

Guillain-Barre Sendromu ve Campylobacter Jejuni Enfeksiyonu

Buket OFLAZOĞLU*, Hulki FORTA*

ÖZET

Campylobacter Jejuni (CJ), Guillain-Barre Sendromu (GBS)'de en sık karşılaşılan hastalık öncesi enfeksiyondur. Özellikle AMAN formu ile beraberliği dikkat çekicidir. CJ lipopolisakaridi 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; 1999, 12 (4): 52-61

SUMMARY

Campylobacter Jejuni (CJ) is the most frequent antecedent infection in GBS Guillain-Barre syndrome (GBS). It is particularly associate with predominantly motor form termed acute motor axonal neuropathy (AMAN). Lipopolisaccharides 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 ekstremitte 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 hastalık öncesi akut enfeksiyon vardır. Nörolojik semptomlar başladığında bu enfeksiyon biter. Pekçok olguda bu enfeksiyon influenza benzeri ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)'dur. Epidemiyolojik çalışmalarda

tüm dünyada 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⁾. İnfeksiyonla GBS arasındaki interval 1-3 hafta arasında değişir. Bazen 6 hafta kadar uzun olabilir. Massachusetts General Hospital'da geniş bir seride bu 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, Ebstein-Barr virüs, Herpesler,

*Şişli Etfal Hastanesi Nöroloji Kliniği

HİV), bakteriyal enfeksiyonlar (Campylobacter jejuni, mycoplasma) söz konusudur. GBS bazen post enfeksiyöz 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 edilebildi. Hastaların çoğu debil, alkolik ve yaşlı olduğundan oportunistik olduğu düşünüldü. 1957'de İngiltere'de Elizabeth King, v. fetusün 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 dışkılarından "related vibrio"yu izole etti (5). Vibrio fetus ve "related vibrio"lar diğer vibrio türlerinden farklı olduklarından Veron ve Chatelain yeni bir genus olarak Campylobacteri önerdiler (cample: curved 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 lipopolisakkarid taşır (4).

Geniş seri olarak CJ enteritinin ilk tanımlanması 1977'de Skirrow tarafından yapılmıştır. İngiltere'de 803 tane diyareli hastanın 57'sinde feçesden CJ ve C. coli izole edilmiştir. 194 diyaresiz kişiden ise izole edilememiştir. 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 fokal-oral yoldadır. Kuluçka süresi 2-7 gündür (4,8). Atılım süresinin kısa olmasına rağmen serolojik testle, geçirilmiş hastalık gösterilebilir. Bakteri dışkıda izole edilemese 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. Di-

yareden sonra GBS gelişen bir hasta tanımlanmış ve CJ dışkı kültüründe üretilebilmiştir (13). Yazarlar dışkı kültürü yeni yapılabildiğinden, daha önceden GBS ile beraber CJ vakalarının tanınmadığını ileri sürmüşlerdir.

1982'de Molli ve ark. İngiltere'de diyareden sonra oluşan GBS'li hasta tanımlamışlardır. CJ dışkı kültüründe üretilebilmiştir. Yine 1982'de Molner ve ark. Finlandiya'da diyare sonrası 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 idi (% 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 düşünülebilir. 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 enfeksiyonununun sonra GBS gelişmesi için süresi 5-11 gün olarak bulunmuştur. Bu seride 21 hastanın 19'unda (% 90) ventilatuar desteğe gerek duyulmuş, yani CJ serolojisi pozitif hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmiştir (12).

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

1986'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 seroloji pozitif bulunmuştur (11).

1987'de İngiltere'de CJ sonrası gelişen 2 tane Millier-Fischer vakası tanımlanmıştır. Birinde dışkı kültürü pozitifken diğerinde hem dışkı hem de seroloji pozitif bulunmuştur (17). Önceden de tarif edilmiş bir vaka vardır (15). 1988'de İsviçre'de Sovilla ve ark. diyareden sonra gelişen üç vaka tanımlamışlardır: 2'sinde dışkı kültürü pozitif, diğerinde seroloji pozitif bulunmuştur (18).

1988'de İngiltere'de Winner ve ark. 100 hastalık GBS serisi yayınlanmıştır. 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 kontrollü 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 enfeksiyonunkinden daha kısa idi. Bu araştırmacılara göre CJ ve CMV GBS'de en yaygın organizmadır (19).

