

# Guillain-Barre Sendromu ve Campylobacter Jejuni Enfeksiyonu

Buket OFLAZOĞLU \*, Hulki FORTA \*

## ÖZET

*CJ (Campylobacter Jejuni) GBS (Guillain-Barre Sendromu)'de en sık karşılaşılan hastalık öncesi enfeksiyondur. Özellikle AMAN formu ile beraberliği dikkat çekicidir. CJ lipopolisakkaridi ve insan periferik sinir glukokanjugat epitopu arasında benzerlik vardır. Bu derleme yazıda CJ enfeksiyonu ve GBS arasındaki ilişkiyi ve bu temelde GBS patogenezi gözden geçirmeye çalıştık.*

*Anahtar kelimeler: Guillain-Barre sendromu, Campylobacter Jejuni enfeksiyonu*

*Düşünen Adam; 2002, 15(4): 229-238*

## SUMMARY

*CJ (Campylobacter Jejuni) is the most frequent antecedent infection in GBS (Guillain-Barre Syndrome). It is particularly associated with predominantly motor form termed acute motor axonal neuropathy (AMAN). Lipopolysaccharides of CJ isolates from patients with axonal form of GBS share glycoconjugate epitopes with peripheral nerve. In this article we tried to analyze the relation in between GBS and CJ; and on this base GBS pathogenesis, too.*

*Key words: Guillain-Barre syndrome, Campylobacter Jejuni infection*

## GİRİŞ

Guillain-Barre Sendromu tüm dünyada akut subakut gelişen paralizinin en sık nedenidir. Klinik tablosunda simetrik ekstremiteler paralizisi, derin tendon reflekslerinde kayıp vardır, duysal semptomlar eşlik etmeyebilir veya daha geri planda olabilir. GBS her yaşta olabilir ve her iki cinsi de etkileyebilir (1). Patogenezi tam anlaşılmasa da aberran organ spesifik immün cevap söz konusu olabilir (1).

GBS vakalarının üçte ikisinde öncesi akut enfeksiyon vardır. Nörolojik semptomlar başladığında bu enfeksiyon biter. Pek çok olguda bu enfeksiyon influenza benzeri ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)'dur. Epidemiyolojik çalışmalarda tüm dün-

yada GBS'den önce oluşan enfeksiyon hastalıkları oranı %50-75 olarak bulunmuştur (2). Serilere bağlı olarak hastaların %10-30'unda diyareli Gastrointestinal Sistem (GİS) enfeksiyonu söz konusudur (2). Enfeksiyonla GBS arasındaki interval 1-3 hafta arasında değişir. Bazen 6 hafta kadar uzun olabilir. Massachusetts General Hospital'da geniş bir süre 3-36 gün (ortalama 11 gün) bulunmuştur. Hastalık öncesi enfeksiyonu ÜSYE olanların %20'sinden fazlasında nörolojik semptomlar ilk hafta içinde başlayabilir. GİS enfeksiyonu olanlarda ise ilk hafta içinde başlaması daha seyrek (3).

Hastalık öncesi enfeksiyon olarak viral enfeksiyonlar (Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpesler HIV), bakteriyel enfeksiyonlar (Campylobacter jeju-

\* Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği

ni, mycoplasma) sözkonusudur. GBS bazen post infeksiyöz hastalık olarak adlandırılır ve Campylobacter jejuni (CJ), GBS için önemli presipitan faktör olarak kabul edilir (2). CJ'nin dışkıdan atılımı kısa süreli olduğundan ve GBS CJ enfeksiyonundan 1-3 hafta sonra geliştiğinden, CJ organizmasını dışkıdan izole etmek güçtür.

### Campylobacter jejuni enfeksiyonu

Campylobacter türleri, 1909'da vibrio olarak (şimdi campylobacter) ilk izolasyonundan sonra sığır ve koyunda abortus nedeni olarak bilinmeye başladı. 1941'de de v. fetus ilk olarak insandan kültüre edildi. Sonraki 10 yılda kandan, BOS ve vücut sıvılarından izole edildi. Hastaların çoğu debil, alkolik ve yaşlı olduğundan oportunistik olduğu düşünüldü. 1957'de İngiltere'de Elizabeth King, v. fetusun serolojik ve biyokimyasal olarak farklı 2 grubunu tarif etti. "Related vibrio" bunlardan biriydi. Elizabeth King akut diareli hastaların kanından izole etti, ancak feçesten izole edemedi (4). 1969'da Dekeyser uygun teknik kullanarak hasta dışkısından "related vibrio"yu izole etti (5). Vibrio fetus ve "related vibrio"lar diğer vibrio türlerinden farklı olduklarından Veron ve Chaletain yeni bir genus olarak campylobacter'i önerdiler (cample: curred ve bacter: rod) ve "related vibrio"lar jejuni ve Coli, diğer oportunistik organizmalar da C. fetus subtipleri olarak kabul edildi. Jejuni ve coli fenotipik karakterde kısmen farklı olduklarından ve C. jejuni insanda çok daha yaygın bulunduğundan kolektif olarak Campylobacter türleri olarak isimlendirildi (4).

CJ uygun teknikler kullanıldığında Kuzey Amerika ve Avrupa'da diareli hastalarda Shigella ve Salmonella kadar sık izole edilebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde diyareli hastaların feçeslerinden %3-14 oranında izole edilebilirken, sağlıklı kişilerin feçeslerinden nadiren izole edilebilir (4).

CJ gram negatif, spiral, motil ve çubuk şeklinde bir organizmadır. Hücre duvarında endotoksik özelliğe sahip lipopolisakarit taşır (4).

Geniş seri olarak CJ enteritinin ilk tanımlanması 1977'de Skirrow tarafından yapılmıştır. İngiltere'de 803 tane diyareli hastanın 57'sinde feçes'den CJ ve C. coli izole edilmiştir. 194 diyaresiz kişiden ise izole

edilmemiştir. Campylobacter enteritli 38 hastanın 31'inde spesifik antikorlar bulunmuş ve bu bulgularla Campylobacterlerin akut enteritin yaygın nedeni olabileceği düşünülmüş ve bu organizmanın izolasyonu daha kolay hale gelmiştir (6).

1983'de Finlandiya'da 3 yıllık periyotta 188 hospitalize hastada klinik ve epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (7).

