenfassung der Daten sinnvoll: gut abgedeckt. Gesamtbeurteilung: 2.1 Minimierung des Bias: ?. Zusammenfassung: Dieser Review erreicht nach den SIGN Standards keine hohen Qualitätskriterien.

**Tabelle 8: Evidenztabelle: Systematischer Cochrane Review Kortikosteroide**

Referenz	Studientyp; Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventio- nen	Ergebnisse: beispielhafte vergleichende Risiken* (95% CI) und RR (95% CI), GRADE-Klassen der Evidenz**	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien***
Hughes RAC, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub5.	Cochrane Systematic Review; Cochrane Neuromuscular Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Register klinischer Studien (12.01.2016)	6 RCT oder quasi-RCTs, N = 587 Patienten	Kinder (wenige) und Erwachsene mit GBS entsprechend den akzeptierten internationalen diagnostischen Kriterien	Vergleich Kortikosteroide oral oder iv mit Plazebo oder Standardversorgung	<p><b>GBS-Behinderungs-Grad nach 4 Wochen Therapie:</b> -0,86 Kontrollen versus -0,36 (CI - 0,88 bis +0,36) Verum, N=587 in 6 Studien, n.s., moderate Qualität der Evidenz.</p> <p><b>Verbesserung um mindestens 1 GBS-Behinderungs-Grad nach 4 Wochen:</b> 543 per 1000 Kontrollen versus 586 (CI 505 bis 673) per 1000 Verum, RR 1.08 (CI 0.93 bis 1.24), N=567 in 5 Studien, n.s., moderate Qualität der Evidenz.</p> <p><b>Verstorben oder behindert nach 1 Jahr:</b> 92 per 1000 Kontrollen versus 139 (CI 84 bis 230) per 1000 Verum, RR 1.51 (CI 0.91 bis 2.5), N=491 in 3 Studien, n.s., moderate Qualität der Evidenz.</p> <p><b>Nebenwirkungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus:</b> 56 per 1000 Kontrollen versus 124 (CI 67 bis 231) per 1000 Verum, RR 2.21 (CI 1.19 bis 4.12), N=467 in 2 Studien, p=0,01, hohe Qualität der Evidenz.</p> <p><b>Nebenwirkungen, Bluthochdruck:</b> 117 per 1000 Kontrollen versus 18 (CI 6 bis 48) per 1000 Verum, RR 0.15 (0.05 bis 0.41), N=467 in 2 Studien, p=0,0003, hohe Qualität der Evidenz.</p>	<p><b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1 bis 1.12: alle zutreffend</p> <p><b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Minimierung des Bias: ++. 2.2: Methodische Qualität: nur wenige Kinder eingeschlossen</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Dieser Review erreicht nach den SIGN Standards höchste Qualitätskriterien. Corticosteroide in Monotherapie beeinflussen den Verlauf bei GBS nicht positiv, Diabetes mellitus tritt häufiger und Bluthochdruck seltener auf als in den Kontrollgruppen.</p>

\* Die Risiken für die Interventionsgruppen (und ihre 95% Konfidenzintervalle) basieren auf den angenommenen Risiken in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und ihrem 95%CI). CI: Konfidenzintervall; RR: risk ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; quasi-RCT: quasi-randomisierte kontrollierte Studie (z.B. alternierende Fall-Zuordnung), N: Patientenzahl

\*\*GRADE Working Group Grade der Evidenz: Hohe Qualität: es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschungen das Vertrauen in den geschätzten Effekt verbessern würden. Moderate Qualität: Weitere Forschung ist wahrscheinlich bedeutsam für die Vertrauenswürdigkeit des geschätzten Effektes und kann das Ergebnis ändern. Niedrige Qualität: Weitere Forschung ist sehr wahrscheinlich bedeutsam für die Vertrauenswürdigkeit des geschätzten Effektes und wird das Ergebnis wahrscheinlich ändern. Sehr niedrige Qualität: Es besteht sehr große Unsicherheit bezüglich der Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse.

\*\*\*SIGN-Kriterien zur Beurteilung der Qualität von Systematischen Reviews und Meta-Analysen: siehe Tabelle 2.

**Tabelle 9: Evidenztabelle: Systematischer Cochrane Review Plasmapherese**

Referenz	Studientyp, Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patientencharakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse: beispielhafte vergleichende Risiken* (95% CI) und RR (95% CI), GRADE-Klassen der Evidenz	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien
Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD001798. DOI: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.	Cochrane Systematic Review; Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, Register klinischer Studien (18.01.2016)	6 Studien (RCTs und quasi-RCTs), Gesamtzahl Patienten N=649	Erwachsene und jugendliche Patienten mit mildem und schwerem GBS nach akzeptierten internationalen diagnostischen Kriterien	Plasmaaustausch versus Sham-Austausch oder supportive Behandlung, oder Vergleich verschiedener Regimes oder Techniken des Plasmaaustauschs	<b>Wieder unterstützt gehfähige Patienten nach 4 Wochen:</b> 266 per 1000 Kontrollen versus 425 (CI 316 - 571) per 1000 Verum, RR 1.60 (CI 1.19 - 2.15), p=0,0017, N=349 (3 Studien), mäßige Qualität der Evidenz  <b>Besserung um einen Behinderungsgrad nach 4 Wochen:</b> RR 1,64 (1,37-1,96), p=0,0001, N= 315 (5 Studien)	<b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1-1.12 alle zutreffend <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität: ++. 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: nur wenige Jugendliche enthalten <b>Zusammenfassung:</b> Plasmapherese führt im Vergleich zu Sham-Austausch oder Supportivbehandlung zu einer signifikanten Beschleunigung der Rückbildung der Behinderung und der Beatmungsabhängigkeit. Die Zahl von Todesfällen und schweren Infektionen wird nicht beeinflusst, die Zahl von Rückfällen nach 1 Jahr ist höher als in der Kontrollgruppe.
					<b>Abhängigkeit von künstlicher Beatmung nach 4 Wochen:</b> 270 per 1000 Kontrollen versus 143 (CI 105 - 200) per 1000 Verum, RR 0.53 (0.39 - 0.74), p=0,0013, N=623 (5 Studien), mäßige Qualität der Evidenz	
					<b>Volle Wiederkehr der Kraft nach 1 Jahr:</b> 546 per 1000 Kontrollen versus 677 (CI 585 - 792) per 1000 Verum, RR 1.24 (1.07 - 1.45), p=0,005, N=404 (5 Studien), mäßige Qualität der Evidenz	
					<b>Rückfälle nach 1 Jahr:</b> 12 per 1000 Kontrollen versus 35 (CI 13 - 97) per 1000 Verum, RR 2.89 (1.05 - 7.93), p=0,039, N=649, (6 Studien), mäßige Qualität der Evidenz	
					<b>Todesfälle nach 1 Jahr:</b> 55 per 1000 Kontrollen versus 47 (CI 25 - 91) per 1000 Verum, RR 0.86 (0.45 - 1.65), p=0,065, N=649, (6 Studien), hohe Qualität der Evidenz	
					<b>Schwere Infektionen:</b> 371 per 1000 Kontrollen versus 338 (CI 271 - 420) per 1000 Verum, RR 0.91 (0.73 - 1.13), p=0,38, N=556 (3 Studien), mäßige Qualität der Evidenz	

