



## **Guillain-Barré Syndrom nach Erstinfektion mit Cytomegalievirus (CMV-GBS)**

**Claudia Honsig und Therese Popow-Kraupp**

Schwerwiegende, auch lebensbedrohliche Manifestationen bei Erstinfektionen mit Cytomegalievirus (CMV) sind vor allem bei immunsupprimierten Patienten bekannt. Insbesondere bei Transplantpatienten ist CMV eine der wichtigsten Ursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität, wobei Pneumonie, Enteritis, Hepatitis, Chorioretinitis sowie neurologische Erkrankungen im Vordergrund stehen. Im Gegensatz dazu kommt es bei immunkompetenten Patienten sehr selten zu klinischen Verläufen mit schweren Komplikationen. Eine der Komplikationen, die bei Immunkompetenten auftreten kann, ist das Guillain-Barré-Syndrom nach einer Erstinfektion mit CMV (CMV-GBS). (Varani S, Landini MP. *Herpesviridae* 2011;2(1):6)

Das GBS ist eine akute, demyelinisierende Polyneuropathie, die in westlichen Ländern nach der Eradikation der Poliomyelitis zur häufigsten Ursache einer akuten, schlaffen Lähmung geworden ist. Die jährliche Inzidenz des GBS wird auf 1,2 – 2,3 Fälle pro 100.000 Personen geschätzt. Die Kombination einer rasch progressiven symmetrischen Schwäche in Armen und Beinen (mit oder ohne Störungen der Sensibilität) mit abgeschwächten oder erloschenen Muskeleigenreflexen bei fehlender zellulärer Reaktion im Liquor ist charakteristisch für das GBS. Eine Hirnnervenbeteiligung sowie eine Ateminsuffizienz und vegetative Symptome können zusätzlich auftreten. (van Doorn PA et al. *Lancet Neurol* 2008;7(10):939-50)

Das GBS tritt in bis zu 70% der Fälle in der Folge einer Infektion auf (postinfektiöses GBS), wobei hier vor allem Infektionen des Gastrointestinal- und Respirationstrakts dominieren. Die Assoziation zwischen einer CMV-Infektion und dem GBS wurde erstmals im Jahr 1967 beschrieben. (Klemola E et al. *Acta Med Scand* 1967;181(5):603-7) Mit dem zunehmenden Einsatz sensitiver serologischer und molekular diagnostischer

Methoden gilt CMV heute mit 10-22% als die häufigste virale Infektion, die einem GBS vorangeht.

In der jüngsten, bisher größten prospektiv durchgeführten Studie zum CMV-GBS (Orlikowski D et al. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):837-44) wurden - im Zeitraum von 1996 bis 2006 - 506 GBS-Patienten eines französischen Referenzzentrums untersucht. Bei 63 (12.4%) der GBS-Patienten wurde durch den Nachweis von IgM- und von IgG-Antikörpern niedriger Avidität eine Erstinfektion mit CMV gesichert und dadurch konnten die Daten älterer Studien zur Häufigkeit des CMV-GBS bestätigt werden. Zusätzlich konnte auch mittels qualitativer PCR in zwei Drittel der Patienten CMV-spezifische DNA im Plasma nachgewiesen werden. Erstmals haben die Autoren, auf Basis epidemiologischen Daten aus Frankreich, das Risiko für ein GBS nach CMV-Erstinfektion kalkuliert und sind auf eine Inzidenz von einem GBS pro 1000 CMV-Erstinfektionen gelangt. Das Risiko ist damit ähnlich hoch wie jenes nach einer Infektion mit *Campylobacter jejuni* und signifikant höher als nach einer Influenzavirusinfektion, bei der in 4-7 pro 100.000 Fällen ein GBS beobachtet wird.

Weiters zeigt diese Studie, dass sich Patienten mit GBS nach CMV-Erstinfektion und jene mit GBS nach anderen Infektionen unterscheiden: Die Patienten mit CMV-GBS waren signifikant jünger (median 32 Jahre), hatten signifikant häufiger eine Facialisparesie und signifikant häufiger erhöhte Leberfunktionsparameter. Der initiale Schweregrad des GBS, der an der Beatmungspflichtigkeit der Patienten gemessen wird, unterschied sich beim CMV-GBS nicht vom GBS anderer Ätiologie. Langzeitschäden hingegen waren vergleichsweise milder und es wurden keine bleibenden, schweren motorischen Störungen beobachtet.

Zur Pathogenese des GBS zeigten verschiedene Studien, dass diese Erkrankung zumindest in manchen Fällen durch eine Infekt-induzierte, fehlgeleitete Immunantwort, die sich gegen peripheres Nervengewebe richtet, verursacht wird. (van Doorn PA et al. *Lancet Neurol* 2008;7(10):939-50)

Für das CMV-GBS gibt es bislang wenig gesichertes Wissen über die kausale Rolle der Anti-Gangliosid-Antikörper, der zellulären Immunantwort und der Virusreplikation. Orlikowski et al. zeigten, dass Anti-Gangliosid-Antikörper die Pathogenese des CMV-GBS wahrscheinlich nicht signifikant beeinflussen, da sie auch in der Kontrollgruppe dieser Studie bei CMV-Primärinfektionen ohne nachfolgendes GBS gefunden wurden. Die Autoren folgerten daraus, dass aus diesem Grund die zelluläre Immunantwort eine

entscheidende Rolle spielen könnte. Auch der Stellenwert der viralen Replikation wird nach wie vor diskutiert. In der Studie von Orlikowski et al. wurde bei fast zwei Drittel der Patienten mit CMV-GBS zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus (1 – 15 Tage nach Erkrankungsbeginn) eine Virämie nachgewiesen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Virusnukleinsäurenachweis im Plasma und der Schwere der Erkrankung konnte zwar nicht gezeigt werden, wohl aber eine (statistisch nicht signifikante) Assoziation zwischen Virusreplikation und dem Auftreten von Sensibilitätsstörungen. Diese ersten Daten zur Bedeutung der Virämie müssen durch weitere Studien, die auch die Viruslast und die Kinetik der Viruslast im Plasma im Verlauf der Erkrankung untersuchen, bestätigt werden. Die CMV-Replikation im Liquor cerebrospinalis wurde von Orlikowski et al. nicht untersucht. Bisher publizierte Daten zu diesem Aspekt des CMV-GBS sind kontroversiell: Steininger et al. (*J Infect Dis* 2004;189(6):984-9) berichteten einen CMV-DNA Nachweis bei 31% der Patienten mit CMV-GBS, in einer anderen Studie (Kuijff ML et al. *J Infect Dis* 2006;193(10):1471-2) wurde hingegen nur bei einem von 170 Patienten im Liquor CMV-DNA nachgewiesen. Diese diskrepanten Ergebnisse zeigen, dass noch weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen erforderlich sind, um die kausale Rolle der CMV-Vermehrung im Liquor zu klären.

Umfassendes Wissen sowohl über die CMV-Replikation im Liquor als auch jene im Blut beziehungsweise im Plasma ist eine wesentliche Grundlage für den Einsatz der spezifischen antiviralen Therapie. Der Stellenwert von Ganciclovir in der Therapie des CMV-GBS wurde von Orlikowski et al. nicht untersucht. Ob eine frühzeitige, spezifische antivirale Therapie - zusätzlich zur etablierten Behandlung mit Plasmaaustausch oder i.v. Immunglobulinen - beim CMV-GBS von Vorteil sein kann, bleibt also weiterhin eine offene Frage.