

# Rezidivierende Bickerstaff-Hirnstammenzephalitis mit Guillain-Barré-Syndrom


Eva Arn<sup>a</sup>, Christian Giambarba<sup>a</sup>, Urs Schwarz<sup>b</sup>, Claudine Meindl-Fridez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Waid, Zürich

<sup>b</sup> Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital, Zürich

## Fallbeschreibung

Ein 30-jähriger Mann philippinischer Herkunft stellte sich wegen seit zwei Tagen bestehender und rasch progredienter Atemnot, Muskelschwäche und Gangstörung vor. In der Woche zuvor litt er an einem Bronchialinfekt mit produktivem Husten. Neun Monate zuvor war er wegen rechtsseitiger Fazialisparese, Dysphagie und Dysarthrie stationär abgeklärt worden. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte eine 1 cm grosse hyperintense Läsion rechtsseitig in der Pons cerebri im Sinne einer aktiven demyelinisierenden Plaque. Im Myelon konnten keine weiteren Läsionen nachgewiesen werden. Sowohl die laborchemische Untersuchung als auch die Liquorergebnisse (inklusive Tbc-Kultur, Borrelien-Serologie, diverser Viren-PCR und oligoklonaler Banden) waren zu jenem Zeitpunkt unauffällig gewesen. Man ging am ehesten von einer Enzephalomyelitis disseminata aus, so dass eine Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon eingeleitet wurde. Darunter kam es zu einer raschen klinischen Besserung. Im MRT 4 Monate später war keine Läsion mehr zu sehen.

Bei der aktuellen Konsultation fanden wir eine externe Ophthalmoplegie, Dysarthrie, Fazialisparese links, Hemihypästhesie links, schwache Schluck- und Würgerreflexe und eine schlaffe Tetraparese (M2) mit Areflexie, ohne Zeichen einer meningealen Reizung. Der übrige internistische Status war bland. Das Labor war bis auf leicht erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten 11,2 G/l, CRP 64 mg/l) bland. Wegen Aspirationsgefahr bei insuffizientem Schluckakt erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation zur Schutzintubation und mechanischen Ventilation. Aufgrund der Vorgeschichte fertigten wir ein MRT *d'emblée* an, welches eine demyelinisierende Läsion mit ausgedehnter Diffusionsstörung im Bulbus der Medulla oblongata an der Grenze zur Pons cerebri zeigte (Abb. 1 )<sup>1</sup>). Im Liquor fiel eine Erhöhung der Proteine (0,71 g/l) bei normaler Zellzahl auf. Wir interpretierten dies entweder als einen akuten demyelinisierenden Prozess oder eine Hirnstammenzephalitis und starteten eine breite empirische Therapie mit Methylprednisolon, Aciclovir und liquorgängigen Antibiotika. Die Untersuchungen des Blutes und Liquors auf Bakterien, Viren und oligoklonale Banden blieben auch diesmal negativ, das Elektroenzephalogramm war unauffällig, und die später durchgeführte Mundschleimhautbiopsie zum Ausschluss eines zerebralen Morbus Behçet fiel negativ aus. Die Diagnose war somit noch immer unklar.

Angesichts der rasch fortschreitenden schlaffen Tetraplegie mit Areflexie, welche sich nicht durch die Ausdehnung und Lokalisation der Hirnstammläsion erklären

liess, und der zytoalbuminären Dissoziation im Liquor begannen wir bei Verdacht auf ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) eine Therapie mit Immunglobulinen für sieben Tage. Die am Folgetag durchgeführte Elektroneuro-myographie (EMG/ENG) bestätigte diese Diagnose. Zwei konsekutive Lumbalpunktionen und gleichzeitig durchgeführte EMG/ENG dokumentierten die Abnahme des initial erhöhten Proteingehaltes im Liquor auf Normwerte und eine Normalisierung der Nervenleitgeschwindigkeit. Eine Plasmapherese wurde nicht durchgeführt. Die Campylobacter-Serologien waren negativ. Die Anti-GM1-, Anti-Asialo-GM1- und Anti-GQ1b-Antikörper waren nicht nachweisbar.

