

# IS IDIOPATHISCHE POLYRADICULONEUROPATHIE PIJNLIJK BIJ DE HOND (CFR. GUILLAIN-BARRE SYNDROOM BIJ DE MENS)?

Aantal woorden: 18525

Sarah Raes

Studentennummer: 01500554

Promotor: Prof. dr. Luc Van Ham

Promotor: Prof. dr. Sofie Bhatti

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2020 – 2021

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## **Voorwoord**

Ik zou graag mijn promotor prof. dr. Luc Van Ham willen bedanken voor de hulp tijdens het schrijven van mijn masterproef. Het was een vlotte en fijne samenwerking. Bedankt om altijd voor mij paraat te staan, de positieve feedback en het tijdig nalezen van mijn werk.

Daarnaast wil ik ook mijn vriendin bedanken om mijn steun en toeverlaat te zijn in deze drukke periode en mijn vrienden voor het nalezen en hun constructieve advies.

## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>SAMENVATTING</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>INLEIDING</b> .....	<b>7</b>
2.1	SITUERING .....	7
2.2	PROBLEEMSTELLING .....	8
2.3	DOELSTELLING .....	8
<b>3</b>	<b>LITERATUURSTUDIE</b> .....	<b>9</b>
3.1	ACUTE IDIOPATHISCHE POLYRADICULONEUROPATHIE (AIP) BIJ DE HOND .....	9
3.1.1	<i>Inleiding</i> .....	9
3.1.2	<i>Ethiologie</i> .....	9
3.1.3	<i>Signalement</i> .....	10
3.1.4	<i>Klinische symptomen</i> .....	10
3.1.5	<i>Differentiaaldiagnoses</i> .....	10
3.1.6	<i>Diagnose</i> .....	12
3.1.7	<i>Therapie</i> .....	12
3.1.8	<i>Prognose</i> .....	13
3.2	GUILLAIN-BARRÉ SYNDROOM (GBS) BIJ DE MENS .....	13
3.2.1	<i>Inleiding</i> .....	13
3.2.2	<i>Ethiologie</i> .....	14
3.2.3	<i>Signalement</i> .....	14
3.2.4	<i>Klinische symptomen</i> .....	14
3.2.5	<i>Differentiaaldiagnoses</i> .....	14
3.2.6	<i>Diagnose</i> .....	15
3.2.7	<i>Therapie</i> .....	17
3.2.8	<i>Prognose</i> .....	19
3.3	GELIJKENISSEN EN VERSCHILLEN TUSSEN AIP EN GBS .....	20
3.4	PIJN: DEFINITIES EN MECHANISMEN .....	21
3.4.1	<i>Nociceptieve pijn</i> .....	21
3.4.2	<i>Neuropathische pijn</i> .....	22
3.4.3	<i>Gemengde pijn</i> .....	24
3.4.4	<i>Acute pijn</i> .....	24
3.4.5	<i>Chronische pijn</i> .....	24
3.5	WAARNEMINGEN VAN PIJN BIJ MENSEN MET GBS .....	24
3.5.1	<i>Paresthesie en dysesthesie</i> .....	25
3.5.2	<i>Radiculaire pijn</i> .....	25
3.5.3	<i>Meningitis</i> .....	25
3.5.4	<i>Spierpijn</i> .....	25
3.5.5	<i>Gewrichtspijn</i> .....	26
3.5.6	<i>Viscerale pijn</i> .....	26
3.5.7	<i>Andere</i> .....	26
3.6	WAARNEMINGEN VAN PIJN BIJ HONDEN MET AIP .....	26
3.6.1	<i>Casereport: Micky, hond, maltezer, V, 5,4kg, 29/06/1999</i> .....	28
3.7	PIJNMANAGEMENT BIJ MENSEN MET GBS .....	29
3.7.1	<i>Analgetische effecten van carbamazepine</i> .....	30
3.7.2	<i>Analgetische effecten van gabapentine</i> .....	30
3.7.3	<i>Verskil in analgetisch effect tussen carbamazepine en gabapentine</i> .....	31
3.7.4	<i>Analgetische effecten van methylprednisolone</i> .....	31
3.8	PIJNHERKENNING BIJ HONDEN .....	31
3.8.1	<i>Herkenning en beoordeling van acute pijn</i> .....	32
3.8.2	<i>Herkenning en beoordeling van chronische pijn</i> .....	35
<b>4</b>	<b>DISCUSSIE</b> .....	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSIE</b> .....	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>REFERENTIELIJST</b> .....	<b>40</b>

# 1 Samenvatting

Acute idiopathische polyradiculoneuropathie (AIP) is de meest voorkomende perifere polyneuropathie bij honden. Het gaat om een immuun-gemedieerde aandoening waarbij vooral de motorische zenuwen in de ventrale wortels van het ruggenmerg zijn aangetast. Deze honden worden aangeboden met een slappe paralyse die start in de achterpoten en progressief verergert tot een gegeneraliseerde slappe lower motor neuron (LMN) tetraparese of tetraplegie. De symptomen ontwikkelen zich 7 tot 10 dagen na een voorafgaande gebeurtenis, zoals een gastro-intestinale of respiratoire infectie, een vaccinatie of een operatie. Men vond een potentiële associatie tussen *Campylobacter* infecties en AIP bij honden.

Een gelijkaardige ziekte komt ook voor in de humane geneeskunde, namelijk het Guillain-Barré syndroom (GBS) bij de mens. Pijn is hierbij het meest voorkomende symptoom, ondanks dat GBS vooral beschouwd wordt als een predominante motoreuropathie met maar enkele sensorische kenmerken. Pijnklachten manifesteren zich in meer dan 72% van de gevallen. De intensiteit schommelt van mild tot erg en de uitgebreidheid verschilt naargelang de patiënt. Het gaat hierbij om verschillende soorten pijn o.a. paresthesie, dysesthesie, axiale en radiculaire pijn, meningisme, spierpijn, gewrichtspijn, visceraal discomfort, etc.

Ook bij honden bestaan er verschillende aanknopingspunten dat ook deze patiënten wel degelijk pijn ervaren, hoewel deze vermoedelijk minder uitgesproken is en minder voorkomt dan bij humane patiënten. Naast de aantasting van de ventrale zenuwwortels, ziet men ook een variabele aantasting van de dorsale zenuwwortels van het ruggenmerg die de sensorische zenuwen bevatten. Als gevolg hiervan ontstaat er een hyperesthesie bij aanraking of manipulatie. Dit is zichtbaar op het elektrofysiologisch onderzoek, waarop men een sensorische disfunctie kan vaststellen bij verschillende honden met AIP. Ook in de faculteit diergeneeskunde van de UGent in Merelbeke zag men al 3 cases waarbij men een duidelijke indicatie had van neuropathische pijnklachten.

Er is nood aan verder klinisch onderzoek om de prevalentie van pijn en de verschillende soorten pijn bij honden met AIP op te sporen. Daarnaast is het ook belangrijk dat men de mechanismen achter neuropathische pijn verder uitklaart. Dit laat toe om gerichtere en betere therapieën voor pijnreductie bij de hond en bij de mens te ontwikkelen.

## 2 Inleiding

### 2.1 Situering

Acute idiopathische polyradiculoneuropathie (AIP) is de meest voorkomende perifere polyneuropathie bij honden. Het gaat om een immuun-gemedieerde aandoening waarbij vooral de motorische zenuwen in de ventrale wortels van het ruggenmerg aangetast zijn. Dit verklaart het feit dat deze honden aangeboden worden met een slappe paralyse die start in de achterpoten en progressief verergert tot een gegeneraliseerde slappe lower motor neuron (LMN) tetraparese of tetraplegie. De symptomen ontwikkelen zich 7 tot 10 dagen na een voorafgaande gebeurtenis, zoals een gastro-intestinale of respiratoire infectie, een vaccinatie of een operatie. Men vond een potentiële associatie tussen *Campylobacter* infecties en AIP bij honden. De diagnose is niet eenvoudig te stellen en gebeurt vooral door middel van uitsluiting. Ook een specifieke therapie is niet beschikbaar en blijft gelimiteerd tot een ondersteunende therapie en fysiotherapie. De ziekte is zelflimiterend en de honden genezen dan ook spontaan na enkele weken tot maanden. Hervallen is mogelijk, maar zeldzaam honden (Cuddon, 1998; Añor, 2014; Martinez-Anton et al., 2018).

Een gelijkaardige ziekte komt ook voor in de humane geneeskunde, namelijk het Guillain-Barré syndroom (GBS) bij de mens. De aandoening presenteert zich typisch met zwakte en sensorische klachten in de benen, waarna deze progressief verder uitbreiden naar de armen en de craniale spieren. Ook hier ontwikkelen de symptomen zich 6 weken na een voorafgaande gebeurtenis. Bij de mens lijkt de belangrijkste trigger de bacterie *Campylobacter jejuni* te zijn. Het is eveneens een immuun-gemedieerde aandoening waarbij het lichaam autoantistoffen aanmaakt tegen componenten van perifere zenuwen. Om het stellen van de diagnose te vergemakkelijken werden diagnostische criteria opgesteld. Het behandelingsplan vergt een persoonlijke en multidisciplinaire aanpak. De behandelingsopties zijn tot nu toe beperkt tot het uitvoeren van een plasmaferese en het toedienen van een intraveneus gammaglobuline infuus. Verder wordt er vooral ondersteunend en symptomatische behandeld. De prognose is over het algemeen goed, aangezien het gaat om een zelflimiterende ziekte. Desalniettemin overlijdt 2% van de patiënten en bij 20% van de patiënten persisteert een ernstige handicap, ondanks immunotherapie (Estridge en Iskander, 2015; Peña et al., 2015; Jasti, 2016; Martinez-Anton et al., 2018; Leonhard et al., 2019).

Bij mensen met GBS is pijn het meest voorkomende symptoom, ondanks dat GBS vooral beschouwd wordt als een predominante motorneuropathie met maar enkele sensorische kenmerken. Pijnklachten manifesteren zich in meer dan 72% van de gevallen. De intensiteit schommelt van mild tot erg en de uitgebreidheid verschilt naargelang de patiënt. Het gaat hierbij om verschillende soorten pijn o.a. paresthesie, dysesthesie, axiale en radicaire pijn, meningisme, spierpijn, gewrichtspijn, visceraal discomfort, etc. (Pentland en Donald, 1994).

Ook bij honden bestaan er verschillende aanknopingspunten dat deze patiënten wel degelijk pijn ervaren, hoewel deze vermoedelijk minder uitgesproken is en minder voorkomt dan bij humane patiënten. Naast de aantasting van de ventrale zenuwwortels, ziet men bovendien een variabele aantasting van de dorsale zenuwwortels van het ruggenmerg die de sensorische zenuwen bevatten. Als gevolg hiervan ontstaat er een hyperesthesie bij aanraking of manipulatie. Daarom wordt in deze literatuurstudie tevens de vergelijking tussen GBS bij de mens en AIP bij de hond gemaakt. Op het elektrofysiologisch onderzoek kan men een sensorische disfunctie vaststellen bij verschillende honden met AIP. Ook in de faculteit diergeneeskunde van de UGent in Merelbeke zag men al 3 cases waarbij men een duidelijke indicatie had van neuropathische pijnklachten. Voor eigenaren en dierenartsen blijft het vaak moeilijk om in te schatten of het dier al dan niet pijnlijk is. Het is belangrijk om hier als dierenarts de nodige kennis in te verwerven zodat men extra pijnstilling kan toevoegen aan het therapieplan van honden met AIP indien men dit nodig acht (Cuddon, 1998).

Het pijnmanagement bij GBS patiënten is complex. Men probeert hierbij het discomfort te minimaliseren en het comfort te maximaliseren. Een grote pijler hierin is de medicamenteuze therapie. Om de meest

geschikte analgetische therapie voor GBS patiënten te identificeren, zijn nog maar enkele studies gebeurd. In de laatste decennia zijn humane artsen steeds vaker gabapentine en carbamazepine gaan gebruiken. Dit omdat ze vele voordelen hebben. Ze zijn namelijk makkelijk in gebruik, veroorzaken minder nevenwerkingen en zijn geregistreerd voor het behandelen van neuropathische pijnen. Men zag geen effect op de pijnklachten indien men methylprednisolone opstartte, ondanks dat het hier gaat om een immuun-gemedieerde aandoening (Pentland en Donald, 1994, Peña et al., 2015).

Er is nood aan verder klinisch onderzoek om de prevalentie van pijn en de verschillende soorten pijn bij honden met AIP op te sporen. Daarnaast is het ook belangrijk dat men de mechanismen achter neuropathische pijn verder uitklaart. Dit laat toe om gerichtere en betere therapieën voor pijnreductie bij de hond en bij de mens te ontwikkelen. Tot nu toe gebruikt men de humane klinische literatuur en onderzoeksliteratuur als vergelijkingsmateriaal voor de diergeneeskunde.

## 2.2 Probleemstelling

Deze literatuurstudie werd geschreven naar aanleiding van 3 klinische gevallen op de faculteit diergeneeskunde van de UGent in Merelbeke met een sterke indicatie van neuropathische pijnklachten bij honden verdacht van AIP. In de humane geneeskunde is men zich bewust dat pijn een veelvoorkomend symptoom is bij GBS. In de diergeneeskunde is nog niet gekend of dit ook bij honden met AIP het geval is. Nochtans is dit van groot belang om onnodig dierenleed te voorkomen. Wanneer clinici zich hier bewust van zijn, kan er meer aandacht besteed worden aan pijnherkenning en het tijdig opstarten van pijnbestrijdende middelen in het behandelingsplan.

## 2.3 Doelstelling

Allereerst wordt er in deze literatuurstudie een achtergrond over AIP bij de hond en GBS bij de mens geschetst. Ook de gelijkenissen en verschillen worden aangehaald. Het doel van deze studie is na te gaan wat er reeds in de literatuur beschreven staat over pijnwaarnemingen bij mensen met GBS en bij honden met AIP. Vervolgens wordt gekeken naar het pijnmanagement bij de mens. Als laatste wordt er een hoofdstuk gewijd aan pijnherkenning bij honden. Dit stelt dierenartsen in staat om zelf tijdig pijn te herkennen bij hun patiënten.

## 3 Literatuurstudie

### 3.1 Acute idiopathische polyradiculoneuropathie (AIP) bij de hond

#### 3.1.1 Inleiding

Acute idiopathische polyradiculoneuropathie (AIP) is de meest voorkomende perifere neuropathie bij honden (Cuddon, 1998; Añor, 2014; Martinez-Anton et al., 2018). Een andere benaming voor deze aandoening is coonhound paralysis/wasbeer paralyse. In 1954 werd de ziekte namelijk ontdekt bij honden waarbij zich een opklimmende slappe paralyse ontwikkelde ongeveer 7 tot 10 dagen nadat ze gebeten waren door een wasbeer. Ondanks dat wasbeerspeeksel een etiologische rol speelt in verscheidene cases in Amerika, komt de ziekte ook voor bij honden die niet in contact komen met wasberen of in landen waar er zich geen wasbeerpopulatie bevindt (Añor, 2014).

#### 3.1.2 Etiologie

AIP is een immuun-gemedieerde aandoening die de perifere myeline, axonen of beiden aantast (Añor, 2014). De ventrale wortel van de spinale zenuw ontwikkelt de ergste pathologie. Daarbij gaat het om axonale degeneratie in verschillende gradaties, paranodale en segmentale demyelinisatie en leukocyten infiltratie. De ventrale wortel van de spinale zenuw bevat de motorische zenuwen die ventraal vertrekken uit het ruggenmerg (Foto 1). Dit verklaart waarom de honden overwegend aangeboden worden met motorische klachten. De lumbale en sacrale zenuwen zijn het sterkst aangetast, in tegenstelling tot de thoracale en cervicale zenuwen. Gedurende het ziekteproces ziet men dan ook dat eerst de achterpoten worden aangetast, waarna de ziekte opklimt naar de voorpoten. Verder is er ook een variabele aantasting van de dorsale wortel van de spinale zenuw die de sensorische zenuwen bevat die dorsaal uit het ruggenmerg vertrekken (Foto 1). Als gevolg hiervan ontstaat er een hyperesthesie bij de hond (Cuddon, 1998).

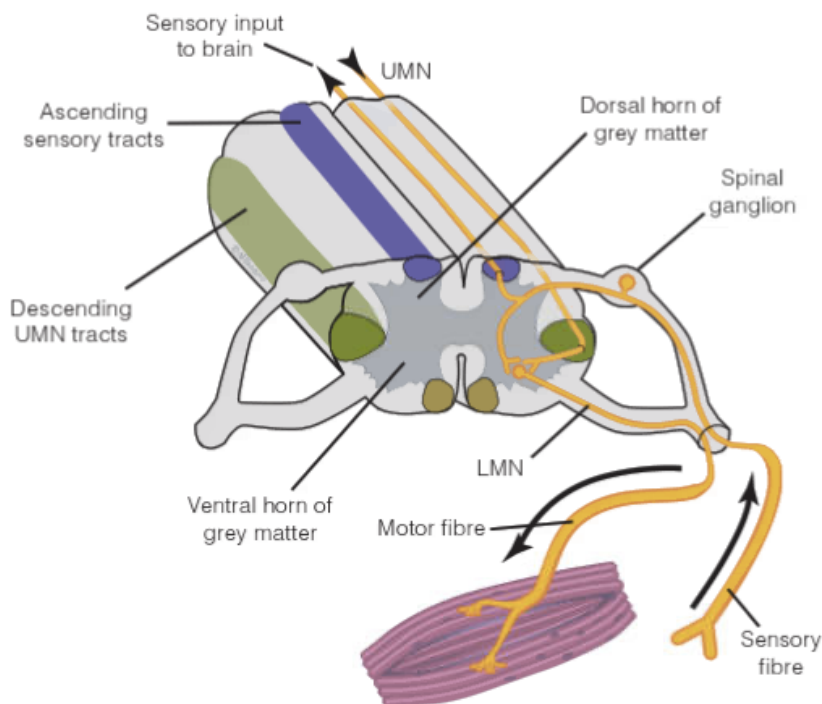


Foto 1: Doorsnede ruggenmerg met de motorische en de sensorische tak van de spinale zenuw. Uit: Garosi, L., 2013. Lesion localization and differential diagnosis. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, vierde editie. British Small Animal Veterinary Association (B S A V A), Gloucester, United Kingdom, pp 25-35.



De symptomen ontwikkelen zich 7 tot 10 dagen na een voorafgaande gebeurtenis (Añor, 2014). Wasbeerspeeksel is, zoals hierboven reeds aangehaald, een van de meest bekende aanleidingen tot het ontwikkelen van AIP. Andere risicofactoren zijn vaccinaties, bovenste luchtweginfecties en gastro-intestinale infecties, waaronder vooral de protozoaire infecties van belang zijn (Martinez-Anton et al., 2018).

Martinez-Anton et al. (2018) concludeerden dat er een potentiële associatie is tussen Campylobacter infecties en AIP bij honden. Honden met AIP hadden 9,4 keer meer kans om een recente episode van campylobacteriose doorgemaakt te hebben dan de controle honden ( $P < 0,001$ ). Daarnaast heeft men ook nog andere risicofactoren onderzocht, waaruit bleek dat rauwe kip in het dieet de kans op het ontwikkelen van AIP sterk verhoogt. Kippen zijn namelijk het natuurlijk reservoir van Campylobacter, deze bacterie koloniseert hun darmmucosa. De overdracht tussen kippen gebeurt via de orale-fecale weg. Andere protozoaire infecties die AIP kunnen uitlokken zijn Toxoplasma gondii en Neospora caninum (Martinez-Anton et al., 2018).