Legende: siehe Tabelle 8

**Tabelle 10: Evidenztabelle: Systematischer Cochrane Review IVIg**

Referenz	Studientyp, Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patientencharakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse: beispielhafte vergleichende Risiken* (95% CI) und RR (95% CI), GRADE-Klassen der Evidenz	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien
Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.	Cochrane Systematic Review; Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE EMBASE, Bibliographien in den Publikationen der randomisierten Studien (bis November 2013). Kontakte mit Autoren und anderen Experten im Feld zur Identifizierung weiterer publizierter oder unpublizierter Daten.	12 randomisierte und quasi-randomisierte Studien mit insgesamt 623 Patienten.	Erwachsene, Jugendliche und (in geringerer Zahl) Kinder mit allen Schweregraden (meist schwerem) GBS (= nicht gehfähig)	IVIg im Vergleich mit Placebo	keine Studien	<b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1 -1.12 alle zutreffend. <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität: ++. 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: es sind nur wenige Jugendliche und einige Studien mit Kindern mit hoher bias-Gefahr enthalten. <b>Zusammenfassung:</b> Es liegen keine placebo-kontrollierten Studien mit IVIg vor. Qualitativ variable, zum Teil hochwertige Studien bei Erwachsenen weisen aber gleiche Wirksamkeit wie Plasmapherese nach, die bereits früher als Placebo oder keiner spezifischen Behandlung signifikant überlegen gezeigt worden war. Kombination von IVIg mit Plasmapherese verbessert diesen Effekt nicht weiter. Wenige kontrollierte Daten bei Kindern (versus Supportivbehandlung oder Dexamethason) weisen auf eine Überlegenheit von IVIg hin, zeigen aber alle ein sehr hohes Bias-Risiko.
				IVIg im Vergleich mit Plasmapherese (7 Studien, N= 623, Erwachsene mit schwerem GBS)	<b>Änderung des Behinderungsgrades 4 Wochen nach Randomisierung:</b> mittlere Änderung mit Plasmapherese -0.86, mit IVIg 0.02 niedriger (-0.25 bis + 0.2). P= 0,83, , N= 536 (5 Studien). Moderate Qualität der Evidenz.	
					<b>Zahl der Patienten, die sich nach 4 Wochen um 1 und mehr Behinderungsgrade gebessert haben:</b> 562 per 1000 Kontrollen, 607 per 1000 (CI 528 bis 691) in Interventionen. RR 1.08 (CI 0.94 bis 1.23), p= 0,29, N= 567 (6 Studien). Moderate Qualität der Evidenz.	
					<b>Verstorben oder behindert nach 12 Monaten (48 Wochen):</b> 167 per 1000 Kontrollen, 163 per 1000 (CI 92 bis 287) Interventionen. RR 0.98 (CI 0.55 bis 1.72), p= 0,94, N= 243 (1 Studie). Niedrige Qualität der Evidenz	
					<b>Relaps oder Behandlungs-bezogene Fluktuation:</b> 60 per 1000 Kontrollen, 53 per 1000 (CI25 bis 113) Interventionen. RR 0.89 (CI 0.42 bis 1.89), p= 0,76, N= 445 (3 Studien). Niedrige Qualität der Evidenz.	
					<b>Teilnehmer, bei denen die Behandlung abgebrochen wurde:</b> 128 per 1000 Kontrollen, 18 per 1000 (CI 6 bis 46) Interventionen. RR 0.14 (0.05 bis 0.36), p= 0,000006, N= 498 (4 Studien). Hohe Qualität der Evidenz.	
					<b>Zahl der Teilnehmer mit therapiebezogenen Nebenwirkungen:</b> 151 per 1000 Kontrollen, 127 per 1000 (CI 82 bis 196) Interventionen. RR 0.84 (CI 0.54 bis 1.3), p= 0,43, N= 388 (4 Studien). Moderate Qualität der Evidenz.	
		Plasmapherese gefolgt von IVIg versus nur Plasmapherese	<b>Änderung des Behinderungsgrades 4 Wochen nach Randomisierung:</b> mittlere Änderung mit Plasmapherese mit IVIg -1,1, nur Plph -0.20 (CI -0.54 bis 0.14), P= 0,24 , N= 249 (1 Studie). Hohe Qualität der Evidenz.	<b>Zahl der Patienten, die sich nach 4 Wochen um 1 und mehr Behinderungsgrade gebessert haben:</b> RR 1.12 (CI 0.68 bis 1.86), p= 0,66, N= 148 (1 Studie) Hohe Qualität der Evidenz.		

					<p><b>Verstorben oder behindert nach 12 Monaten (48 Wochen):</b> RR 0.84 (CI 0.46 bis 1.53), p= 0,56, N= 136 (1 Studie). Hohe Qualität der Evidenz</p>
					<p><b>Relaps oder Behandlungs-bezogene Fluktuation:</b> 1.22 (CI 0.47 bis 3.16), p== 0,69, N= 149 (1 Studie). Hohe Qualität der Evidenz.</p>
			IVIg verglichen mit keiner spezifischen Behandlung oder Dexamethason, 3 Studien mit 93 Kindern		IVIg ist überlegen, sehr niedrige Qualität der Evidenz (zu Details siehe Leitlinientext und Tabelle 11_1)

Legende: siehe Tabelle 8

**Tabelle 11-1:** Evidenztabelle Kinder 0-18 Jahre, prospektive kontrollierte Studien

Referenz	Patienten	Intervention	Design	Ergebnisse	EK (SIGN)	Bemerkungen
<b>Experimentelle und quasi-experimentelle Studien</b>						
Gürses 1995	18 Kinder	2x 1g/kg an 2 aufeinander folgenden Tagen versus Supportivbehandlung	monozentrisch, alternierende Zuweisung, offen	<b>Wiedererlangung der vollen Kraft nach 4 Wochen:</b> 7/9 IVIg versus 2/9 Kontrollen (P = 0.057); <b>mediane Zeit zur Wiedererlangung des freien Gehens:</b> 15 (11 bis 20) Tage IVIg versus 24.5 (21 bis 28) Tage Kontrollen (P = 0.0003)	1-	quasi-randomisiert, Gefahr eines Bias durch fehlende Verblindung hoch, Biasgefahr durch kleine Fallzahlen
Wang 2001	54 Kinder mit GBS	DXM 5-10 mg für 5-7 Tage versus IVIg 0.2-0.3 g/kg für 5-6 Tage mit DXM 4-5 mg für 5-6 Tage versus PE 500-1500 mL für 5-10 Tage mit DXM 5 mg für 5-6 Tage	monozentrisch, randomisiert, parallel, offen	<b>Mittlere (SD) Zeit zur Erholung der Hirn- und Atmungsnerven und Besserung der Kraft um 2 Grade:</b> 17,1 (6,1) Tage mit IVIg, 22,9 (6,7) mit PE und 24,8 (12,5) mit DXM alleine.	1-	Gefahr eines Bias durch fehlende Verblindung hoch
Korinthenberg 2005	21 Kinder, noch frei gehfähig	2x 1g/Kg an 2 aufeinander folgenden Tagen (N=14) versus Supportivbehandlung (N=7)	multizentrisch, randomisiert, parallel, offen	<b>Mediane Zeit zur Besserung um 1 Behinderungsgrad:</b> 8 (2 bis 105) Tage IVIg versus 32 (6 bis 83) Kontrollen (N=14, P = 0.046). <b>Mediane Behinderungsgrad nach 4 Wochen:</b> 1 (0 bis 3) IVIg versus 2 (1 bis 5) Kontrollen (N=7, P = 0.025).	1-	Gefahr eines Bias durch fehlende Verblindung hoch, asymmetrisches Randomisierungsergebnis, Biasgefahr durch kleine Fallzahlen
Korinthenberg 2005	51 Kinder, nicht frei gehfähig	2x 1g/Kg an 2 aufeinander folgenden Tagen versus 5x 0,4g/Kg an 5 aufeinander folgenden Tagen (gleiche Gesamtdosis 2.0 g/kg)	multizentrisch, randomisiert, parallel, offen	<b>Mediane Zeit bis freies Gehen:</b> 19 Tage mit 2-Tage Schema versus 13 Tage mit 5-Tage Schema (P = 0.94) <b>Medianer Behinderungsgrad nach 4 Wochen:</b> 3 (0 bis 5) Tage mit 2-Tage Schema versus 2 (0 bis 6) mit 5-Tage Schema. P=0,43.	1-	Gefahr eines Bias durch fehlende Verblindung hoch
El-Bayumi 2011	41 beatmete Patienten	5x 0,4 g/kg IVIg (N=20) versus 5x PE (N=21) an 5 aufeinander folgenden Tagen	monozentrisch, randomisiert, parallel, offen	<b>Dauer der Beatmungstherapie:</b> median 11,0 (IQR 11,0 bis 13,0) Tage mit Plasmapherese versus median 13,0 (IQR 11,3 bis 14,5) Tage mit IVIg, P = 0.037). <b>Alle anderen outcome-Kriterien:</b> nicht unterschiedlich.	1-	Gefahr eines Bias durch fehlende Verblindung hoch
Ma 2016	100 Kinder mit moderatem und schwerem GBS	IVIg 0,2 g/kg ("low-dose", N=48) versus IVIg 0,5 g/kg ("high-dose", N= 52) für 5 Tage, kombiniert mit iv-Methylprednisolon (Dosis unklar)	prospektiv, randomisiert, Verblindung unklar	In beiden Gruppen unter der Therapie signifikante Reduktion verschiedener Entzündungsmarker. Responderate 90% (low-dose) versus 92% (high-dose), n.s. Keine Unterschiede bzgl. Erholung der Atemmuskeln, Zeit bis zur Besserung um einen Behinderungs-/Kraftgrad, Besserung sensorischer Störungen, Entlassung, Nebenwirkungen.	1-	Manuskript in Chinesisch, für LL-Autor nur das englische Abstrakt bewertbar. Gefahr eines Bias durch unklare Verblindung hoch.