CJ, tavuk, hindi gibi kümes hayvanları, av kuşları ve kontamine sudan bulaşır. Enfekte hayvan veya insanların dışkıları 3-4 hafta bulaştırıcıdır. Kontaminasyon fekal-oral yolla olur. Kuluçka süresi 2-7 gündür (4,8). Atılım süresinin kısa olmasına rağmen serolojik testle, geçirilmiş hastalık gösterebilir. Bakteri dışkıda izole edilmese de 2 hafta sonra spesifik IgM ve G antikorları pik yapar. 4-6 hafta kadar yüksek kalabilir. IgA seviyesi de 2 haftada pik yapar. 4 hafta içinde bazal düzeye iner: Antikor ölçmek için değişik teknikler kullanıldığından GBS'de CJ serolojisi için oran değişik serilerde %14-40 arasında bulunmuştur (2). Her yaşta olabilir de enfeksiyonun 5-34 yaş arasında (4), 0-9 ve 20-29 yaşları arasında (7) sık görüldüğüne dair değişik serileri içeren çalışmalar vardır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (2,9). Yaz aylarında daha fazla görülmektedir (4). Aseptomatik vakaların olduğu da bildirilmektedir. CJ genelde benign, kendini sınırlayan, antibiyotik gerektirmeyen bir hastalık tablosudur (10). CJ enfeksiyonunun tedavisi GBS gelişimini engellemez (11).

### Guillain-Barre Sendromu ve Campylobacter Jejuni

CJ enfeksiyonu, orijinal tanımlamadan sonra (6) tüm dünyada tanınmaya başlanmıştır. GİS enfeksiyonu için en yaygın patojenlerdendir. Bu kadar yaygın olduğundan dolayı tanımlananlardan daha sık olarak GBS ile ilişkili olabilir (12).

GBS ve CJ birlikteliği ile ilgili ilk bildiri 1982'de Rhodes ve Tattersfield tarafından yapılmıştır. Diyareten sonra GBS gelişen bir hasta tanımlanmış ve CJ dışkı kültüründe üretilmiştir (13). Yazarlar dışkı kültürü yeni yapılabildiğinden, daha önceden GBS ile beraber CJ vakalarının tanınmadığını ileri sürmüşlerdir.

1982'de Molli ve ark.'ları İngiltere'de diareden sonra oluşan GBS'li hasta tanımlamışlardır. CJ dışkı kültüründe üretilenmiştir. Yine 1982'de Molner ve ark.'ları Finlandiya'da diare sonra gelişen GBS vakası tanımladılar. CJ'yi dışkı kültüründe üretebilmişler ve hastada aksonal hasar saptamışlardır (14).

1984'de Kalder ve Speed Avustralya'da GBS'li 56 hasta tanımlamışlardır. 56 hastanın 21'inde CJ serolojisi pozitif (% 38), 21 hasta:

13 tanesi GİS enfeksiyonu: 11'inde CJ serolojisi pozitif  
23 tane respiratuvar enfeksiyon: 4'ünde CJ serolojisi pozitif

4 tane çeşitli enfeksiyon: 1'inde CJ serolojisi pozitif  
16 tane hiç enfeksiyon yok: 5'inde CJ serolojisi pozitif

Bu 11 CJ serolojisi pozitif olan hastada BOS serolojisi de pozitif olarak saptanmış, serum ve BOS antikorları arasında da yakın bağlantı gözlenmiştir. Dışkı kültürü 4 hastada yapılmış, sadece birinden CJ izole edilebilmiştir. CJ'nin dışkıdan atılımı 2-3 hafta olduğundan GBS esnasında dışkıdan izolasyonu güçtür. Bu çalışmada CJ serolojisi pozitif olan hastalardaki antikor cevabının CJ enteriti ile komplike olmayan hastalarinkine aynı olması dikkat çekicidir. 11 CJ serolojisi pozitif hastanın hastalık öncesi enfeksiyonu diyare idi (% 20). Hastalık öncesi diyare serolojik CJ pozitifliğiyle yakın alakalıydı. Normal kontrol ve diğer nörolojik hastalarda CJ pozitif değildi. Bu seride önceden diyaresi olmadığı halde 10 kişide CJ serolojisi pozitif bulunmuştur. Bu durum diğer ajanlara karşı çapraz reaksiyonla alakalı olabilir, ancak asemptomatik CJ enfeksiyonu da düşünebilir. Bu seride asemptomatik hastalarda da tipik antikor cevabı bulunmuştur. 2 tane CJ serolojisi pozitif hastada hastalık öncesi enfeksiyon CMV idi. CJ serolojisi pozitif 4 hastadan ise herpes simpleks virüsü izole edildi (12). CJ enfeksiyonundan sonra GBS gelişmesi için süre 5-11 gün olarak bulunmuştur. Bu seride 21 hastanın 19'unda (% 90'ında) ventilatuar desteğe gerek duyulmuş, yani CJ serolojisi pozitif hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmiştir (12).

1984'de Wroe ve ark.'ları CJ sonrası kraniyal sinir tutulumlu Milier-Fischer vakası tanımlamışlardır ve bu hastada CJ dışkıdan izole edilmiştir (15).

1876'da Avustralya'da bir çocuk hastada diyareden

sonra gelişen GBS tariflenmiş dışkı kültürü ve BOS serolojisi pozitif bulunmuştur (16).

1987'de dışkı kültürü pozitif olan bir vaka daha Amerika'da tariflenmiştir. Bu hastada kültür ve serolojisi pozitif bulunmuştur (11).

1987'de İngiltere'de CJ sonrası gelişen 2 tane Milier-Fischer vakası tanımlanmıştır. Birinde dışkı kültürü pozitifken diğerinde hem dışkı hem de serolojisi pozitif bulunmuştur (17). Önceden de tarif edilmiş bir vaka vardır (15).

1988'de İsviçre'de Sovilla ve ark.'ları diyareden sonra gelişen üç tane vaka tanımlamışlardır: 2'sinde dışkı kültürü pozitif, diğerinde seroloji pozitif bulunmuştur (18).

1988'de İngiltere'de Winner ve ark.'ları 100 hastalık GBS serisi yayınlamıştır. Hastaların % 38'inde hastalık öncesi enfeksiyon olarak respiratuvar enfeksiyon, % 17'sinde de GİS enfeksiyonu vardır. 14 hastada CJ serolojisi pozitif, 11 hastada CMV serolojisi pozitif. Bu seri ile respiratuvar enfeksiyon kontrolü prospektif çalışmayla ilk defa araştırılmıştır. Enfeksiyon sonrası ilk iki hafta içinde GBS gelişme riski fazla idi. GİS enfeksiyonundan sonra GBS gelişimi için ortalama süre respiratuvar enfeksiyonununkinden daha kısa idi. Bu araştırmacılara göre CJ ve CMV GBS'de en yaygın organizmadır (19).