### 3.1.3 Signalement

AIP is beschreven bij honden van verschillende rassen en leeftijden. Martinez-Anton et al. (2018) vonden een significante associatie tussen kleine rassen en AIP. Hierbij zullen genetische factoren zeker een rol spelen, maar ook het feit dat campylobacter een risicofactor is om de ziekte uit te lokken. Men treft namelijk bij kleinere rassen vaker rauwe kippenbotjes in het dieet aan. Dit in tegenstelling tot grotere rassen waarbij men vaak grotere botten terugvindt in het dieet.

### 3.1.4 Klinische symptomen

De aandoening kent 2 fasen: de initiële en de progressieve fase. In de initiële fase ontstaat bij de hond een stijve korte pas. Na 2 tot 4 dagen bereikt men de progressieve fase waarbij de ziekte progressief verergert naar een gegeneraliseerde slappe lower motor neuron (LMN) tetraparese of tetraplegie. Deze start meestal in de achterpoten, waarna geleidelijk aan ook de voorpoten symptomen vertonen. De progressieve fase houdt zo een 5 tot 10 dagen aan. In deze periode worden de symptomen snel erger. Welke klinische klachten optreden, is variabel bij verschillende honden en is afhankelijk van de zenuwen die betrokken geraken in het ziekteproces. Honden kunnen in de kliniek aangeboden worden met volgende klinische klachten (Añor, 2014):

- Non- of ambulatoire tetraparese/tetraplegie
- Moeilijkheden om het hoofd recht te houden (cervicale zwakte)
- Respiratoire parese of paralyse, indien er aantasting is van de intercostale zenuwen en/of de n. phrenicus
- Dysfonie of afonie, indien er aantasting is van de craniale zenuwen
- N. facialis parese of paralyse
- Gegeneraliseerde neurogene spieratrofie
- Hyperesthesie tijdens palpatie of manipulatie van de poten
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale klachten (Martinez-Anton et al., 2018)

Het sensorische gevoel gaat niet verloren. De mentale status en de autonome functies blijven normaal. Dit wil zeggen dat de honden in staat zijn om zelf te drinken en te eten, eventueel met hulp om hun hoofd te ondersteunen. Ook het urineren en defeceren gebeurt nog bewust. Tijdens het gehele ziekteproces behouden de honden het vermogen om te kwispelen (Añor, 2014).

### 3.1.5 Differentiaaldiagnoses

AIP is een van de belangrijkste differentiaaldiagnoses voor acute lower motor neuron (LMN) tetraparese bij honden in Europa. De 2 andere belangrijkste differentiaaldiagnoses zijn botulisme en acute fulminante myasthenia gravis. Hoe men de differentiatie maakt en tot een definitieve diagnose komt, wordt hieronder meer in detail besproken. Wat de oorzaak ook is, men moet er steeds eerst voor zorgen dat de patiënt stabiel is. Respiratie moet mogelijk zijn. Indien dit niet het geval is, moet men zo snel

mogelijk handelen om dit terug mogelijk te maken. Indien nodig, moet de patiënt mechanisch beademd worden (Añor, 2014).

#### 3.1.5.1 *Botulisme*

Botulisme is een zeldzame neurologische aandoening die ontstaat door een intoxicatie met neurotoxines, geproduceerd door de gram positieve anaërobe bacterie *Clostridium botulinum*. Dit is een sporenvormende bacterie die wereldwijd voorkomt en zich bevindt in de bodem, zout en zoet water en in het gastro-intestinale stelsel van zoogdieren en vissen. De hoog resistente sporen worden gevormd in een anaëroob milieu dat rijk is aan organisch materiaal. Honden raken meestal geïntoxiceerd door opname van ongekookt of bedorven voedsel of kadavers die gecontamineerd waren met deze neurotoxines. Het gaat hier dan vooral over rauw vlees. Dit zorgt ervoor dat vaak verschillende honden uit hetzelfde gezin zijn aangetast en dat het kan voorkomen bij alle rassen. De neurotoxines zorgen voor een slappe paralyse, die 6 dagen na de opname van de trigger optreedt. Hoe eerder de klachten zich ontwikkelen, hoe erger de klinische symptomen zijn. De klinische klachten zijn afhankelijk van de hoeveelheid opgenomen neurotoxines. Ook hier gaat het om een progressieve, symmetrische, oplopende slappe paralyse waarbij eerst de achterpoten en nadien de voorpoten aangetast worden. De toxines zorgen namelijk voor een verminderde acetylcholine vrijstelling in de autonome spieruiteinden. De definitieve diagnose wordt gesteld door het opsporen van de neurotoxines in het bloed, feces, braaksel, maaginhoud of in het gecontamineerde voeder. Deze worden liefst zo snel mogelijk verzameld wanneer de symptomen heel uitgesproken zijn. Daarnaast kan men ook de antistoffen tegen deze neurotoxines gaan opsporen in het bloed, aangezien het niet eenvoudig is om de neurotoxines terug te vinden. Men gaat ervan uit dat het dier botulisme heeft, als de titer van de antistoffen 4 keer zo hoog is als de normaalwaarde. Het nadeel van deze techniek is dat de diagnose pas gesteld wordt als het dier al aan het herstellen is. Net zoals bij AIP is vooral een ondersteunende therapie heel belangrijk. De antitoxinetherapie die men bij de mens gebruikt, werkt niet bij honden. De honden herstellen spontaan na 14 tot 21 dagen. Ter preventie kan men enkel gekookt voeder aanbieden en moet men de toegang tot kadavers en afval vermijden (Añor, 2014).

#### 3.1.5.2 *Acute fulminante myasthenia gravis*

Myasthenia gravis is een veel voorkomende immuun-gemedieerde aandoening van de neuromusculaire eindplaat. Hierbij vormt de hond autoantistoffen tegen de nicotine acetylcholine receptoren die gelegen zijn op het post-synaptisch sarcolemma van de skeletspieren. Hierdoor wijzigt de functie van de acetylcholinereceptor, waardoor men een functionele vermindering van deze receptoren krijgt in de neuromusculaire eindplaat. Dit resulteert uiteindelijk in een vermindering van de normale neuromusculaire transmissie. Bij deze aandoening is er sprake van een bimodale leeftijd waarop de ziekte start. Men ziet zowel een piek in voorkomen op de leeftijd van 3 en 10 jaar bij de hond. Enkele rassen, waaronder de akita, zijn gepredisponeerd. De ziekte veroorzaakt een skeletspierzwakte, dewelke in 3 verschillende vormen bestaat: focaal, gegeneraliseerd of de acute fulminante vorm. Het is deze laatste vorm die een differentiaaldiagnose vormt voor AIP bij honden. Deze vorm ontstaat acuut en heeft een snelle progressie naar een erge spierzwakte op de 4 poten, dewelke niet verbetert door te rusten. Uiteindelijk worden de honden non-ambulator. Vaak treedt er ook acuut een megaoesophagus op, met secundair een aspiratiepneumonie hieraan. Dit kan men bevestigen door een radiografie van de thorax te nemen. Deze aandoening wordt ook vaak geassocieerd met een thymoma bij de hond. De definitieve diagnose wordt gesteld door het aantonen van circulerende acetylcholine receptor autoantistoffen. Het is van essentieel belang dat de ziekte snel herkend wordt bij de patiënt, aangezien deze patiënten gehospitaliseerd dienen te worden op de afdeling intensieve zorgen. Dit geeft de patiënt de meeste kans op een succesvolle behandeling. Men moet zo snel mogelijk starten met anticholinesterase therapie. Daarnaast moet de patiënt ook voldoende ondersteunend behandeld worden. De prognose is gereserveerd tot slecht. De meeste honden sterven aan een aspiratiepneumonie of door het ontstaan van respiratoir falen (Añor, 2014).

### 3.1.6 Diagnose

Om de diagnose van AIP bij de hond vast te stellen dient men te starten met een uitgebreide anamnese. Hierbij probeert men een van de mogelijke risicofactoren te identificeren die 1 tot 2 weken voor het starten van de neurologische symptomen heeft plaatsgevonden. Dit is slechts in beperkte gevallen mogelijk. Vandaar komt ook de naam 'idiopathische' polyradiculoneuropathie, aangezien de onderliggende oorzaak vaak niet gevonden wordt. Hierna volgt een uitgebreid algemeen en neurologisch onderzoek. Hiermee tracht men andere systemische aandoeningen en de andere belangrijkste differentiaaldiagnoses van acute LMN tetraparese uit te sluiten. Tijdens het neurologisch onderzoek stelt men meestal volgende zaken vast (Añor, 2014):

- Slappe tetraparese of tetraplegie.
- Ernstig verminderde tot afwezige spinale reflexen in alle 4 de poten. Een uitzondering hierop is de perineale reflex. Deze is wel normaal.
- Proprioceptie is normaal. Dit is op voorwaarde dat een deel van de motorische functie behouden blijft om de efferente route van de test uit te voeren en indien men de hond voldoende ondersteuning biedt.
- Gegeneraliseerde neurogene spieratrofie.

Er zijn geen abnormaliteiten op te merken op het routine bloedonderzoek (hematologie en biochemie), urineonderzoek, radiografie van de thorax en echografie van het abdomen. Sommige honden vertonen een gestegen immunoglobuline G concentratie in het serum. Desalniettemin, zijn er wel afwijkingen terug te vinden op het elektromyogram (EMG). Alle honden vertonen denervatie potentialen (fibrillaties en positieve scherpe golven) (Añor, 2014). Cuddon (1998) observeerde in zijn studie bovendien een significant afgenomen samengestelde spier actiepotentiaal amplitude (compound muscle action potential amplitudes, CMAP) (100%), gestegen minimum F-golf latentie (67%), gestegen F-ratio's (92%) en afgenomen F-golf amplitudes (76%). Via deze bevindingen kan men stellen dat het gaat om een motor axonopathie waarbij de volledige lengte van de perifere zenuw aangetast wordt. De pathologie is meer uitgesproken in het proximale deel van de motorische zenuw, de ventrale zenuwwortel of beide gebieden (Añor, 2014). Hoewel in de meeste literatuur beschreven staat dat honden met AIP pas afwijkingen vertonen op het EMG vanaf dag 5 tot 7 van de ziekte, stelde Cuddon (1998) in zijn studie vast dat alle honden voor dag 4 al afwijkingen vertoonden. Hij stelt dan ook dat het waardevolle informatie kan opleveren, die mogelijks kan leiden tot een definitieve diagnose, indien het EMG afgenomen wordt voor dag 5 van de ziekte (Cuddon, 1998). Bij de analyse van het cerebrospinaal vocht stelt men enkel een gestegen eiwitgehalte met een normaal celgetal vast indien het staal genomen is in de lumbale regio. Vervolgens kan men circulerende anti-GM2 antistoffen in het serum proberen aan te tonen met behulp van een ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). Daarnaast kan ook gezocht worden naar andere circulerende antistoffen in het serum, zoals antistoffen tegen *Toxoplasma gondii*, die het ontstaan van de ziekte mogelijks kunnen verklaren. Finaal kan er theoretisch gezien een biopt genomen worden van de perifere zenuw, hoewel dit in de praktijk niet evident is op een levende patiënt. Bij een histologisch onderzoek vindt men dan de eerder besproken pathologische veranderingen terug. Bij een spierbiopt vindt men veranderingen terug die te wijten zijn aan denervatie van de spier, zoals spiervezelatrofie. Dit is praktisch zeker mogelijk, maar het leidt niet tot een definitieve diagnose (Añor, 2014). Zoals men ziet, is het niet eenvoudig om de definitieve diagnose te stellen. De definitieve diagnose is een uitsluitingsdiagnose waarvoor een zeer uitgebreide opwerking nodig is.

### 3.1.7 Therapie

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar. Ondanks dat het een immuun-gemedieerde aandoening is, blijken corticosteroiden niet effectief te zijn. Hier wordt verder nog dieper op ingegaan. De behandeling blijft gelimiteerd tot een ondersteunende therapie, fysiotherapie en het zorgen voor een gepaste voeding. Honden met moeilijkheden om het hoofd recht te houden moeten met de hand gevoederd worden in een sternale positie. Aangetaste honden dienen gehouden te worden op een zachte ondergrond en moeten regelmatig omgedraaid worden om doorligwonden te vermijden. Om de spieratrofie te vertragen is het aangeraden om de range of motion te onderhouden van alle poten en

deze op zijn minst 4 keer per dag te masseren. Indien de patiënt in kritieke toestand verkeert, wordt aangeraden om deze van dichtbij op te volgen en te monitoren met specifieke aandacht voor de respiratoire functie. Honden die snel non-ambulatorisch worden, hebben een hoger risico op het ontwikkelen van ademhalingsparese of -paralyse. Het is aangeraden de patiënten te hospitaliseren tot het moment dat de klinische symptomen zich stabiliseren en de honden goed kunnen eten en drinken. Het vergt een zeer intensieve en langdurige verzorging van de patiënt, waardoor dit ook goed overlegd moet worden met de eigenaren. (Añor, 2014).

### 3.1.8 Prognose

Wanneer de respiratoire functies niet zijn aangetast, herstellen de meeste honden hier spontaan en volledig van. Gemiddeld gebeurt dit na ongeveer 3 tot 6 weken, maar bij de ergst aangetaste honden kan het tot wel 4 tot 6 maanden in beslag nemen. Hoe erger de klinische klachten zijn, hoe langer het herstel hiervan duurt. Hervallen is mogelijk, maar zeldzaam (Añor, 2014).

## 3.2 Guillain-Barré syndroom (GBS) bij de mens

### 3.2.1 Inleiding

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) is de humane tegenhanger van AIP bij honden. De aandoening werd meer dan 100 jaar geleden voor het eerst beschreven. Het is een van de meest voorkomende oorzaken van acute, slappe, symmetrische zwakte op de ledematen en areflexie in het post-polio tijdperk (Jasti, 2016). De aandoening presenteert zich typisch met zwakte en sensorische klachten in de benen, waarna deze progressief verder uitbreiden naar de armen en de craniale spieren (Leonhard et al., 2019). GBS omvat een wijde waaier aan klinische syndromen met een acute inflammatoire polyradiculoneuropathie, spierzwakte en vertraagde of afwezige reflexen. Het onderscheid baseert men op de betrokkenheid van motorische of sensorische zenuwen en op het gedeelte van de zenuwcel dat beschadigd raakt, nl. de myelineschede, het axon of beide. Dit zorgt ervoor dat de klinische symptomen, de ergheid en het eindresultaat heel variabel zijn. Onder GBS vallen veel verschillende varianten, van puur sensorisch tot autonome varianten (Foto 2). Enkele hiervan zijn de acute motorische axonale neuropathie (AMAN), acute sensomotorische neuropathie (ASMN) en het Miller-Fisher syndroom (MFS) (Jasti, 2016). Hierop zal niet dieper ingegaan worden. Ook bij GBS stelt men vast dat de aandoening zich presenteert na een infectie. Het gaat hier om een infectie geïnduceerde afwijkende immunrespons die schade veroorzaakt aan de zenuwwortel, spinale en perifere zenuwen. Het is dus eveneens een immuun-gemedieerde aandoening die de perifere myeline, axonen of beiden aantast (Añor, 2014). De geschatte incidentie staat op 1,1 tot 1,8 nieuwe gevallen per 100 000 inwoners per jaar (Peña et al., 2015).

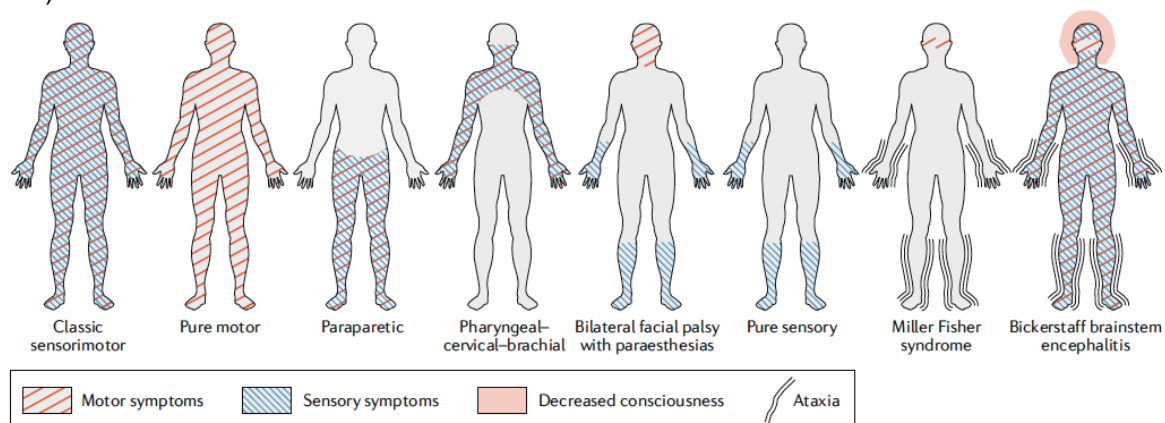


Foto 2: Verschillende varianten van het Guillain-Barré syndroom bij de mens.

Uit: Leonhard, S.E., Mandarakas, M.R., Gondim, F.A.A., Bateman, K., Ferreira, M.L.B., Cornblath, D.R., Van Doorn, P.A., Dourado, M.E., Hughes, R.A.C., Islam, B. et al., 2019. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 15, 671-683.

### 3.2.2 Etiologie

Het Guillain-Barré syndroom is een cellulaire en hormonale autoimmune aandoening waarbij het lichaam antistoffen aanmaakt tegen componenten van perifere zenuwen (Peña et al., 2015). Twee derde van alle gevallen heeft een geschiedenis van bovenste luchtweginfecties of gastro-intestinale infecties in de 6 weken voordat de zwakte zich presenteert. De meest frequente pathogenen die men hieruit isoleert zijn: *Campylobacter jejunum* (in 30% van de gevallen), Cytomegalovirus (in meer dan 10% van de gevallen), Epstein-Barr virus, Varicella-zoster virus en *Mycoplasma pneumoniae* (Añor, 2014; Peña et al., 2015; Jasti, 2016). Verder zijn er ook cases gerapporteerd waarbij de aandoening optreedt na vaccinatie (influenza, hepatitis en tetanus vaccin), na een operatie of na een stressvolle gebeurtenis (Añor, 2014; Estridge en Iskander, 2015; Jasti, 2016).

### 3.2.3 Signalement

GBS kan voorkomen bij patiënten van iedere leeftijd, maar de prevalentie en incidentie stijgen met de leeftijd (Estridge en Iskander, 2015). Dit wil zeggen dat oudere personen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van de aandoening. Bij 0 tot 9 jarigen zijn er 0,62 cases per 100 000 personen per jaar. Terwijl dit bij 80 tot 89 jarigen oploopt tot 2,66 cases per 100 000 personen per jaar (Jasti, 2016). De incidentie stijgt met 20% voor elke 10-jarige toename in leeftijd (Estridge en Iskander, 2015). Ook het geslacht speelt een rol. Mannen hebben 1,5 keer meer kans om het syndroom te ontwikkelen dan vrouwen (Peña et al., 2015; Jasti, 2016). Er is een hypothese die stelt dat AMAN meer voorkomt bij mensen met een slechte hygiënische infrastructuur en bij mensen die vaker diarree klachten ervaren (Jasti, 2016).