**Tabelle 11-2:** Evidenztabelle Kinder 0-18 Jahre, Kohortenstudien

Referenz	Patienten	Intervention	Design	Ergebnisse	EK (SIGN)	Bemerkungen
<b>Kohortenstudien mit mindestens historischer oder paralleler Kontrollgruppe, nicht prospektiv geplant und nicht randomisiert</b>						
Epstein 1990	23 Kinder mit schwerem GBS	Plasmapherese N=9 versus historische Kontrollen mit Supportivbehandlung N=14	monozentrisch, retrospektiv	<b>Mittlere Zeit (SD) bis zur Wiederkehr der freien Gehfähigkeit:</b> 24,0 +-25,4 versus 60,2 +- 43,6 Tage	3	
Lamont 1991	24 Kinder mit schwerem GBS	Plasmapherese N=6 versus historische Kontrollen N=18	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit vom Krankheitsbeginn bis zur Wiedererlangung des freien Gehens:</b> 17 Tage Plasmapherese versus 43 Tage Kontrollen	3	
Jansen 1993	19 Kinder mit schwerem GBS	Plasmapherese N=8 versus historische Kontrollen mit Supportivbehandlung N=11	monozentrisch, retrospektiv	<b>Median Tage im Krankenhaus:</b> 16 versus 13 Tage, n.s. <b>Medianer Behinderungsgrad bei Entlassung:</b> 1,0 versus 4,0, p<0,05	3	
Hammersjö 1995	11 Kinder mit GBS verschiedener Schwere	Plasmapherese mit 1000-2000 ml 6-7mal über 8-17 Tage (N=4) versus Supportivbehandlung (N=7)	monozentrisch, retrospektiv	Keine bessere Erholung bei den Patienten mit Plasmapherese als unter Supportivbehandlung	2-	
Vajsar 1994	15 Kinder mit schwerem GBS	IVIg 2x 1g/kg für 2 Tage, N=10, versus Plasmapherese 200-250 ml/kg über 4-5 Tage, N=5	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit für eine Verbesserung von 2 Behinderungsgraden (Tage):</b> 17,0 +- 12,4 IViG versus 48 +- 23,4 Plasmapherese	2-	
Korinthenberg 1996	175 Kinder mit GBS unterschiedlicher Schwere	IViG N=70, Kortikosteroide N=33, Plasmapherese N=19	multizentrisch, retrospektiv	<b>IViG versus kein IViG bei Pat. mit verllorener Gehfähigkeit:</b> Mediane Zeit zum Verlassen des Bettes 18 versus 23 Tage (p<0,01), <b>Zeit zum freien Gehen:</b> 23,5 versus 33 Tage (p=0,05); kein Einfluss bei schwere betroffenen Patienten, keine Effekt von Steroiden oder Plasmapherese evaluierbar	2-	
Graf 1999	26 Kinder mit schwerem GBS	IViG 0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (N=8) versus PE (N=6) versus historische Kontrollen mit Supportivbehandlung (N=12)	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit zur gestützten Gehfähigkeit:</b> 33,5 +- 45,9 Tage (IViG) versus 63,6 +- 52,3 Tage (Plasmapherese versus 34,8 +- 22,3 Tage (supportiv), n.s.; <b>Zeit zur freien Gehfähigkeit:</b> 49,4 +- 57,9 Tage (IViG) versus 76,5 +- 58,5 Tage (Plasmapherese versus 50,9 +- 29,7 Tage (supportiv), n.s.	2-	
Goodhew 1996	11 Kinder mit schwerem GBS	IViG 0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (N=5) versus historische Kontrollen mit Plasmapherese (N=6)	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit bis zur Verbesserung um 1 Behinderungsgrad:</b> median 7 (3-23) Tage; <b>Zeit bis zum freien Gehen:</b> median 15 (5-34) Tage für IViG versus median 17 Tage (Plasmapherese) und median 43 Tage (Supportivbehandlung, N=18, frühere Publikation der Abteilung)	3	

Abd-Allah 1997	15 Kinder GBS unterschiedlicher Schwere	IVIg 0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (N=7) versus historische Kontrollen mit Plasmapherese (N=8)	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit bis zur ersten Besserung:</b> 2,4 + 1,3 Tage (IVIg) versus 3,0 + 1,9 Tage (Plasmapherese), <b>Notwendigkeit einer Beatmung:</b> 1 (IVIg) versus 4 (Plasmapherese), <b>mittlerer Behinderungsgrad bei Entlassung:</b> 2,6 + 1,3 (IVIg) versus 2,0 + 1,2 (Plasmapherese)	3	
Hicks 2010	35 Kinder und Jugendliche (bis 21 J)	IVIg N= 23, Plasmapherese N= 15, IVIg und Plasmapherese N=7	monozentrisch, retrospektiv	<b>"Positiver Therapieresponse" (ohne detailliertere Angaben) auf primäre Therapie :</b> 7/8 (88%) nach Plasmapherese, 16/23 (70%) nach IVIg, n.s.	3	abgewertet wegen outcome Kriterium
Hung 2004	23 Kinder mit GBS mit unterschiedlicher Schwere	Plasmapherese N=1, IVIg N= 9, Steroide allein N=2, Kombination Steroide und Plasmapherese oder IVIg N=3, Supportivbehandlung N= 8.	monozentrisch, retrospektiv	<b>Freies Gehen nach 1 Jahr:</b> 1/1 nach Plasmapherese, 0/2 nach Steroiden alleine, 8/9 nach IVIg, 3/3 nach Kombinationstherapie, 6/8 nach Supportivbehandlung.	2-	
Vallée 1993	21 Kinder mit GBS	IVIg 0,4g/kg für 5 aufeinanderfolgende Tage (N=13) versus historische Kontrollen (N =8)	monozentrisch, retrospektiv	<b>Erste Zeichen der Besserung:</b> im Mittel 2 Tage (1-9 Tage). <b>Wiedererlangung des freien Gehens:</b> 12 Tage IVIg versus 51 Tage Kontrollen	3	
Nicolaides 1995	7 Kinder mit schwerem GBS	IVIg 0,5 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (N=4) versus Kontrollen mit Therapieverweigerung (N=3)	monozentrisch, retrospektiv	nach IVIg keine weitere Verschlechterung und rasche Besserung; <b>Wiedererlangung der Gehfähigkeit:</b> nach 2 - 15 Tagen in der IVIg Gruppe, nach 33-47 Tagen bei den nicht-behandelten Kindern	3	
Reisin 1996	18 Kinder mit schwerem GBS	IVIg 1,9 g/kg verteilt über 4-5 Tage (N=13, , davon 9 mit messbarem CMAP und 4 mit nicht erregbaren Nerven) versus 5 Kontrollen mit Supportivbehandlung	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit zur Verbesserung um 1 Behinderungsgrad und zum Erreichen von Grad 2, und Behinderungsgrad nach 3 und 6 Monaten:</b> abhängig von Schwere und elektrodiagnostischen Befund, werden nicht durch IVIg verbessert.	3	
Kanra 1997	24 Kinder Kanada, 51 Kinder Türkei	2x 1g/kg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Kanada) versus 5x 0,4g/Kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (Türkei, N=23), Supportivbehandlung (Türkei, N=28)	bizentrisch, retrospektiv	<b>Mittlere Zeit bis Besserung um 1 Grad:</b> 17 Tage (Kanada, IVIg), 21 Tage (Türkei, IVIg), 62 Tage (Türkei, kein IVIg), P < 0.01.	2-	
Wu 2016	209 chinesische Kinder, in einer Vergleichsstudie mit 541 Erwachsenen	116 Patienten IVIg (5x 0,4g/Kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) in Kombination mit iv Kortikosteroiden, 52 nur IVIg, 43 iv Kortikosteroide oder Supportivbehandlung	monozentrisch, retrospektiv	<b>Besserung um mind. 1 Behinderungsgrad nach 4 Wochen (beatmete) bzw. 2 Wochen (nicht beatmete), nur IVIg-Gruppe ausgewertet:</b> 38/52 (73,1%) gebessert, verglichen mit 162/246 (65,9%) Erwachsenen, n.s.	2-	

Ma 2010	10 behandelte von 34 Kindern (Honkong)	IVIg, verschiedene Regimen; Vergleich Therapiebeginn < versus > 10 Tage nach Krankheitsbeginn	bizentrisch, retrospektiv	<b>Mittlere Zeit bis zur Besserung um 1 Behinderungsgrad (Tage):</b> 7,1 versus 11,5, n.s. <b>Mittlerer Behinderungsgrad nach 1 Woche:</b> 2,6 versus 3, n.s. <b>Mittlerer Behinderungsgrad nach 4 Wochen:</b> 1,6 versus 3,0, n.s.	2-	
Tasdemir 2006	55 Kinder mit GBS unterschiedlicher Schwere	IVIg 0,4g/kg für 5 aufeinanderfolgende Tage (N=25) versus Patienten mit Supportivtherapie (N=30)	monozentrisch, retrospektiv, Zuordnung nach Verfügbarkeit von IVIg	<b>Zeit bis zur Verbesserung um 1 Behinderungsgrad:</b> 15,9 Tage IVIg versus 16,4 Tage Supportivtherapie (n.s.) <b>Zeit bis zum Erreichen des Maximum:</b> 6,9 (4-12) Tage bei IVIg innerhalb von 10 Tagen nach Krankheitsbeginn versus 8,8 (4-15) Tage Supportivtherapie (p<0,05)	3	
Ortiz-Corredor 2007	96 beatmete Kinder mit GBS, davon 30 als AIDP und 18 AMAN klassifiziert	IVIg 0,4 g/kg für 5 aufeinanderfolgende Tage (N=34) versus historische Kontrollen mit Supportivbehandlung (N=62)	monozentrisch, retrospektiv	<b>Zeit bis zur Entwöhnung von der Beatmung und bis zur Wiedererlangung der Gehfähigkeit:</b> signifikant abhängig vom Ausmaß der Lähmung und von Nicht-Erregbarkeit der Nerven in der Elektrodiagnostik, aber nicht von IVIg versus Supportivtherapie.	3	
Singhi 1999	33 Kinder mit sehr schwerem GBS	IVIg 0,4 g/kg für 5 aufeinanderfolgende Tage (N=22) versus 11 historische Kontrollen	monozentrisch, IVIg pro-, Kontrollen retrospektiv	<b>Beginn der Besserung:</b> 14,8 +- 6,8 versus 20,9 +-8,6 Tage, p<0,05. <b>Besserung um mind. 1 Behinderungsgrad nach 4 Wochen:</b> 16/22 versus 2/11, p<0,05. <b>Freies Gehen nach 3 Monaten:</b> 15/22 versus 4/11, p<0,05.	3	
Yata 2003	11 Kinder mit moderatem bis schwerem GBS	IVIg 0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (N=11), Vergleich mit Kontrollen einer retrospektiven Studie (N=26)	multizentrisch, prospektiv, nicht-randomisiert, offen	<b>Zeit bis zur Verbesserung um einen Behinderungsgrad:</b> 10,0 (IVIg) versus 17,5 (Kontrollen) Tage; <b>mittlere Besserung des Behinderungsgrades nach 4 Wochen:</b> 1,73 (IVIg) versus 1,05 (Kontrollen), p= 0,018	3	