1987'de Avustralya'da Speed 4 hastanın birinin dışkısından CJ'yi izole etti (2).

1988'de Rooper ve ark.'ları USA'da 1979-1987 yılları arasında takip ettikleri 106 GBS vakası bildirdiler. bu hastaların 9'undan dışkı kültürü alınmış, 4'ünden CJ izole edilmiştir. 102 hastada klinik olarak CJ enfeksiyonu gözlenmemiştir (20). 1992'de Yuki ve ark.'ları CJ enteritinin yüksek insidansına rağmen GBS'nin nadir olduğuna dikkat çekerek GBS'de belli CJ türünün rol oynayıp oynamadığı üzerinde durdular. CJ ile assosiyasyon GBS'de 4 CJ serotipini araştırdılar. 4'ünde serotip Pen 19: LIO 7'ye aitti. Pen 19 serotipine bağlı 4 CJ tipi bulundu ve Pen 19 serotipinin GBS patogeneğinde önemli olduğu vurgulandı (21).

1991'de Çin'de paralitık sendromlu çocuklar tarif-

lendi. Bu tablo yaz aylarında ve kırsal kesimde artma gösteriyordu. 26 hastanın çoğunda kontrollere göre CJ serolojisi pozitif bulundu. Ancak kontrol seçimi sağlıklı değildi (22).

1991'de USA'da Gruenewald ve ark.'ları 17 GBS'li hastada CJ serolojisini araştırdılar, 3 hastada (%18) pozitif olarak buldular. Bu oran Avustralya'da bulunanlardan daha düşüktür. Hastaların hepsinde hastalık öncesi ciddi enterit vardı. 2 hastanın dışkılarından CJ'yi izole ettiler (23).

Viriesendrop 1993'de GBS'de CJ oranını % 15 olarak buldu (24,25).

1993'de Almanya'da Ender ve ark.'ları 38 GBS'li hastanın 15'inde CJ serolojisini pozitif buldular. CJ serotipi ağırlıklı olarak Lior 11 tipi idi ve CJ pozitifliği ile klinik tablonun ciddiyeti arasında korelasyon yoktu (26).

1994'de Kornberg ve ark.'ları akut motor nöropati, Çin paralitik sendromu ve alt motor nöron sendromu olan 34 hastada çalışma yaptılar. Bu hastalar arasında GM1 antikorları genelde aksonal motor sinir bozukluğu olan hastalarda artmış olarak bulundu. Bunların da muhtemelen CJ ile asosiyasyonu vardı. 9 akut motor nöropatili hastanın 5 tanesinde aksonal hasar söz konusuydu. 2 hastada CJ dışkı kültüründen izole edilirken 1'inde CJ serolojisi pozitifliği (41).

1995'de Rees ve ark.'ları 103 GBS'li hastanın 103'ünden kan örneği, 100'ünden dışkı örneği almışlardır. 27 hastada (% 26) CJ serolojisini pozitif bulmuşlardır. 27 hastanın 19'unda diyare vardı. CJ pozitif hastaların 8'inde dışkı kültürü pozitifliği. 3 tane kültürü pozitif olan hastada seroloji negatif bulundu (9). Genelde CJ asosiyasyonu GBS'nin ciddi aksonal formunda olduğunu dikkat çektiler (9).

Yapılan bu değişik çalışmalarda CJ serolojisi değişik oranlarda bulunmuştur. Bu oran Avustralya'da en yüksektir. Bu durum konak faktörlerine, iklim özelliklerine ve endemilere bağlı olabilir. Çalışmalarda genelde göze çarpan nokta CJ ile asosiyasyonu GBS'nin daha ciddi seyirde ve aksonal natürde olduğudur.

## Olası mekanizmalar

CJ'den sonra oluşan GBS'de CJ'nin direkt ya da toksin etkisinden ziyade immün mekanizmalar söz konusudur (9). Bu immün mekanizmalar hem humoral hem hücreli düzeydedir. Enfeksiyondan sonra 1-2 hafta içinde GBS'nin gelişmesi de humoral cevap için zamana ihtiyaç olduğunu gösterir (2,12).

CJ antikorlarının GBS'de rolü, muhtemelen nöral dokuyla immün çapraz reaksiyon oluşturarak, myelin ve diğer nöral dokulara karşı antikor oluşmasını sağlamasıdır. CJ muhtemelen bunların oluşumunu stimüle eder. CJ'ye karşı antikorlar BOS içine penetre olur ve nöral hasardan sorumlu olabilir (12). Bu çapraz reaktivasyon ile ilgili çalışmalar ilerlemeye devam etmiştir.

1984'de nöral glikolipid ve bakteriyel kapsül arasında antijenik benzerlik tariflenmiştir (12). Blazer ve ark.'ları tarafından 1984 yılında CJ'nin majör dış membran proteinin insanlar için antijenik olduğu ve antikora yol açtığı saptanmıştır (27).

CJ'nin nöral toksik hasar yapabileceği konusundaki çalışmalarda ise kolera benzeri toksin ürettiği ileri sürülmüştür (28). Bu toksinin gangliozide bağlandığı ifade edilmiştir. 1983'de Meksika'da yapılan çalışmada 32 CJ türünün 24'ünde toksin üretimi ve hastalarda antikor üretimi saptanmıştır (28). CJ'nin toksik aktivitesi invitro gösterilse de invivo gösterilememiştir (2).

Hücrelerin aracılık ettiği mekanizmaların rolü CJ'de ispatlanamasa da bu mekanizmanın da GBS'de yeri olabilir (12).

1980'li yılların başında CJ ile beraber GBS'de patogeneze ilgili bu üç mekanizma ileri sürülmüş ve günümüze kadar bu konudaki çalışmalar sürmüştür. Yine bu yıllarda CJ'nin tüm dünyada yaygın olmasına rağmen GBS'nin daha nadir olması, bu sendromun sadece belli CJ serotipine karşı mı olduğu ya da konak cevabının mı farklı olduğu sorusuna dikkat çekmiştir. CJ ile asosiyasyonu GBS'nin varlığına inanılsa da natürü ve mekanizması hakkında yeterli bilgi yoktu. Bu konuda çalışmalar zamanla ilerlemiştir.

