

항-GQ1b 항체증후군; Miller Fisher 증후군의 다른 이름인가, 새로운 증후군의 출현인가?

고신대학교 의과대학 신경과학교실

김 종 국

Anti-GQ1b Antibody Syndrome; Is the Another Name of Miller Fisher Syndrome or Advent of a New Syndrome?

Jong Kuk Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

The Miller Fisher syndrome (MFS), characterized by ataxia, areflexia, and ophthalmoplegia, is a localized variant of Guillain-Barré syndrome (GBS). Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) is a related syndrome in which central nervous system abnormalities accompany the classic triad. The discovery of the anti-GQ1b antibody and localization of GQ1b ganglioside in human nervous system enabled us to understand various kinds of symptoms in MFS and related diseases. Molecular mimicry of antigenic epitope from infective organisms such as *Campylobacter jejuni* with this ganglioside is likely the predominant pathogenic mechanism. This could explain the unusual conditions such as atypical MFS, GBS with ophthalmoplegia and BBE are various manifestations of post-infectious autoimmune neuropathies. Now, we can speculate them as the anti-GQ1b antibody syndrome in according to their immunological profiles. In addition to this, recent new concept of anti-ganglioside complex antibody will lead us to further understanding of these disorders. J Korean Neurol Assoc 27(4):307-312, 2009

Key Words: Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis, Gangliosides, GQ1b, Ophthalmoplegia, Ataxia

서 론

1956년 Fisher는 실조증(ataxia), 무반사(areflexia), 눈근육마비(ophthalmoplegia)가 주된 증상이고, Guillain-Barré 증후군(GBS)의 특징 중 하나인 알부민세포해리(albuminocytologic dissociation)가 뇌척수액(cerebrospinal fluid; CSF)에서 발견되는 급성 증후군을 보고하면서 이 질환이 GBS의 변형임을 제안하였다.^{1,2} 이에 앞선 1951년에 Bickerstaff와 Cloake는 의식

저하를 동반한 눈근육마비와 실조증이 발생한 세 명의 환자를 관찰하고 “mesencephalitis and rhombencephalitis”라고 명명하였으며 중간뇌(midbrain)에 병변이 있을 것으로 추정하였다.³ 이후 Bickerstaff는 처음 보고하였던 증례에 환자 5명을 추가하면서 “뇌줄기뇌염(brainstem encephalitis)”이라고 하였으며 이후 하나의 증후군(syndrome)으로 인정받게 되었다.⁴ Bickerstaff가 보고하였던 환자들은 Fisher가 보고한 증례들이 가지고 있는 세 가지 특징을 가지면서 동시에 의식변화와 Babinski 징후나 건반사항진과 같은 피라미드로(pyramidal tract)의 이상을 동반하고 있어 중추신경계의 이상이 있음을 보여주었는데, 이는 이 질환들이 말초신경계와 중추신경계를 아우르는 하나의 연장선상에 있다는 것을 시사한다.^{4,5}

이후에 유사한 많은 증례가 보고되어 실조증, 무반사 그리고 눈근육마비의 세 가지 주된 증상으로 나타나는 급성 신경염은 Miller Fisher 증후군(Miller Fisher syndrome; MFS) 또는 Fisher 증후군(Fisher syndrome)이라고 불리게 되었고 GBS의

Received October 15, 2009 Revised October 21, 2009

Accepted October 21, 2009

* Jong Kuk Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine,

34 Amnam-dong, Seo-gu, Busan, 602-702, Korea

Tel: +82-51-990-6461 Fax: +82-51-990-3077

E-mail: advania9@chol.com

* 본 연구는 2008년도 고신대학교 의과대학 의과학 연구소의 지원으로 수행되었습니다.