### 3.2.4 Klinische symptomen

De aandoening wordt gekarakteriseerd door een progressieve symmetrische zwakte die typisch begint in de onderbenen, waarbij de ergheid meestal zijn maximum bereikt binnen de 4 weken (Estridge en Iskander, 2015; Peña et al., 2015; Jasti, 2016). De ergheid van de zwakte varieert van minimale moeilijkheden met stappen tot een volledige paralyse, met inbegrip van de faciale, respiratoire en bulbair spieren. De reflexen van de GBS patiënten zijn vertraagd of afwezig (Estridge en Iskander, 2015). Pijn is het meest voorkomende symptoom. Het manifesteert zich in meer dan 72% van de gevallen (Peña et al., 2015). De intensiteit schommelt tussen mild en erg. Pijn kan opduiken in elk stadium van de ziekte. In een studie met 136 Guillain-Barré patiënten, heeft 36% de hoogste pijnlevels ervaren gedurende de eerste 2 weken na de start van de symptomen, 66% tijdens de acute fase van de ziekte en 38% na 1 jaar. (Peña et al., 2015). Pijn wordt vaak ondergediagnosticeerd. Dit omwille van het feit dat er een tekort aan kennis is over de ziekte. Een andere oorzaak is dat een deel van de patiënten op de afdeling intensieve zorgen terechtkomt voor mechanisch beademing waardoor deze patiënten niet in staat zijn om hun fysieke status kenbaar te maken (Peña et al., 2015). Bij 10 tot 30% van de patiënten ontstaat er namelijk zo een erge respiratoire spierzwakte, dat deze patiënten aan de mechanische beademing terecht komen (Estridge en Iskander, 2015; Jasti, 2016). Bij 70% van de patiënten is er ook een autonome disfunctie aanwezig. Meestal ontstaan er hierdoor cardiale arytmieën, maar ook stoornissen in de bloeddruk. Bij de patiënt kan een plotse bloeddrukdaling optreden, waardoor men zich duizelig voelt en kan flauwvallen. Andere autonome symptomen zijn paralytische ileus, abnormaal zweten en urinaire retentie (Estridge en Iskander, 2015).

### 3.2.5 Differentiaaldiagnoses

Er zijn verschillende andere neurologische aandoeningen die het fenotype van GBS nabootsen, zoals bijvoorbeeld chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie. Daarnaast moet men ook denken aan infectieziekten, zoals herpes, hepatitis A en de ziekte van Lyme. Hierbij behoort ook polio indien het gaat om iemand die hier niet tegen gevaccineerd is. Dit zorgt namelijk voor een poliomyelitis.

Hieronder volgt een opsomming van de volledige lijst met differentiaaldiagnoses (Tabel 1) (Jasti, 2016). Hierop zal verder niet ingegaan worden.

**Table 6.** Conditions mimicking Guillain–Barré syndrome to be included in the differential diagnosis.

Peripheral neuropathy

- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
- Lead, thallium, and arsenic poisoning
- Acute intermittent porphyria
- Critical illness polyneuropathy (associated with use of high-dose intravenous steroids)
- Tick paralysis
- Metabolic disturbances of serum potassium, phosphate, magnesium, and glucose
- Severe vitamin B1 deficiency
- Puffer fish poisoning

Neuromuscular junction disorders

- Myasthenia gravis
- Lambert–Eaton myasthenic syndrome
- Botulism

Spinal cord involvement

- Transverse myelitis (CMV, herpes simplex virus, Epstein–Barr virus, and varicella-zoster virus)
- Anterior spinal artery occlusion
- Epidural abscess

Anterior horn cell involvement

- Poliomyelitis and non-polio enterovirus (enterovirus 71)
- West Nile virus, herpes simplex virus, CMV, and varicella-zoster virus
- Rabies virus and HIV

Muscle disorders

- Acute myositis (secondary to influenza A infection)
- Acute hypokalemic periodic paralysis (often familial)
- Thyrotoxic periodic paralysis (more common in Asians and Hispanics)

Brain stem stroke

Brain stem encephalitis

- Listeriosis, tuberculosis, brucellosis, JC virus, and toxoplasmosis
- Multiple sclerosis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus

Wernicke encephalopathy

Adapted from Ref. [187].

CMV: cytomegalovirus; HIV: human immunodeficiency virus; JC: John Cunningham.

*Tabel 1: Aandoeningen die GBS nabootsen en opgenomen moeten worden in de differentiaaldiagnoses.*  
Uit: Jasti, A.K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J.C., Vega, D.A., Anaya, J.M., Gershwin, M.E., 2016. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology* 12, 1175-1189.

### 3.2.6 Diagnose

Er was nood aan richtlijnen voor de diagnostiek omdat het stellen van de diagnose van GBS niet evident is. De belangrijkste struikelblokken zijn de heterogene klinische presentatie, de uitgebreide differentiaaldiagnose en het gebrek aan goede sensitieve en specifieke diagnostische testen en biomerkers (Leonhard et al., 2019). Er werden reeds diagnostische criteria opgesteld om het stellen van de diagnose van GBS en al zijn varianten te vergemakkelijken voor zowel neurologen als niet-neurologen. Men maakt gebruik van een eenvoudig, maar allesomvattend classificatiesysteem. Deze criteria worden hieronder weergegeven (Tabel 2) (Jasti, 2016). Daarnaast werd er ook een consensus statement opgesteld, waarin men in 10 stappen richtlijnen voor de diagnose en de therapie uitwerkt dewelke makkelijk te hanteren zijn in de praktijk (Foto 3) (Leonhard et al., 2019).

In een eerste stap moet men zich als clinicus ervan bewust zijn wanneer men GBS bij de patiënt kan vermoeden en men deze aandoening dus ook aan de differentiaaldiagnose dient toe te voegen. GBS moet overwogen worden bij patiënten waarbij zich een snelle, bilaterale, progressieve zwakte van de benen en/of armen voordoet en dit in afwezigheid van de betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of andere voor de hand liggende oorzaken. De focus wordt hier gelegd op de klassieke sensorimotorische vorm van GBS. Deze vorm veroorzaakt distale paresthesieën of sensorisch gevoelsverlies. Dit wordt vergezeld of gevolgd door zwakte die begint in de benen en progressief opklimt

**Table 5. Diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome [174–175].**

Features necessary for the diagnosis of GBS:

- Progressive weakness in both arms and both legs
- Areflexia

Features strongly supporting the diagnosis of GBS:

- Progression of symptoms over days to 4 weeks
- Relative symmetry of symptoms
- Mild sensory symptoms or signs
- Autonomic dysfunction
- Cranial nerve involvement, especially bilateral weakness of facial muscles
- Absence of fever at onset
- Typical electrodiagnostic features
- High concentration of protein in cerebrospinal fluid, with fewer cells than  $10 \times 10^6/l$
- Recovery beginning 2–4 weeks after progression ceases

Features making the diagnosis of GBS less likely:

- Bladder or bowel dysfunction at onset
- Persistent bladder or bowel dysfunction
- Sharp spinal cord sensory level
- Marked persistent asymmetry of weakness
- Increased number of mononuclear cells in CSF ( $>50$  cells/ $\mu l$ )
- Severe pulmonary dysfunction with limited limb weakness at onset
- Fever at onset of neurological symptoms
- Polymorphonuclear cells in CSF

CSF: cerebrospinal fluid; GBS: Guillain-Barré syndrome.

*Tabel 2: Diagnostische criteria voor de diagnose van GBS.*

Uit: Jasti, A.K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J.C., Vega, D.A., Anaya, J.M., Gershwin, M.E., 2016. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology* 12, 1175-1189.

naar de armen en craniale spieren. Wanneer deze patiënten zich presenteren, hebben de meeste van hen al verminderde of afwezige reflexen. De reflexen zijn bij grosso modo alle patiënten aangetast wanneer zij zich in de nadir bevinden. Vaak heeft men ook klachten van dysautonomie. Dit houdt o.a. in een instabiele bloeddruk of hartfrequentie, pupillaire disfunctie, darm- en blaasstoornissen. Een ander veel voorkomend symptoom is pijn. Deze kan van musculaire, radicaire of neuropathische oorsprong zijn. De aandoening presenteert zich acuut of subacuut en bereikt zijn maximum meestal na 2 weken (Leonhard et al., 2019).

Vaak vindt er 6 weken voor de start van de aandoening een infectie plaats, die een trigger is voor het ontwikkelen van GBS. Pathogenen die hiermee gelinkt worden, zijn *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirus, hepatitis E virus, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus en het Zika virus. Hierbij is het belangrijk om dit goed te bevragen bij de patiënt. Men moet ook bedacht zijn op het feit dat men GBS niet kan uitsluiten als er geen infectie heeft plaatsgevonden. Sommige infecties of andere immunologische stimuli verlopen namelijk subklinisch. Ook vaccinatie en een chirurgie worden als stresserende triggers vermeld (Leonhard et al., 2019).

Zoals men merkt is het van belang om met een uitgebreide anamnese, klinisch en neurologisch onderzoek te starten. Verder wordt dit aangevuld met een analyse van het cerebrospinaal vocht, elektrofysiologisch onderzoek en beeldvorming. Dit is nodig om de verschillende differentiaaldiagnoses uit te sluiten en uiteindelijk tot een definitieve diagnose te komen. De diagnose van GBS is namelijk een uitsluitingsdiagnose. Daarom is het van belang om bij elke patiënt een volledig bloedonderzoek uit te voeren waarbij ook het glucose, elektrolyten, nierfunctie en leverenzymen bepaald worden. Eventueel kan men de anti-ganglioside antistoffen in het serum gaan bepalen, hoewel het nut hiervan beperkt is. Indien de test positief is, kan dit bij twijfelachtige patiënten een bevestiging zijn. Dit in tegenstelling tot een negatieve test. Men mag hierdoor GBS niet uitsluiten (Leonhard et al., 2019).

Als een volgende stap wordt er cerebrospinaal vocht (CSV) gepuncteerd. Hierdoor is men in staat om andere differentiaaldiagnoses van zwakte uit te sluiten (Leonhard et al., 2019). Wanneer men het lumbaal CSV van deze patiënten onderzoekt, vindt men bij twee derde van de gevallen een gestegen eiwitconcentratie met een normaal celgetal aan witte bloedcellen. Dit noemt men een albuminocytologische dissociatie en vindt men ook terug bij honden met AIP. Het eiwitgehalte is vaak hoger dan 1800 mg/dl in tegenstelling tot de normaalwaarde die tussen 15 en 40 mg/dl ligt (Estridge en

Iskander, 2015). Wanneer men de punctie uitvoert tijdens de eerste 3 dagen na de presentatie van de zwakte, vindt men slechts in 53% van de gevallen een gestegen proteïneconcentratie. Dit percentage stijgt verder naar 80%, indien men het cerebrospinaal vocht pas na 7 dagen afneemt. Men moet zich er dus van bewust zijn dat een normale eiwitconcentratie in het lumbaal cerebrospinaal vocht gedurende de eerste week van de zwakte GBS niet uitsluit, aangezien de sensitiviteit lager is dan 50% (Añor, 2014; Jasti, 2016). Deze bevinding wijst erop dat de bloed-zenuw barrière in de subarachnoïdale ruimte ter hoogte van de aangetaste ventrale zenuwwortel vernietigd wordt waardoor de passage van eiwitten mogelijk is (Añor, 2014). Dit is frequenter aanwezig wanneer de ziekte zich al meer dan 2 weken manifesteert (Peña et al., 2015).

Verder kan men ook een elektrofysiologisch onderzoek uitvoeren. Dit is de sleutel die zowel helpt bij het stellen van de diagnose, als bij het identificeren van het subtype van de aandoening (Peña et al., 2015; Jasti, 2016). Het ontwikkelen van elektrofysiologische afwijkingen op een EMG duurt bij GBS langer dan bij honden met AIP (Cuddon, 1998). In het algemeen stelt men een sensorimotorische polyradiculoneuropathie of polyneuropathie vast. Dit leidt men af uit de volgende bevindingen: een vertraagde geleidingssnelheid, gereduceerde sensorische en motorische uitgelokte amplitudes, een abnormale temporale spreiding en gedeeltelijke motorgeleidingsblokken. Een ander fenomeen dat men waarneemt is het sural sparing pattern. De surale sensorische zenuw is normaal, terwijl de mediane en ulnare sensorische zenuw abnormale of afwezige actiepotentialen vertoont (Leonhard et al., 2019). Men ziet dat 1 op 3 patiënten een normaal EMG vertoont, indien dit onderzoek plaatsvindt in de eerste 4 dagen na de start van de aandoening. Wel ziet men vaak al de afwezigheid van F-golven of een verlengde F-golf latentie in de onderbenen. Patiënten met een normaal EMG hebben significant mildere zwaktesymptomen tijdens de laagste piek in het ziekteproces in vergelijking met patiënten die een abnormaal EMG vertonen (Jasti, 2016). Een duidelijke neurogene disfunctie kan men op het EMG maar bij 50% van de GBS patiënten waarnemen, wanneer de ziekte reeds 14 dagen aanwezig is. Denervatie potentialen, zoals fibrillaties en positieve scherpe golven, ontstaan meestal pas na 14 tot 21 dagen (Cuddon, 1998). Dit maakt dat het percentage van de patiënten die een abnormale zenuwgeleiding vertonen, stijgt tot 85% wanneer het onderzoek pas na 3 weken wordt uitgevoerd (Jasti, 2016). Verlengde F-golf latentie ziet men vaak pas in de vierde week op het EMG verschijnen. De F-ratio's zijn in 51% van de gevallen normaal, bij 25% gedaald en bij 24% gestegen. Dit wil zeggen dat bij de helft van de patiënten zowel de proximale als de distale segmenten van de motorische zenuw evenwaardig zijn aangetast. Dit is in tegenstelling tot de hond, waarbij voornamelijk het proximale gedeelte is aangetast (Cuddon, 1998). Het elektrofysiologisch onderzoek moet men met de nodige voorzichtigheid interpreteren, zeker indien men dit onderzoek inplant in het beginstadium van de ziekte. Soms is het nodig dit onderzoek meerdere malen uit te voeren om zo de sensitiviteit ervan te verhogen (Jasti, 2016).

Een MRI scan behoort niet tot het routine diagnostisch plan voor GBS, maar kan zeker nuttig zijn om andere differentiaaldiagnoses uit te sluiten. Een nieuwe techniek bestaat erin om de perifere zenuwen in beeld te brengen door middel van echografie. Hierop ziet men in het beginstadium van de ziekte vergrote cervicale zenuwwortels. Dit bewijst nogmaals hoe belangrijk de inflammatie van de zenuwwortels is voor de pathogenese (Leonhard et al., 2019).

### 3.2.7 Therapie

Ook voor het behandelingsplan was er nood aan concrete richtlijnen. De vooruitgang van de ziekte kan sterk variëren van patiënt tot patiënt. Dit maakt dat men bij iedere patiënt een persoonlijke aanpak nodig heeft, afhankelijk van hoe de patiënt evolueert. Daarnaast wordt de complexiteit van de behandeling ondersteund door de beperkte behandelingsopties en de hoge kostprijs ervan. Veel patiënten ervaren daarenboven blijvende klachten die het management bemoeilijken (Leonhard et al., 2019).

Bij het opstellen van het therapeutische plan moet men aandacht hebben voor een multidisciplinaire aanpak. Hierbij moet men zich richten op het nauwkeurig monitoren van de vitale functies van de patiënt en voor een mogelijke autonome disfunctie, preventie van infecties, fysiotherapie en een goede revalidatie. Dit is zeer belangrijk aangezien een derde van de patiënten op de afdeling intensieve zorgen beland wegens respiratoir falen, dysautonomie of andere medische complicaties (Jasti, 2016).



Een essentieel aspect van de behandeling van het Guillain-Barré syndroom bij de mens is het uitvoeren van een plasmaferese en het toedienen van een intraveneus gammaimmunoglobuline (IVIG) infuus. Dit is tot nu toe de enige effectieve behandeling (Jasti, 2016). Een plasmaferese is een behandelingsmethode waarbij de ziekteverwekkende bestanddelen uit het bloed gefilterd worden en de antistoffen die zorgen voor de neurale beschadiging verwijderd worden. Hierbij wordt er veneus bloed bij de patiënt afgenomen. Het plasma wordt gescheiden van de overige bloedbestanddelen, waarna men deze, samen met menselijk donorplasma of kunstmatig plasmavervangingsmiddel, teruggeeft aan de patiënt. Men moet hierbij aandachtig zijn dat er geen transfusiële reacties of allergische reacties optreden. De werking van een IVIG infuus is nog steeds niet volledig uitgeklaard. Men vermoedt dat zich hierin een antigeen bevindt dat de binding van de autoantistof aan de B-cellen verhindert. Daarnaast heeft het ook andere werkingsmechanismen die hier niet verder in detail besproken zullen worden. Een IVIG infuus beschermt de patiënt tegen infecties en onderdrukt de inflammatoire en immuungemedieerde processen. De standaarddosis is 0,4g/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen en men krijgt het beste resultaat indien men hiermee start binnen de eerste 2 weken na de start van de symptomen. Hoewel men bewezen heeft dat het ook nuttig blijft indien men hiermee start in de eerste 4 weken na het ontstaan van de aandoening (Estridge en Iskander, 2015). Een plasmaferese blijkt het effectiefst te zijn indien men dit uitvoert in de eerste 2 weken na de start van de symptomen en bij patiënten die niet meer kunnen stappen. Bij GBS patiënten die de mogelijkheid bewaard hebben om te stappen, blijkt dat 2 plasmafereses voor een milde verbetering zorgen. Terwijl patiënten die gehospitaliseerd zijn op de afdeling intensieve zorgen wegens de nood aan mechanische beademing, ten minste 4 plasmafereses nodig hebben voordat men een effect waarneemt. Bij elke sessie dient men 200 tot 250 ml plasma per kg lichaamsgewicht toe (Leonhard et al., 2019). Men zag geen beterschap bij de patiënten met een prednisolone of een intraveneuze methylprednisolone therapie. Ook niet indien men dit combineerde met een IVIG infuus (Jasti, 2016). In de praktijk kiest men vaak voor een IVIG infuus omdat dit het breedst beschikbaar is, makkelijk in gebruik is en een even goede werking, met minder neveneffecten heeft (Leonhard et al., 2019).

Verder is men onderzoek aan het verrichten voor het ontwikkelen van 2 alternatieve therapieën. Het gaat om erythropoëtine en eculizumab. Erythropoëtine heeft men in verband gebracht met het verbeteren van de zenuwregeneratie en dus het herstel van de zenuwen. Men merkt ook dat het de remmende effecten van de autoantistoffen op het herstel van de zenuw omkeert. Dit werd aangetoond in een muismodel. Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen het complementeiwit C5. Deze blijkt beschermend te werken tegen de door complement gemedieerde motorische neuropathie en ademhalingsverlamming. Dit werd ook aangetoond in een muismodel. De klinische studies voor het gebruik van deze farmaca ontbreken nog, waardoor men deze therapieën nog niet kan toepassen in de praktijk. Er is nood aan nieuwe en meer effectieve behandelingen om de prognose van de aandoening te verbeteren (Jasti, 2016).