1980'li yılların sonlarına doğru hücre yüzeyinin proteini ve lipopolisakkarid gibi antijenik yapıları olduğu biliniyor, patolojik anlamı bilinmiyordu (29) ve CJ'nin ürettiği toksin üzerinde duruluyordu. 1989 yılında yayınlanan çalışmada (USA) toksin ve sitotoksinin birkaç CJ neslinde meydana geldiği fakat konak immün cevabının olmadığı vurgulandı (30). Aynı yıllarda "T hücrelerinin aracı olduğu" immüniteye dikkat çekildi. Myelin komponenti, CJ ve CMV'nin kısa sekans proteinleri arasındaki homolog komponentin "T hücrelerinin aracılık" ettiği myelin hasarına yol açabileceği veya enfeksiyonun otoimmün fenomen salınımına yol açan supresör hücre dolaşımı ile etkileşerek nöropatiyi tetikleyebileceği üzerinde duruldu (19). 1990'da, Fijumata ve ark.'ları insan siyatik sinirinden Po, P1, P2 myelin spesifik proteinlerini tanımladılar ve CJ antiserumunun bu proteinlerden Po ile kuvvetli, P2 ile daha az kuvvetli reaksiyon verdiğini, fakat P1 ile hiç reaksiyon vermediğini gözlediler. Bu CJ tarafından üretilen, P2 ve Po proteinlerine karşı çapraz reaksiyon veren antikorlar nöral hasardan sorumlu olabilir. Ancak CJ'nin bu çapraz reaktif proteinlerinin natüri, spesifik serotipe has olup olmadığı, hücre üzerindeki lokalizasyonu ve BOS'da bu antikorların var olup olmadığı konusunda bilgi yoktu (31).

1990'da Yuki tarafından CJ enfeksiyonunu takiben oluşan GBS'de anti GM1 antikorlarının varlığına dikkat çekildi (32). GBS'de gangliosite karşı antikor gelişimi daha önce çalışılsa da (33), CJ sonrası gelişen GBS'de anti GM1 antikor saptanması yönünden ve GM1 antikorlarının ciddi aksonal form ve pür motor disfonksiyonla birlikteliği yönünden yapılan ilk çalışmaydı. Yuki ve ark.'ları bu çalışmada 2 vaka sunmuşlardır. GM1 gangliozitinin immün olayda hedef olduğunu, selektif motor nöron tutulumunun motor nöron terminallerinden antijen glikokonjugatın dansitesinin artmış olmasından dolayı olduğunu ifade ettiler ve CJ sonrası gelişen GBS'de anti GM1 antikorlarının geçici artışının akut aksonal dejenerasyondan sorumlu olduğunu ileri sürdüler (32).

Yuki ve ark.'nın bu iki vakayı yayınlamasını takiben Hollanda'dan verilen yanıtta, GBS'de primer aksonal formun da olabileceği, ancak bu durumun demiyelinizasyona sekonder mi olduğunun yoksa primer mi olduğunun ispatlanamayacağı ileri sürüldü. Kendi yaptıkları geniş grupta çalışmada GBS'de anti GM1

antikorları ve CJ antikorları oranını % 30 ve % 38 olarak bulduklarını belirttiler. Her iki laboratuvar bulgusunun ciddi formlarda olabileceği gibi hafif formlarda da olabileceğini, ciddi subakut aksonal hasar, anti GM1 ve CJ antikorlarının klinik triyat olmadığını bu üç faktörün birbirinden bağımsız oluşabileceğini vurguladılar (34).

Dr. Yuki ve ark.'nın verdiği cevapta ise daha sonra yaptıkları çalışmada 6 hastanın 5'inde anti GM1 IgG antikorlarının artmış olduğunu, diğer birinde anti GM1a IgG'nin artmış olduğunu, son olarak akut aksonal formu olan 2 vakada GD1a IgG antikorlarının artmış olduğunu ifade ettiler. Son 2 hastada CJ serolojisi pozitif değildi (34).

Aynı yıllarda Belçika'dan bildirilen vakada akut aksonal polinöropati tanımlandı. CJ serolojisi pozitif ancak GMJ antikorları bu hastada saptanmadı. Hastalık ciddi seyirli olmadığından ya da geç devrede antikor bakıldığından olabilir (35).

Yuki ve ark.'nın 1992'de yayınladıkları çalışmada ciddi aksonal GBS'de GM1 antikorlarının arttığı fakat CJ serolojisinin negatif olduğu bildirildi (36). 100 hastayı kapsayan diğer bir çalışma periferik sinir myeline karşı antikor 7 hastada saptanırken, galaktoserebrozide karşı antikorlar saptanmadı. Fakat serum örnekleri nörolojik semptomlardan 8 hafta sonra toplanmıştı (37).

Almanya'da 1993'de Ender ve ark.'ları 38 hastalık seride CJ antikorları ve gangliozid antikorlarını araştırdılar. 15 hastada CJ serolojisi pozitif. 27 hastanın 2'sinde gangliozid spesifik IgA, 32 hastanın 1'inde IgM, 31 hastanın 4'ünde IgG antikorları vardı. Bu araştırmacılar hastalığın ciddiyeti formu (aksonal-demiyelinizasyon), CJ antikorları ve gangliozid antikorları varlığı arasında bağlantı bulmadılar (26).

1993'de Virisendrop ve ark.'nın yaptığı çalışmada 58 GBS hastasının 5'inci GM1 IgM (%86), 6'sında, GD1b IgM (%10.3) saptandı. CJ serolojisi bu hastaların % 17'sinde pozitif. Yani CJ pozitifliği kötü prognozla korele idi ancak GM1, GD1d antikorları ile korele değildi. Bu antikorlar aksonal hasardan tamamen sorumlu değildi (25).

1990'lı yıllarda CJ'nin glikokonjugattan zengin

glikopolisakkarit kılıf taşıması önem kazandı (24). Çünkü insan periferik sinirindeki glikokonjugatlarla çapraz reaktivitenin mekanizmasının anlaşılması gerekiyordu. Diğer enterik bakterilere benzemeyerek CJ LPS'si sialik asit içeren insan glikokonjugatlarına çok benzer ve bu glikokonjugat GBS'de immün atağın başlaması için hedef olabilir. Ancak o yıllarda epitopun natürü hakkında mutabakat yoktu. Ancak en azından bazı CJ türlerinin LPS'si periferik sinirle ortak, henüz idantifiye edilmemiş karbonhidrat taşıyor olabiliyordu (24).