드문 한 변형으로서 자리를 잡았다. 그러나 실제 임상에서는 고전적인 MFS와는 다소 다른, 즉 질환의 경과 중 세 가지 증상 중에서 일부만 나타나다가 분명한 비대칭을 보인다든지, 전형적인 MFS의 증상에 감각저하와 같은 다른 신경학적 이상이 동반되는 경우 등 다양한 유사 아형들이 보고되면서 질환을 이해하고 진단하는 데 혼란이 초래되었다.⁶⁻⁹ 이러한 것들을 새로운 시각에서 질환으로 이해할 수 있게 해주는 개념이 필요하게 되었고, 이를 가능하게 한 것이 항-GQ1b 항체(anti-GQ1b antibody)의 발견이었다.¹⁰

본 론

1. Miller Fisher 증후군 및 관련 질환

현재 MFS 및 이와 연관된 질환은 고전적(classical) 또는 전형적인(typical) MFS, 비전형적인 MFS, ophthalmoplegia를 동반한 GBS 그리고 BBE 등으로 크게 분류할 수 있다. 고전적인 MFS는 모든 GBS 증례를 통틀어 약 10~25% 정도에 해당하는 빈도로 발생한다.^{11,12} 대개의 경우 급격히 발생하고 진행되는 복시, 대칭적인 양측성의 눈근육마비, 눈꺼풀처짐, 그리고 안면마비(facial palsy) 등이 가장 전형적으로 동반되는 증상 및 징후이다.¹¹⁻¹³ Mori 등의 연구에 따르면 70% 이상에서 호흡기감염이 선행하며 위장관계 증상은 4~10%로 다소 적은 빈도였으나 확인된 가장 흔한 감염원은 *C. jejuni*였다.¹¹ 감염의 증상이 나타나고 신경학적 이상이 발생하기까지의 기간은 평균 8일이었다.¹⁴ 대개 예후는 매우 양호한 편이어서 신경학적 이상이 발생한 지 12~15일이 경과하면서 증상이 호전되기 시작하고 장애를 남기지나 사망하는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.^{13,14}

오랜 세월이 걸쳐 논란이 있어 왔지만, MFS와 병인론적으로 근접한 관련 질환 중 가장 대표적인 것은 BBE이다. 선행 감염이 존재하고, 무반사, 일부민세포해리가 관찰되는 것은 이 질환이 GBS와 매우 유사하다는 근거가 되었다.^{3,4} MFS 환자에서 나타나는 항-GQ1b 강글리오시드 항체가 BBE 환자들의 혈청에서도 높은 빈도로 발견되는 점은 증상의 유사성과 더불어 이 두 질환이 연속선상에 존재한다는 결정적인 증거가 되었다.¹²

2. Miller Fisher 증후군에서 항-GQ1b 항체의 발견

현재까지의 연구에 따르면 MFS의 약 90%에서, BBE에서는 60% 이상에서 항-GQ1b 항체가 급성기 혈청에서 발견된다.¹¹ MFS는 처음 보고된 후 36년간 증상 증후군으로만 존재하였으나 1992년 질환을 일으키는 것으로 추정되는 자가항체가 발견

됨으로써 이와 관련한 연구에 비약적인 발전을 가져오는 계기가 되었다.¹⁰ Kusunoki 그룹의 연구자들은 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assay; ELISA)과 얇은층크로마토그래피(thin layer chromatography; TLC) 효소면역측정법(enzyme immunoassay)을 이용하여 임상적으로 합당한 여섯 명의 MFS 혈청에서 공통적으로 IgG 형의 항-GQ1b 항체가 증가되어 있는 것을 발견하였고 질병의 경과가 호전됨에 따라 항체의 역가가 감소하였으며 대조군으로 사용한 GBS 환자의 혈청 및 정상인에서는 이 항체가 검출되지 않음을 확인하였다.¹⁰ 이들은 또한 후속 연구에서 이 항-GQ1b 항체가 전형적인 MFS뿐만 아니라 실조증 없이 눈근육마비로만 나타난 비전형적인 MFS, 눈근육마비를 동반한 GBS 환자에서도 높은 빈도로 발견된다는 것을 발견하고 이 항체가 눈근육마비와 연관이 있다는 사실을 보고하였다.¹⁵