Het pijnmanagement speelt hier uiteraard een grote rol in, aangezien bijna drie kwart van de patiënten met GBS pijn ervaart. Het is belangrijk dat men de pijn diagnosticeert en dat men ook een differentiatie maakt in het soort pijn. Hierdoor kan men adequaat gaan behandelen (Ropper, 1992, Pentland en Donald, 1994, Peña et al., 2015; Jasti, 2016). Hier wordt later in deze literatuurstudie verder op ingegaan.

Omdat het gaat om een zelflimiterende aandoening is het vooral belangrijk om de patiënt te ondersteunen en symptomatisch te behandelen. Ook moet men letten op de voedingstoestand (Ropper, 1992, Pentland en Donald, 1994, Peña et al., 2015). De patiënt moet tijdens zijn ziekteproces blijvend gemonitord worden, zodat men tijdig mogelijke complicaties opmerkt. Om die reden moet men op regelmatige tijdstippen de respiratoire functies controleren. Ook moet men nagaan of er slikproblemen of hoestklachten ontstaan. Verder kunnen er ook autonome disfunctie klachten optreden. Om deze reden doet men best een echocardiografie, met daarnaast ook een monitoring van de hartfrequentie, bloeddruk en de al dan niet aanwezigheid van darm- en blaasstoornissen. Twee derde van de sterftegevallen sterven tijdens de recoveryfase omwille van cardiovasculaire of respiratoire disfunctie. Ook in deze fase van het ziekteproces dient de clinicus alert te blijven op het ontdekken van potentiële

arythmieën, bloeddrukveranderingen en respiratoire distress veroorzaakt door mucusplugs (Leonhard et al., 2019).

### 3.2.8 Prognose

Het Guillain-Barré syndroom heeft een goede prognose, aangezien het gaat om een zelflimiterende aandoening. Na de initiële en de progressieve fase, treedt er bij GBS patiënten een plateau fase op. Deze periode waarin er geen verbetering of verslechtering wordt waargenomen, kan gedurende weken tot maanden aanhouden. 60 tot 80% van de patiënten kan 6 maanden na de start van de aandoening terug zelfstandig stappen, met of zonder behandeling (Leonhard et al., 2019). Zo'n 85% van de patiënten herstelt volledig na enkele maanden tot een jaar. Vermoeidheid is het meest voorkomende aanslepende symptoom (Estridge en Iskander, 2015). Daarnaast ziet men ook vaak neuropathische pijn en zwakte. Het is mogelijk dat patiënten van deze aanslepende klachten herstellen, zelfs tot 5 jaar na de start van de aandoening (Leonhard et al., 2019). Desalniettemin overlijdt 2% van de patiënten en bij 20% van de patiënten persisteert een ernstige handicap, ondanks immunotherapie. Men overlijdt vaak aan de gevolgen van een pneumonie, sepsis, autonome disfunctie of acuut respiratoire distress syndroom (ARDS) (Estridge en Iskander, 2015; Peña et al., 2015; Jasti, 2016). Men stelt vast dat 90% van de GBS patiënten een monofasisch ziekteproces doormaakt. Bij de andere 10% stelt men herval of een recurrenente vorm van de ziekte vast (Jasti, 2016). Herval treedt meestal op binnen 3 dagen tot 3 weken na het herstel. Tijdens het herval kan dezelfde initiële therapie gebruikt worden of kan men een andere therapie proberen. Beiden kunnen succesvol zijn (Estridge en Iskander, 2015). De ongunstige prognostische factoren voor de prognose zijn eerdere klachten van diarree, oudere leeftijd, ernstige ziekteklachten en een snel verloop van het ziekteproces (Jasti, 2016).

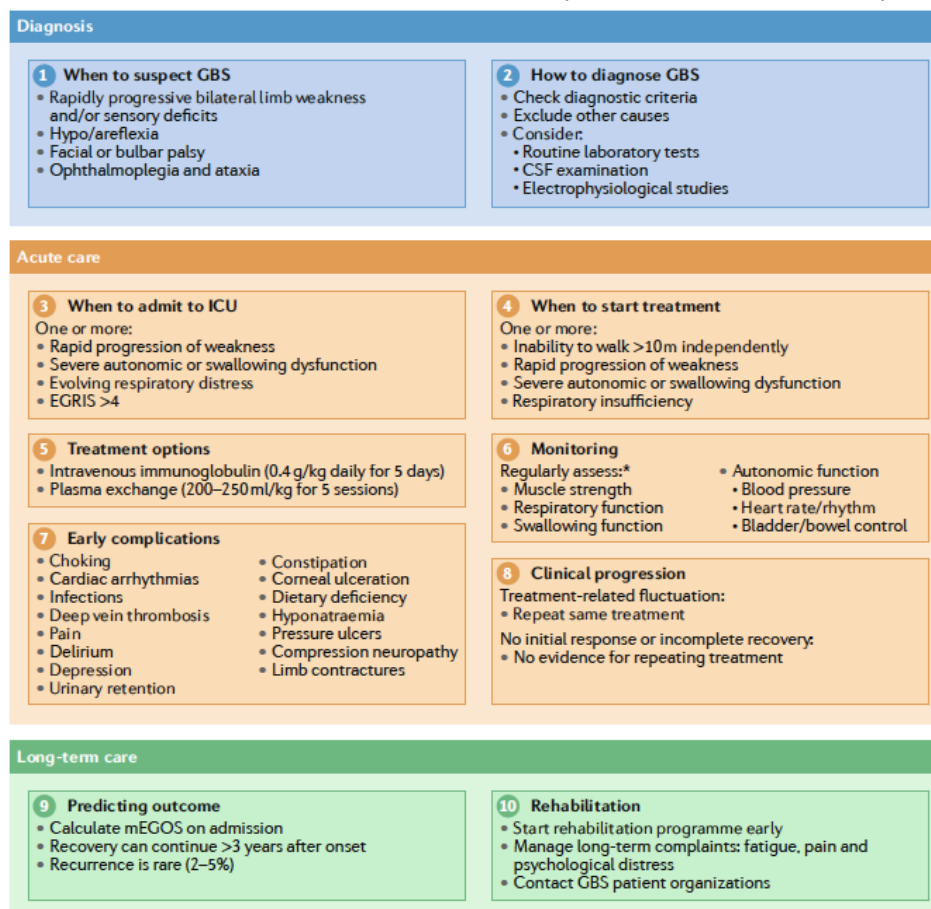


Fig. 1 | Ten-step approach to the diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome. This bullet point summary provides an overview of each of the ten steps described in the guideline. \*Frequency of monitoring is dependent on the clinical picture and should be assessed in individual patients. CSF, cerebrospinal fluid; EGRIS, Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (BOX 3); GBS, Guillain-Barré syndrome; ICU, intensive care unit; mEGOS, modified Erasmus GBS Outcome Score (Supplementary Table 3).

*Foto 3: Diagnose en management in 10 stappen van het Guillain-Barré syndroom bij de mens.*

Uit: Leonhard, S.E., Mandarakas, M.R., Gondim, F.A.A., Bateman, K., Ferreira, M.L.B., Cornblath, D.R., Van Doorn, P.A., Dourado, M.E., Hughes, R.A.C., Islam, B. et al., 2019. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 15, 671-683.

### 3.3 Gelijkenissen en verschillen tussen AIP en GBS

Acute idiopathische polyradiculoneuropathie bij honden wordt beschouwd als de caniene vorm van het Guillain-Barré syndroom bij de mens. Deze vergelijking is gebaseerd op het feit dat de klinische symptomen, de elektrofysiologie en de pathologie grote gelijkenissen vertonen met elkaar.

Bij de mens lijkt de belangrijkste trigger de bacterie *Campylobacter jejuni* te zijn, hoewel slechts minder dan 0,1% van de infecties resulteert in het Guillain-Barré syndroom (Jasti, 2016). Bij meer dan 40% van de GBS patiënten werd 1 tot 2 weken voor het optreden van de symptomen een infectie met *Campylobacter jejuni* vastgesteld. Deze bacterie bevat een lipopolysaccharide die een ganglioside-achtig epitoom bevat gelijkend op elementen van de perifere zenuw gangliosiden. In membranen van neurale weefsel worden gangliosiden in hoge concentraties teruggevonden. Hiertegen worden antistoffen, de antiganglioside antistoffen, aangemaakt. Deze binden aan het ganglioside waardoor de complementcascadereactie geactiveerd wordt. Dit resulteert in een aanval tegen membraancomplexen waardoor er pathologische veranderingen optreden en de aangevallen structuren niet meer normaal kunnen functioneren. De ziekte ontstaat dus omwille van mimicry en kruisreacties (Añor, 2014; Martinez-Anton et al., 2018). Bij mensen met GBS is er een heel scala aan antiganglioside antistoffen teruggevonden: anti-GM1, anti-GM2, anti-GD1a, anti-GD1b... Welke antistoffen er gevormd worden en op welk gebied van de zenuw deze gericht zijn, dragen bij aan de verschillende subtypes van GBS bij de mens (Estridge en Iskander, 2015; Martinez-Anton et al., 2018).

Bij honden met AIP heeft men ook het anti-GM2 ganglioside antistof teruggevonden in het serum. Vandaar dat men ervan overtuigd is dat deze 2 aandoeningen het equivalent bij hond en mens zijn. Bij de hond vindt men overwegend *Campylobacter upsaliensis* terug in tegenstelling tot mensen waarbij men vooral *C. jejuni* terugvindt. Desondanks is *C. jejuni* 2,5 keer meer aanwezig bij honden met AIP dan in de controlegroep. *C. jejuni* wordt maar in een korte periode uitgescheiden door honden. Dit kan verklaren waarom men enkel in staat is om *C. upsaliensis* te isoleren uit een feces staal (Martinez-Anton et al., 2018).

Daarnaast vindt er bij beide aandoeningen, naast de humorale immuunrespons, ook een celgemedieerde immuunrespons plaats. Hierbij spelen autoreactieve CD4+ T cellen, interferon- $\gamma$ , prolifererende B cellen en macrofagen een rol in de directe en indirecte beschadiging van myeline en axonen (Añor, 2014). Acute GBS patiënten hebben lagere aantallen CD4+ T cellen in vergelijking met de controlegroep. Hierdoor vermoedt men dat T cellen een rol spelen in de pathogenese. De myeline schade wordt vooral veroorzaakt door geactiveerde macrofagen die de basaalmembraan van zenuwcellen penetreren. Dit leidt tot demyelinisatie. De complementactivatie wordt gemedieerd door de binding van de specifieke antistoffen met de epitopen op het oppervlak van de Schwanncel. Dit wordt gevolgd door een vesiculatie van het myeline, nog voordat de invasie door de geactiveerde macrofagen plaatsvindt. De macrofagen vallen, in samenwerking met de geactiveerde T cellen, nadien de antigenen aan op het oppervlak van de Schwanncel. De macrofagen worden geactiveerd en stellen hun toxische stikstofoxide radicalen vrij. Dit leidt tot schade aan de Schwanncel en wordt gevolgd door de verdere invasie van de perifere zenuw. De axonale schade wordt veroorzaakt door de inflammatoire mediators en cellen. Dit wordt beschouwd als secundaire degeneratie (Jasti, 2016).

*Campylobacter jejuni* induceert bij de mens een onbalans tussen T helper 1, 2 en 17 cellen, de regulerende T cellen en de cytokines. Dit is cruciaal voor de ontwikkeling van GBS. In het vroege ziekteproces worden de T helper 1 cytokines opgereguleerd en dit leidt tot de neurale ontsteking. Daarom worden deze cytokines geassocieerd met de immuungemedieerde ziekteprogressie. Dit is in tegenstelling tot de opregulatie van de T helper 2 cellen. Dit gebeurt pas in een latere fase van het ziekteverloop en helpt bij het herstel van de ziekte. Ook de T helper 17 cellen spelen een rol in de pathogenese. Deze zorgen voor een stijgend aantal circulerende T helper 22 cellen. Deze zijn op hun beurt gecorreleerd met de ernst van de ziekte, maar niet met de verschillende subtypes van GBS. T helper 17 en 22 cellen zouden in de acute fase van de ziekte een ideaal cytokineprofiel tot stand brengen, dewelke de inflammatoire en autoimmuunrespons versterken en zo de ontwikkeling van GBS bevorderen (Jasti, 2016).

### 3.4 Pijn: definities en mechanismen

In de humane geneeskunde is het vaststellen van pijn bij patiënten eenvoudiger dan in de diergeneeskunde. Humane patiënten kunnen verwoorden waar en wanneer ze pijn ervaren, hoe deze aanvoelt en kunnen ook hun opluchting uiten wanneer de ingestelde therapie aanslaat. Zo weet men dat pijn verschillende intensiteiten en tijdsduren heeft. Neuropathische pijn is veelvoorkomend bij mensen met neurologische en musculoskeletale aandoeningen. In de diergeneeskunde wordt de morbiditeit hiervan sterk onderschat. Veterinaire patiënten kunnen helaas niet vertellen wanneer ze pijn ervaren. Daarnaast is dit ook te wijten aan het feit dat dierenartsen niet voldoende kennis verwerven in de pijnconcepten tijdens hun opleiding en is het hierdoor voor hen niet altijd evident om pijn bij dieren te herkennen. Daarom is het als dierenarts belangrijk te begrijpen wat pijn kan veroorzaken, hoe deze pijn zich manifesteert en hoe men deze het best behandelt. Men gebruikt de humane klinische literatuur en onderzoeksliteratuur als vergelijkingsmateriaal voor de diergeneeskunde (Mathews, 2008).

Het somatomotorische zenuwstelsel heeft 3 belangrijke functies: het waarnemen en reageren op sensorische prikkels van binnenin het lichaam (interoceptieve stimulus), het waarnemen en reageren op sensorische prikkels van buitenaf het lichaam (exteroceptieve stimulus) en het mediëren van de proprioceptieve functie. Het somatisch afferent systeem wordt ook wel het 'pijn, temperatuur en aanrakingsstelsel' genoemd. Het bestaat uit afferente axonen, die informatie gerelateerd aan thermische, mechanische en chemische stimuli uit de periferie aanleveren aan de somatosensorische cortex in de hersenen. Het proprioceptieve systeem detecteert bewegingen en de positie van spieren en gewrichten, zowel bewust als onbewust (Moore, 2016).

Pijn is een complexe multidimensionele ervaring waarbij zintuiglijke en emotionele componenten betrokken zijn. Het gaat niet alleen over hoe het voelt, maar ook over hoe het je laat voelen (Mathews et al., 2014). Men definieert het als een onaangenaam gevoel veroorzaakt door intense of schadelijke prikkels. Men onderscheidt verschillende soorten pijn, zowel in oorsprong als in tijdsduur (Moore, 2016). Pijn bestaat uit 3 hoofdcomponenten: een sensorische discriminerende component (temporaal, ruimtelijk, thermisch of mechanisch), een affectieve component (subjectief en emotioneel) en een evaluatieve component die de omvang en het karakter van de pijn beschrijft (bijvoorbeeld steken/bonzen, mild/ernstig). De pijn van het dier is ongetwijfeld op dezelfde manier samengesteld, maar toch heeft men de neiging om zich bij dieren enkel op de pijnintensiteit te focussen (Mathews et al., 2014). Het is belangrijk om de mechanismen die pijn veroorzaken te begrijpen omdat dit het doelwit vormt van therapeutische behandelingen (Mathews, 2008).

#### 3.4.1 Nociceptieve pijn

Een eerste categorie is nociceptieve pijn. Deze wordt veroorzaakt door een schadelijke stimulus die zorgt voor weefselbeschadiging en een lokaal ontstekingsproces. Vervolgens wordt deze stimulus verwerkt door een normaal functionerend somatosensorisch systeem (Dellemijn en Vecht, 1992; Moore, 2016). Deze soort pijn treedt op bij chirurgie, trauma of inflammatoire processen (Mathews, 2008). Het heeft een evolutionair voordeel aangezien het het dier in staat stelt om schadelijke stimuli te detecteren en hierop te reageren. Nociceptieve pijn wordt verder ingedeeld in somatische pijn (afkomstig van de huid, spieren en gewrichten) en viscerale pijn (afkomstig van de organen) (Moore, 2016).

Het genereren van nociceptieve pijn als reactie op weefselschade gebeurt in 5 stappen (Foto 4):

1. Transductie:

De schadelijke stimulus wordt omgezet in een nociceptief elektrisch signaal op niveau van de nociceptor (Moore, 2016). De nociceptoren vertegenwoordigen de vrije uiteinden van de primair sensorische neuronen, waarvan het cellichaam gelegen is in de dorsale hoorn van het ruggenmerg (Mathews et al., 2014).

2. Transmissie:

Dit nociceptief signaal wordt voortgeplant langs de primaire afferente zenuwvezels vanaf de plaats van oorsprong naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg, waar ze een synaps vormen met de secundaire neuronen (Mathews et al., 2014; Moore, 2016; Hernandez-Avalos et al.,

2019). Er bestaan 2 hoofdtypen, namelijk de niet-gemyeliniseerde C-vezels en de gemyeliniseerde A $\delta$ -vezels. De C-vezels worden geactiveerd door intense mechanische, chemische of thermische prikkels die bijdragen tot een 'langzaam brandend' pijngevoel. De A $\delta$ -vezels geleiden de impulsen sneller waardoor ze bijdragen tot de snelle 'steek' van de acute pijnrespons. Het fungeert als een primaire waarschuwing en is beschermend doordat het resulteert in een snelle terugtrekbeweging weg van de stimulus. Indien men zich te traag terugtrekt, worden ook de C-vezels geactiveerd (Mathews et al., 2014).

3. Modulatie:

De cerebrale cortex oefent controle uit van bovenaf en kan deze nociceptieve signalen inhiberen of versterken d.m.v. negatieve en positieve feedbackloops (Mathews et al., 2014; Moore, 2016; Hernandez-Avalos et al., 2019).

4. Projectie:

De nociceptieve informatie wordt getransporteerd naar de hersenen langs de zenuwbanen die hun oorsprong hebben in de dorsale hoorn van het ruggenmerg (Hernandez-Avalos et al., 2019).

5. Perceptie:

Aan de schadelijke stimulus worden cognitieve en emotionele reacties gelinkt. Dit is de belangrijkste stap in het ervaren van pijn (Moore, 2016).

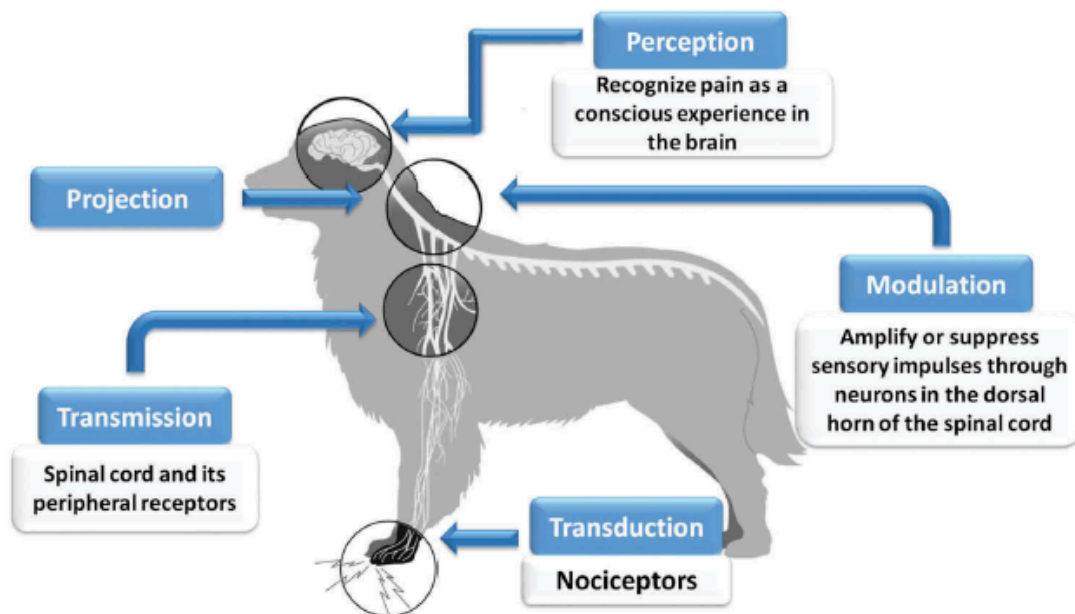


Foto 4: Diagram van de nociceptieve pijn pathway.