Aynı yıllarda daha önceden de dikkati çeken CJ ile asosiyeye GBS'nin belli serotip CJ ile mi oluştuğu sorusu üzerinde durulmaya başlanmış ve Pen 19 türünün CJ pozitif GBS'de sıklıkla izole edildiği vurgulanmıştır (2,38). 1990'lı yıllarda CJ Pen 19 LPS'si incelendi. Patojen CJ, LPS'de farklı karbonhidrat yapıları üzerinde serotiplendi. Yuki ve ark.'ları GBS'li hastalardan izole edilen CJ Pen 19 LPS'sini araştırdılar ve GM1 gangliosid ile ortak oligosakkarit yapısı olduğunu gösterdiler. Buna göre GBS ile asosiyeye anti GM1 antikor, CJ J Pen 19 enfeksiyonundan sonra oluşan otoimmün mekanizmadan sorumluydu. CJ Pen 19 inokule edilmiş hayvan modeli primer oksonopati varlığını göstermiştir (39).

1994'de Palace ve ark.'ları hiperakut GBS olarak tanımladıkları tablodan oluşan 9 hastalık seride 7 hastanın hastalık öncesi GİS enfeksiyonu geçirdiğini, hastaların klinik tablosunun 24 saat içinde progresse olduğunu ve 12 ay sonunda yürüyemez durumda olduklarını ifade ettiler. Kötü seyirli olan bu hastaların % 78'inde GİS enfeksiyonu vardı (40).

1994'de Boston'da Wirgun ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada CJ'den alınan LPS'de GM1 veya AGM1 benzeri oligosakkarit varlığı konfirme edildi. Aynı antikorlar hem de LPS'yi bağlamaktaydı. Çeşitli türleri LPS bakımından farklı olduğundan farklı türler çalışmaya alındı (42).

1995 yılında Reses geniş bir grupta CJ enfeksiyonu, anti gangliosid antikorları ve EMG çalışması yaptı. CJ enfeksiyonu, anti GM1 ve anti GD1b antikorları arasında anlamlı beraberlik saptandı. GM1 ve GD1b antikorları hastaların % 25'inde pozitif bulundu. Bu oran CJ pozitif hastalarda % 52 idi (43). Bu çalışmada önceden Vash ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmaya

uyumluydu.

1996'da Jacob ve ark. 150 hastalık GBS serisinde hastaların % 20'sinde anti GM1 antikorlarını pozitif bulmuşlardır. Geçirilmiş CJ enfeksiyonu oranı % 32 idi. GM1 antikoru olanların % 65'inde CJ serolojisi pozitif. Hastaların çoğunluğu ciddi, ağırlıklı olarak motor defisiti olan kişilerdi. Tablo multifokal motor nöropati (MMN) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN)'ye benziyordu ve insan motor sinir myelininde GM1 konsantrasyonu duysal sinirden daha fazla olduğu için bu hastaların ağırlık motor defisiti olması açıklanabiliyordu (45).

1996'da Li ve ark.'ları (46) şimdiye kadar yapılmamış olan, hayvanlarda CJ'nin yolaçtığı nöropati modelini geliştirdiler. 1997'de İtalya'dan 2 vaka tariflendi. Bunlar klinik olarak AMAN idi ve CJ serolojisi pozitif idi. Ayrıca bu hastalarda GD1a IgG ve A antikorları pozitif. Klinik tablo akut ciddi motor nöropatidir. EMG'de aksonal nöropati saptanmıştı (47). GM1 antikor ve ciddi aksonal GBS çok araştırılmış fakat GM1 dışındaki gangliositlere karşı (yani GD1a gibi) reaktivite sadece bazı yazarlarca incelenmiştir (48).

Anti GM1 antikorlar normal insanların çoğunda düşük titrede bulunurlar. Bu hücreler doğumda anti GM1 antikorları salgılayacak durumdadır. Bu hücreler normal olarak ve bazı durumlarda (Çapraz reaktif antijenler gibi) aktivite olabilirler. Bazı CJ türlerinin LPS'si GM1 reaktif B hücreleri için çapraz reaktif fonksiyon görmektedir. Yani IgM ve IgG anti GM1 antikorları üretimine yol açtığı düşünülebilir. Artmış IgG anti GM1 ve GBS'nin paraneural gangliosid uygulanması sonrası gelişmesi de bu teoriyi destekler (49). Diğer yandan antijenik stimulus anti GM1 antikorlarını üreten B hücrelerini aktive etmelidir. Konak gangliositi ile etkileşen virüs gibi enfeksiyonlar B hücrelerini aktive etmekte ve oto antikor üretimine yol açmakta olabilir. Anti GM1 antikorlarının akut ve kronik nöropati patojen mi olduğu yoksa sadece anomaliyle asosiyeye mi olduğu bilinmiyor. GM1 ve Gal (β1-3) Gal Nac (Glikoproteinleri taşırlar ve anti GM1 ile çapraz reaksiyon verirler) periferik sinir ranvier nodunda bulunurlar. Antikoron yolaçtığı immün reaktivitenin (GM1 veya AGM1'e karşı) hayvan deneylerinde ileti bloğuna yol açtığı gösterilmiştir. GBS'de O:19 türünün sık bulunması GM1,

AGM1 ile çapraz reaksiyon veren oligosakkaritleri taşımasıyla açıklanabilir. Yani CJ LPS'si ve gangliosit arasındaki çapraz reaktivite, J'yi takiben oluşan anti gangliosid antikorlarını açıklayabilir. GM1'i bağlayan enterotoksin gibi diğer bakteriyel faktörlerin de rolü olabilir. LPS ile kompleks yaparak ve T hücrelerini aktive ederek GM1-reaktif T hücrelerine yardımcı olabilirler. LPS ile stimülasyon sonucu salınan faktörler, kan beyin bariyerini bozabilir ve anti GM1 antikorların periferik sinir antijenine geçişini sağlayabilir (42).

Çapraz reaktivite dışında, gangliozid GM1 reseptör ve CJ'nin enterotoksini arasında kompleks oluşmasıyla konağın kendi gangliozid GM1 antijenine toleransı değişebilir ve IgG anti GM1 antikorları oluşabilir. CJ enterotoksini, anti GM1 antikor oluşumunu indirekt süper antijen olarak hareket ederek tetikleyebilir. Bazı bakteriler protein toksin üretir ve bu insan T lenfositlerinin potent aktivatörüdür. Süper antijenler simültan olarak birçok T hücreleri klonunu stimüle ederek proliferasyonuna neden olur. Bazısının myelin otoantijeni ile reaksiyona giren lenfositleri aktive ettiği gösterilmiştir. CJ enterotoksin ya da sitotoksini süper antijen olarak görev yapıyor olabilir. T hücreleri klonlarını aktive edebilir ve bunlardan bazıları myelinle reaksiyona girer. Bunlar da T hücreleri tarafından üretilen IgM'den IgG sınıfına geçiş sağlar.