GQ1b 항체가 눈근육마비의 직접적인 원인으로 작용하였다는 사실은 사람을 이용한 병리학적 연구들을 통해 증명되었는데, 마우스 유래 항-인간 단클론 GQ1b 항체가 주로 눈돌립신경, 도르래신경, 가돌립신경의 말초신경 영역 Ranvier 결절 주변부에서 면역염색(immunostain) 되는 것으로 확인되었다.^{15,16} 이와 더불어 눈근육마비가 없이 실조증만 있는 환자의 혈청에서 항-GQ1b 항체가 발견되고 인간의 등뿌리신경절(dorsal root ganglion)에서 같은 종류의 단클론 항체가 면역염색 되는 것으로 확인되어 MFS의 여러 증상들을 병리학적으로 설명할 수 있게 되었다.^{17,18}

3. 항-강글리오시드 항체와 자가면역 신경병증과의 관계

강글리오시드(ganglioside)는 글리코스핑고리피드(glycosphingolipids)를 포함하고 있는 시알산(sialic acid)을 말한다.¹⁹ 이는 포유류의 세포 특히 중추신경에 높은 빈도로 분포하는데, 세포막에 결합하는 부분으로서 모든 종류에 공통적인 모양을 가진 소수성(hydrophobic)의 세라미드(ceramide)와 한두 개 이상의 시알산을 포함하는 다양한 조합의 소당류(oligosaccharide)의 결합 구조를 가진 친수성 부분으로 이루어져 있다.^{20,21} 인간의 신경계에 높은 빈도로 존재하는 대표적인 강글리오시드는 GM1, GD1a, GD1b, GT1b 등이며 전체 강글리오시드의 약 90%를 차지하고 있다.²⁰ 생체 내에서 강글리오시드는 다양한 기능을 하는 것으로 알려져 있는데 시토키인, 호르몬, 바이러스와 같은 여러 배위자(ligand)에 대해 수용체 역할을 하거나 세포와 세포 간의 상호작용, 분화, 성장 조절에 관여하기도 하며 종양 표지자로서 항원으로 작용하기도 한다.^{22,23} 최근에는 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 주 요인인 항암치료의 표적으로서의

역할이 주목을 받았다.²¹

강글리오시드가 신경계의 자가면역질환과 연관이 있을 것이라는 사실은 이미 오래 전의 동물실험에서 예견되었다.²⁴ 환자의 혈청에서 강글리오시드에 대한 항체를 발견한 것은 1980년대 후반으로서 이는 GBS가 강글리오시드와 직접 연관이 있는 자가면역질환이라는 것을 증명해 주었다.²⁵ 이 항체가 자가면역질환을 일으킨다는 점에서 이견이 없었던 것은 아니나, 연이은 여러 보고들을 통해 특히 GM1 및 GD1a 강글리오시드 항체가 운동축삭형의 GBS의 원인이며 이는 *Campylobacter jejuni* 감염과 연관이 있다는 증거들이 계속해서 축적되었다.²⁶⁻²⁸

현재 GBS 환자의 혈청에서 발견되는 항-강글리오시드 항체의 종류는 약 10가지 이상으로 대표적인 것들로 GM1, asialo-GM1, GM2, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, 그리고 GQ1b 등을 들 수 있다.^{5,10,25,26,28-33} 이미 잘 알려진 것처럼 말이집탈락형의 GBS보다는 주로 급성운동축삭신경병(acute motor axonal neuropathy; AMAN), 감각실조신경병(sensory ataxic neuropathy), 인두-목-위팔 위약형(pharyngeal-cervical-brachial weakness type; PCB)의 GBS와 MFS, 그리고 BBE에서 항-강글리오시드 항체가 발견된다.^{10,28,30,34-36}

이들 항-강글리오시드 항체는 선행 감염이 무엇이었는지에 따라 발견되는 종류가 달라지는데 대표적인 감염원은 *C. jejuni*, 거대세포바이러스(cytomegalovirus), *M. pneumoniae*, 그리고 Epstein-Barr virus 등이다.^{37,38} 특히 *C. jejuni*는 강글리오시드 항체와 관련하여 알려진 원인 감염 중에서 가장 높은 빈도를 차지하고 있으며 세포표면의 지질다당질(lipopolysaccharide)의 분자구조가 GM1, GD1a, GQ1b 및 GT1a 강글리오시드와 유사하여 그 종류에 따라 AMAN 또는 MFS를 일으킬 수 있음이 밝혀졌다(Fig. 1).^{39,40} 이는 인체에서 GQ1b 강글리오시드가 분포하는 신경 영역에 대한 정보와 더불어 항-GQ1b 자가항체가 어떻게 질환을 유발하는가에 대한 병인론적 관점에서 중요한 의미가 있다.