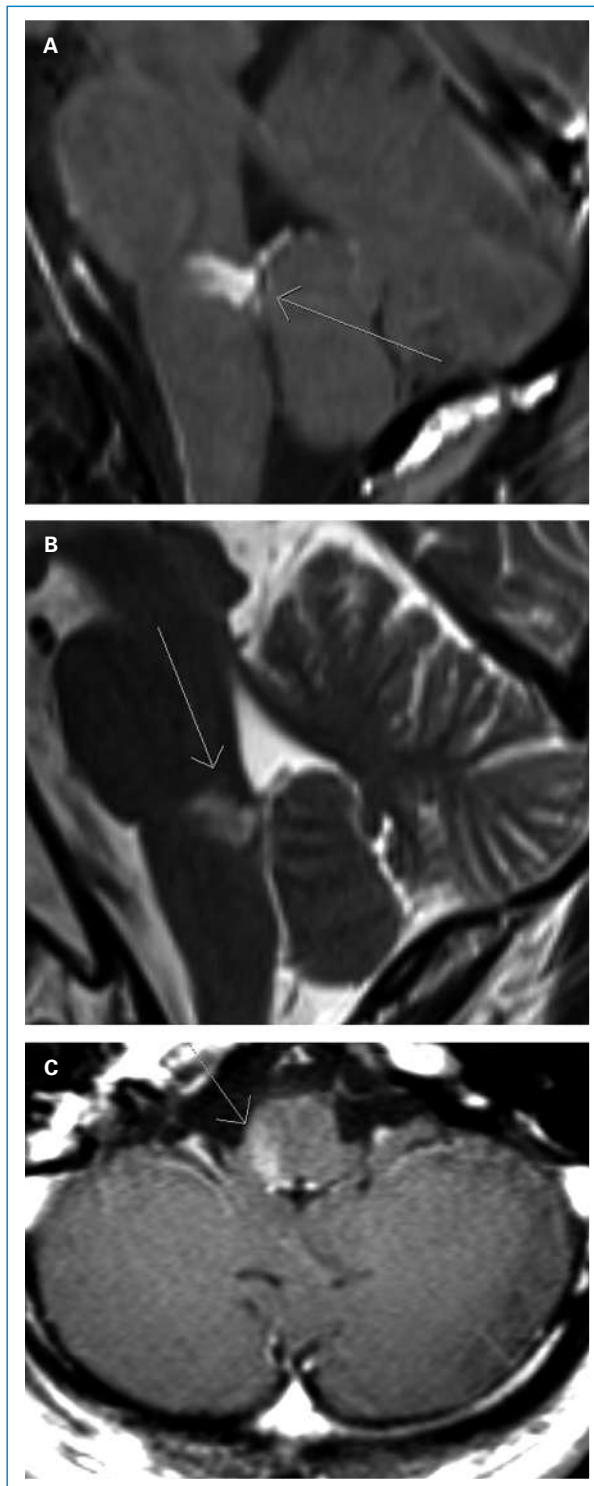
Unter Berücksichtigung aller Befunde stellten wir die Diagnose einer Bickerstaff-Hirnstammenzephalitis mit gleichzeitigem GBS. In Anbetracht des Ereignisses 9 Monate zuvor schien es sich bereits um die zweite Episode der Enzephalitis zu handeln. Im Verlauf kam es zu einer deutlichen Regression der morphologischen Veränderungen, die in vier weiteren MRT-Untersuchungen dokumentiert wurde. Die initial komplette Tetraplegie, Areflexie und Hirnstammsymptomatik waren im Verlauf rückläufig. Wegen persistierender schwerer Schluckstörung musste eine PEG-Sonde eingelegt und der Patient tracheotomiert werden. Nach sieben Wochen Aufenthalt auf der Intensivstation erfolgte die Entlassung in die Rehabilitation. Bei Austritt bestand ein normaler Hirnnervenstatus, jedoch mit minimaler Muskelaktivität (M1) in allen vier Extremitäten, mit zum Teil Wiedererlangung der Reflexe, so dass eine Mobilisation in den Rollstuhl möglich war.