Anti gangliosid antikorların patojenik önemi anlaşılamamıştır. Yüki antinöral antikorların motor sinir terminallerine bağlandığını, ileri bloğuna yolaçtığını ve sonunda aksonal dejenerasyona gittiğini ifade etmiştir. Bu olayın tam mekanizması bulunmuyor (45).

### Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN)

GBS'de akut aksonal form olabileceği ilk olarak Feasby ve ark.'ları tarafından ortaya atıldı. Hastaların tablosu diyare sonrası gelişmişti (50). Bu iddia daha sonra Griffin ve ark.'ları tarafından konfirme edildi (51). Detaylı çalışmalarla primer immün atağın sinir aksonunda olduğu gözlemlendi. Griffin ve ark.'ları yeni terim olarak AMAN'yi getirdiler. Daha sonra sporadik akut pürmotor aksonal nöropati AMAN olarak tanımlandı. bu vakaların çoğunda CJ enfeksiyonu tetikleyiciydi ve hastaların serumlarında GM1, GD1a, GD1b gangliositlere karşı antikor vardı

(32,26).

Sporadik AMAN bütün dünyada GBS'li hastaların % 10-20'sini kapsamaktadır (45). AMAN terimi orjinal olarak kuzey Çin'de kırsal yöre çocuklarında genelde yaz aylarında olan akut assending paraliziyi tanımlamak için kullanıldı. Çin'li AMAN'lıların % 76'sında CJ serolojisi pozitif ve GM1'e karşı IgG antikorları vardı (52). Bazı vakalarda EMG ve nekropsi yapıldığı zaman yaygın ve ciddi aksonal patoloji vardır. Bu pürmotor ve aksonal PNP varlığını gösterir (53). Çalışmaların gösterdiğine göre genelde AMAN'da aksonal dejenerasyon tipik olarak motor sinir terminalerindedir (1,54). Biyopsi örneklerinin gösterdiğine göre motor aksonlarda selektif ve ciddi kayıp varken, distal duysal lifler normaldir (55). Yapılan çalışmalarda geniş motor nöromlarda rainver nodundaki aksolemmaya aktif komplement komponentleri ve IgG bağlanması gösterilmiştir (32). Makrofajlar bu nodlara gider ve pariaksonal alan boyunca ayrı ayrı miyelin lamelleri arasında yol izler (Aksonla üzerindeki Schwann hücreleri ve myelini ayırarak), Aksolemma makrofajla kontak halindedir ve fokal olarak bozulur. Aksonlar progresif dejenerasyona gider. Bazı hastalarda ciddi klinik paraliziyeye rağmen morfolojik değişiklik çok azdır. CJ, (GBS yani AMAN da) GM1 benzeri lipopolisakkarit epitopu olan membran içerir ve bu epitopta Gal1/B1-B3) GalNac kısım vardır (1). Konak GM1 veya ilgili gangliozite karşı antikor geliştirir. Terminal disakkarit uygun epitoptur. Rainver nodundaki aksolemma ve terminal motor aksonlar Gal1/B1-B3) GalNac'dan zengindir.

Çapraz reaktif kompleman bağlayan antikorların aksolemmada bu epitoplara bağlanması inisiyal olarak morfolojik değişiklik olmaksızın fizyolojik ileti yetmezliğe yol açar. Sonra kompleman aktivasyonu sinir aksonunda erken yapısal değişikliklere yol açar ve makrofaj toplanması daha fazla aksonal hasara neden olur. Harabiyetin ciddiyeti immün cevabın şiddetine bağlıdır. Sınırlı motor terminal dejenerasyondan ciddi generalize çok yaygın valleryan dejenerasyona kadar giden tabloya yol açabilir. İyileşme zamanı da buna göre değişebilir. Motor sinir terminalinde kan beyin bariyeri olmaması bu bölümü antikorun yol açtığı bozukluklara karşı hassas yapar. Aksine ventral kökte böyle bir atak kan beyin bariyeriyle önenebilir (1).

### Miller Fisher Sendromu (MFS)

GBS'nin MFS varyantında CJ ile tetiklenen Tablo'da GQ1b gangliosidine karşı antikorlar (IgG) hastaların % 96'sında görülür. Antikor yol açan epizotlar okülomotor sinirlerin nodal bölümünde bulunurlar. Ayrıca dorsal kök ganglion hücrelerinde ve serebellar nöronlarda bulunur. Bu patogeneze oftalmoplaji, ataksi ve arefleksiyi açıklar. Anti GQ1b ihtiva eden MF'li hastanın serumu motor sinir terminalinden asetil kolin salınımını bloke eder. Etki spesifiktir. GQ1b'ye karşı antikorlar MFS ile asosiyel CJ türünde lipopolisakkaritte bulunan epitopa karşı reaksiyon verir. Yani moleküler benzerlik sözkonusudur (1):

MFS ve CJ birlikteliğiyle ilgili 1984'de vaka yayınlanmıştır. Bu vakada CJ serolojisi ve dışkı kültürü pozitif (15). 1985'de bir ve 1987'de de 2 vaka daha yayınlanmıştır (17).

1994'de Yuki ve ark.'ları eğer MFS'de GQ1b antijeni hedef ise enfeksiyon ajanında da GQ1b yapısının olması gerektiğini düşündüler ve bu temelde araştırmacılar GQ1b ve MFS'den izole CJ LPS'si arasında antijenik benzerlik buldular (56).

### İleti Bloklulu Multifokal Motor Nöropati (İBMMN)

1998'de Pestronk ve ark.'ları ileti bloklulu multifokal motor nöropatili iki hasta tariflemişlerdir. Bu hastalarda GM1 antikorları pozitif (57). 1996'da White ve ark.'ları CJ enfeksiyonu sonrası gelişen 1 hasta tariflemişlerdir. Bu hastada IgG anti GM1 antikorları pozitif (58).

1997'de Abbruzzese ve ark.'ları CJ enteriti sonrası gelişen 1 vaka daha yayınlamışlar bu hastada da IgM anti GM1 antikorlarını pozitif bulmuşlardır (50).