**Tabelle 11-3: Evidenztabelle Kinder 0-18 Jahre, Fallserien**

Referenz	Patienten	Intervention	Design	Ergebnisse	EK (SIGN)	Bemerkungen
<b>Fallserien ohne Vergleichsgruppe</b>						
Khatri 1990	11 Kinder mit schwerem GBS	Plasmapherese, keine Kontrollgruppe	monozentrisch, retrospektiv	<b>Besserung um mindestens 1 Behinderungsgrad 1 Woche nach der letzten Plasmapherese: 10/11; Behinderungsgrad nach 6 Monaten:</b> 2 Pat. mit axonalen Veränderungen Grad 3 (nur gestützt gehfähig), die übrigen Grad 0-1 (allenfalls geringe Symptome).	3	
Shahar 1997	26 Kinder mit schwerem GBS	IVIg 2x 1g/kg für 2 Tage, N=26, keine Kontrollen	Multizentrisch, offen	rasches Einsetzen der Besserung nach 24-48 Stunden; <b>Besserung um 1-2 Behinderungsgrade:</b> 25 Patienten in 1-2 Wochen; <b>Wiederkehr der freien Gehfähigkeit:</b> 20 Patienten nach 1 Woche; <b>Vollständige Erholung:</b> 18 Patienten in 2 Wochen, der Rest in 4 Monaten.	3	
Al-Qudah 1994	4 Kinder mit GBS unterschiedlicher Schwere	IVIg 0,4 g/kg für 5 aufeinander folgende Tage (N=4), bei 2 mit 3-monatlichen Wiederholungen, keine Kontrollen	monozentrisch, retrospektiv	Alle Patienten zeigen rasche Besserung, Besserung um 1 Behinderungsgrad nach 4 Wochen und gehfähig nach 6 Wochen; 1 Pat. Relaps nach 6 Monaten mit rascher erneuter Besserung nach IVIg	3	CIDP bei zweien?
Ganesan 1996	5 Kinder mit GBS	IVIg 2g/kg an einem Tag	monozentrisch, retrospektiv	4 Patienten zeigen erste Besserung nach 12 Stunden bis 2 Tagen, 1 Patient verschlechtert sich und erhält Plasmapherese	3	
Baranwal 2006	9 Kinder mit schwerem GBS	Austauschtransfusion mit 120 (2x 60) ml/kg blutgruppenidentem Blut (N=7), keine Kontrollen	monozentrisch, prospektiv, offen	<b>Besserung der Muskelkraft in mind. 1 Muskelgruppe um 1 Grad:</b> median 5,5 (3-7) Tage; 5/7 bei Entlassung nach 4 Monaten gehfähig; 2/7 (und die 2 nicht-behandelten) verstarben an GBS-Komplikationen	3	
Peiris 1991	4 Kinder mit schwerem GBS (+2 mit CIDP)	250 ml FFP (fresh frozen plasma) täglich für 10-14 Tage, keine Kontrollen	monozentrisch, prospektiv, offen	<b>Zeit zur Verbesserung um 1 Behinderungsgrad:</b> 9-12 Tage; Zeit bis zur Wiedererlangung des freien Gehens: 13-20 Tage	3	
Kesici 2019	9 beatmete Kinder mit AMAN	5-mal PE in 7 Tagen, jeweils unmittelbar gefolgt von 0,4 g/kg IVIg („Zipper Method“)	Monozentrisch, offen	Rascher Anstieg des MRC Score, Zeit bis zur Beendigung der Beatmung im Mittel 7 (min-max 5-14) Tage, Klinikentlassung 18 (10-30) Tage, nach 28 Tagen alle wiederfrei gehfähig	3	

**Tabelle 12: Evidenztabelle: Systematischer Cochrane Review andere medikamentöse Behandlungen**

Referenz	Studientyp, Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patientencharakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse: beispielhafte vergleichende Risiken* (95% CI) und RR (95% CI), GRADE-Klassen der Evidenz	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien
Pritchard J, Hughes RAC, Hadden RDM, Brassington R. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD008630. DOI: 10.1002/14651858.CD008630.pub4.	Cochrane Systematic Review. Cochrane Neuromuscular Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Register klinischer Studien (18.01.2016)	4 randomisierte oder quasi-randomisierte Studien, Gesamtzahl der Patienten	Erwachsene mit GBS nach akzeptierten internationalen Kriterien.	Interferon beta-1a versus Plazebo, RCT, N=19	Keine klinisch bedeutsamen Unterschiede aller Zielkriterien zwischen den Gruppen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz.	<b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1 bis 1.9 und 1.11 bis 1.12 zutreffend, 1.10 Zusammenfassung der Daten nicht möglich, da alle Studien andere Interventionen untersuchten. <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität ++. 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: keine Kinder und Jugendlichen enthalten. <b>Zusammenfassung:</b> Bei sehr hohem Bias-Risiko aufgrund geringer Fallzahlen und mangelnder Verblindung zeigten die 4 verschiedenen Therapien bei ausschließlich erwachsenen Patienten keinen klinisch relevanten Effekt.
				Brain-derived neurotrophic factor versus Plazebo, RCT, N=10	Keine klinisch bedeutsamen Unterschiede aller Zielkriterien zwischen den Gruppen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz.	
				Liquorfiltration versus Plasma-pherese, RCT, N=37	Keine klinisch bedeutsamen Unterschiede aller Zielkriterien zwischen den Gruppen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz.	
				Chinesische pflanzliche Medizin Tripterygium polyglycoside versus Kortikosteroide, RCT, N= 43	Verbesserung um mindestens 1 Behinderungsgrad nach 8 Wochen: 619 per 1000 Kontrollen versus 910 per 1000 (CI 631 - 1000), RR 1.47 (CI 1.02 - 2.11), p= 0,037, N= 43 (1 Studie). Die anderen Zielkriterien zeigten in dieser Studie keine Unterschiede. Sehr niedrige Qualität der Evidenz.	

Legende: siehe Tabelle 8

**Tabelle 13: Evidenztafel: Systematischer Cochrane Review multidisziplinäre Rehabilitation**

Referenz	Studientyp, Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patientencharakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien
Khan F, Ng L, Amatya B, Brand C, Turner-Stokes L. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD008505. DOI: 10.1002/14651858.CD008505.pub 2.	Cochrane Systematic Review. Cochrane Neuro-muscular Disease Group Specialized Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PEDro, LILACS, bibliographies of papers identified and contact with authors and experts in the field (May 2010).	keine RCT oder quasi-RCT auffindbar, 3 Kohortenstudien	Erwachsene mit GBS nach akzeptierten internationalen diagnostischen Kriterien	Koordinierte Behandlung mit klar definierten Zielen in einem spezifizierten Zeitraum, unter Einschluss von mindestens zwei Disziplinen (Medizin, Physiotherapie, Ergotherapie, Diätetik und andere)	Es fanden sich keine randomisierten vergleichenden Studien zu den genannten Interventionen.  Eine Fall-Kontroll Studie (N= 34 und 31 Patienten) und 2 retrospektive Kohortenstudien (N= 39 und 24) ohne Vergleichsgruppe mit sehr hohem Bias-Risiko und sehr niedriger Qualität der Evidenz ergaben Hinweise auf eine signifikante Verbesserung der Aktivitätseinschränkungen und Besserung der Partizipation und Lebensqualität bei Entlassung und nach 6 Monaten follow-up.	<b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1 bis 1.9 und 1.11 bis 1.12 zutreffend. 1.10 Zusammenfassung der Daten nicht möglich, da keine kombinierbaren Daten. <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität: ++, 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: keine Kinder und Jugendlichen enthalten. <b>Zusammenfassung:</b> Hochwertige und zuverlässige Studien fehlten zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Reviews gänzlich. Drei offene Kohortenstudie weisen auf die Möglichkeit eines positiven Effektes der intensiven Rehabilitationsbehandlung hin, können diesen aber nicht beweisen. Damit ist ein Effekt aber auch keineswegs ausgeschlossen.
Khan F, Amatya B (2012) Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review. Europ J Physical & Rehabil Med 48: 507-522.	Erneuter, aktualisierter Systematischer Review der einschlägigen Literatur basierend auf Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PEDro, LILACS, und Bibliographien identifizierter Arbeiten bis März 2012.	8 identifizierte Studien: 1 system. Review, 1 RCT, 1 Fall-Kontroll Studie, 5 Kohortenstudien. 6 supportiv Fallserien.	Erwachsene mit GBS nach akzeptierten internationalen diagnostischen Kriterien	Multidisziplinäre (2 oder mehr Disziplinen unter ärztl. Supervision) und einzelne, spezifizierte Behandlungsmaßnahmen der Rehabilitation	Die hochwertige RCT zeigt eine Überlegenheit einer hoch-intensiven versus niedriger intensiven multidisziplinären Rehabilitation in späteren Stadien über bis zu 12 Monaten Dauer (N=76). Vier Beobachtungsstudien unterstützen diesen Eindruck (N=163). Die Evidenz für Einzeltherapien ist begrenzt mit lediglich befriedigender Qualität bzgl. einer Verbesserung von Fatigue, Funktion und QOL durch Physiotherapie.	SIGN-Kriterien der internen Validität: 1.1 bis 1.9 und 1.11 bis 1.12 zutreffend. 1.10 Zusammenfassung der Daten nicht möglich, da keine kombinierbaren Daten. <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität: ++, 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: keine Kinder und Jugendlichen enthalten. <b>Zusammenfassung:</b> Der Review ergibt gute Evidenz für einen positiven Effekt einer multidisziplinären Rehabilitation bei Erwachsenen mit GBS, und befriedigende Evidenz für eine Wirkung der Physiotherapie. Die Evidenz für andere Interventionen ist begrenzt.