## Kommentar

Die Bickerstaff-Hirnstammenzephalitis (Bickerstaff Brainstem Encephalitis [BBE]) wurde erstmals 1951 von Bickerstaff und Cloake anhand dreier Fälle als «mesencephalitis and rhombencephalitis» beschrieben [1] und 6 Jahre später anhand fünf weiterer Fälle als «brain-stem encephalitis» bezeichnet [2]. Es handelt sich um eine seltene entzündliche Hirnstammerkrankung, die meist jüngere Patienten betrifft. Bereits vor 40 Jahren hat man vermutet, dass der Krankheit ein infektgetriggert Autoimmunmechanismus gegen Epitope im Hirnstamm zugrunde liegt. Obligate Symptome sind die akute Ophthalmoplegie und die Ataxie, welche abrupt auftreten. Entsprechend der Lokalisation können im Verlauf von Tagen bis zu vier Wochen eine Vielzahl weiterer Symptome/Befunde einer Hirnstammpathologie auftreten: abgeschwächte oder gesteigerte Muskeleigenreflexe (92%),

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Beeinträchtigung des Bewusstseins (74%), Muskelschwäche der Extremitäten (60%), Diplopie (52%), Sensibilitätsstörungen (47%), Fazialisschwäche (45%), positives Babinskzeichen (40%), Blepharoptosis (29%) oder Nystagmus (27%). Wie in unserem Fall tritt die Enzephalitis nach durchgemachten pulmonalen (73%), aber auch gastroin-



**Abbildung 1**  
Magnetresonanztomographie: hyperintense, vorwiegend rechtsseitig gelegene Läsion am Übergang zwischen Pons und Medulla oblongata (Pfeil). Sagittale Ebene, T1- (A) und T2-gewichtet (B); axiale Ebene, T1-gewichtet (C).

testinalen (11%) Infekten auf [3]. In der Regel verläuft die BBE monophasisch, in einzelnen Fallberichten [4] werden Rezidive beschrieben. Die Diagnose wird vorwiegend klinisch gestellt, seit der MRT-Ära auch mittels Bildgebung, wobei eine pathologische Kontrastmittelanreicherung im Hirnstamm an der Grenze zur Pons cerebri vorhanden ist. Gemäss Literatur sind aber nur bei 25–30% aller Fälle morphologisch fassbare Läsionen zu finden. Die in unserem Fall rasch fortschreitende, schlaffe Tetraparese mit Areflexie passte jedoch weder zum Bickerstaff-Syndrom noch zur neurotopographischen Lokalisation der Hirnstammläsionen und drängte uns zur Suche nach einer koinzidenten Pathologie des peripheren Nervensystems, der motorischen Endplatte oder der Muskulatur selbst – z.B. zervikale Myelopathie, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Myasthenia gravis, Botulismus, u.v.m. Daher führten wir eine erweiterte Liquordiagnostik und eine EMG/ENG durch, die mit dem Nachweis einer zytoalbuminären Dissoziation und einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit mit fehlenden A- und F-Wellen auf ein GBS hinwies.

Das gleichzeitige Auftreten von BBE und GBS wurde in mehreren Einzelfällen publiziert. In einem 2003 veröffentlichten Review über 67 Patienten mit typischer BBE findet man in 37 Fällen gleichzeitig eine schlaffe Tetraparese als Hinweis auf ein assoziiertes GBS [3]. Dieselben Beobachtungen wurden mit dem Miller-Fisher-Syndrom (MFS), einer Variante des GBS vorwiegend mit Hirnnervenbeteiligung, gemacht. Yuki [5] legte 2009 in einem umfassenden Review dar, dass bei 62 Patienten, welche weder einem typischen MFS noch einem typischen BBE zugeordnet werden konnten, eine «kombinierte» Neurologie vorlag und empfahl dies bei fehlender Nosologie als Fisher-Bickerstaff-Syndrom zu bezeichnen. Die 3 Entitäten BBE, MFS und GBS und ihre Sonderformen scheinen also gehäuft gleichzeitig oder überlappend aufzutreten.