1987'de Avustralya'da Speed 4 hastanın birinin dışkılarından CJ'yi izole etti (2). 1988'de Rooper ve ark. 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 gözlenmiştir (20). 1992'de Yuki ve ark. CJ enteritinin yüksek insidansına rağmen GBS'nin nadir olduğuna dikkat çekerek GBS'de belli CJ türünün rol oynayıp oynamadığı üzerinde durdular. CJ ile asosiyel 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 patogenezinde önemli olduğu vurgulandı (21) . 1991'de Çin'de paralitk sendromlu çocuklar tariflendi. 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. 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. 38 GBS'li hastanın 15'inde CJ serolojisini pozitif buldular. CJ serotipi ağırlıklı olarak Lior 11 tipiydi ve CJ pozitifliği ile klinik tablonun ciddiyeti arasında korelasyon yoktu (26) .

1994'de Kornberg ve ark. akut motor nöropati, Çin paralitk 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 pozitif (41) .

1995'de Rees ve ark. 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 pozitif. 3 tane kültürü pozitif olan hastada seroloji negatif bulundu (9) . Genelde CJ assosiyasyonu GBS'nin ciddi aksonal formda 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 hücresele düzeydedir. İnfeksiyondan 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 antikorlar 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. tarafından 1984 yılında CJ'nin majör dış membran proteininin insanlar için antijenik olduğu ve antikorla yolactığı 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 patogenezele 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 assosiyasyonu GBS'nin varlığına inanılsa da natürü ve mekanizması hakkında yeterli bilgi yoktu. Bu konuda çalışmalar zamanla ilerlemiştir.

1980 yıllarının sonlarına doğru hücre yüzeyinin protein 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" immüni-teye dikkat çekildi. Myelin komponenti, CJ ve CMV'nin kısa sekans proteinleri arasındaki homolog komponentin "T hücrelerinin aracılık ettiği" myelin hasarına yol açabileceği bildirildi. Veya infeksiyonun otoimmün fenomen salınımına yol açan supresör hücre dolaşımı ile etkileşerek nöropatiyi tetikleyebileceği üzerinde duruldu (19).

1990'da Fijumata ve ark. (Japonya'da) 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 olabilirdi. Ancak CJ'nin bu çapraz reaktif proteinlerinin natürü, 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. bu çalışmada 2 vaka sunmuşlardır. GM1 gangliozitinin immün olayda hedef olduğunu, selektif motor nöron tutulumunun motor nöron terminallerinde 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. bu iki vakayı yayınlamasını takiben Hollanda'dan verilen yanıtta, GBS'de primer aksonal formun da olabileceği, ancak bu durumun demyelinizasyona 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).

Yuki ve ark. verdiği cevapta ise daha sonra yaptıkları çalışmada 6 hastanın 5'inde anti GM1-IgG antikorlarının artmış olduğunu, diğer birinde anti GD1a 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'da bildirilen vakada akut aksonal polinöropati tanımlandı. CJ serolojisi pozitif ancak GM1 antikorları bu hastada saptanmadı. Hastalık ciddi seyirli olmadığından ya da geç devrede antikor bakıldığından olabilirdi (35).

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

Almanya'da 1993'de Ender ve ark. 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-demyelinizasyon), CJ antikorları ve gangliozid antikorları varlığı arasında bağlantı bulmadılar (26).

1993'de Virisendrop ve ark. yaptığı çalışmada 58 GBS hastasının 5'inde GM1 IgM (% 8.6), 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 (25). 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 natüri hakkında mutabakat yoktu. Ancak en azından bazı CJ türlerinin LPS'si periferik sinirle ortak, henüz idantifiye edilmemiş karbonhidrat taşıyor olabilirdi (24).

Aynı yıllarda daha önceden de dikkati çeken CJ ile asosiy 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. GBS'li hastalardan izole edilen CJ Pen 19 LPS'sini araştırdılar ve GM1 gangliozid ile ortak oligosakkarid yapısı olduğunu gösterdiler. Buna göre GBS ile asosiy anti GM1 antikor, CJ Pen 19 enfeksiyonundan sonra oluşan otoimmün mekanizmadan sorumluydu. CJ Pen 19 inokule edilmiş hayvan modeli primer aksonopati varlığını göstermiştir (39).