Legende siehe Tabelle 8

**Tabelle 14:** Evidenztabelle: Systematischer Cochrane Review Miller-Fisher Syndrom und BBE

Referenz	Studientyp, Datenbanken	Anzahl Studien, Anzahl Patienten	Patientencharakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse, GRADE-Klassen der Evidenz	Qualität des Reviews nach SIGN-Kriterien
Overell JR, Hseih ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004761. DOI: 10.1002/14651858.CD004761.pub2.	Cochrane Systematic Review; Cochrane Neuromuscular Disease Trials Specialized Register, MEDLINE, EMBASE, CINAH, LILACS (bis Februar 2009)	Suche nach RCTs und quasi-RCTs ergebnislos, deshalb beschreibende Kohorten mit mindestens 5 eingeschlossenen Patienten (13 Studien typisches MFS, 4 Studien BBE, 1 Studie eingeschränktes MFS.	Erwachsene, die den aktuellen Falldefinitionen entsprechen.	IVIg, Plasmapherese, nur supportive Behandlung	<b>Miller-Fisher Syndrom:</b> nach 1 Monat 10-75% symptomfrei, nach 6 Monaten 60-100% symptomfrei, ohne abgrenzbaren Einfluss der Interventionen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz. <b>Bickerstaff Brainstem Encephalitis:</b> nach 1 Monat 17-33% symptomfrei, nach 6 Monaten 33-100% symptomfrei, ohne abgrenzbaren Einfluss der Interventionen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz. <b>Eingeschränktes Miller-Fisher Syndrom:</b> nach 6 Monaten 38-100% symptomfrei, ohne abgrenzbaren Einfluss der Interventionen. Sehr niedrige Qualität der Evidenz.	<b>SIGN-Kriterien der internen Validität:</b> 1.1 bis 1.9 und 1.11 bis 1.12 zutreffend, 1.10 Zusammenfassung der Daten, da nur Kohortenstudien, rein deskriptiv. <b>Gesamtbeurteilung:</b> 2.1 Methodische Qualität ++, 2.2 Bezug zu Patienten dieser Leitlinie: keine Kinder und Jugendlichen enthalten. <b>Zusammenfassung:</b> nach den offenen Kohortendaten bildet sich das MFS rascher als BBE zurück, bei MFS ist ein großer Teil der Patienten nach 6 Monaten symptomfrei. Eine nennenswerte Wirkung von IVIg und Plasmapherese ist nicht abzuleiten, angesichts der Begrenztheit der Datenqualität aber auch nicht auszuschließen.

Legende siehe Tab. 8; MFS: Miller-Fisher Syndrom; BBE= Bickerstaff Brainstem Encephalitis.

## 9. Literaturverzeichnis

- Abd-Allah S.A., Jansen P.W., Ashwal S., Perkin R.M. (1997) Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 12: 376-380.
- Alexandrescu R., Siegert R.J., Turner-Stokes L. (2014) Functional outcomes and efficiency of rehabilitation in a national cohort of patients with Guillain-Barré syndrome and other inflammatory polyneuropathies. *PLoS One* 2014 Nov 17;9(11):e110532. doi: 10.1371/journal.pone.0110532.
- Alberti M.A., Alentorn A., Martinez-Yelamos S., Martinez-Matos J.A., Povedano M., Montero J., Casanovas, C. (2011) Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome. *J Peripheral Nerv Syst* 16: 136–142.
- Almeida V, Mariotti P, Veltri S, Erra C, Padua L. (2012) Nerve ultrasound follow-up in a child with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 46:270-275.
- al-Qudah A.A. (1994) Immunoglobulins in the treatment of Guillain-Barré syndrome in early childhood. *J Child Neurol* 9: 178-180.
- Andrews N., Stowe J., Al-Shahi S.R., Miller E. (2011) Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine* 29: 7878–7882.
- Asbury A.K., Cornblath D.R. (1990) Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27: 21–24.
- Baranwal A.K., Ravi R.N., Singh R. (2006) Exchange transfusion: a low-cost alternative for severe childhood Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 21: 960-965.
- Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, Lafarga M, Berciano MT, Jacobs BC. (2017) Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol* 264: 221–236.
- Bernard G., Riou E., Rosenblatt B., Dilenge M.-E., Poulin C. (2008): Simultaneous Guillain-Barre syndrome and acute disseminated encephalomyelitis in the pediatric population. *J Child Neurol* 23: 752-757.
- Bernsen R.A., de Jager A.E., Kuijjer W., van der Meché F.G., Suurmeijer T.P. (2010) Psychosocial dysfunction in the first year after Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 41: 533-539.
- Bernsen R.A., de Jager A.E., van der Meché F.G., Suurmeijer T.P. (2005) How Guillain-Barre patients experience their functioning after 1 year. *Acta Neurol Scand* 112: 51–56.
- Bond TG., Fox CM. (2007). *Applying the Rasch Model: Fundamental measurement in the human sciences*. 2nd edn. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Bradshaw D.Y., Jones H.R. (1992) Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve* 15: 500–506.
- Chan Y., Punzalan-Sotelo A.M., Kannan T.A., Shahrizaila N., Umapathi T., Goh E.J.H., Fukami Y., Wilder-Smith E., Yuki N. (2017) Electrodiagnosis of reversible conduction failure in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 56: 919-924.
- Chareyre J., Hully M., Simonnet H., Musset L, Barnerias C., Kossorotoff M, Quijano-Roy S., Desguerre I., Gitiaux C. (2017) Acute axonal neuropathy subtype of Guillain Barre syndrome in a French pediatric series: Adequate follow-up may require repetitive electrophysiological studies. *Europ J Paediatr Neurol* 21: 891-897.
- Chevret S., Hughes R.A., Annane D. (2017) Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001798.

- Constantopoulos A., Langona E. (1994) Intravenous immune globulin in children with Guillain-Barré syndrome. *Neuropediatrics* 25: 165.
- Cortese I., Chaudhry V., So Y.T., Cantor F., Cornblath D.R., Rae-Grant A.D. (2011) Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76: 294–300.
- Davidson A.I., Halstead S.K., Goodfellow J.A., Chavada G., Mallik A., Overell J., Lunn M.P., McConnachie A., van Doorn P., Willison H.J. (2017) Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *J Peripher Nerv Syst* 22: 4-12.
- Debray F.-G., Lambert M., Vanasse M., Decarie J.-C., Cameron J., Levandovskiy V., Robinson, B. H.; Mitchell, G. A. (2006) Intermittent peripheral weakness as the presenting feature of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 165: 462–466.
- Delanoë C., Sebire G., Landrieu P., Huault G., Metral S. (1998) Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol* 44: 350–356.
- Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N (2016) Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 86: 800-807.
- Dicuonzo F., Palma M., Tangari M., DeNicolò R., Maghenzani M., Andresciani S., Sesta, M., Aristide, C. (2008) Description of six cases of child cauda equina leptomeningitis: an emerging disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30: 575–580.
- Doctor GT, Alexander SK, Radunovic A. (2018) Guillain-Barre syndrome with exaggerated pleocytosis and anti-GM1 ganglioside antibodies. *BMJ Case Rep*. 2018 Jan 6;2018. doi: 10.1136/bcr-2017-222995.
- El-Bayoumi M.A., El-Refaey A., El-Assmy M.M.A., Alwakeel A.A., El-Tahan H.M. (2011) Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barre syndrome: a randomized study. *Crit Care* 15: R164. doi: 10.1186/cc10305.
- Epstein M.A., Sladky J.T. (1990) The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 28: 65–69.
- Espérou H., Jars-Guinestre M.C., Bolgert F., Raphaël J.C., Durand-Zaleski I. (2000) Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barré syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Intensive Care Med* 26: 1094-1100.
- Fisher AG. (2009) Occupational Therapy Intervention Process Model: A model for planning and implementing top-down, client-centered, and occupation -based interventions. Ft. Collins, CO: Three Star Press.
- Fokke C., van den Berg B., Drenthen J., Walgaard C., van Doorn P.A., Jacobs B.C. (2014) Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 137: 33-43.
- Fourrier F., Robriquet L., Hurtevent J.-F., Spagnolo S. (2011) A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome. *Crit Care* 15: R65. doi: 10.1186/cc10043.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome (1987) Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753–761.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome (1997) Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 41: 298–306.
- Ganesan V., Kirkham F.J. (1996) Immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome in children. *Dev Med Child Neurol* 38: 371-372.