### Sonuç

CJ dünyada bakteriyel GİS enfeksiyonunun major nedeni ve GBS'de en sık hastalık öncesi enfeksiyondur. Asosiyasyon çok değişik serilerde değişik oranlarda (serolojik ve kültür) bulunmuştur (UK, Hollanda, US, Japonya). Kuzey Çin'de yaz aylarında kırsal kesimde yaşayan çocuklarda CJ epidemileri AMAN'la çok sık beraber görülmektedir. Japonya'da GBS'den

izole edilen CJ'nin çoğunluğunun pen19 serotipi olduğu bildirildi. Japonya ve Çin'de GBS ve MFS ile asosiyel CJ türü olarak HS:2, HS:04 bulundu (32). Patogeneze nöral dokuyla çapraz reaktivite önemlidir. CJ türleri LPS'si (özellikle pen 19) GM1'e benzeyen terminal tetrasakkarit içerir. MFS'de GQ1b antikoru sözkonusudur. Böylece periferik sinir gangliozid yüzey komponentiyle bakteriyel LPS arasında moleküler benzerlik sözkonusudur. Böylece periferik sinir gangliozid yüzey komponentiyle bakteriyel LPS arasında moleküler benzerlik sözkonusudur. GBS'de klinik paternin farklılığı CJ türlerinin spesifikliği, ganglizote yönelik antikorların hastalığa yol açma paternlerinin varlığı ile açıklanabilir. Konak faktörleri de klinik patern ve hastalığa karşı hassasiyette önemlidir (1,63).

CJ ile asosiyel GBS demiyelizan da aksonal da (10,61) olabilir. Ancak CJ asosiyel GBS'nin ağırlıklı aksonal olduğu konusu tartışmalıdır (61). Aksonal GBS'li hastalarda diğerlerine göre CJ ve GM1 antikorları daha fazla oranda bulunur. Bu pür motor varyantta daha fazladır. GM1 antikorlarının neden mi yoksa hastalığın etkisi sonucu mu olduğu bilinmiyor (62).

GM1 antikoru olan GBS'lerin hepsinde CJ serolojisi pozitif değildir. Çünkü bazı GBS'liler non patolojik anti GM1 antikor taşırlar (Normallerde de düşük titrede olabilir). Diğer enfeksiyon ajanları GM1'e benzer yapıya taşıyabilirler. Yani anti GM1 antikor oluşumunda diğer enfeksiyon ajanları sorumlu olabilir. Bazı CJ serolojisi pozitif hastalarda GM1 antikorları bulunmayabilir. CJ enfeksiyonu GBS ile alakalı değildir veya bazı CJ türleri GM1'e benzer yapı ihtiva etmeyebilirler. Bu epitopun varlığı türe özgüdür. Bu hastalar GM1'de başka nöral yapılarla benzeyen yapılar ihtiva eden CJ ile enfekte olmuş olabilir (45). Konağın immun olayı karşı gösterdiği hassasiyette immunogenetik faktörler rol oynayabilir (60). GBS ve CJ beraberliğinde konak faktörleri açısından genetiğe yönelik çalışmalar da yapılmıştır (64-68).

Sonuç olarak CJ ve GBS birlikteliğinin araştırılması GBS patolojisinin anlaşılmasında önemli yollar açmaktadır. Ancak CJ pozitifliği seroloji temeline dayanmaktadır. GBS'den önce CJ geçirildiğini kesin ispatlamak kolay değildir. Çünkü CJ kültürünü yapmak her zaman mümkün değildir. Gelecekteki çalışmalarda geçirilmiş CJ'nin ortaya çıkarılması CJ'nin



GIS'de oluřturduđu kolonizasyon ile deđerlendirilecektir. Bu da CJ spesifik DNA deteksiyonu için PCR teknolojisini gerektirir (26).