1994'de Palace ve ark. hiperakut GBS olarak tanımladıkları tablodan oluşan 9 hastalık seride 7 hastanın hastalık öncesi GİS enfeksiyonu geçirdiğini, hastaların klinik tablosunun 24 saat içinde progrese 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. tarafından yapılan çalışmada CJ'den alınan LPS'de GM1 veya AGM1 benzeri oligosakkarid varlığı konfirme edildi. Aynı antikorlar hem glikolipid hem de LPS'yi bağlamaktaydı. Çeşitli CJ türleri LPS bakımından farklı olduğundan farklı türler çalışmaya alındı (42).

1995 yılında Reses geniş bir grupta CJ enfeksiyonu, antigangliosid antikorları ve EMG çalışması yapıldı. 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 çalışma

önceden Vash ve ark. yaptığı çalışmayla uyumluydu (44).

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 idi. Hastaların çoğunluğu ciddi, ağırlıklı olarak motor defisiti olan kişilerdi. Tablo multifokal motor nöropati (MMN) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN)'ye benzeyordu ve insan motor sinir myelininde GM1 konsantrasyonu duysal sinirden daha fazla olduğu için bu hastaların ağırlık motor defisiti olması açıklanabilirdi (45).

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

Anti GM1 antikorlar normal insanların çoğunda düşük titrede bulunurlar. B hücreleri doğumda anti GM1 antikorları salgılayacak durumdadırlar. Bu hücreler normal olarak ve bazı durumlarda (çapraz reaktif antijenler gibi) aktive olabilirler. Bazı CJ türlerinin LPS'si GM1 reaktif B hücreleri için çapraz reaktif fonksiyon görmektedir. Yani IgM ve IgG anti GM1 antikorları üretimine yolaçtığı düşünülebilir. Artmış IgG anti GM1 ve GBS'nin paranteral gangliozid uygulanması sonrası gelişmesi de bu teoriyi destekler (49).

Diğer yandan antijenik stimulus anti GM1 antikorlarını üreten B hücrelerini aktive etmelidir. Konak ganglioziti ile etkileşen virüs gibi enfeksiyonlar B hücrelerini aktive etmekte ve oto antikor üretimine yol açmakta olabilir. Anti GM1 antikorlarının akut ve kronik nöropatide patojen mi olduğu yoksa sadece anomaliyle asosiy mi olduğu bilinmiyor. GM1 ve Gal (b1-3) Gal Nac (glikoproteinleri taşırlar ve anti GM1 ile çapraz reaksiyon verirler) periferik sinir ranvier nodunda bulunurlar.

Antikorun yol açtığı 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 oligosakkaridleri taşımasıyla açıklanabilir. Yani CJ LPS'si ve gangliosit arasındaki çapraz reaktivite, CJ'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 geçişi 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 bilinmiyor (43).

Akut motor aksonal nöropati (AMAN)

GBS'de akut aksonal form olabileceği ilk olarak Feasby ve ark. tarafından ortaya atıldı. Hastaların tablosu diyare sonrası gelişmişti (50). Bu iddia daha sonra Griffin ve ark. tarafından konfirme edildi (51). Detaylı çalışmalarla primer immün atağın sinir aksonunda olduğu gözlemlendi. Griffin ve ark. yeri terim olarak AMAN'yi getirdiler. Daha sonra sporadik akut pürmotor aksonal nöropati AMAN olarak ta-

riflendi. Bu vakaların çoğunda CJ enfeksiyonu tetikleyiciydi ve hastaların serumlarında GM1, GD1a, GD1b gangliositlere karşı antikor vardı (32,36).