4. 항-GQ1b 항체 증후군 개념의 발전

앞서 언급한 것처럼 임상에서는 적지 않은 수의 비전형적인 MFS 또는 유사 증후군들을 경험한다. 이 경우 항-GQ1b 항체를 확인하지 못한다면, 특히 선행 감염이 불확실하거나 뇌척수액검사에서 세포단백헤리가 발견되지 않는다면 진단에 혼란을 초래하고 적절한 시기에 치료를 시작하지 못할 수도 있다. 급성기의 혈청에서 항-GQ1b 항체가 발견되어 MFS와 연관이 있는 질환으로 간주되는 대표적인 예들로는 실조증을 동반하지 않으며 한쪽 또는 양쪽의 눈근육마비가 주증상으로 나타나

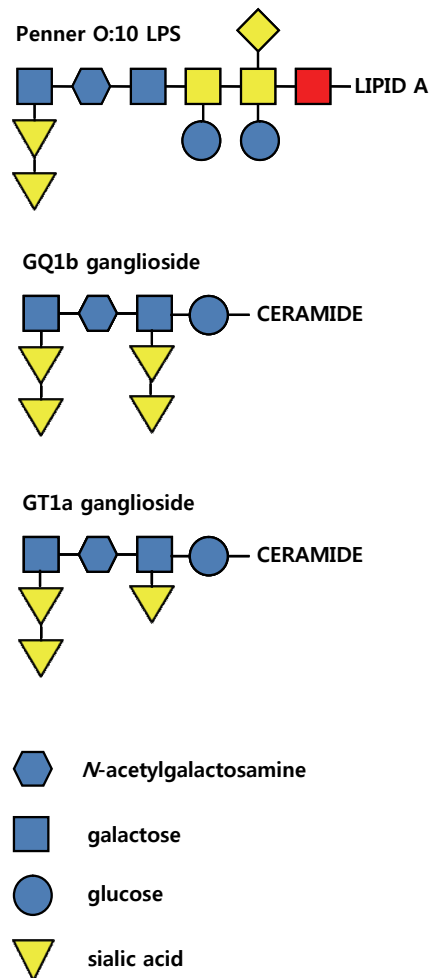


Figure 1. Symbolic structure of *C. jejuni* lipopolysaccharide (upper) and the corresponding gangliosides mimics. Terminal part of lipopolysaccharide from *C. jejuni* has similar structure with that of GQ1b and GT1a gangliosides.

는 경우(acute ophthalmoparesis; AO), 속눈근육마비(internal ophthalmoplegia)만으로 나타나는 경우, 눈근육마비가 없는 실조성 GBS(ataxic GBS), GBS로 발현하면서 눈근육마비를 동반한 경우(ophthalmoplegic GBS) 그리고 BBE와 같이 MFS의 증상을 모두 가지면서 다른 신경학적 이상을 동반하는 경우를 들 수 있다.^{9,18,34,41-43} Odaka 등은 항-GQ1b 항체가 양성이었던 194명을 검토하여 항-GQ1b 항체증후군이라는 개념을 정리하고, 이 연구에서 AO, MFS, BBE가 다른 종류의 항-강글리오시드 항체에 비해 항-GQ1b 항체와 연관성이 높음을 보여주었다.¹³ 이 외에 MFS나 BBE가 GBS와 중첩되는 경우들을 설명하면서 *C. jejuni*의 경우 한 세포주가 여러 종류의 지질다당질 항원결정인자(epitope)를 가지고 있어 GQ1b 항체와 더불어 GM1 또는 GD1a 항체를 발현시키며 이것이 겹침증후군(overlap syndrome) 환자