Uit: Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., Olmos-Hernandez, A., 2019. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 7, 43-54.

### 3.4.2 Neuropathische pijn

Neuropathische pijn vormt een tweede categorie. Deze pijn wordt veroorzaakt door ziekte of leasies die leiden tot beschadiging of disfunctie van het somatomotorisch systeem. Het kan tot stand komen door een heel scala aan aandoeningen die een orgaan of weefsel met zenuwuiteinden aantasten, bijvoorbeeld GBS bij de mens en AIP bij de hond. Deze pijn kan continu of intermitterend zijn. Men maakt verder een onderscheid tussen spontane pijn (niet geïnduceerd door prikkels) en opgewekte pijn (door stimulus geïnduceerde pijn) (Tian et al., 2013; Moore, 2016). Onder deze laatste vallen allodynie, hyperesthesie en hyperpathie (Moore, 2016). Men spreekt van allodynie indien niet-pijnlijke stimuli, zoals aanraken, lichte druk of gematigde temperaturen, pijn veroorzaken. Overgevoeligheid met onaangename sensaties na niet-pijnlijke somatosensibele stimuli wordt hyperesthesie genoemd. Hyperpathie is een pijnsyndroom waarbij tast- of pijnstimuli in een huidgebied als brandend of schrijnend

worden waargenomen. De pijngewaarwording komt later dan normaal en treedt op over een gebied dat groter is dan dat waaraan de prikkel werd toegediend (DelleMijn en Vecht, 1992). Neuropathische pijn geeft geen enkel voordeel aan het individu en kan dus beschouwd worden als een ziekte op zichzelf (Mathews, 2008).

Het genereren van neuropathische pijn als reactie op de beschadiging van sensorische zenuwen gebeurt in 4 stappen (Mathews, 2008; Moore, 2016):

1. Ectopische afferente zenuwactiviteit:  
Dit verwijst naar door letsel geïnduceerde hyperexciteerbaarheid dewelke afwijkende actiepotentialen genereert in primaire afferente neuronen of op andere plaatsen langs de nociceptieve route. Hierdoor ervaren mensen aanhoudende spontane pijn of paroxysmale pijn (bv. elektrische schokachtige gewaarwordingen) in de afwezigheid van een externe stimulus. De pijn is afkomstig van beschadigde zenuwvezels of niet beschadigde aangrenzende zenuwvezels die geactiveerd worden als gevolg van niet-synaptische signaaloverdracht en wordt veroorzaakt door een oscillerende onderdrempel van de rustmembraanpotentiala. Dit resulteert in uitbarstingen van ritmische zenuwdepolarisaties bij afwezigheid van een stimulus. Dit proces wordt gevolgd door een ontstekingsproces en leidt tot perifere sensibilisatie.
2. Perifere sensibilisatie:  
Het wordt gekenmerkt door een verlaagde drempelwaarde en een verhoogde intrinsieke prikkelbaarheid van de nociceptoren. Dit verdwijnt meestal als er genezing optreedt, maar kan ook aanhouden als de ziekte persisteert. Indien dit gebeurt, leidt dit tot fysieke veranderingen in de functies van de primaire afferente neuronen. De natrium kanalen spelen een belangrijke rol in dit proces.
3. Centrale sensibilisatie:  
Dit fenomeen versterkt de nociceptieve signalen in het centraal zenuwstelsel bij patiënten met neuropathische pijn. Dit leidt tot neurale plasticiteit in de dorsale hoorn en resulteert zo in aanhoudende abnormale nociceptieve verwerking. Een gevolg hiervan is dat normaal onschadelijke tactiele stimuli, zoals een lichte aanraking, als pijnlijk ervaren wordt.
4. Pathologische activatie van microgliacellen:  
Deze laatste stap is betrokken in de ontwikkeling en onderhoud van neuropathische pijn. Microgliacellen in het centraal zenuwstelsel worden geactiveerd als gevolg van het ontstaan van een letsel. Ze reageren hierop door ontstekingsmediatoren vrij te stellen. Dit leidt tot activering van de astrocyten en versterkt de productie van andere pro-inflammatoire cytokines. Deze ontstekingsmediatoren spelen een cruciale rol in de sensibilisatie in neuropathische knaagdiermodellen door het induceren van veranderingen in de centrale modulatie van pijnlijke stimuli en de hyperexciteerbaarheid van nociceptieve neuronen.

Bij dieren zijn de mechanismen achter neuropathische pijn nog niet goed gekend. Om dit te bestuderen gebruikt men een experimenteel diermodel. Men gebruikt een experimenteel autoimmuun neuritis (EAN) diermodel die de symptomen van een acute inflammatoire demyelinisatie polyneuropathie, de meest frequente vorm van GBS bij de mens, nabootst. Dit is een T-cel gemedieerde acute demyeliniserende inflammatoire aandoening van het perifere zenuwstelsel. De gevoelige diersoorten zijn rat, muis, konijn en cavia. De ziekte wordt geïnduceerd door immunisatie met neurogene perifere zenuwmyelinecomponenten, gezuiverde myeline eiwitten, synthetische peptiden van myeline eiwitten of door passieve overdracht van T-cellen gevoelig voor deze eiwitten. Nadien ontstaat er een monofasisch ziekteverloop waarbij de dieren gewichtsverlies, een oplopende progressieve verlamming en spontaan herstel vertonen. De aandoening wordt gekarakteriseerd door degeneratie van de myelinescheden, proliferatie van histiocyten, vernietiging van de bloedschermbarrière en een gelokaliseerde inflammatie van het perifere zenuwstelsel met infiltratie van lymfocyten en mononucleaire cellen (Tian et al., 2013). Uit het onderzoek kon men besluiten dat de ontwikkeling en het onderhoud van neuropathische pijn in EAN het gevolg kan zijn van (Moalem-Taylor et al., 2006; Tian et al., 2013):

1. demyelinisatie en degeneratie van sensorische zenuwvezels
2. autoimmune ontsteking in het perifere zenuwstelsel

### 3. spinale gliale activering in het centraal zenuwstelsel

EAN is een bruikbaar model voor het vinden van nieuwe therapeutische benaderingen voor GBS gerelateerde pijn (Tian et al., 2013).

#### 3.4.3 Gemengde pijn

Gemengde pijn vormt de laatste categorie. Het omvat zowel nociceptieve als neuropathische pijn op hetzelfde tijdstip (Moore, 2016).

#### 3.4.4 Acute pijn

Acute pijn wordt geassocieerd met weefselschade of de dreiging hiervan. Acute pijn is dus meestal geassocieerd met nociceptieve pijn. Men ziet het vaak na een operatie, wonde of in het acute stadium van een ziekte. Het doel van deze pijn is het gedrag te veranderen waardoor de schade vermeden of geminimaliseerd wordt en de genezing in optimale omstandigheden kan plaatsvinden. De intensiteit kan gaan van een lichte, matige, ernstige tot ondraaglijke pijn. Deze is zelflimiterend. De therapie richt zich op de onderliggende oorzaak en het onderbreken van de nociceptieve signalen op verschillende niveaus. (Mathews et al., 2014).

#### 3.4.5 Chronische pijn

Er is geen duidelijke grens te trekken tussen acute en chronische pijn. Meestal spreekt men van chronische pijn als deze langer dan 3 maanden aanhoudt. Chronische pijn wordt vaak geassocieerd met neuropathische pijn. Deze pijn heeft geen biologisch doel of duidelijk eindpunt. Het wordt dan ook beschouwd als een ziekte-toestand. Het heeft niet enkel een effect op het fysiek welzijn van de patiënt, maar ook op de mentale toestand. De therapie omvat een multidisciplinaire benadering waarbij het behoud van de levenskwaliteit centraal staat (Mathews et al., 2014).

### 3.5 Waarnemingen van pijn bij mensen met GBS

In de humane geneeskunde werden er al enkele studies uitgevoerd over het voorkomen van pijn en het pijnmanagement bij patiënten met het Guillain-Barré syndroom. Eerst wordt er gefocust op de verschillende soorten pijn die men waarnam. Vervolgens wordt er dieper ingegaan op de verschillende pijnbestrijdingstechnieken.

Pentland en Donald (1994) concludeerden in hun klinisch review artikel dat pijn weldegelijk een veel voorkomende klacht is bij mensen, ondanks dat GBS vooral beschouwd wordt als een predominante motorneuropathie met maar enkele sensorische kenmerken. In 72% van de studiecases klaagde men over pijn. Het ging hierbij om verschillende soorten pijn o.a. paresthesie, dysesthesie, axiale en radiculare pijn, meningisme, spierpijn, gewrichtspijn, visceraal discomfort, etc. De klachten traden ook op tijdens verschillende stadia van de ziekte. Daarnaast kwamen deze klachten voor bij patiënten in verschillende klinische settingen, zoals intensieve zorgen afdeling, revalidatie afdeling, etc. (Pentland en Donald, 1994). Deze factoren en ook het feit dat de ziekte niet veel voorkomend is, zorgen ervoor dat men de resultaten uit deze studie kritisch moet interpreteren. Toch geeft dit overzichtsartikel een goed beeld weer over de verschillende soorten pijn. Deze zullen hieronder besproken worden.

Als eerste neemt men vaak een paresthesie in de tenen waar. Na enkele uren tot dagen wordt dit gevolgd door zwakte in de onderbenen. Meestal begint dit distaal en klimt het geleidelijk op naar de bovenbenen, romp en gezichtsspieren. De uitgebreidheid verschilt naargelang de patiënt. Over het algemeen neemt men ook faciale en palatinale verlamming waar. De kauwspieren kunnen ook betrokken zijn in het proces. Dit in tegenstelling van de andere craniale zenuwen die maar zelden aangetast zijn. Bij de milde gevallen blijven de patiënten in staat om te stappen en hun armen te gebruiken. Terwijl bij de ergere gevallen er een complete slappe tetraparese optreedt. Bij ongeveer de helft van de gevallen stopt de progressie na 2 weken. Het herstel treedt op 2 tot 4 weken nadat de progressie van de motorische symptomen gestopt is (Pentland en Donald, 1994).

Wanneer men de incidentie van pijn in verschillende studies vergelijkt, vindt men bij meer dan de helft van de cases verschillende soorten pijn terug en dit op verschillende locaties. In 55-84% van de cases is er sprake van zowel pijn als paresthesie. Hierna volgt een bespreking van de 7 meest voorkomende soorten pijn die beschreven is bij mensen met hun Guillain-Barré syndroom (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.1 Paresthesie en dysesthesie

Deze klachten kondigen vaak het begin van de ziekte aan (Pentland en Donald, 1994). Onder paresthesieën verstaat men tintelingen, prikkelingen en een branderig gevoel, terwijl men onder dysesthesieën een onaangenaam of pijnlijk gevoel verstaat (Mathews, 2008). Het begint met een milde tinteling, prikkeling of een stekend gevoel van naalden of spelden. Deze worden soms maar vaag beschreven wanneer de patiënt deze goed kan tolereren. Na het ontstaan verminderen deze symptomen vaak snel, maar worden ze binnen een paar dagen vervangen door sterkere gewaarwordingen van een diepere naaldachtige of brandende aard. Het wordt vooral in de tenen en voeten waargenomen, maar soms is het ook prominent aanwezig in het gezicht, met name in de mond en tong. Daarom is het soms nodig om mensen in speciale bedkooien te hospitaliseren, waarbij de lakens van het bed niet in contact komen met hun huid. Zowel een overgevoeligheid ten opzichte van pijnlijke stimuli (hyperalgesia) als van aanrakingen (hyperaphia) of beide (hyperaesthesia) is beschreven bij mensen met het Guillain-Barré syndroom. In sommige cases is er ook sprake van huidverstrakkingen en formicatie (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.2 Radiculaire pijn

Erge lumbale of interscapulaire pijn is goed gekend als klinische presentatie bij mensen met het Guillain-Barré syndroom. De radiculaire pijn presenteert zich meestal in de vorm van heuppijn (sciatica). Dit kan alleen voorkomen of samen met acute rugpijn. Deze presentatie kan leiden tot foute diagnoses en zelfs tot orthopedische operaties nog voordat de echte ziekte duidelijk wordt. De diepgewortelde pijn die men voelt in de cervicale, thoracale en lumbale regio kunnen van een scherp stekende aard zijn. Dit kan van tijdelijk duur zijn, maar soms kan dit ook aanhouden met als gevolg dat dit zorgt voor een aanzienlijk leed voor de patiënt. Indien het gaat om acute pijn, is dit vaak het gevolg van een ontsteking of een beknelling van de zenuwwortel. Wanneer het chronisch is, ligt de oorsprong eerder in abnormale mechanische krachten die inwerken op het axiale skelet waardoor de paraspinale musculatuur verzwakt (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.3 Meningitis

Naast de hierboven beschreven cervicale pijn, heeft men nekpijn in 37% van de cases kunnen associëren met meningitis. (De Jager en Sluiter, 1991). Men suggereert dat de gezwollen zenuwwortels zorgen voor meningiale irritatie (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.4 Spierpijn

Ropper en Shahani (1984) rapporteerden dat diep musculair discomfort of pijn in de grote proximale spieren van de benen de meest voorkomende klacht is bij mensen met het Guillain-Barré syndroom. De patiënten beschrijven de pijn als dezelfde pijn wanneer men een ernstige spierinspanning heeft uitgevoerd, bijvoorbeeld na het tillen van een zwaargewicht. Ook beschrijft men de pijn als de stijfheid die men voelt wanneer men na een langere rustperiode herstart met een fysiek zware sport. Soms neemt het ook de vorm aan van een ernstige verkramping. De spieren die het meest frequent zijn aangetast zijn de quadriceps, hamstrings en de bilsieren, maar ook de spieren in de onderbenen kunnen aangetast zijn (Pentland en Donald, 1994). De spierpijn die men voelt tijdens het neurologisch syndroom is niet van dezelfde aard als bij de voorafgaande virale ziekte die de trigger was. De pijnen kunnen later in de ziekte stijgen in frequentie en zijn ook vaakst het ergst tijdens de nacht (Ropper en Shahani, 1984; Pentland en Donald, 1994). Ropper en Shahani (1984) concludeerden dat de patiënten met pijnklachten vaak een gestegen serum creatine kinase hadden. Echter vonden ze geen duidelijke



correlatie tussen de ergheid van de pijn en het creatine kinase level in het bloed (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.5 Gewrichtspijn

Voor patiënten is het vaak moeilijk om de pijn te lokaliseren. Men kan meestal niet goed het onderscheid maken tussen spierpijn en gewrichtspijn. Toch zijn er verschillende cases waarbij men discomfort in de gewrichten heeft vastgesteld. Hierbij gaat het vaak over pijn in de heupen, schouders en de meer distale gewrichten. Het is onduidelijk of dit fenomeen een primair of secundair effect is van de ziekte. Men vermoedt dat het eerder het laatste is en dat er een verband bestaat tussen de gewrichtspijn en het activiteitsniveau van de patiënten, wat in hun geval dus heel beperkt is (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.6 Viscerale pijn

Autonome disfunctie is algemeen voorkomend en kan in sommige gevallen leiden tot levensbedreigende situaties. In het cardiovasculair stelsel vinden er veranderingen in de bloeddruk en hartfrequentie plaats. Dit kan leiden tot pijn op de borst. Er treedt ook discomfort op wanneer de patiënten geobstipeerd zijn of er urineretentie is. In oudere studie wordt buikpijn als 1 van de eerste klachten van het Guillain-Barré syndroom omschreven. Maar men verdenkt dat dit gerelateerd is aan de voorafgaande ziekte die als trigger dient (Pentland en Donald, 1994).

### 3.5.7 Andere

Naast alle verschillende soorten pijnen die hierboven beschreven zijn, mag men zeker ook niet vergeten wat voor angstaanjagende aandoening dit is voor de patiënten waarbij het Guillain-Barré syndroom acuut ontstaat. De ene dag zijn ze nog gezond, terwijl ze de volgende dag geteisterd worden door een mysterieuze ziekte. Van het ene op het andere moment is men aan een bed gekluisterd en kan men zelfs op intensieve zorgen belanden waar men beademd moet worden. Men wordt volledig afhankelijk van anderen. De psychogene pijn en discomfort van de ziekte mag men dus zeker niet onderschatten. Daarbij komt ook de pijn die ontstaat bij de verschillende procedures, zoals een venepunctie, luchtweg lavage en een darmspoeling. Zeker wanneer deze uitgevoerd worden door niet zo ervaren handen. Ook moet men voldoende aandacht besteden aan het vermijden van doorligwonden bij de patiënten. Doordat de patiënten hele dagen aan hun bed gekluisterd zijn gedurende een lange tijd, kan er druk ontstaan op de uitstekende beenpunten, maar ook op bepaalde zenuwen (Pentland en Donald, 1994).

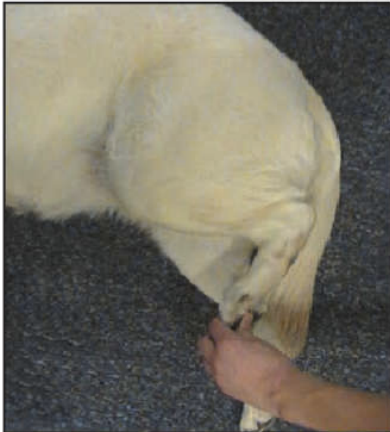
## 3.6 Waarnemingen van pijn bij honden met AIP

Aangezien dieren ons helaas niet kunnen vertellen waar en wanneer het pijn doet, is het aan de dierenarts om gerichte vragen te stellen aan de eigenaar i.v.m. pijnwaarnemingen bij hun dier (Mathews, 2008). Eigenaren realiseren zich vaak niet dat hun dier tekenen van pijn vertoont. Tijdens de anamnese is het belangrijk na te vragen naar veranderde reacties op aanrakingen, vocaliseren in afwezigheid van duidelijke pijnlijke stimuli, overmatig likken of automutilatie. Maar men moet ook aandacht hebben voor minder duidelijke tekenen zoals veranderde eetlust, verminderd activiteitsniveau, geen traplopen meer, verminderd springgedrag of moeilijk rechtkomen (Moore, 2016). Wanneer patiënten verlamd zijn, zoals honden met AIP, wordt dit nog eens extra bemoeilijkt.

Ook met behulp van een klinisch en neurologisch onderzoek, blijft het soms moeilijk in te schatten waar het dier pijn heeft en wat de ergheid is van deze pijn. Het is als dierenarts belangrijk om interactie met het dier te hebben waarbij men nauwgezet de reactie van het dier in de gaten houdt en door vage hints probeert te achterhalen of het dier pijn heeft wanneer het zich beweegt (Mathews, 2008).