Sporadik AMAN bütün dünyada GBS'li hastaların % 10-20'sini kapsamaktadır (45). AMAN terimi orijinal olarak kuzey Çin'de kırsal yöre çocuklarında genelde yaz aylarında olan akut assending paraliziye tanımlamak için kullanıldı. Çinli 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 terminallerindedir (1,54). Biyopsi örneklerinin gösterdiğine göre motor aksonlarda selektif ve ciddi kayıp varken, distal duysal lifler normaldir (55). Yapılan çalışmalarda geniş motor nöronlarda rainver nodundaki aksolommaya aktif komplement komponentleri ve IgG bağlanması gösterilmiştir (32). Makrofajlar bu nodlara gider ve periaksonal alan boyunca ayrı ayrı miyelin lamelleri arasında yol izler (Aksonla üzerindeki Shwan hücreleri ve miyelini ayırarak). Aksolemma makrofajla kontak halindedir ve fokal olarak bozulur. Aksonlar progresif dejenerasyona gider.

Bazı hastalarda ciddi klinik paraliziye rağmen morfolojik değişiklik çok azdır. CJ (GBS yani AMAN'da) GM1 benzeri lipopolisakkarid epitopu olan membran içerir ve bu epitopta Gal/B1-B3 GalNac kısmı vardır (1). Konak GM1 veya ilgili gangliozite karşı antikor geliştirir. Terminal disakkarid uygun epitoptur. Rainver nodundaki aksolomma ve terminal motor aksonlar (Gal/B1-B3) GalNac'dan zengindir.

Çapraz reaktif kompleman bağlayan antikorların aksolommada bu epitopları bağlaması 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 vallyerian 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 önlenbilir (1).

Miller Fisher Sendromu (MFS)

GBS'nin MFS varyantında CJ ile tetiklenen tabloda GQ1b gangliosine karşı antikorlar (IgG) hastaların % 96'sında görülür. Antikora yol açan epizodlar okülomotor sinirlerin nodal bölümünde bulunurlar. Ayrıca dorsal kök ganglion hücrelerinde ve serebellar nöronlarda bulunur. Bu patogeneze oftalmoplaji, ataksi ve arefleksiye açıklar. Anti GQ1b ihtiva eden MF'li hastanın serumu motor sinir terminalinden asetilkolin salınımını bloke eder. Etki spesifikdir. GQ1b'ye karşı antikorlar MFS ile asosiyeli CJ türünde lipopolisakaridde bulunan epitopa karşı reaksiyon verir. Yani moleküler benzerlik söz konusudur (1).

MFS ve CJ birlikteliğiyle ilgili 1984'de vaka yayınlanmıştır. Bu vakada CJ serolojisi ve dışkı kültürü pozitif (15). 1985'de 1 ve 1987'de de 2 vaka daha yayınlanmıştır (17). 1994'de Yuki ve ark. 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 bloklu multifokal motor nöropati (İBMMN)

1998'de Pestronk ve ark. ileti bloklu multifokal motor nöropatili iki hasta tariflemişlerdir. Bu hastalarda GM1 antikorları pozitif (57). 1996'da White ve ark. CJ enfeksiyonu sonrası gelişen 1 hasta tariflemişlerdir. Bu hastada IgG antiGM1 antikorları pozitif (58).

1997'de Abbruzzese ve ark. CJ enteriti sonrası gelişen 1 vaka daha yayınlamışlar bu hastada da IgM antiGM1 antikorlarını pozitif bulmuşlardır (59).

SONUÇ

CJ dünyada bakteriyel GİS enfeksiyonunun majör nedeni ve GBS'de en sık hastalık öncesi enfeksiyondur. Asosiyasyon çok değişik serilerde değişik oranlarda (serolojik ve kültür) bulunmuştur (UK, Hol-

landa, 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 Pen 19 serotipi olduğu bildirildi. Japonya ve Çin'de GBS ve MFS ile asosiyeli 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 tetrasakkarid içerir. MFS'de GQ1b antikoru söz konusudur. Böylece periferik sinir gangliozid yüzey komponentiyle bakteriyel LPS arasında moleküler benzerlik söz konusudur. 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 asosiyeli GBS demiyelizan da aksonal da olabilir (10,61). Ancak CJ asosiyeli GBS'nin ağırlıklı aksonal olduğu konusu tartışmalıdır (61). Aksonal GBS'li hastalarda diğerlerine göre CJ ve GM1 antikorları daha fazla oranda bulunur. Bu tür 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 antiGM1 antikor taşırlar (normallerde de düşük titrede olabilir). Diğer enfeksiyon ajanları GM1'e benzer yapı da taşıyabilirler. Yani antiGM1 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'den başka nöral yapılara benzeyen yapılar ihtiva eden CJ ile enfekte olmuş olabilir (45). Konanın immün olaya karşı gösterdiği hassasiyette immünojenetik 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 da-