에서 관찰되는 증상의 다양성을 설명할 수 있다고 하였다.¹³ 결론적으로 항-GQ1b 항체증후군을 이해하는 것은 비록 진단기준으로서의 가치는 아니라 할지라도 질병의 원인을 파악하는데 결정적인 역할을 할 수 있고 또한 적절한 치료에 도움이 될 것으로 전망하였다.¹³

따라서, 항-GQ1b 항체를 검사하는 것은 전형적인 MFS 환자뿐만 아니라 비전형적인 증상을 가진 유사 증후군에서 반드시 필요한 기본적인 과정이 되었다. 그 중에서 효소면역측정법은 검사의 질적 수준과 신뢰도를 조절해야 하는 문제가 있지만, 여러 연구를 통해 가장 신속하고 정확한 검사방법으로 인정되고 있다(Fig. 2).^{44,45} 그러나 구조적인 유사성 때문에 한 가지 종류의 지질다당질 항원결정인자에 의해 만들어진 항체가 다른 여러 종류의 강글리오시드와 결합할 가능성이 있으며, 이에 따라서 발생하는 증상도 다양해질 수 있으므로 결과를 해석하는 데 혼란이 초래되기도 한다.⁴⁶ 특히, GQ1b 강글리오시드는 GT1a와 유사한 구조를 가지고 있으며 이 두 강글리오시드에 반응하는 항체는 모두 눈운동마비와 밀접한 연관이 있다(Fig. 1).⁴⁷ 항-GT1a 항체는 삼킴기능장애와 목근육의 근력저하가 두드러진 PCB에서 특이적인 의미를 가지는 것으로 알려져 있으나, 눈운동마비를 동반한 MFS나 그 유사 증후군에서 훨씬 더 높은 빈도로 발견되므로 항-GQ1b 항체가 가지는 의미와 매우 유사한 정보를 제공한다.⁴⁸ 항-GT1a 항체와 같이 한 가지 종류의 항체 내에서 다양한 임상증상을 보이면서 때로는 다른 항체와 유사한 의미를 나타내는 현상은 선행 감염의 종류에 따른 차이에 기인할 것으로 추정되지만 교차반응(cross reaction)에도 큰 영향을 받는 것으로 생각되며 이 두 항체의 세부적인 의미는 향후 더 연구되어야 할 부분이라고 판단된다.⁴⁸

5. 최근의 발견 및 연구

최근 몇 년간의 연구에서 Kaida 등은 GBS와 MFS에서 발견되는 항-강글리오시드 항체의 검출에 관한 독창적인 새로운 시도를 하였다.⁴⁹ 전형적인 MFS로 진단된 환자의 급성기 혈청에서 GQ1b와 GM1, GD1a 또는 GD1b와 같은 여러 가지 강글리오시드를 결합한 복합체에 대한 항체를 검사하여 일부의 환자들은 단독의 항-GQ1b 강글리오시드 항체를 검사하였을 때보다 더 높은 역가가 검출되고 임상적으로도 다른 특징을 가진다는 것을 확인하였다(Fig. 3).⁴⁹ 이는 실제 사람의 신경계에 분포해 있는 강글리오시드가 단순한 단일 구조가 아니라 복잡한 형태를 가지고 있다는 것을 의미하고 이 조합에 따라 다양한 증상이 발현될 수 있다는 증거가 되었다. 더 나아가서는 각 종류의 강글리오시드의 조합과 임상 양상을 더 세분화하여 MFS와 GBS

Control GM1 GD1a GD1b GT1b GQ1b G-C GA1 GM2 GM3

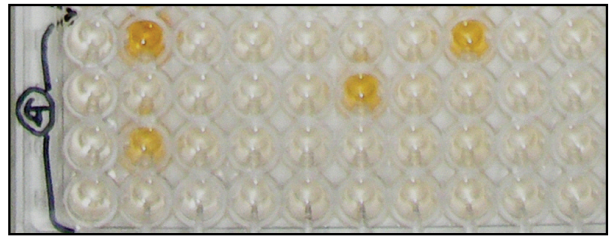


Figure 2. Example of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for various anti-ganglioside antibodies for 4 samples. Corrected optical densities are calculated by subtracting each well with negative controls in ELISA reader. Lane 2 shows a positive result for IgG anti-GQ1b antibody.