- Gantschnig BE., Page J., Fisher AG. (2012) Cross-regional validity of the Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) for use in Middle Europe. *J Rehabil Med* 44:151–157.
- Garssen M.P., van Koningsveld R., van Doorn P.A., Merckies I.S., Scheltens-de Boer, M., van Leusden J.A., van Schaik, I. N., Linssen, W. H., Visscher, F., Am, B., Faber, C. G., Meulstee, J., Prick, M. J., van den Berg, L. H., Franssen, H., Hiel, J. A., van den Bergh, P.H., Sindic, C. J. (2007) Treatment of Guillain-Barré syndrome with mycophenolate mofetil: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1012–1013.
- Goodhew P.M., Johnston H.M. (1996) Immune globulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 19: 1490-1492.
- Goodman S.N., Sladky J.T. (2005) A Bayesian approach to randomized controlled trials in children utilizing information from adults: the case of Guillain-Barré syndrome. *Clin Trials*. 2: 305-310.
- Graf W.D., Katz J.S., Eder D.N., Smith A.J., Chun M.R. (1999) Outcome in severe pediatric Guillain-Barré syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 52: 1494-1497.
- Grimby G, Tennant A, Tesio L. (2012) The use of raw scores from ordinal scales: time to end malpractice? *J Rehabil Med*; 44: 97–98.
- Grimm A, Décard BF, Schramm A, Pröbstel A-K, Rasenack M, Axer H, Fuhr P. (2016) Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clinical Neurophysiology* 127: 1657–1663.
- Gürses N., Uysal S., Cetinkaya F., Islek I., Kalayci A.G. (1995) Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome 27: 241–243.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Schünemann H.J.; GRADE Working Group (2008) Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 336: 995-998.
- Haber P., Sejvar J., Mikaeloff Y., DeStefano F. (2009) Vaccines and Guillain-Barre syndrome. *Drug Saf* 32: 309–323.
- Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A., Zielasek J., Hartung H.P., Toyka K.V., Swan, A. V. (1998) Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 44: 780–788.
- Hadden R.D., Karch H., Hartung H.P., Zielasek J., Weissbrich B., Schubert J., Weishaupt, A., Cornblath, D. R., Swan, A. V., Hughes, R. A.C., Toyka, K. V. (2001) Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 56: 758–765.
- Hammersjö J.A. (1995) Plasma exchange in childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Paediatr* 84: 355.Hicks C.W., Kay B., Worley S.E., Moodley M. (2010) A Clinical Picture of Guillain-Barré Syndrome in Children in the United States. *J Child Neurol* 25: 1504-1510.
- Hessenauer M., Wimmer C. (2018) Warum Physio- und Ergotherapie in der Post-Akutphase? In: *Pediatric Stroke Manual - Der Schlaganfall bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen*. Hrsg. Lucia Gerstl et al. Stuttgart: Kohlhammer. In press
- Hughes R.A., Cornblath D.R. (2005) Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 366: 1653–1666.
- Hughes R.A., Wijdicks E.F.M., Benson E.; Cornblath D.R., Hahn A.F., Meythaler J.M., Sladky J.T., Barohn R.J., Stevens J.C. (2005) Supportive Care for Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* 62: 1194-1198.
- Hughes R.A., Brassington R., Gunn A.A., van Doorn P.A. (2016) Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001446.
- Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. (2014) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002063.

- Hung P.-L., Chang W.-N., Huang L.-T., Huang S.-C., Chang Y.-C., Chang C.-J., Chang C.-S., Wang K.-W., Cheng B.-C., Chang H.-W., Lu C.-H. (2004) A clinical and electrophysiologic survey of childhood Guillain-Barre´ syndrome. *Pediatr Neurol* 30: 86-91.
- Islam M.B., Islam Z., Farzana K.S., Sarker S.K., Endtz H.P., Mohammad Q.D., Jacobs B.C. (2016) Guillain-Barré syndrome in Bangladesh: validation of Brighton criteria. *J Peripher Nerv Syst* 21: 345-351.
- Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meché F.G., Herbrink P., Schmitz P.I., de Klerk M.A., van Doorn, P. A. (1998) The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 51: 1110–1115.
- Jansen P.W., Perkin R.M., Ashwal S. (1993) Guillain-Barré syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 9: 16–20.
- Kaelin VC., van Hartingsveldt M., Gantschnig BE., Fisher AG. (2018) Are the School Version of the Assessment of Motor and Process Skills measures valid for German-speaking children? *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*. <https://doi.org/10.1080/11038128.2017.1397190>
- Kahlmann V., Roodbol J., van Leeuwen N., Ramakers C.R.B., van Pelt D., Neuteboom R.F., Catsman-Berrevoets C.E., de Wit M.C.Y., Jacobs B.C. (2017) Validated age-specific reference values for CSF total protein levels in children. *Eur J Paediatr Neurol* 21: 654-660.
- Kalita J., Kumar M., Misra U.K. (2018) Prospective comparison of acute motor axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in 140 children with Guillain-Barré syndrome in India. *Muscle Nerve* 57: 761-765.
- Kalra V., Chaudhry R., Dua T., Dhawan B., Sahu J.K., Mridula B. (2009) Association of Campylobacter jejuni infection with childhood Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *J Child Neurol* 24: 664–668.
- Kannan M.A., Ch R.K., Jabeen S.A., Mridula K.R., Rao P., Borgohain R. (2011) Clinical, electrophysiological subtypes and antiganglioside antibodies in childhood Guillain-Barre syndrome. *Neurol India* 59: 727–732.
- Kanra G., Ozon A., Vajsar J., Castagna L., Secmeer G., Topaloglu H. (1997) Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 1: 7–12.
- Kesici S., Tanyıldız M., Yetimakman F., Bayrakci B. (2019) A novel treatment strategy for severe Guillain-Barré syndrome: Zipper Method. *J Child Neurol*. doi: 10.1177/0883073819826225.
- Khan F., Amatya B., Brand C., Turner-Stokes L. (2010) Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008505.
- Khan F., Pallant J.F., Amatya B., Ng L., Gorelik A., Brand C. (2011) Outcomes of high- and low-intensity rehabilitation programme for persons in chronic phase after Guillain-Barré syndrome: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 43: 638–646.
- Khan F., Amatya B. (2012) Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review. *Europ J Physical & Rehabil Med* 48: 507-522.
- Khatri B.O., Flamini J.R., Baruah J.K., Dobyns W.B., Konkol R.J. (1990) Plasmapheresis with acute inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 6: 17–19.
- Korinthenberg R. (1999) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 30: 190–196.
- Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J. (2007) Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barre syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics* 38: 10–17.
- Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J., Schulte Mönning J. (2005) Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 116: 8–14.

- Korinthenberg R., Schulte Mönning J. (1996) Natural history and treatment effects in Guillain-Barré syndrome: a multicentre study. *Arch. Dis. Child.* 74: 281–287.
- Koul R., Chacko A., Ahmed R., Varghese T., Javed H., Al-Lamki Z. (2003) Ten-year prospective study (clinical spectrum) of childhood Guillain-Barre syndrome in the Arabian peninsula: comparison of outcome in patients in the pre- and post-intravenous immunoglobulin eras. *J Child Neurol* 18: 767–771.
- Krauer F., Riesen M., Reveiz L., Oladapo O.T., Martínez-Vega R., Porgo T.V., Haefliger A., Broutet N.J., Low N., WHO Zika Causality Working Group. (2017) Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med.* 2017 Jan 3;14(1):e1002203. doi: 10.1371/journal.pmed.1002203.
- Kuijf M.L., van Doorn P.A., Tio-Gillen A.P., Geleijns K., Ang C.W., Hooijkaas H., Hop W.C., Jacobs B.C. (2005) Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the IN-CAT-ELISA. *J Neurol Sci* 239: 37-44.
- Kumar M., Aroor S., Mundkur S., Kumar S. (2015) Guillain-Barré Syndrome: A Clinical Study of Twenty Children. *J Clin Diagn Res* 9: SC09–SC12. doi: 10.7860/JCDR/2015/8344.5491
- Kuitwaard K., de Gelder J., Tio-Gillen A.P., Hop W.C., van Gelder T., van Toorenenbergen A.W., van Doorn, P. A., Jacobs, B. C. (2009a) Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 66: 597–603.
- Kuitwaard K., van Koningsveld R., Ruts L., Jacobs B.C., van Doorn P.A. (2009b) Recurrent Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 56–59.
- Kuwabara S., Ogawara K., Misawa S., Koga M., Mori M., Hiraga A., Kanosaka, T., Hattori, T., Yuki, N. (2004) Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barre syndrome? *Neurology* 63: 529–533.
- Kuwabara S., Yuki N. (2013) Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 12: 1180–1188.
- Lamont P.J., Johnston H.M., Berdoukas V.A. (1991) Plasmapheresis in children with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 41: 1928–1931.
- Lin J.-J., Hsia S.-H., Wu C.-T., Wang H.-S., Lin K.-L., Lyu R.-K. (2011) Risk factors and outcomes of Guillain-Barre syndrome with acute myelitis. *Pediatr Neurol* 44: 110–116.
- Ma Y.-M., Liu T.K., Wong V. (2010) Guillain-Barre syndrome in southern Chinese children: 32 year experience in Hong Kong. *Pediatr Int* 52: 13–19.
- Ma X.Y., Li Z., Wang X.J., Ye J.J., Ma Y.P., Li Y. (2016) Clinical efficacy of different doses of gamma globulin combined with glucocorticoid in treatment of moderate/severe acute Guillain-Barré syndrome in children: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 18: 1286-1290.
- Martens-Le Bouar H., Korinthenberg R. (2002) Polyradiculoneuritis with myelitis: a rare differential diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Neuropediatrics* 33: 93–96.
- Mateen F.J., Cornblath D.R., Jafari H., Shinohara R.T., Khandit D., Ahuja B., Bahl S., Sutter R.W. (2016) Guillain-Barré Syndrome in India: population-based validation of the Brighton criteria. *Vaccine* 29: 9697-9701.
- McCarthy N., Giesecke J. (2001) Incidence of Guillain-Barre syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol* 153: 610–614.
- McKhann G.M., Griffin J.W., Cornblath D.R., Mellits E.D., Fisher R.S., Quaskey S.A. (1988) Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23: 347–353.
- McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., Darras B.T. (2013) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 23: 103–111.