yanmaktadır. 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 GİS'de oluşturduğu kolonizasyon ile değerlendirilecektir. 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 gözüküyor (46). GM1 antikorları ile asosiyasyon çok sayıda çalışılmıştır. GD1a ile asosiyasyon konusunda ise çalışmalar daha az bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hahn AF: Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 352:635-41, 1998.
- Mishu Ban and Blaser MJ: Role of infection due to Campylobacter jejuni in the initiation of Guillain-Barre syndrome. *Clin Infect Dis* 17:104-8, 1993.
- Dyck PJ, Thomas PK, CBE MD: Peripheral neuropathy. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Third edition. WB Saunders Company, p.1441, 1993.
- Blaser MJ, Reller LB: Campylobacter enteritis. *N Engl J Med* 305:1444-52, 1981.
- Butzler JP, Dekeyser P, Detrain M, Dehaen F: Related vibrio in stools. *J Pediatric* 82:493-95, 1973.
- Skirrow MB: Campylobacter enteritis: a "new" disease. *Br Med J* 2:9-11, 1977.
- Pitkanen T, Ponka A, Tor P, Timo U, Kosunen MD: Campylobacter enteritis in 188 hospitalized patients. *Arch Intern Med* 143:215-19, 1983.
- Saunders 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-Barre syndrome. *N Engl J Med* 23:1374-78, 1995.
- Bolton CF: The changing concepts of Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 333:1415-16, 1995.
- Kohler PC, David G: Guillain-Barre syndrome following Campylobacter jejuni enteritis (Letter). *Arch Neurol* 44:1219, 1987.
- Kaldor J, Speed BR: Guillain-Barre syndrome and Campylobacter jejuni: a serological study. *Br Med J* 288:1867-71, 1984.
- Rhodes KM, Tattersfield AE: Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection. *Br Med J* 285:173-74, 1982.
- Molnar GK, et al: Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection (Letter). *Br Med J* 285:652, 1982.
- Wroe SJ, et al: Acute polyneuritis with cranial nerve involvement following Campylobacter jejuni infection (Letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:593, 1985.
- Bont BD, Mathews N, et al: Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter enteritis in a child. *Pediatr* 660-62, 1986.
- Roberts T, Shah A, et al: The Miller Fisher syndrome following Campylobacter enteritis: a report of two cases (Letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1557-58, 1987.
- Sovilla JY, Regli F, et al: Guillain-Barre syndrome following Campylobacter jejuni enteritis. *Arch Intern Med* 148:739-41, 1988.
- Winner JB, Chughnes RAC, et al: A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:613-18, 1988.
- Ropper AH: Campylobacter diarrhea and Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 45:655-46, 1988.
- Fujimoto S, Yuki N, et al: Specific serotype of Campylobacter jejuni associated with Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 165-183, 1992.
- Blaser M, Olivares A, et al: Campylobacter serology in patients with Chinese paralytic syndrome (Letter). *Lancet* 338:308, 1991.
- Gruenewald R, Ropper AH, Lior H: Serologic evidence of Campylobacter jejuni-coli enteritis in patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 48:1080-82, 1991.
- Griffin JW, Ho Tony Wei-Hsiu: The Guillain-Barre syndrome at 75: The Campylobacter connection. *Ann Neurol* 34:125-27, 1993.
- Vriesendorp FMBJ, Blaser MJ, Koski CL: Serum antibodies to GM1, GD1b, peripheral nerve myelin, and Campylobacter jejuni in patients with Guillain-Barre syndrome and controls: Correlation and Prognosis. *Ann Neurol* 34:130-35, 1993.
- Enders U, Karch H, Toyka KV, et al: The spectrum of immune responses to Campylobacter jejuni and Glycoconjugates in Guillain-Barre syndrome and in other neuroimmunological disorders. *Ann Neurol* 34:136-43, 1993.
- Ropper AH: The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 326:1130-36, 1992.
- Gullermo M, Ruiz-Palacios, Jesus T, Norma IT: Cholera-like enterotoxin produced by Campylobacter jejuni. *Lancet* 250-52, 1983.
- Blaser MJ, Hopkins 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 patient with acute inflammatory diarrhea in the USA. *J Infect Dis* 160:461-68, 1989.
- Fujimoto S: Guillain-Barre 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. *Neurol* 40:1900-902, 1990.
- İlyas AA, Willison HJ, MBBS RJH, Quarles FB, et al: Serum antibodies to Gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 23:440-47, 1988.
- Yuki N, Sato S, Yoshino H, et al: Axonal GBS (Letter). *Neurol* 41:1530, 1991.
- Duret M, Herbaut AG, et al: Another case of atypical acute axonal polyneuropathy following Campylobacter enteritis. *Neurol* 41:2008, 1991.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, et al: Severe acute axonal form of GBS associated with IgG and GD1 antibody. *Muscle Nerve* 15:899-903, 1992.
- Winer JB, Agray I, Gregson NA, et al: A prospective study of acute idiopathic neuropathy. III. Immunological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:619-25, 1988.
- Mishu B, İlyas AA, Koski CL, et al: Serological evidence of previous Campylobacter jejuni infection in patients with the Guillain-Barre syndrome. *Ann Int Med* 118:947-53, 1993.
- Yuki N, Miyatake T: Axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 43:1443, 1993.
- Palace JA, Hughes RAC: Guillain-Barre syndrome with persistent disability: relationship to hyperacute Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 1:21-27, 1994.
- Kornberg AK, Fracp BS, et al: The clinical correlates of high-titer IgG antiGM1 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 çapraz-react with Campylobacter jejuni lipopolysaccharides. *Ann Neurol* 35:698-703, 1994.
- Rees JH, Gregson MRCP, Norman A, et al: Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome and their relationship to Campylobacter jejuni infection. *Ann Neurol* 38:809-15, 1995.