Verder is men ook bezig met het ontwikkelen van kwantitatieve sensorische testen (QST) die men kan uitvoeren tijdens het neurologisch onderzoek. Bij honden wordt het diepe pijngevoel getest door met een hemostatische klem of met de vingers tussen de tenen te knijpen (foto 5). Dit zorgt voor een subjectieve evaluatie van de aan- of afwezigheid van een gedragsreactie op een sterk nociceptieve stimulus. De uitkomst van de test kan normaal, verminderd of afwezig zijn. Dit stelt ons tot nu toe nog

niet in staat om neuropathische pijn op te sporen of de ernst ervan in te schatten. Deze test is een mechanische QST en geeft ons een objectieve evaluatie van de hoeveelheid druk die men moet uitoefenen vooraleer een pijnreactie uitgelokt wordt. De druk die nodig is om een respons uit te lokken is gelijk aan de sensorische drempel (SD). Bij een zieke patiënt met een verminderd pijngevoel, zal de SD hoger zijn dan normaal (hypoalgesie). Terwijl bij een patiënt die neuropathische pijn ervaart, de SD lager ligt dan normaal (hyperesthesie). Hierdoor zou men in staat zijn om een afwijking in het sensorisch systeem te evalueren. De test heeft potentieel, hoewel er ook nadelen aan verbonden zijn. De test is sterk beïnvloedbaar door de techniek van de uitvoerder en de emotionele toestand van de patiënt. Tot nu toe wordt deze test enkel in onderzoeksomstandigheden uitgevoerd bij knaagdiermodellen. Verdere verfijning is nodig voordat men dit routinematig kan toepassen in de praktijk (Moore, 2016).



*Foto 5: Neurologisch testen van het diep pijn gevoel.*  
Uit: Garosi, L., 2013. Lesion localization and differential diagnosis. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, vierde editie. British Small Animal Veterinary Association (B S A V A), Gloucester, United Kingdom, pp 25-35.

De ventrale wortel van de spinale zenuw ontwikkelt de ergste pathologie. Deze bevat de motorische zenuwen die ventraal vertrekken uit het ruggenmerg. Dit verklaart waarom de honden overwegend aangeboden worden met motorische klachten. De lumbale en sacrale zenuwen zijn het sterkst aangetast in tegenstelling tot de thoracale en cervicale zenuwen. Gedurende het ziekteproces zien we dan ook dat eerst de achterpoten worden aangetast waarna de ziekte opklimt naar de voorpoten. Verder is er ook een variabele, maar significante aantasting van de dorsale wortel van de spinale zenuw die de sensorische zenuwen bevat die dorsaal uit het ruggenmerg vertrekken. Als gevolg hiervan ontstaat er een hyperesthesie bij aanraking of manipulatie (Cuddon, 1998; Mathews, 2008). Dit wordt verergerd doordat het dier niet in staat is om zich weg te trekken van de pijnlijke stimulus. Elektrofysiologisch onderzoek toonde een sensorische disfunctie aan bij sommige honden met AIP. Fysiotherapie kan dan ook extreem ongemakkelijk zijn bij deze honden, hoewel dit vaak aangeraden wordt om de spieratrofie te vertragen. Men moet zich ervan bewust zijn dat deze honden pijn kunnen ervaren. Men kan hierop inspelen door pijnmedicatie toe te dienen tijdens de eerste dagen van het ziekteproces (Mathews, 2008).

Hoewel er geen exacte percentages beschreven zijn, kan men aannemen dat hyperesthesie ook voorkomt bij honden met AIP. Het ontstaat secundair aan de variabele betrokkenheid van de dorsale zenuwwortel (Cuddon, 1998). Cuddon (1998) onderzocht, naast de motorische zenuwen, ook de sensorische zenuwen d.m.v. elektrofysiologisch onderzoek. De perifere sensorische zenuwfunctie van de thoracale en bekkenzenuwen was grotendeels onaangetast, ongeacht de ernst van de ziekte en het tijdstip van het onderzoek in het ziekteverloop. In zijn studie hadden alle klinisch aangetaste honden abnormaliteiten in de ventrale zenuwwortelfunctie. De F-golf amplitudes bij hond 2 lag reeds ver onder de verwachte waarde 2 dagen nadat de klinische symptomen zich manifesteerden. Dit verergerde progressief tot een slappe paralyse waarbij er geen F-golven meer waargenomen werden (Cuddon, 1998).

Hoewel duidelijk is dat er veranderingen optreden in de functie van de sensorische zenuwen, is het bewijs voor de betrokkenheid van sensorische zenuwen in de ziekte minimaal. De meest uitgesproken verandering is een verminderde SNAP amplitude met temporale dispersie. Deze bevindingen suggereren mild sensorisch axonaal verlies bij sommige patiënten. Desalniettemin is de interpretatie

hiervan moeilijk aangezien er een brede variatie bestaat in de SNAP amplitudes bij normale honden (Cuddon, 1998).

Desondanks dat het wetenschappelijk bewijs beperkt is, vindt men in de literatuur wel verschillende hints die duiden dat honden met AIP mogelijks pijn hebben, hoewel deze vermoedelijk minder uitgesproken en veelvoorkomend is dan in de humane patiënten. Verder onderzoek is nodig om dit verder uit te klaren. Het is echter niet eenvoudig om goede, objectieve en gestandaardiseerde studies op te zetten om dit te onderzoeken. Daarom zal er aan het einde van deze literatuurstudie een hoofdstuk gewijd worden aan pijnherkenning bij de hond. Dit is van cruciaal belang voor dierenartsen. Het stelt hen in staat om zelf te beslissen wanneer men het nodig acht om extra pijnstilling toe te voegen aan het therapieplan van honden met AIP.

### 3.6.1 Casereport: Micky, hond, maltezer, V, 5,4kg, 29/06/1999

Ook in onze eigen faculteit diergeneeskunde van de UGent in Merelbeke, heeft men al 3 gelijkaardige gevallen gehad waarbij men neuropathische pijnklachten bij honden verdacht van AIP vermoedde. Dit was meteen ook de aanleiding van het schrijven van deze literatuurstudie. Hieronder wordt 1 case verder in detail uitgewerkt.

Deze casus gaat over een maltezer, vrouwelijk en niet gesteriliseerd. Op het moment van de diagnose was ze 5 jaar en 9 maanden oud. Ze woog 5,4 kg.

De klachten waren in augustus 2004 ontstaan waarbij de hond continu trappelde met de achterpoten. Ze kon niet blijven stilstaan en ontlastte beide achterpoten afwisselend. De klachten waren even weg geweest waarna ze plots terugkwamen en bleven aanhouden. Er werd een radiografie en myelografie van de gehele wervelkolom uitgevoerd. Er werden geen abnormaliteiten gevonden. Ook een behandeling met meloxicam of prednisolone bracht geen beterschap. In oktober 2004 heeft ze voor een korte periode ook gemankt op de rechter achterpoot.

In januari 2005 werd er bij een 2<sup>e</sup> dierenarts een bloedonderzoek uitgevoerd waarop men geen afwijkingen vond. Een 3<sup>e</sup> dierenarts heeft ook een EMG uitgevoerd. Dit was suggestief voor myastenia gravis. Hierna werd een therapie met pyridostygmine opgestart. De klachten verbeterden hiermee niet en de hond ondervond ook enkele nevenwerkingen van deze medicatie (janken, beven).

Omdat de klachten bleven bestaan, werd er op 25 maart 2005 doorverwezen naar de dienst neurologie op de faculteit diergeneeskunde. Op het trappelen na, was het klinisch onderzoek normaal. Er werd opnieuw een bloedonderzoek uitgevoerd, waarop geen significante afwijkingen werden gevonden. Het EMG werd herhaald. Hierop zag men positieve scherpe golven en fibrillatiepotentialen in de m. gastrocnemius bilateraal, in de m. tibialis in de linker achterpoot en in de m. interossei van alle poten. Bij de motorische zenuwstimulatie zag men normale actiepotentialen en een normale motorische geleidingssnelheid (70m/s). Op de repetitieve en de sensibele zenuwstimulatie waren er geen afwijkingen te vinden. Men kon op basis van de bevindingen nog geen diagnose stellen. De symptomen deden denken aan het dancing dobermann syndroom, hoewel dit bij nog geen enkel ander ras dan de dobermann was vastgesteld. Er werd besloten om een afspraak in te plannen voor het nemen van een zenuw- en spierbiopt.

Op 18 april 2005 werd er een biopt van de m. gastrocnemius en van de n. tibialis genomen. De toestand van de hond was de laatste 3 dagen verslechterd. Er was tetraparese en ataxie ontstaan met doorzakken door de voorpoten en af en toe doorzakken en uitschuiven op de achterhand. De buigreflexen waren op de 4 poten verzwakt. Sinds het vorige consult nam ze geen medicatie meer. Op basis van de bevindingen op het neurologisch onderzoek vermoedde men een diffuus perifeer neuromusculair syndroom. Het EMG werd opnieuw herhaald. Er werden opnieuw spontane ontladingen gevonden in enkele spieren van de achterpoten, maar ook in de voorpoten. Op basis van de klinische en elektrofysiologische bevindingen werd nu gedacht aan AIP. Er werd besloten om opnieuw prednisolone op te starten. De histopathologie van zenuw- en spierbiopt toonde erge perifere zenuwdegeneratie met neurogene spieratrofie tot gevolg, bevindingen passend bij ofwel een gemengde distale neuropathie ofwel een inflammatoire aandoening van de proximale zenuwen (AIP).

Er was geen indicatie voor een primaire myopathie. De vermoedelijke diagnose was AIP, waarbij het dansen vermoedelijk werd veroorzaakt door pijnklachten.

Op 25/5/2005 kwam de hond op controle. Het ging duidelijk beter, de zwakte was verbeterd en ze kon opnieuw 50m wandelen. Dit is een te verwachten evolutie voor AIP. Het dansen was echter onveranderd. De prednisolone werd afgebouwd en er werd gabapentine 100mg opgestart aan een dosis van 10mg/kg, ½ tablet TID. Indien het niet beter ging, kon de eigenaar de dosis opdrijven naar 1 tablet TID.

Op 15/6/2005 werd opnieuw een controlebezoek ingepland. De klachten waren volledig genormaliseerd, reeds na enkele dagen gabapentine toediening. De eigenaar heeft de dosis na 1 week verminderd naar 50 mg BID. Er werd besloten om de therapie nog gedurende een week verder te zetten en dan af te wachten of de symptomen terugkomen. De klachten bleven weg. Vermoedelijk ging het hier om neuropathische pijnklachten, aangezien gabapentine een sterk remmend effect heeft op neurologische pijn. Verder verdwenen de mogelijke pijnklachten niet met een prednisolonekuur. Bij mensen ziet men ook dat prednisolone geen effect heeft op de pijnklachten.

### 3.7 Pijnmanagement bij mensen met GBS

Een essentieel aspect van de behandeling van het Guillain-Barré syndroom bij de mens is het toedienen van een plasmatransfusie en een gammaglobuline infuus. Beiden moeten gericht zijn op het onderliggende pathologische proces (Ropper, 1992, Pentland en Donald, 1994, Peña et al., 2015).

Zoals eerder al aangehaald werd, is het belangrijk om de patiënt ondersteunend en symptomatische te behandelen, aangezien het hier gaat om een zelflimiterende aandoening. Het pijnmanagement speelt uiteraard een grote rol hierin. Deze is gebaseerd op 2 principes: het discomfort minimaliseren en het comfort maximaliseren. Bronnen van pijn en discomfort moeten vermeden worden. Hierbij heeft ook het ziekenhuispersoneel een betekenisvolle functie. Indien men een positieve en aandachtige houding aanneemt ten aanzien van de patiënt, kan men hiermee een deel van zijn angst wegnemen. Eventueel kan bezoek van personen die de ziekte al doorgemaakt hebben een opmerkelijke steun bieden. Spier- en gewrichtspijn kan vermeden worden door de patiënt correct te positioneren en door de verlamde benen in te spalken. Door het gebruik van een drukverlagende matras, kunnen doorligwonden vermeden worden. Om dysaesthesie te reduceren kan men de patiënten hospitaliseren in speciale bedkooien. Soms kan het dragen van lichte katoenen sokken en handschoenen en het gebruik van koude en warmte pads verlichting brengen. Verder vormt fysiotherapie ook een belangrijk onderdeel in de therapie. Het voorkomt musculoskeletale stijfheid en kan helpen om de pijn te reduceren (Pentland en Donald, 1994, Peña et al., 2015).

Een tweede belangrijke pijler in het pijnmanagement van patiënten met het Guillain-Barré syndroom, is de medicamenteuze therapie. Eenvoudige analgetica, zoals aspirine en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), kunnen effectief zijn bij het verminderen van musculoskeletale pijn. Echter werken deze meestal niet tegen andere vormen van pijn. Toch raadt men aan om deze wel steeds eerst te proberen en hun effect te evalueren vooraleer men overschakelt naar andere farmaca. Anticonvulsiva, zoals carbamazepine, kunnen helpen in het bestrijden van par- en dysaesthesie. Hoewel deze lang ook niet altijd succesvol zijn. Hypnotica kunnen als alleenstaande therapie gebruikt worden, maar kunnen ook zinvol zijn als adjunct therapie, in combinatie met analgetica. Tricyclische antidepressiva, zoals amitriptyline, hebben een goede reducerende werking op gegeneraliseerde neurogene pijn. Deze kunnen vooral een grote hulp bieden wanneer de patiënt nachtelijke pijnen heeft. Men ervaart namelijk dat spierpijn vaak 's nachts zijn ergste vorm aanneemt (Pentland en Donald, 1994). Wanneer de patiënt last heeft van intense spierpijnen, kan men proberen een enkele intramusculaire injectie met methylprednisolone toe te dienen. Deze verlicht de erge spierpijn reeds na 2 uur (Ropper en Shahani, 1984; Pentland en Donald, 1994). Ropper en Shahani (1984) beschreven ook een aanzienlijk succes te hebben met opiaten, nl. meperidine hydrochloride, codeïne of oxycodone in combinatie met paracetamol of aspirine. Men moet wel bedacht zijn op het feit dat het gebruik van narcotica een groot risico inhouden. De kans is groot dat de patiënt dit gedurende een lange tijd

toegediend krijgt, waardoor de patiënt hier afhankelijk van wordt. In het beginstadium op intensieve zorgen, kan het helpen dat men epiduraal morfine injecteert (Pentland en Donald, 1994). In sommige gevallen kan transcutane zenuwstimulatie de pijn verlichten, terwijl het bij anderen net zorgt voor ergere pijnen. Wanneer de patiënt het als iets aangenaams ervaart, kan men dit als adjunct therapie gebruiken (Pentland en Donald, 1994).

Om de meest geschikte analgetische therapie voor patiënten met het Guillain-Barré syndroom te identificeren, zijn nog maar enkele studies gebeurd. Hieronder worden 4 gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studies verder uitgelegd waarin men de effectiviteit van geneesmiddelen voor de pijnbestrijding bij deze patiënten heeft bestudeerd. Tot op heden is er geen sterk bewijs dat wijst naar de beste behandelingsmethode (Peña et al., 2015).

### 3.7.1 Analgetische effecten van carbamazepine

Tripathi en Kaushik (2000) voerden een placebo-gecontroleerde studie uit met 12 patiënten gehospitaliseerd op de afdeling intensieve zorgen wegens erge rugpijn en/of beenkrampen in combinatie met spierpijn. Het doel van deze studie was om de analgetische effecten van carbamazepine na te gaan. De analgetische effecten van carbamazepine ontstaan doordat het bindt op de voltage-gated natriumkanalen waardoor deze geblokkeerd worden en er geen pijntransmissie meer mogelijk is. De proef bestond uit 2 groepen, die elk 6 patiënten bevatten. De eerste groep kreeg de eerste 3 dagen een placebo, gevolgd door 3 opeenvolgende dagen carbamazepine. Aan de tweede groep diende men de eerste 3 dagen carbamazepine toe en de daaropvolgende 3 dagen een placebo. Carbamazepine diende men toe via de voedingssonde aan een dosis van 100mg iedere 8 uur. De pijnintensiteit beoordeelde men aan de hand van een 5-punten schaal (1, geen pijn; 2, geen pijn in rust maar wel pijn bij beweging; 3, constante milde pijn; 4, erge pijn; 5, ondraaglijke pijn). Patiënten ervaarden een significante ( $1,7 \pm 0,8$ ) daling in de pijnintensiteit op de dagen dat men carbamazepine toegediend kreeg ( $P = 0.001$ ). Op dagen dat de pijnscore hoger dan 2 was, kregen de patiënten pethidine intraveneus, aan een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg, toegediend zodat men geen onnodige pijn moest leiden. Ook bij het gebruik van pethidine zag men een significante ( $1.1 \pm 1.0$  mg/kg/dag) daling op de dagen dat de patiënten carbamazepine ontvingen ( $P = 0.001$ ) (Peña et al., 2015).

### 3.7.2 Analgetische effecten van gabapentine

Pandey et al. (2002) voerden ook een placebo-gecontroleerde studie uit met 18 patiënten die zich op de afdeling intensieve zorgen bevonden wegens de nood aan mechanisch beademing. In deze studie maakte men geen onderscheid in het type pijn die de patiënten ervaarden. Ook hier werden 2 groepen gemaakt, waarin zich telkens 9 patiënten bevonden. In deze studie was het doel om de pijnstillende effecten van gabapentine na te gaan. Gabapentine werkt zowel op het centrale als op het perifere zenuwstelsel, en zowel op spinaal als supraspinaal niveau. Het hoofdmechanisme voor het analgetische effect ontstaat door het feit dat gabapentine bindt met de  $\alpha_2\delta$ -1 subeenheid van de voltage-gated calciumkanalen. De pijnintensiteit beoordeelde men aan de hand van een 10-punten schaal. Hiervoor gebruikte men de visuele analgetische schaal. Tijdens de initiële fase werd groep 1 behandeld met gabapentine, aan een dosis van 15mg/kg/dag, gedurende 7 dagen, met telkens 3 dosissen per dag, terwijl groep 2 gedurende 7 dagen een placebo toegediend kreeg. Na de initiële fase handhaafde men een wegwasperiode van 2 dagen. Na deze periode werden de rollen omgedraaid, zodat groep 1 nu een placebo ontving en groep 2 behandeld werd met gabapentine, met dezelfde voorwaarden als in de initiële fase. In deze proef werden gabapentine en een placebo toegediend via een nasogastrische voedingssonde, die via de neus tot in de maag werd opgeschoven. Wanneer men zag dat de pijnintensiteit van de patiënt hoger scoorden dan 5 op 10, werd er in deze studie ingegrepen door het toedienen van een fentanyl bolus, aan 2 g/kg, zodat de patiënt geen onnodig leed onderging. Men zag een significante ( $2.06 \pm 0.63$ ) daling op dag 7 in de pijnintensiteit bij de patiënten die als eerste het gabapentine toegediend kregen ( $P < 0.001$ ). Ook zag men bij deze patiënten dat ze op dag 7 significant ( $56.55 \pm 16.17$ ) minder nood hadden aan fentanyl als extra pijnbestrijding ( $P < 0.001$ ). Men nam ook minder nevenwerkingen waar bij de groep patiënten die als eerste het gabapentine toegediend kregen

in tegenstelling tot de groep patiënten die als eerste een placebo ontvingen. Men wees dit toe aan het feit dat de tweede groep meer fentanyl pijnstilling ontving dan de eerste groep (Peña et al., 2015).