- Mistry T (2007) Experiencing Guillain Barré: a mother and daughter perspective. *Arch Dis Child*. 92: 462-463.
- Mogale K.D., Antony J.H., Ryan M.M. (2005) The pharyngeal-cervical-brachial form of Guillain-Barre syndrome in childhood. *Pediatr Neurol* 33: 285–288.
- Mulkey S.B., Glasier C.M., El-Nabbout B., Walters W.D., Ionita C., McCarthy M.H., Sharp, G. B., Shbarou, R. M. (2010) Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 43: 263–269.
- Muñiz A.E. (2017) Multiple cranial nerve neuropathies, ataxia and, areflexia: Miller Fisher syndrome in a child and review. *Am J Emerg Med* 35: 661.e1-661.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2016.07.042.
- Nabi S., Rajput H.M., Badshah M., Ahmed S. (2016) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a complication of Guillain-Barre' syndrome (GBS). *BMJ Case Rep* 2016 Aug 3;2016. pii: bcr2016216757. doi: 10.1136/bcr-2016-216757
- Nachamkin I., Arzarte B.P., Ung H., Lobato C., Gonzalez R.A., Garcia B.A., Cordero, L. M., Garcia, P. L., Perez, J. C., Ribera, M., Aldama, P. C., Guitierrez, G. D., Sarnat, L. F., Garcia, M. R., Veitch, J., Fitzgerald, C., Cornblath, D. R., Rodriguez, P. M., Griffin, J. W., Willison, H. J., Asbury, A. K., McKhann, G. M. (2007) Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology* 69: 1665–1671.
- Nagasawa K., Kuwabara S., Misawa S., Fujii K., Tanabe Y., Yuki N., Hattori, T., Kohno, Y. (2006) Electrophysiological subtypes and prognosis of childhood Guillain-Barre syndrome in Japan. *Muscle Nerve* 33: 766–770.
- Nagpal S., Benstead T., Shumak K., Rock G., Brown M., Anderson D.R. (1999) Treatment of Guillain-Barré syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apher* 14: 107-113.
- Nevo Y, Topaloglu H. (2002) 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8-10, 2000. *Neuromuscul Disord* 12: 195-200.
- Nicolaides P., Appleton R.E. (1995) Immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome in children. *Dev Med Child Neurol* 37: 1110-1114.
- Ogna A., Prigent H., Lejaille M., Samb P., Sharshar T., Annane D., Lofaso F., Orlikowski D. (2016). Swallowing and swallowing-breathing interaction as predictors of intubation in GBS. *Brain Behav*. 2016 Dec 20;7(2):e00611. doi: 10.1002/brb3.611. eCollection 2017 Feb.
- Oomes P.G., van der Meché F.G., Kleyweg R.P. (1996) Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 46: 96–100.
- Ortiz-Corredor F., Pena-Preciado M., Diaz-Ruiz J. (2007) Motor recovery after Guillain-Barre syndrome in childhood. *Disabil Rehabil* 29: 883–889.
- Overell J.R., Hsieh S.T., Odaka M., Yuki N., Willison H.J. (2007) Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004761.
- Pandey C.K., Bose N., Garg G., Singh N., Baronia A., Agarwal A., Singh, P. K., Singh, U. K. (2002) Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study 95: 1719–1723.
- Pandey C.K., Raza M., Tripathi M., Navkar D.V., Kumar A., Singh U.K. (2005) The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit 101: 220–225.
- Paradiso G., Tripoli J., Galicchio S., Fejerman N. (1999) Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barre syndrome: a reappraisal. *Ann Neurol* 46: 701–707.

- Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H., Rae-Grant A.D., So Y.T. (2012) Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 78: 1009–1015.
- Peiris J.B., Gunatilake S.B., Ranasinghe P.S., Thavakodirasah A.S. (1991) Plasma infusion in childhood Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 1120-1121.
- Pritchard J., Hughes R.A., Hadden R.D.M., Brassington R. (2016) Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008630.
- Rauschka H, Jellinger K, Lassmann H, Braier F, Schmidbauer M. (2003) Guillain-Barre syndrome with marked pleocytosis or a significant proportion of polymorphonuclear granulocytes in the cerebrospinal fluid: neuropathological investigation of five cases and review of differential diagnoses. *Eur J Neurol* 10: 479-486.
- Reisin R.C., Pocięcha J., Rodriguez E., Massaro M.E., Arroyo H.A., Fejerman N. (1996) Severe Guillain-Barré syndrome in childhood treated with human immune globulin. *Pediatr. Neurol.* 14: 308–312.
- Richardson, P. K. (2010) Use of standardized tests in pediatric practice. In: *Occupational Therapy for Children*, 6th edn (eds J. Case-Smith, J. C. O'Brien), pp. 216–243. Mosby Elsevier, Maryland Heights, MO, USA.
- Rollnik J.D., Adolphsen J., Bauer J., Bertram M., Brocke J., Dohmen C., Donauer E., Hartwich M., Heidler M.D., Hüge V., Klarmann S., Lorenzl S., Lück M., Mertl-Rötzer M., Mokrusch T., Nowak D.A., Platz T., Riechmann L., Schlachetzki F., von Helden A., Wallesch C.W., Zergiebel D., Pohl M. (2017) Prolongiertes Weaning in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. S2k Leitlinie herausgegeben von der Weaning-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR) *Nervenarzt* 88: 652–674.
- Roodbol J., de Wit M.C., Walgaard C., de Hoog M., Catsman-Berrevoets C.E., Jacobs B.C. (2011) Recognizing Guillain-Barre syndrome in preschool children. *Neurology* 76: 807–810.
- Roodbol J, de Wit MC, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC (2014). Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst* 19: 121-126.
- Roodbol J., de Wit M.Y., van den Berg B., Kahlmann V., Drenthen J., Catsman-Berrevoets C.E., Jacobs B.C. (2017) Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 264: 856-861.
- Ruts L., van Koningsveld R., van Doorn P.A. (2005) Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology* 65: 138-140.
- Ruts L., Drenthen J., Jongen J.L., Hop W.C., Visser G.H., Jacobs B.C., van Doorn, P. A. (2010) Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 75: 1439–1447.
- Ruts L., Drenthen J., Jacobs B.C., van Doorn P.A.; Dutch GBS Study Group. (2010) Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 74: 1680-1686.
- Sadek A.A., Abou-Taleb A., Ali W.A. (2016) Outcome of Guillain - Barré Syndrome in Children: A prospective cohort study in a tertiary hospital in Upper Egypt. *Electron Physician* 8: 3318-3324. doi: 10.19082/3318.
- Samadi M., Kazemi B., Golzari Oskoui S., Barzegar M. (2013) Assessment of autonomic dysfunction in childhood guillain-barré syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res* 5: 81-85.
- Sankhyan N., Sharma S., Konanki R., Gulati S. (2014) Childhood Guillain-Barré syndrome subtypes in northern India. *J Clin Neurosci* 21: 427–430.
- Schessler J., Funakoshi K., Susuki K., Gold R., Korinthenberg R. (2006a) Anti-GT1a IgG antibodies in a child with severe Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 35: 277–279.