44. Wasch FS, Cronin M, Koblar S, et al: Association between glycoconjugate antibodies and Campylobacter infection in patients with GBS. *J Neuroim* 34:43-51, 1991.
45. Jacobs BC, Doorn A van, et al: Campylobacter jejuni infections and antiGMI antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 40:181-87, 1996.
46. Li CY, Xue P, Tian WQ, et al: Experimental Campylobacter jejuni infection in the chicken: an animal model of axonal Guillain-Barre 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 antiGD1a antibodies following Campylobacter enteritis. *J Neurol Sciences* 147:193-200, 1997.
48. Kusunoki S, Chiba A, Kon K, et al: N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 35:570-76, 1994.
49. Latov N, Koski CL, Walicke PA: Guillain-Barre syndrome and parenteral gangliosides (Letter). *Lancet* 338:757, 1991.
50. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al: An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain* 109:1115-26, 1986.
51. Macko CH, Hsieh ST, et al: Acute motor axonal neuropathy. An antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 40:635-44, 1996.
52. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al: GBS in northern China relationship to CJ infection and antiglycolipid antibodies. *Brain* 118:597-605, 1995.
53. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al: Guillain-Barre 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 mechanism 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 mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after CJ 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, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, et al: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 24:73-78, 1988.
58. White JR, Sachs GM, James M, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block and Campylobacter jejuni. *Neurol* 46:562-63, 1996.
59. Abbruzzese M, Reni L, Scherone AM, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block after Campylobacter jejuni enteritis (Letter). *Neurol* 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 CY, Ho TW, et al: Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 39:19-26, 1996.
62. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al: Electrophysiological classification of Guillain-Barre 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-Barre syndrome. Molecular mimicry and host susceptibility. *Neurol* 51:371-78, 1998.
64. Feasby TE, Hughes AC: Campylobacter jejuni, antiganglioside antibodies, and Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 51:340-42, 1998.
65. Ma JJ, Nishimura M, Mine H, et al: Human leukocyte antigen and T-cell receptor gene polymorphism in Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 51:279-384, 1998.
66. Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, Hughes RAC: HLA-class II alleles in Guillain-Barre 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-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 15:968-69, 1992.
68. Monos DS, Papaioakim M, Ho TW, Li CY, McKhann GM: Differential distribution of HLA alleles in two forms of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 176:180-82, 1997.