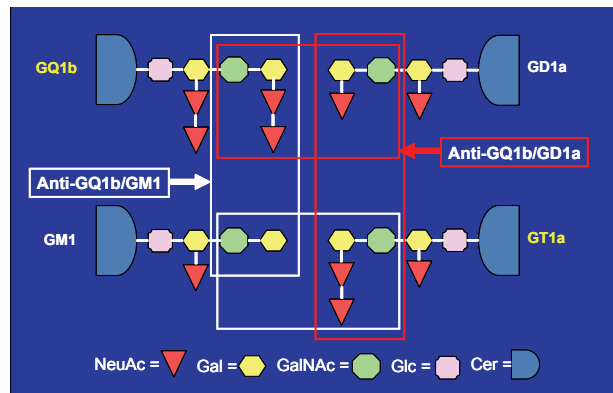


Figure 3. Diagram of putative epitopes targeted by anti-ganglioside complex (GCS) antibodies. In patients with Miller Fisher syndrome, not only GQ1b itself but also clustered epitopes of GCSs, including GQ1b, may be considered to be the prime target antigens for serum antibodies (This figure was kindly provided by professor Kusunoki and doctor Kaida).

에서 동반되는 복잡한 증상들을 설명하려고 시도하였다.⁵⁰ 향후 이와 연관된 연구 결과들이 더 축적되어 유사한 종류의 MFS나 GBS에서 서로 다른 예후를 보이는 등의 다양한 현상들을 예측하고 설명할 수 있게 되기를 기대한다.

결론

최근 17년간의 항-GQ1b 항체와 관련된 신경면역 영역의 연구들로 MFS 및 유사한 관련 질환들을 이해하는 데 비약적인 발전이 있었다. 이는 질환을 증상으로만 받아들이는 데 그치지 않고 분자생물학적으로 이해하려는 노력에 힘입은 바 크다. 하지만 아직까지 MFS나 BBE와 같은 신경계 자가면역질환의 다양한 증상들을 모두 설명하기에는 한계가 있다. 또한 항-강글리오시드 항체가 발견되지 않는 환자들에서의 면역기전에 대한