Ve yine sonuç olarak CJ ile asosiyasyon GBS'de bazı hastalarda demiyelizasyon olsa da (26,43) CJ özellikle aksonal ve ciddi forma beraber gibi gzkiyor (46). GM1 antikorları ile asosiyasyon çok sayıda çalışılmıştır. GD1a ile asosiyasyon konusunda ise çalışmalar daha az bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Hahn AF: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 352:635-41, 1998.
- Mishu B, Blaser MJ: Role of infection due to campylobacter jejuni in the initiation of Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 17:104-8, 1993.
- Dyck PJ, Thomas PK: Peripheral neuropathy. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Third Edition, WB Saunders Company p.1441, 1993.
- Blaser MJ, Reller RB: Campylobacter enteritis. *N Engl J Med* 305:1444-1452, 1981.
- Butzler JP, Dekeyser P, Detrain M, Dehaen F: Related vibrio in stools. *J Pediatr* 82:493-95, 1973.
- Skirrow MB: Campylobacter enteritis: a "new" disease. *BMJ* 2:9-11, 1977.
- Pitkanen T, Ponka A, Ponka A, et al: Campylobacter enteritis in 188 hospitalized patients. *Arch Intern Med* 143:215-19, 1983.
- Sauthern JP, Smith RMM, Palmer SR: Bird attack on milk bottles: possible mode of transmission of campylobacter jejuni to man. *Lancet* 336:1425-27, 1990.
- Rees JH, Saudan SE, et al: Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 23:1374-78, 1995.
- Bolton CF: The changing concepts of Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 333:1415-16, 1995.
- Kohler PC, Goldblatt D: Guillain-Barré syndrome following campylobacter jejuni enteritis. *Arch Neurol* 44:1219, 1987.
- Kaldor J, Speed BR: Guillain-Barré syndrome and campylobacter jejuni: a serological study. *BMJ* 288:1867-71, 1984.
- Rhodes KM, Tattersfield AE: Guillain-Barré syndrome associated with Campylobacter infection. *BMJ* 285:173-74, 1982.
- Molnar GK, et al: Guillain-Barré syndrome associated with campylobacter infection. *BMJ* 285:652, 1982.
- Wroe SJ, et al: Acute polyneuritis with cranial nerve involvement following Campylobacter jejuni infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:593, 1985.
- Bont BD, Mathews N, et al: Guillain Barré syndrome associated with campylobacter enteritis in a child. *Pediatr* 660-662, 1986.
- Roberts T, Shah A, Graham JG, McQueen IN, et al: The Miller Fisher syndrome following campylobacter enteritis: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1157-58, 1987.
- Sovilla JY, Regli F, Francioli PB, et al: Guillain-Barré syndrome following campylobacter jejuni enteritis. *Arch Intern Med* 148:739-41, 1988.
- Winner JB, Hughes RA, Anderson MJ, et al: A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:613-18, 1988.
- Roper AH: Campylobacter diarrhea and Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 45:655-56, 1988.
- Fujimoto S, Yuki N, et al: Specific serotype of campylobacter jejuni associated with Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 154:183, 1992.
- Blaser M, Oliveras A, Taylor DN, et al: Campylobacter serology in patients with Chinese paralytic syndrome. *Lancet* 338:308, 1991.
- Gruenewald R, Ropper AH, Lior H: Serologic evidence of campylobacter jejuni-coli enteritis in patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 48:1080-82, 1991.
- Griffin JW, Ho Tony WH: The Guillain-Barré syndrome at 75: the campylobacter Connection. *Ann Neurol* 34:125-27, 1993.
- Vriensendrop F, Mishu BJ, Blaser MJ, Koski CL: Serum antibodies to GM1, GD1b, peripheral nerve myelin and campylobacter jejuni in patients with Guillain-Barré syndrome and controls: Correlation and Prognosis. *Ann Neurol* 34:130-35, 1993.
- Enders U, Karch Toyka KV, et al: The spectrum of Immune Responses to campylobacter jejuni and glycoconjugates in Guillain-Barré syndrome and in other neuroimmunological disorders. *Arch Neurol* 34:136-43, 1993.
- Ropper AH: The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1130-36, 1992.
- Gullermo M, Ruiz-Palacios, Jesus T, Norma IT, et al: Cholera-like enterotoxin produced by campylobacter jejuni. *Lancet* 50-52, 1983.
- Blaser MJ, Hopkin JA, Vasil ML: Campylobacter jejuni outer membrane proteins are antigenic for humans. *Infect Immun* 43:986-93, 1984.
- Perez-Perez GJ, Cohn DL, Guerrant RL, Charlotte MP: Clinical and immunologic significance of cholera-like toxin and cytotoxin production by campylobacter species in patients with acute inflammatory diarrhea in the USA. *J Infect Dis* 160:461-68, 1989.
- Fujimoto S: Guillain-Barré syndrome and campylobacter jejuni infection. *Lancet* 1350, 1990.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following campylobacter enteritis. *Neurology* 40:1900-1902, 1990.
- Ilyas AA, Willison HJ, Quarles FB, et al: Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 23:440-47, 1988.
- Yuki N, Sato Shuzo, Yoshino H, et al: Axonal GBS. *Neurology* 41:1530, 1991.
- Duret M, Herbaut AG, Flamane F, Gerard JM, et al: Another case of atypical acute axonal polyneuropathy following campylobacter enteritis. *Neurology* 41:2008, 1991.
- Yuki N, Yoshina N, Sato S, et al: Severe acute axonal form of GBS associated with IgG anti GD1a antibody. *Muscle Nerve* 15:899-903, 1992.
- Winer JB, Agray I, Gregson NA, et al: A prospective study of acute idiopathic neuropathy. III. Immunologic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:619-25, 1988.
- Mishu B, Ilyas AA, Koski CL, et al: Serologic evidence of previous campylobacter jejuni infection in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Ann Int Med* 118:947-53, 1993.
- Yuki N, Miyatake T: Axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 43:1443, 1993.
- Palace JA, Hughes RAC: Guillain-Barré syndrome with persistent disability: relationship to hyperacute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1:21-27, 1994.
- Kornberg AK, Fracp BS, et al: The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 35:234-37, 1994.
- Wirguin I, Suturkova-Milosevic LJ, Della-Latte P, et al: Monoclonal IgM antibodies to GM1 and asialo-GM1 in chronic neuropathies reaction with campylobacter jejuni lipopolysaccharides. *Ann Neurol* 35:698-703, 1994.
- Rees JH, Gregson NA, Normal A, et al: Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to campylobacter jejuni infection. *Ann Neurol* 38:809-15, 1995.
- Wasch FS, Ronin M, Koblar S, et al: Association between glycoconjugate antibodies and campylobacter infection in patients with GBS. *J Neuroim* 34:43-51, 1991.
- Jacobs BC, Doorn PA: Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 40:181-187, 1996.
- Li CY, Xue P, Tian WQ, et al: Experimental campylobacter jejuni infection in the chicken: an animal model of axonal

- Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:279-84, 1996.
47. Lugaresi A, Ragno M, Torrieri F, et al: Acute motor axonal neuropathy with high titer IgG and IgA anti-GD1a antibodies following campylobacter enteritis. *J Neurol Sci* 147:193-200, 1997.
48. Kusunoki S, Chiba A, Kon K, et al: A-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 35:570-76, 1994.
49. Latow N, Koski CL, Walicke PA: Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides. *Lancet* 338:757, 1991.
50. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109:1115-26, 1986.
51. Macko CH, Hsieh ST, et al: Acute motor axonal neuropathy. Ann antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 40:635-44, 1996.
52. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al: GBS in northern China relationships to CJ infection, and antiglycolipid antibodies. *Brain* 118:597-605, 1995.
53. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al: Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 118:577-95, 1995.
54. Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, et al: Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanisms for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after Campylobacter infection. *Ann Neurol* 48:717-24, 1997.
55. Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, et al: Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanisms for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after campylobacter infection. *Neurol* 48:717-24, 1997.
56. Yuki N, Taki T, Takahashi M, et al: Molecular Mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolybacterides of campylobacter jejuni isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 36:791-93, 1994.
57. Pestronk A and Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, et al: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GMI ganglioside. *Ann Neurol* 24:73-78, 1988.
58. White JR, Sachs GM, James N, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block and campylobacter jejuni. *Neurology* 46:562-63, 1996.
59. Abbruzzese M M, Reni L, Scherone AM, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block and campylobacter jejuni enteritis. *Neurology Letter* 544-45, 1997.
60. Yuki N, Sato S, Itoh T, Miyatake T: HLA-B35 and acute axonal polyneuropathy following campylobacter infection. *Neurology* 41:1561-63, 1991.
61. Griffin JW, Li Y, Ho TW, et al: Pathology of the Motor-Sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 39:19-26, 1996.
62. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al: Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: Clinical association and outcome. *Ann Neurol* 44:780-88, 1998.
63. Scheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, et al: Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Guillain-Barré syndrome. Molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 51:371-378, 1998.
64. Feasby TE, Hughes AC: Campylobacter jejuni, antiganglioside antibodies, and Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 51:340-42, 1998.
65. Ma JJ, Nishimura M, Mine H, et al: Human leukocyte antigen and T-cell receptor gene polymorphisms in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 51:279-384, 1998.
66. Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, Hughes RAC: HLA-class II alleles in Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding Campylobacter jejuni infection. *J Neuroimmunol* 62:53-57, 1995.
67. Yuki N, Sato S, Fujimoto S, et al: Serotype of campylobacter jejuni, HLA and the Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 15:968-969, 1992.
68. Monos DS, Papaioakim M, Ho TW, Li CY, McKhan GM: Differential distribution of HLA alleles in two of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 176:180-182, 1997.