- Schessl J., Koga M., Funakoshi K., Kirschner J., Muellges W., Weishaupt A., Gold, R., Korinthenberg, R. (2007) Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barre syndrome. *Arch. Dis. Child.* 92: 48–52.
- Schessl J., Luther B., Kirschner J., Mauff G., Korinthenberg R. (2006b) Infections and vaccinations preceding childhood Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Eur J Pediatr* 165: 605–612.
- Schölderle, T., Haas, E., Ziegler, W. (2018) Dysarthrien bei Kindern. Ein häufiges, aber wenig erforschtes Störungsbild. *Forum Logopädie*, 32: 16-21.
- Schönhofer B., Geiseler J., Dellweg D., Moerer O., Barchfeld T., Fuchs H., Karg O., Rosseau S., Sitter H., Weber-Carstens S., Westhoff M., Windisch W. (2014) Prolongiertes Weaning. S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 68: 19–75
- Schulze C., Kottorp A., Meichetry A., Lilja M., Page J. (2014) Inter-Rater and Test–Retest Reliability of the German Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI-G). *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics* 35: 296-310.
- Sejvar J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O.W. (2011a) Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 36: 123–133.
- Sejvar J., Kohl K.S., Gidudu J., Amato A., Bakshi N., Baxter R., Burwen, D. R., Cornblath, D. R., Cleerhout, J., Edwards, K. M., Heininger, U., Hughes, R. A.C., Khuri-Bulos, N., Korinthenberg, R., Law, B. J., Munro, U., Maltezou, H. C., Nell, P., Oleske, J., Sparks, R., Velentgas, P., Vermeer, P., Wiznitzer, M. (2011b) Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 29: 599–612.
- Shahar E., Shorer Z., Roifman C.M., Levi Y., Brand N., Ravid S., Murphy E.G. (1997) Immune globulins are effective in severe pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol* 16: 32-36.
- Shepherd, J. (2010) Activities of daily living. In: *Occupational Therapy for Children*, 6th edn (eds J. Case-Smith, J. C. O'Brien), pp. 474–517. Mosby Elsevier, Maryland Heights, MO, USA.
- Singhi S.C., Jayshree M., Singhi P., Banerjee S., Prabhakar S. (1999) Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Trop Paediatr* 19: 167-174.
- Singh-Grewal D., Kemp A., Wong M. (2006) A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch. Dis. Child.* 91: 651–654.
- Søndergaard M., Fisher AG. (2012) Sensitivity of the Evaluation of Social Interaction measures among people with and without neurological or psychiatric disorders. *Am J Occupational Therapy* 66: 356–362.
- Sommer C. et al., Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 05.12.2018)
- Steffens S., Gutenbrunner C. (2018) Notwendigkeit der Integration der Kernkompetenzen von Rehabilitation und Behinderung in den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM). *Rehabilitation* 57: 226-228.
- Strassburg H.M., Koch J., Mayr J., Sperl W., Boltshauser E. (2006) Acute flaccid paralysis as initial symptom in 4 patients with novel E1alpha mutations of the pyruvate dehydrogenase complex. *Neuropediatrics* 37: 137–141.
- Tang J., Dai Y., Li M., Cheng M., Hong S., Jiang L., Cai, F. C., Zhong, M. (2011) Guillain-Barre syndrome in Chinese children: a retrospective analysis. *Pediatr Neurol* 45: 233–237.
- Tasdemir H.A., Dilber C., Kanber Y., Uysal S. (2006) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: how effective? *J Child Neurol* 21: 972–974.

- Tekgul H., Serdaroglu G., Tutuncuoglu S. (2003) Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome in children. *Pediatr Neurol* 28: 295–299.
- Tsai C.-P., Wang K.-C., Liu C.-Y., Sheng W.-Y., Lee T.-C. (2007) Pharmacoeconomics of therapy for Guillain–Barre´ syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci* 14: 625–629.
- Uncini A., Kuwabara S. (2012) Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol* 123: 1487–1495.
- Uncini A., Manzoli C., Notturmo F., Capasso M. (2010) Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barre syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 1157–1163.
- Vajsar J., Fehlings D., Stephens D. (2003) Long-term outcome in children with Guillain-Barre syndrome. *J Pediatr* 142: 305–309.
- Vajsar J., Sloane A., Wood E., Murphy E.G. (1994) Plasmapheresis vs intravenous immunoglobulin treatment in childhood Guillain-Barré syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 1210–1212.
- Vallée L., Dulac O., Nuyts J.P., Leclerc F., Vamecq J. (1993) Intravenous immune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barré syndrome in affected children. *Neuropediatrics* 24: 235–236.
- Vanhoutte E.K., Hermans M. C. E., Faber C.G., Gorson K.C., Merkies I.S.J., Thonnard J.-L., on behalf of the PeriNomS Study Group. (2015) Rasch-ionale for neurologists. *J Periph Nerv Syst* 20: 260–268.
- Van den Bergh P.Y.K., Piéret F., Woodard J.L., Attarian S., Grapperon A.-M., Nicolas G., Brisset M., Cassereau J., Rajabally Y.A., Van Parijs V., Verougstraete D., Jacquerye P., Raymackers J.M., Redant C., Michel C., Delmont E., The University of Louvain GBS Electrodiagnosis Study Group. (2018) Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: a prospective multicentric European Study. *Muscle and Nerve*. doi: 10.1002/mus.26056. [Epub ahead of print]
- van der Linden V., da Paz J.A., Casella E.B., Marques-Dias M.J. (2010) Guillain-Barre syndrome in children: clinic, laboratorial and epidemiologic study of 61 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 68: 12–17.
- van der Meché F.G., Schmitz P.I. (1992) A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasmaexchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group* 326: 1123–1129.
- van der Meché F.G., van Doorn P.A., Meulstee J., Jennekens F.G. (2001) Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur. Neurol.* 45: 133–139.
- van Doorn P.A., Kuitwaard K., Walgaard C., van Koningsveld R., Ruts L., Jacobs B.C. (2010) IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barre syndrome. *J Clin Immunol* 30: S74-8.
- van Leeuwen N., Lingsma H.F., Vanrolleghem A.M., Sturkenboom M.C.J.M., van Doorn P.A., Steyerberg E.W. (2016) Hospital Admissions, Transfers and Costs of Guillain-Barré Syndrome. *PLoS ONE* 11: e0143837. doi:10.1371/journal.pone.0143837
- van Nes S.I., Faber C.G., Merkies I S.J. (2008) Outcome measures in immune-mediated neuropathies: the need to standardize their use and to understand the clinimetric essentials. *Journal of the Peripheral Nervous System* 13: 136–147.
- Varkal M.A., Uzunhan T.A., Aydınli N., Ekici B., Çalışkan M., Özmen M. (2015) Pediatric Guillain-Barré syndrome: Indicators for a severe course. *Ann Indian Acad Neurol* 18: 24-28.
- Verboon C., van Doorn P.A., Jacobs B.C. (2017) Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88: 346-352.
- Vural A, Doppler K, Meinel E. (2018) Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. *Front Immunol*.9: Artikel 1029. doi: 10.3389/fimmu.2018.01029.

- Wakerley B.R., Yuki N. (2014) Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 339–344.
- Wakerley BR, Uncini A, Yuki N & the GBS Classification Group (2014) Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - new diagnostic classification. *Nature Reviews Neurology* 10: 537–544.
- Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., Drenthen J., van Koningsveld R., Garssen M.I.J.P., van Doorn, P. A., Steyerberg, E. W., Jacobs, B. C. (2010) Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 67: 781–787.
- Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., van Doorn P.A., Steyerberg E.W., Jacobs B.C. (2011) Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 76: 968–975.
- Walgaard C., Lingsma H.F., van Doorn P.A., van der Jagt M., Steyerberg E.W., Jacobs B.C. (2017) Tracheostomy or Not: Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care* 26: 6-13.
- Walgaard C., Jacobs B.C., Lingsma H.F., Steyerberg E.W., Cornblath D.R., van Doorn P.A., Dutch GBS study group (2018) Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Peripher Nerv Syst.* (Epub ahead of print) doi: 10.1111/jns.12286
- Wang R.M., Feng A.H., Sun W.X., Wen Z.C. (2001) Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *J Appl Clin Pediatr* 16: 223–224.
- Weiss H, Rastan V, Müllges W, Wagner RF, Toyka KV (2002) Psychotic symptoms and emotional distress in patients with Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 47: 74-78.
- Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J.M., Moore R.A. (2011) Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005452.
- Willison H.J., Veitch J., Swan A.V., Baumann N., Comi G., Gregson N.A., Illa I., Zielasek J., Hughes R.A. (1999) Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol* 6: 71-77.
- Willison H.J., Yuki N. (2002) Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 125: 2591–2625.
- Winters J.L., Brown D., Hazard E., Chainani A., Andrzejewski C. (2011) Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré Syndrome. *BMC Health Services Res* 11: 101.
- Wu X., Shen D., Li T., Zhang B., Li C., Mao M. (2016) Distinct Clinical Characteristics of Pediatric Guillain-Barré Syndrome: A Comparative Study between Children and Adults in Northeast China. *PLoS ONE* 11: e0151611. doi:10.1371/journal.pone.0151611
- Yata J., Nihei K., Ohya T., Hirano Y., Momoi M., Maekawa K., Sakakihara Y. (2003) High-dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome in Japanese children. *Pediatr Int* 45: 543-549.
- Yardimci N., Avci A.Y., Kayhan E., Benli S. (2009) Bilateral facial nerve enhancement demonstrated by magnetic resonance imaging in Guillain-Barre syndrome. *Neurol Sci* 30: 431–433.
- Yikilmaz A., Doganay S., Gumus H., Per H., Kumandas S., Coskun A. (2010) Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome. *Childs Nerv Syst* 26: 1103–1108.
- Yuki N., Susuki K., Koga M., Nishimoto Y., Odaka M., Hirata K., Taguchi, K., Miyatake, T., Furukawa, K., Kobata, T., Yamada, M. (2004) Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11404–11409.
- Zuccoli G., Panigrahy A., Bailey A., Fitz C. (2011) Redefining the Guillain-Barre spectrum in children: neuroimaging findings of cranial nerve involvement. *Am J Neuroradiol* 32: 639–642.

<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>1996</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>03/2019</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>03/2024</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**