연구가 더 이루어져 효율적이고 세분화된 치료 방법들을 지속적으로 개발하는 데 도움이 되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Parry GJ, Steinberg JS. *Guillain-Barré syndrome*. 1st ed. New York: Demos Medical Publishing, 2007;34-35.
- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
- Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
- Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1:1384-1387.
- Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-2290.
- Na JG, Jung WY, Cho KW, Lim GH. Brainstem encephalitis mimicking Miller Fisher syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1994;12:758-763.
- Kim BJ, Seo YL. Relapsing sensory ataxia initially manifested by Miller Fisher syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:216-221.
- Hong SN, Koo JS, Kim BK, Kim SI, Jang DM, Bae HJ. A case of Miller Fisher syndrome presenting as sudden vertigo. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:486-489.
- Koo DL, Park KH, Kim HT, Lee KY, Lee YJ. Acute monocular ophthalmoplegia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:663-665.
- Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-679.
- Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-627.
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255:674-682.
- Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-55.
- Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43:1911-1917.
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745:32-36.
- Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999;22:1071-1074.
- Mori M, Kuwabara S, Koga M, Asahina M, Ogawara K, Hattori T, et al. IgG anti-GQ1b positive acute ataxia without ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:668-670.
- Sandhoff K, van Echten G. Ganglioside metabolism: enzymology, topology and regulation. *Prog Brain Res* 1994;101:17-29.
- Svennerholm L, Bostrom K, Fredman P, Jungbjer B, Lekman A, Mansson JE, et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. *Biochim Biophys Acta* 1994;1214:115-123.
- Malisan F, Testi R. GD3 ganglioside and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:179-187.
- Hakomori S, Zhang Y. Glycosphingolipid antigens and cancer therapy. *Chem Biol* 1997;4:97-104.
- Yu RK. Development regulation of ganglioside metabolism. *Prog Brain Res* 1994;101:31-44.
- Nagai Y, Momoi T, Saito M, Mitsuzawa E, Ohtani S. Ganglioside syndrome, a new autoimmune neurologic disorder, experimentally induced with brain gangliosides. *Neurosci Lett* 1976;2:107-111.
- Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:440-447.
- van den Berg LH, Marrink J, de Jager AE, de Jong HJ, van Imhoff GW, Latov N, et al. Anti-GM1 antibodies in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:8-11.
- Yuki N, Sato S, Inuzuka T, Miyatake T, Yoshino H. Axonal degeneration in the Guillain-Barre syndrome and anti-GM1 ganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 1992;15:116.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Shinozawa K, Miyatake T. Severe acute axonal form of Guillain-Barre syndrome associated with IgG anti-GD1a antibodies. *Muscle Nerve* 1992;15:899-903.
- Kusunoki S, Chiba A, Kon K, Ando S, Arisawa K, Tate A, et al. N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1994;35:570-576.
- Koga M, Yuki N, Ariga T, Morimatsu M, Hirata K. Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barre syndrome? *J Neuroimmunol* 1998;86:74-79.
- Nakamura K, Irie S, Kanazawa N, Saito T, Tamai Y. Anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome with acute cytomegalovirus infection. *Ann N Y Acad Sci* 1998;845:423.
- Kusunoki S, Chiba A, Tai T, Kanazawa I. Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 1993;16:752-756.
- Yuki N, Koga M, Hirata K. Is Campylobacter lipopolysaccharide bearing a GD3 epitope essential for the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome? *Acta Neurol Scand* 2000;102:132-134.
- Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barre syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2000;54:1851-1853.
- Yuki N. Successful plasmapheresis in Bickerstaff's brain stem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. *J Neurol Sci* 1995;131:108-110.
- Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, Ugawa Y, Hitoshi S, Kanazawa I. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 1996;39:424-431.
- Hahn AF. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1998;352:635-641.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.

39. Neisser A, Bernheimer H, Berger T, Moran AP, Schwerer B. Serum antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Miller Fisher syndrome. *Infect Immun* 1997; 65:4038-4042.
40. Yuki N, Koga M. Bacterial infections in Guillain-Barre and Fisher syndromes. *Curr Opin Neurol* 2006;19:451-457.
41. Lee SH, Lim GH, Kim JS, Oh SY, Kim JK, Cha JK, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-429.
42. Bae JS, Kim JK, Kim SH, Kim OK. Bilateral internal ophthalmoplegia as an initial sole manifestation of Miller Fisher syndrome. *J Clin Neurosci* 2009;16:963-964.
43. Kim JK, Kim MJ, Yoo BG, Kim KS, Seo JH. Three cases of anti-GQ1b antibody syndrome with internal ophthalmoplegia. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25:115-118.
44. Willison HJ, Veitch J, Swan AV, Baumann N, Comi G, Gregson NA, et al. Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol* 1999;6:71-77.
45. Irie S, Saito T, Kanazawa N, Ogino M, Ogino Y, Sakai F. Detection of serum anti-ganglioside antibodies by latex agglutination assay in Guillain-Barre syndrome: comparison with ELISA. *Intern Med* 2003; 42:490-495.
46. Susuki K, Yuki N, Hirata K. Fine specificity of anti-GQ1b IgG and clinical features. *J Neurol Sci* 2001;185:5-9.
47. Kim JK, Yoo BG, Bae JS, Kim SJ, Sohn EH, Kim DS. Correlations of anti-ganglioside antibodies with ophthalmoparesis in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13: 172 (Abstracts).
48. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci* 2004; 219:139-145.
49. Kaida K, Kanzaki M, Morita D, Kamakura K, Motoyoshi K, Hirakawa M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1043-1046.
50. Kanzaki M, Kaida K, Ueda M, Morita D, Hirakawa M, Motoyoshi K, et al. Ganglioside complexes containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barre syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79: 1148-1152.