### 3.7.3 Verschil in analgetisch effect tussen carbamazepine en gabapentine

In een derde studie bestudeerden Pandey et al. (2005) zowel de effecten van carbamazepine, gabapentine en een placebo. Men volgde in deze studie 36 patiënten die gehospitaliseerd waren op de afdeling intensieve zorgen. Men maakte hierin geen onderscheid in het type pijn die de patiënten ervaarden. Om de pijnintensiteit van de patiënten in te schatten, maakte men gebruik van de visuele analgetische schaal. Hierbij werd er ad random gekozen welke patiënten behandeld werden met carbamazepine (100mg), gabapentine (300mg/dag) of een placebo. Er werden steeds 3 dosissen per dag gegeven gedurende 7 dagen en het werd toegediend via een nasogastrische voedingssonde. Als resultaat van deze studie zag men grotere dalingen in de pijnintensiteiten in de gabapentine groep dan in de carbamazepine of placebogroep ( $P < 0.05$ ) (Peña et al., 2015).

### 3.7.4 Analgetische effecten van methylprednisolone

In een laatste studie onderzochten Ruts et al. (2007) de effecten van methylprednisolone op pijn. Methylprednisolone is een glucocorticoïd, dat op zijn beurt behoort tot de steroïdengroep. Ze werken zowel anti-inflammatoir als immunosuppressief. Deze studie omvatte 223 patiënten met het Guillain-Barré syndroom, waarvan 55% pijnklachten beschreven. Men gebruikte in deze studie geen pijnschaal om de pijnintensiteit te beoordelen. Dit maakte dat de resultaten hierdoor minder precies waren. De efficaciteit van methylprednisolone werd beoordeeld op basis van het percentage patiënten die pijn ervaarde tijdens het verloop van de studie. Ook hier werden er 2 groepen gevormd. Beide groepen kregen gedurende 5 dagen intraveneus immunoglobulines. De eerste groep, met 112 patiënten, kreeg gedurende deze 5 dagen extra methylprednisolone (500mg), terwijl de tweede groep, met 111 patiënten, een placebo ontving. Het percentage patiënten dat klachten ervaarde tijdens de studie, terwijl ze op een methylprednisolone therapie stonden (50%), was niet significant verschillend ten opzichte van de placebogroep (60%). In deze studie had men ook een retrospectieve studie ingebouwd waarbij men in de 4 voorafgaande weken aan de studie aan 39 ad random gekozen patiënten bevroeg welke verschillende soorten pijnen ze ervaarden. Ook in deze subcategorie zag men geen significant verschil in percentage tussen de methylprednisolone (49%) en de placebogroep (57%). Uit deze resultaten kon men dus besluiten dat een therapie met methylprednisolone geen significante daling van de pijnklachten opleverde bij patiënten met het Guillain-Barré syndroom (Peña et al., 2015).

## 3.8 Pijnherkenning bij honden

The world small animal veterinary association (WSAVA) heeft richtlijnen opgesteld die gericht zijn op pijnherkenning bij honden. Deze richtlijnen zijn makkelijk toe te passen in de praktijk en omvatten de basisfundamenten voor een succesvolle pijnherkenning bij honden in de dagdagelijkse praktijk. De limiterende factoren die men nu in de praktijk ervaart, zijn voornamelijk de beperkte bewustwording van klinici omtrent pijn bij dieren, de beperkte educatie over pijnmechanismen en de beperkte opname van pijnbeoordeling in het klinisch onderzoek door klinici. Hoewel het vaak niet evident is om uit te maken of het dier al dan niet pijnlijk is, kan men er als dierenarts wel voor zorgen dat het dier geen pijn heeft, zoals aangegeven in onderstaande quote. Hieronder worden deze richtlijnen opgelijst. Doch moet men voorzichtig zijn in het toepassen ervan. Elke situatie is uniek en vereist een individuele beoordeling en therapeutische aanbevelingen die alleen geleverd kunnen worden door een erkend dierenarts (Mathews et al., 2014).

*"We can't always know that our patient does hurt,  
but we can do our best to ensure that it doesn't hurt"*

Pijn is een onaangename sensorische en emotionele ervaring, geassocieerd met feitelijke of potentiële pijn. Het gaat niet alleen over hoe het voelt, maar ook over hoe het je laat voelen. Het zijn deze onaangename gevoelens die het lijden veroorzaken dat we associëren met pijn. Het is een unieke individuele ervaring bij mens en dier waardoor het moeilijk in te schatten is hoe dit individu zich voelt (Mathews et al., 2014). De meest accurate methode om dit te weten te komen, is door het gedrag grondig te observeren. Daarnaast moet pijnbeoordeling een routine component van het algemeen klinisch onderzoek vormen. Men noemt dit de “vierde belangrijkste vitale parameter”, naast de temperatuur, pols en respiratie. Hierbij moet men letten op het vermogen om normaal gedrag te uiten, een tekort aan normaal gedrag en het vertonen van nieuw gedrag als adaptatie op pijn of als respons om de pijn te verlichten (Epstein et al., 2015). Een positieve reactie op de passende behandeling blijft de gouden standaard om de aanwezigheid van pijn en de mate ervan te meten (Mathews et al., 2014; Epstein et al., 2015). Daarnaast wordt aangeraden om gebruik te maken van pijnscores, zowel voor acute als voor chronische pijn. Men mag deze pijnschalen niet door elkaar gebruiken en men moet ook de juiste pijnschaal voor die diersoort gebruiken. Bovendien moet men ook opletten omdat de validatiegraad verschillend is voor de verschillende soorten pijnschalen die er bestaan. De subjectiviteit en de bias tussen de verschillende observeerders dient men zo laag mogelijk te houden om zo de effectiviteit van het pijnmanagement te vergroten en een betere patiëntenzorg te bekomen. Dit doet men door steeds dezelfde dierenarts uit het team naar het dier te laten kijken tijdens de gehele evaluatieperiode. Ideaal gezien kent men ook het temperament van het dier zodat men het gedrag kan vergelijken (Epstein et al., 2015).

### 3.8.1 Herkenning en beoordeling van acute pijn

Acute pijn komt vaak voor als gevolg van een trauma, operatie, medisch probleem zoals een infectie of ontsteking. De ernst varieert van zeer mild tot zeer ernstig en duurt van enkele uren tot meerdere dagen. Algemeen is deze pijn goed behandelbaar met pijnstillers, hoewel de effectiviteit van het pijnmanagement ook afhangt van de bekwaamheid van de clinicus om deze pijn te herkennen en op een betrouwbare manier te beoordelen en te meten. Er zijn enkele objectieve metingen beschikbaar. Zo kan men gebruik maken van de hartfrequentie, de arteriële bloeddruk en de plasmaconcentraties van cortisol en catecholamines. Echter zijn deze weinig betrouwbaar aangezien deze ook beïnvloed worden door stress, angst en verdovende middelen (Mathews et al., 2014).

De pijnevaluatie baseert zich vooral op gedragssignalen. Deze worden beïnvloed door het ras, de leeftijd, het individuele temperament en de aanwezigheid van stressoren. Ook ziektes kunnen ervoor zorgen dat het aantal gedragsindicatoren die de hond normaal zou tonen bij pijn gereduceerd wordt. Als de hond bijvoorbeeld een aandoening heeft waarbij de stembanden aangetast zijn, is het niet mogelijk om zijn pijn te uiten d.m.v. vocalisatie. Ook kan de hond terughoudend zijn om te bewegen omdat hij een verergering van de pijn wil voorkomen (Mathews et al., 2014).

Bij de beoordeling moet men rekening houden met een aantal factoren waaronder het type, anatomische localisatie en duur van de operatie, medisch probleem of omvang van het letsel. Om de gedragssignalen goed te kunnen inschatten, is het belangrijk om het normale gedrag van de hond te kennen. Dit gedrag kan geremd worden in aanwezigheid van andere honden, vreemde personen of na toediening van pijnstillende en kalmerende middelen. De volgende gedragssignalen kunnen opgemerkt worden (Mathews et al., 2014):

- Verandering in lichaamshouding
- Verandering in gedrag
- Vocaliseren
- Veranderde reactie op aanraking
- Veranderde interactie met mensen (bv. gereduceerd of aggressief)
- Veranderde mobiliteit (bv. manken, minder beweeglijk)
- Verminderde eetlust

Het is belangrijk om een pijnbeoordelingsprotocol op te stellen waarbij men de patiënt regelmatig actief nakijkt op tekenen van pijn. Hierbij moet men de waarnemingen die men vaststelt door observatie en interactie samen beoordelen met de kennis over de ziekte of de chirurgische status en de geschiedenis van het dier, om zo een oordeel te kunnen vellen over de pijntoestand van de patiënt. Dezelfde specifieke aanpak moet steeds gevolgd worden, zodat men elke hond op een consistente manier kan beoordelen op pijn. Hierbij observeert men eerst de hond vanop een afstand terwijl die in zijn mand of kennel zit, zonder de interactie aan te gaan. Men let goed op de oriëntatie in het hok, de lichaamshouding, de gezichtsuitdrukking, het activiteitsniveau, de manier waarop het dier zich voortbeweegt en het gedrag van de hond. Nadien benadert men de hond en gaat men de interactie aan. Men kijkt hoe de hond reageert als de deur geopend wordt, als men hem aanspoort om te bewegen en als men hem roept met zijn of haar naam. Als laatste stap raakt men de hond aan waar nodig (bv rondom de wonde of het beschadigde weefsel) en kijkt men naar de reactie hierop (normaal, aggressief of terugdeinzend). Indien men de hond pijnlijk vindt, moet men onmiddellijk starten met het geven van analgesie om de pijn te verlichten. Nadat men de therapie gestart heeft, is het belangrijk om de hond goed in de gaten te houden om te kijken of de therapie aanslaat. Indien de behandeling effectief blijkt te zijn, kan men de hond iedere 2 à 4 uur nakijken. Het re-evaluatie interval is afhankelijk van de procedure, verwachte duur van het genezingsproces en de initiële pijnscore (Mathews et al., 2014; Epstein et al., 2015).

Pijn is een abstract gegeven waardoor er geen gouden standaard methode bestaat om pijn te meten. Hierbij wil men vooral nagaan wat de affectieve component is. Men wil dus weten hoe de hond zich emotioneel voelt. Dit is dan ook meteen de echte uitdaging aangezien de hond het niet kan vertellen en het door een clinicus moet vastgesteld worden. Er zijn verschillende hulpmiddelen beschikbaar die ons hierbij kunnen helpen (Mathews et al., 2014).

Als eerste bestaan er de subjectieve of unidimensionele pijnschalen (Foto 6). Hiervan zijn slechts enkele volledig gevalideerd, namelijk de numerieke beoordelingsschaal (NRS), de visuele analoge schaal (VAS) en de eenvoudige discriptieve schaal (SDS). Hierdoor is de clinicus die het dier observeert in staat om een objectieve score aan de pijnintensiteit toe te kennen. Het oordeel van de observeerder wordt beïnvloed door factoren zoals leeftijd, geslacht, persoonlijke gezondheid en klinische ervaring waardoor een variabiliteit ontstaat tussen de verschillende observeerders en de betrouwbaarheid van de pijnschaal. Dit kan vermeden worden door de schaal consequent te gebruiken. NRS heeft de voorkeur op SDS wegens een verhoogde gevoeligheid en heeft ook de voorkeur op VAS wegens een verhoogde betrouwbaarheid (Mathews et al., 2014; Hernandez-Avalos et al., 2019).

De SDS bevat vooraf gedefinieerde graden van pijn door aan elke categorie een nummer toe te kennen, waarbij 0 gelijk staat aan geen pijn en het hoogste getal gelijk is aan maximaal mogelijke pijn. Hoe hoger men gaat in het aantal categoriën, hoe moeilijker het is om specifieke criteria toe te kennen aan elke categorie. Het nadeel aan deze pijnschaal is dat het niet gevoelig is voor het detecteren van kleine veranderingen in de pijnintensiteit (Hernandez-Avalos et al., 2019).

De NRS bestaat uit een horizontale lijn die is onderverdeeld in 10 segmenten. Deze zijn opeenvolgend genummerd van 0 tot 10, waarbij 0 gelijk staat aan geen pijn en 10 gelijk is aan maximaal mogelijke pijn. De schaal laat geen decimalen toe waardoor het gaat om een discontinu schaal die onderhevig is aan statistische fouten. Het voordeel van deze pijnschaal is dat men rekening houdt met verschillende parameters zoals fysiologische aspecten, locomotorische activiteit en vocalisatie (Hernandez-Avalos et al., 2019).

De VAS bestaat uit een 100mm lange schaal met 2 eindpunten, waarbij 0mm gelijk staat aan geen pijn en 100mm gelijk is aan maximaal mogelijke pijn. De observeerder markeert een punt op de lijn waarvan hij denkt dat het samenvalt met het pijnniveau dat het dier ervaart. De lineariteit van deze schaal staat tot discussie. Het genereert een onzekerheid van het al dan niet bestaan van een evenredig verband tussen de waarden van de verschillende intensiteiten. Zo kan men interpreteren dat als men het merkteken op 60mm plaatst, dat de pijn die het dier ervaart dubbel zo erg is als wanneer men het merkteken op 30mm plaatst. Men nam een variabiliteit waar tussen 29-36%. Dit was afhankelijk van de



observeerder. Men besloot hierom een verbeterde VAS te ontwikkelen, namelijk de DIVAS pijnschaal waarbij er zowel een dynamische als interactieve beoordeling is van de patiënt. Deze pijnschaal bestaat uit 3 stappen. Als eerste bestudeert men de hond vanop een bepaalde afstand (DIVAS I). Nadien benadert men de hond en gaat men de interactie aan (DIVAS II). Als laatste palpeert men het aangetaste gebied (DIVAS III). Indien de hond een score gelijk aan of groter dan 40mm krijgt, is analgesie noodzakelijk (Hernandez-Avalos et al., 2019).

*i) Simple Descriptive Scale (SDS)*

No pain, Mild pain, Moderate pain, Severe Pain

Categories may be assigned numbers for data collection purposes; however, they are not numerical values.

*ii) Numerical Rating Scale (NRS)*

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

0: no pain; 10, maximum pain possible

*iii) Visual Analogue Scale (VAS)*

|-----x-----|

No pain

maximum pain possible

*Using the scales:* The observer makes an assessment of the amount of pain a dog is experiencing based on their observation of and interaction with the dog, and their clinical judgement. A category (SDS) or number (NRS) is selected, or a mark made on the line (VAS) to reflect that judgement.

*Foto 6: De unidimensionele pijnschalen die beschreven zijn voor het gebruik bij honden .*

*Uit: Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V., Wright, B., Yamashita, K., 2014. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. Journal of Small Animal Practice 55, E10–E68.*

Verder bestaan er ook objectieve of multidimensionele pijnschalen. Deze houden zowel rekening met het gedrag als met de fysiologische constanten, hoewel deze ook een bepaald niveau van subjectiviteit bevatten (Hernandez-Avalos et al., 2019). De Glasglow Composite Measure Pain Scale (CMPS) is specifiek gemaakt voor de diergeneeskunde en is gevalideerd voor het meten van acute pijn bij de hond (Mathews et al., 2014; Hernandez-Avalos et al., 2019). Het scoresysteem omvat een gestructureerde vragenlijst die moet worden ingevuld door de observeerder volgens een standaard protocol dat een evaluatie van het spontaan gedrag, de interacties met dieren en klinische observatie omvat. De beoordelingslijst bestaat uit 7 items: reactie op mensen, houding, mobiliteit, activiteit, reactie op aanraking, vocalisatie en reactie op manipulatie van het pijnlijke gebied. Voor elke rubriek zijn er specifieke vragen waarbij de observeerder de beschrijving die het meest overeenstemt met het dier aankruist (Hernandez-Avalos et al., 2019). Uiteindelijk bekomt men via de lijst een interventiescore. Deze score bepaalt wanneer men analgetica dient toe te dienen en helpt de clinicus dus bij het maken van een klinisch besluit. Het wordt gebruikt om de noodzaak van de pijnstillende behandelingen aan te geven (Mathews et al., 2014). Deze lijst was niet praktisch toepasbaar in de praktijk aangezien deze te lang en te complex was en daardoor te veel tijd vergde om in te vullen. Daarom heeft men een verkorte versie, de SF-CMPS, gemaakt die wel bruikbaar is in de dagdagelijkse praktijk. Deze geeft een score tussen

0 en 24 bij dieren die mobiel zijn en van 0 tot 20 indien de mobiliteit van het dier niet beoordeeld kan worden. Indien het dier 6 op 24 of 5 op 20 of meer scoort, is het aangewezen om analgesie op te starten (Hernandez-Avalos et al., 2019). Daarnaast bestaan er nog verschillende andere samengestelde pijnschalen die men gemakkelijk kan toepassen en die zowel kijken naar de gedragssignalen als naar de interactie tussen dier en observeerder. Alle multidimensionele pijnschalen zijn online te raadplegen (Mathews et al., 2014).

### 3.8.2 Herkenning en beoordeling van chronische pijn

Onder chronische pijn verstaat men pijn die langer dan 3 maanden aanhoudt. Deze pijn wordt vaak geassocieerd met chronische ziekten zoals degeneratieve gewrichtsaandoeningen en aandoeningen van de tussenwervelschijf. Men ziet ook dat de incidentie van chronische aandoeningen stijgt. Dit heeft te maken met het feit dat honden langer leven dan vroeger. Echter kan chronische pijn ook aanwezig zijn in de afwezigheid van een klinische ziekte. De pijn kan langer aanhouden dan het verwachte ziekteverloop van een acute ziekte, bijvoorbeeld de neuropathische pijn die ontstaat na een poot- of staartamputatie. De uitdaging bij chronische aandoeningen is het herkennen van chronische pijn en de complexe behandelingsopties. De respons op de therapie is afhankelijk van individuele variatie. De dierenarts moet de gezondheidsstatus van het dier op regelmatige basis monitoren om zo de behandeling beter af te stemmen op het individu (Mathews et al., 2014). Indien men de chronische pijn niet tijdig erkent of tijdig onder controle krijgt, kan dit een aanleiding zijn tot euthanasie (Epstein et al., 2015).

Pijnherkenning vormt de hoeksteen voor een effectief pijnmanagement. Door de chronische pijn vertonen deze dieren gedragsveranderingen. Deze treden geleidelijk op, waardoor deze heel subtiel zijn en enkel waargenomen kunnen worden door iemand die vertrouwd is met het dier. Meestal is dit de eigenaar. Bij mensen neemt men waar dat chronische pijn zowel een negatieve impact heeft op de fysieke en psychologische kwaliteit van het leven. Om deze reden zijn vele hulpmiddelen voor het meten van pijn bij de mens gebaseerd op de impact op de levenskwaliteit van de patiënt (Mathews et al., 2014).