Diese Beobachtung wird gestützt durch das Vorliegen einer gemeinsamen Ätiopathogenese mit Bildung von Antikörpern und demselben klinischen Verhalten (Infekttrigger, akuter, meist monophasischer Verlauf und Ansprechen auf die klassische Therapie des GBS). Bei allen drei Krankheitsbildern wird in bis zu zwei Dritteln der Fälle ein vorausgegangener Infekt beschrieben, wobei die Assoziation des GBS mit einer *Campylobacter-jejuni*-Infektion am besten belegt ist. Die bisher identifizierten Autoantikörper sind gegen Minor- und Major-Ganglioside gerichtet und werden hauptsächlich zur Diagnose des GBS verwendet, namentlich GM1, GM1b, GD1a, GQ1b und GaINAc-GD1a. Bereits 2003 gelang der Nachweis dieser Antikörper auch bei Patienten mit isolierter BBE. Eine grosse Untersuchung [6] an 456 Patienten mit positiven anti-GM1b-Antikörpern zeigte als klinische Manifestation bei 83% ein GBS, bei 10% ein MFS und bei 2% eine BBE. Das Auftreten derselben Antikörper in diesen verschiedenen Syndromen ist somit bewiesen. Ein fehlender Nachweis dieser Antikörper schliesst hingegen die klinische Diagnose nicht aus.

Da eine gemeinsame Pathophysiologie vorliegt, empfehlen wir, die BBE gleich wie ein GBS zu behandeln. Diese Therapie ist für das GBS gut evidenziiert und entspricht einer intravenösen Gabe von Immunglobulinen

oder einer Plasmapherese, neuerdings auch einer Immunadsorption. Aufgrund der Seltenheit der BBE wurden bisher beinahe alle Fälle mit Immunglobulinen behandelt, in der Regel mit einem raschen Erfolg. Die Erfahrung mit den weiteren, eben genannten Therapie-modalitäten ist noch gering.

### Schlussfolgerung

Die Bickerstaff-Hirnstammencephalitis, das Miller-Fisher-Syndrom und das Guillain-Barré-Syndrom sind unterschiedliche Manifestationen der gleichen Autoimmunkrankheit mit gemeinsamen Antikörpern gegen verschiedene Epitope in Nerven, Nervenwurzeln, Hirnnervenkerne und Hirnstamm. Sie können dementsprechend einzeln oder gleichzeitig auftreten und durch Infekte getriggert rezidivieren. Infolgedessen besteht die Therapie für alle drei Manifestationen aus einer intravenösen Gabe von Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption.

---

#### Danksagung

Wir danken Dr. med. N. Nikolic, Leitender Arzt Radiologie Stadtspital Waid, für die freundliche Bereitstellung der MRT-Bilder.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. Christian Giambarba  
Interdisziplinäre Intensivstation  
Stadtspital Waid  
Tièchestrassè 99  
CH-8037 Zürich

[christian.giambarba\[at\]waid.zuerich.ch](mailto:christian.giambarba[at]waid.zuerich.ch)

---

#### Literatur

- 1 Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J.* 1951;2(4723):77–81.
- 2 Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J.* 1957;1(5032):1384–7.
- 3 Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2003; 126(Pt 10):2279–90. Epub 2003 Jul 7.
- 4 Sharma V, Chan YC, Ong, Teoh HL, Wilder-Smith EP. Bickerstaff's brainstem encephalitis: can it recur? *J Clin Neurosci.* 2006;13(2):277–9. Epub 2006 Jan 26.
- 5 Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol.* 2009;215(1–2):1–9.
- 6 Tatsumoto M, Koga M, Gilbert M, Odaka M, Hirata K, Kuwabara S, et al. Spectrum of neurological diseases associated with antibodies to minor gangliosides GM1b and GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol.* 2006;177(1–2):201–8. Epub 2006 Jul 14.