Op dit moment zijn er slechts enkele tools beschikbaar voor het evalueren van chronisch pijn bij honden. Deze baseren zich vooral op houdings-, gedrags- en stemmingsveranderingen. Deze zijn als volgt gecategoriseerd (Mathews et al., 2014):

- Vitaliteit en mobiliteit: hoe energiek, gelukkig, actief, lusteloos, tevreden, speels de hond is
- Stemming en gedrag: hoe alert, angstig, verdrietig, zelfverzekerd, sociaal de hond is
- Niveau van distress: vocaliseren, kreunen, depressieve gedragingen, reacties op andere honden en mensen
- Pijnindicators, zoals comfortniveau, stijfheid en kreupelheid

In de diergeneeskunde gaat men zich ook baseren op de levenskwaliteit van het dier (Mathews et al., 2014). De hulpmiddelen die beschikbaar zijn variëren van enkelvoudige pijnschalen die zich enkel op het gedrag richten tot uitgebreide vragenlijsten waarbij men zowel rekening houdt met het gedrag als met de fysiologische constanten (Hernandez-Avalos et al., 2019). Deze vragenlijsten zijn vooral ontwikkeld voor honden met degeneratieve gewrichtsaandoeningen, hartziekten, atopische dermatitis, ruggenmergtrauma's en voor kankerpatiënten (Mathews et al., 2014).

Er zijn enkele kernboodschappen die steeds opnieuw terugkomen. De voornaamste houvast in de beoordeling van chronische pijn bij het dier is de beoordeling door de eigenaar zelf. De informatie die de eigenaar vertelt is het belangrijkste hulpmiddel. Hoewel het niet altijd evident is om deze informatie te bemachtigen. Eigenaren associëren de gedragsveranderingen die hun dier vertoont vaak niet met chronische pijn. Het is aan de dierenarts om gerichte gesloten vragen te stellen aan de eigenaar over deze gedragsveranderingen bij hun dier, waarbij men zich vooral focust op de laatste maanden. De veranderingen kunnen geleidelijk aan ontstaan zijn, waardoor deze subtiel en niet makkelijk op te merken zijn. Een grondige en uitgebreide ondervraging van de eigenaar is hier dus op zijn plaats (Mathews et al., 2014). Hierin is het belangrijk na te vragen naar veranderde reacties op aanrakingen,

vocaliseren in afwezigheid van duidelijke pijnlijke stimuli, overmatig likken of automutilatie. Maar men moet ook aandacht hebben voor minder duidelijke tekenen zoals veranderde eetlust, verminderd activiteitsniveau, geen traplopen meer, verminderd springgedrag of moeilijk rechtekomen (Moore, 2016). Wanneer patiënten verlamd zijn, zoals honden met AIP, wordt dit nog eens extra bemoeilijkt.

Ook met behulp van een klinisch en neurologisch onderzoek, blijft het soms moeilijk in te schatten waar het dier pijn heeft en hoe erg deze pijn is. Het is als dierenarts belangrijk om interactie met het dier te hebben waarbij men nauwgezet de reactie van het dier in de gaten houdt en door vage hints probeert te achterhalen of het dier pijn heeft wanneer het zich beweegt (Mathews, 2008). Indien men hypersensitiviteit vaststelt, duidt dit op een neuropathische pijn component. Verder kan een slechte respons op analgetica, zoals NSAIDs en opïoden, wijzen op de aanwezigheid van neuropathische pijn (Mathews et al., 2014).

## 4 Discussie

Tijdens mijn literatuurstudie ben ik gebotst op verschillende struikelblokken. In de humane geneeskunde zijn het aantal studies die het pijnmanagement bij patiënten met het Guillain-Barré syndroom bestuderen schaars. Daarnaast is er ook een publicatie bias aanwezig. De meeste artikels waarbij men farmaca bestudeert, gaan over anti-epileptica en methylprednisolone. Dit zorgt ervoor dat de voordelen van deze farmaca in vergelijking met een placebo overschat worden. Men moet hierbij ook in gedachten houden dat studies met een negatieve uitkomst niet gepubliceerd worden, terwijl deze informatie vaak ook heel nuttig is voor andere onderzoekers. Dit draagt verder bij aan de publicatie bias. Daarnaast is de follow-up tijdsduur in studies extreem kort, als men bedenkt dat het hier gaat over een aandoening die in de meeste cases chronisch wordt en die op termijn nood heeft aan hogere dosissen analgetica, waarvan men weet dat er op lange termijn neveneffecten zichtbaar worden. Dit werd reeds aangetoond in andere studies over neurogene pijn. Er is in de literatuur onvoldoende bewijs aanwezig om te beslissen wat nu de meest geschikte behandelingsoptie is voor patiënten met het Guillain-Barré syndroom. De studies zijn schaars waardoor men de uitkomsten in de patiëntenpopulatie niet kan doortrekken naar de gehele populatie. Voor nu houdt men zich vast aan het beperkte bewijs dat er is omtrent het pijnmanagement met anti-epileptica, gabapentine en carbamazepine. Deze verschillende behandelingsopties zijn al bewezen effectief te zijn bij andere types van neurogene pijnen, vandaar dat men dit ziet als een evenwaardige behandelingsalternatieven voor patiënten met het Guillain-Barré syndroom. Er is nood aan verdere klinische onderzoeksstudies. Ook moeten deze studies een grotere patiëntenpopulatie omvatten en over een langere tijd plaatsvinden zodat men de verschillende soorten pijn voor elke patiënt afzonderlijk kan karakteriseren en de pijnintensiteit op een objectieve manier kan meten. Verder is er ook nood aan andere studies die de analgetische effecten van andere farmaca op neurogene pijn bestuderen (Peña et al., 2015). Ook is er onderzoek nodig naar het identificeren van GBS biomarkers. Dit stelt ons in staat om een vroege diagnose te stellen, de progressie te voorspellen en om adequaat te kunnen behandelen. Nu heeft men enkel de serum autoantistoffen beschikbaar als enige diagnostische en prognostische methode en dit wordt ook enkel in de humane geneeskunde toegepast. Men moet ook een betere kennis verwerven over de pathogenese via andere onderzoeksmethoden, zoals grote patiëntenpopulaties, waaronder ook tweelingen, of gendergerelateerde factoren via epigenetica (Jasti, 2016).

In de diergeneeskunde wordt de morbiditeit van neuropathische pijn bij AIP honden sterk onderschat. Veterinaire patiënten kunnen helaas niet vertellen wanneer ze pijn ervaren. Daarnaast is dit ook te wijten aan het feit dat dierenartsen niet voldoende kennis verwerven in de pijnconcepten tijdens hun opleiding en is het hierdoor voor hen niet altijd evident om pijn bij dieren te herkennen. Er is nood aan een grote klinische studie waarbij men de prevalentie van pijn en de verschillende soorten pijn bij honden met AIP opspoort. Ook bij honden moet men de mechanismen achter neuropathische pijn beter doorgronden. Dit laat toe om gerichtere therapieën voor pijnreductie bij de hond (en bij de mens) te ontwikkelen. Om dit te bestuderen kan men gebruik maken van een experimenteel autoimmuun neuritis (EAN) diermodel die de symptomen van een acute inflammatoire demyelinisatie polyneuropathie, de meest frequente vorm van GBS bij de mens, nabootst. Dit is een T-cel gemedieerde acute demyeliniserende inflammatoire aandoening van het perifere zenuwstelsel. Het is belangrijk om de mechanismen die pijn veroorzaken te begrijpen omdat dit de doelwitten zijn van therapeutische behandelingen (Mathews, 2008). Nu gebruikt men de humane klinische literatuur en onderzoeksliteratuur als vergelijkingsmateriaal voor de diergeneeskunde (Mathews, 2008).

## 5 Conclusie

Het Guillain-Barré syndroom is een zeldzaam syndroom (Pentland en Donald, 1994). In het syndroom is pijn wel een frequent voorkomend symptoom. Het manifesteert zich in meer dan 72% van de gevallen. De intensiteit schommelt van mild tot erg (Peña et al., 2015). Daarbij bestaat ook een hele waaier aan verschillende soorten pijn met allerlei mogelijke combinaties bij de patiënten en zijn deze voor elke patiënt anders. Dit maakt dat pijnmanagement een heel complex gegeven is en op maat moet zijn van elke patiënt (Peña et al., 2015). De patiënten kunnen in verschillende soorten instellingen behandeld worden, zoals op neurologische afdelingen, op de afdeling intensieve zorgen of in revalidatiecentra. De ziekte is zelflimiterend, wat wil zeggen dat patiënten hier zelf van herstellen. De tijd die nodig is om volledig te revalideren is ook afhankelijk van de patiënt zelf (Pentland en Donald, 1994). Pijn wordt vaak ondergediagnosticeerd bij deze patiënten doordat het verpleegpersoneel zich hier niet van bewust is of doordat het niet mogelijk is om met de patiënt te communiceren indien deze aan de mechanische ventilatie gekoppeld is (Peña et al., 2015). Ook wordt pijn beschreven als een langetermijn neveneffect. Bij 1/3 van de GBS patiënten stelt men erge pijnklachten vast tot 1 jaar na de start van de aandoening. Deze chronische pijn kan zelfs persisteren tot meer dan 10 jaar na het vaststellen van de aandoening. De pijn die men dan waarneemt wordt gekarakteriseerd door spierpijn in de onderrug en ledematen, pijnlijke paresthesieën, artralgie en radicaire pijn (Leonhard et al., 2019). Al deze factoren maken dat het bijzonder moeilijk is om gecontroleerde studies over het pijnmanagement bij GBS patiënten op te zetten (Pentland en Donald, 1994).

Zoals reeds vermeld werd in deze literatuurstudie, zijn het aantal studies die het pijnmanagement bij patiënten met het Guillain-Barré syndroom bestuderen schaars. Bij de studies die men kon terugvinden zijn bovendien de profielen van de patiënten heel heterogeen. Vele studies geven ook geen beschrijving van de verschillende pijntypes weer (Peña et al., 2015). De toename van het aantal mogelijke therapieën, is het bewijs voor het ontbreken van een optimale en efficiënte therapie. Pandey et al. (2002, 2005) toonden aan dat patiënten die behandeld werden met gabapentine significant lager scoorden op de visuele pijnschaal. Maar men hield bij deze studie geen rekening met het soort pijn. Nochtans is dit van cruciaal belang, aangezien het mechanisme van de onderliggende pathofysiologie verschillend is en men deze dus ook verschillend moet benaderen. Verder toonde Ruts et al. (2007) aan dat het geen zin heeft om een methylprednisolone therapie op te starten, aangezien het geen positieve effecten op de pijnreductie kon aantonen. In de laatste decennia zijn humane artsen steeds vaker gabapentine en carbamazepine gaan gebruiken. Dit omdat ze vele voordelen hebben. Ze zijn namelijk makkelijk in gebruik, veroorzaken minder nevenwerkingen en zijn goedgekeurd voor het behandelen van neuropathische pijnen (Peña et al., 2015). Gelukkig verdwijnt de pijn, net zoals de andere klachten, meestal spontaan met de tijd (Pentland en Donald, 1994). Er is nood aan verder klinisch onderzoek. Ook moeten de studies een groter aantal patiënten bevatten en over een langere tijd lopen zodat men de verschillende soorten pijn voor elke patiënt afzonderlijk kan karakteriseren en de pijnintensiteit op een objectieve manier kan meten (Peña et al., 2015).

In de humane geneeskunde is het vaststellen van pijn bij patiënten eenvoudiger dan in de diergeneeskunde. Humane patiënten kunnen verwoorden waar en wanneer ze pijn ervaren, hoe deze aanvoelt en kunnen ook hun opluchting uiten wanneer de ingestelde therapie aanslaat. Zo weet men dat pijn verschillende intensiteiten en tijdsduren heeft. Neuropathische pijn is veelvoorkomend bij mensen met neurologische en musculoskeletale aandoening. In de diergeneeskunde wordt de morbiditeit hiervan sterk onderschat. Veterinaire patiënten kunnen helaas niet vertellen wanneer ze pijn ervaren. Daarnaast is dit ook te wijten aan het feit dat dierenartsen niet voldoende kennis verwerven in de pijnconcepten tijdens hun opleiding en is het hierdoor voor hen niet altijd evident om pijn bij dieren te herkennen. Daarom is het als dierenarts belangrijk te begrijpen wat pijn kan veroorzaken, hoe deze pijn zich manifesteert en hoe men deze het best behandelt.

Hoewel er geen exacte percentages beschreven zijn, kan men aannemen dat hyperesthesie ook voorkomt bij honden met AIP. Het ontstaat secundair aan de variabele betrokkenheid van de dorsale zenuwwortel (Cuddon, 1998). Cuddon (1998) onderzocht, naast de motorische zenuwen, ook de

sensorische zenuwen d.m.v. elektrofysiologisch onderzoek. Niettegenstaande dat het duidelijk is dat er veranderingen optreden in de functie van de sensorische zenuwen, is het bewijs voor de betrokkenheid van sensorische zenuwen in de ziekte minimaal. De meest uitgesproken veranderingen zijn een verminderde SNAP amplitude met temporale dispersie. Deze bevindingen suggereren mild sensorisch axonaal verlies bij sommige patiënten. Desalniettemin is de interpretatie hiervan moeilijk aangezien er een brede variatie bestaat in de SNAP amplitudes bij normale honden (Cuddon, 1998).

Desondanks het wetenschappelijk bewijs beperkt is, vindt men in de literatuur wel verschillende hints die duiden dat honden met AIP mogelijks pijn hebben, hoewel deze vermoedelijk minder uitgesproken is en minder voorkomt dan bij de humane patiënten. Verder onderzoek is nodig om dit verder uit te klaren. Het is echter niet eenvoudig om goede, objectieve en gestandaardiseerde studies op te zetten om dit te onderzoeken. Daarom is het belangrijk dat dierenartsen zich bijscholen in het herkennen van pijn bij de hond. Dit is van cruciaal belang voor dierenartsen. Het stelt hen in staat om zelf te beslissen wanneer men het nodig acht om extra pijnstilling toe te voegen aan het therapieplan van honden met AIP.

Dus ook in de diergeneeskunde is er nood aan verder klinische onderzoek om deze concepten nog verder uit te klaren. Allereerst moet men de mechanismen achter neuropathische pijn beter doorgronden. Dit laat toe om gerichtere therapieën voor pijnreductie bij de hond en bij de mens te ontwikkelen. Om dit te bestuderen kan men gebruik maken van een experimenteel autoimmuun neuritis (EAN) diermodel die de symptomen van een acute inflammatoire demyelinisatie polyneuropathie, de meest frequente vorm van GBS bij de mens, nabootst. Dit is een T-cel gemedieerde acute demyeliniserende inflammatoire aandoening van het perifere zenuwstelsel. Het is belangrijk om de mechanismen die pijn veroorzaken te begrijpen omdat dit doelwitten zijn van therapeutische behandelingen (Mathews, 2008). Nu gebruikt men de humane klinische literatuur en onderzoeksliteratuur als vergelijkingsmateriaal voor de diergeneeskunde (Mathews, 2008).

## 6 Referentielijst

- Añor, S., 2014. Acute lower motor neuron tetraparesis. *Veterinary Clinic North America - Small Animal Practice* 44, 1201-1222.
- Cuddon, P.A., 1998. Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barré syndrome in people. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 294-303.
- Cuddon, P.A., 2002. Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinic North America - Small Animal Practice* 32, 207-249.
- Cummings, J.F., Haas, D.C., 1967. Coonhound paralysis. An acute idiopathic polyradiculoneuritis in dogs resembling the Landry-Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Neurological Science* 4, 51-81.
- Cummings, J.F., Haas, D.C., 1972. Animal model for human disease: idiopathic polyneuritis, Guillain-Barré syndrome. Animal model: coonhound paralysis, idiopathic polyradiculoneuritis of coonhounds. *American Journal of Pathology* 66, 189-192.
- De Jager, A.E.J., Sluiter, H.J., 1991. Clinical signs in severe Guillain-Barré syndrome: analysis of 63 patients. *Journal of the Neurological Sciences* 104, 143-150.
- Dellemijn, P.L.I., Vecht, C.J., 1992. Neuropathische pijn; oorzaken en behandeling. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 136, 819-822.
- Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M., Robertson, S., Simpson, W., 2015. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 51, 67-84.
- Estridge, R., Iskander, M., 2015. Understanding Guillain-Barré syndrome. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 28, 19-22.
- Garosi, L., 2013. Lesion localization and differential diagnosis. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, vierde editie. British Small Animal Veterinary Association (B S A V A), Gloucester, United Kingdom, pp 25-35.
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., Olmos-Hernandez, A., 2019. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 7, 43-54.
- Jasti, A.K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J.C., Vega, D.A., Anaya, J.M., Gershwin, M.E., 2016. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology* 12, 1175-1189.
- Leonhard, S.E., Mandarakas, M.R., Gondim, F.A.A., Bateman, K., Ferreira, M.L.B., Cornblath, D.R., Van Doorn, P.A., Dourado, M.E., Hughes, R.A.C., Islam, B. et al., 2019. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 15, 671-683.
- Martinez-Anton, L., Marena, M., Firestone, S.M., Bushel, R.N., Child, G., Hamilton, A.I., Long, S.N., Le Chevoir, M.A.R., 2018. Investigation of the role of *Campylobacter* infection in suspected acute polyradiculoneuritis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38, 352-360.
- Mathews, K.A., 2008. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Veterinary Clinic North America - Small Animal Practice* 38, 1365-1414.

- Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V., Wright, B., Yamashita, K., 2014. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. *Journal of Small Animal Practice* 55, E10–E68.
- Moalem-Taylor, G., Allbutt, H.N., Iordanova, M.D., Tracey, D.J., 2006. Pain hypersensitivity in rats with experimental autoimmune neuritis, an animal model of human inflammatory demyelinating neuropathy. *Brain, Behavior, and Immunity* 21, 699-710.
- Moore, S.A., 2016. Managing neuropathic pain in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 12.
- Moulin, D.E., Hagen, N., Feasby, T.E., et al., 1997. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 48, 328-331.
- Pandey, C.K., Bose, N., Garg, G., Singh, N., Baronia, A., Agarwal, A., Singh, P.K., Singh, U., 2002. Gabapentin for the Treatment of Pain in Guillain-Barré Syndrome: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Anesthesia & Analgesia* 95, 1719–1723.
- Pandey, C.K., Raza, M., Tripathi, M., Navkar, D.V., Kumar, A., Singh, U.K., 2005. The Comparative Evaluation of Gabapentin and Carbamazepine for Pain Management in Guillain-Barré Syndrome Patients in the Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia* 101, 220–225.
- Peña, L., Moreno, C.B., Gutierrez-Avarez, A.M., 2015. Pain management in Guillain-Barre syndrome: A systematic review. *Neurología* 30, 433-438.
- Pentland, B., Stewart, D.M., 1994. Pain in Guillain-Barré syndrome: a clinical review. *Pain* 59, 159-164.
- Ropper, A.H., 1992. The Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* 326, 1130-1136.
- Ropper, A.H., Shahani, B.T., 1984. Pain in Guillain-Barre Syndrome. *Archives of Neurology* 41, 511-514.
- Rupp, A., Galban-horcajo, F., Bianchi, E., Dondi, M., Penderis, J., Cappell, J., Burgess, K., Matiasek, K., Mc Gonigal, R., Willison, H.J., 2013. Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *Journal of the Peripheral Nervous System* 18, 75-88.
- Ruts, L., Van Koningsveld, R., Jacobs, B.C., Van Doorn, P.A., 2007. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology* 254, 1318–1322.
- Tian, D.H., Perera, C.J., Moalem-Taylor, G., 2013. Neuropathic Pain in Animal Models of Nervous System Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation* 2013, 1-13.
- Tripathi, M., Kaushik, S., 2000. Carbamezapine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 28, 655-658.