

Stiff-Man-Syndrom (Synonym: Stiff-Person-Syndrom)

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) ist eine wahrscheinlich durch Autoantikörper vermittelte Erkrankung des ZNS und der endokrinen Drüsen mit motorischen, vegetativen, neuropsychiatrischen, endokrinologischen und orthopädischen Symptomen. Diagnostik, Therapie und Patientenbetreuung erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen (**A**).
- Der Nachweis von Autoantikörpern gegen GAD im Serum ist weder beweisend noch Voraussetzung für die Diagnose (**A**).
- Bei einer Krankheitsdauer < 5 Jahre sollte – unabhängig vom Antikörperstatus – ein Malignom (paraneoplastisches SMS!) ausgeschlossen werden (**B**).
- Die immunmodulierende Langzeittherapie mit i. v. Immunglobulinen oder Kortikosteroiden ist wirksam, aber aufwändig bzw. nebenwirkungsträchtig. Die symptomatische Behandlung mit Benzodiazepinen ist wirksam und nebenwirkungsarm. Toleranzentwicklung ist hierbei häufig, süchtiger Fehlgebrauch selten (**B**).

Definition

Das Stiff-Man-Syndrom ist klinisch charakterisiert durch eine massive rigide Steigerung des Muskeltonus mit schmerzhaft einschießenden Spasmen, episodische adrenerge autonome Dysregulation und agoraphobische Angststörung. Die Muskeldehnungsreflexe können gesteigert sein. Weitere neurologische Symptome fehlen. Beschränkung der Hauptsymptome auf eine Gliedmaße (Stiff-Limb-Syndrom, SLS) kommt als „Minusvariante“ vor. Bei der „Plusvariante“ des SMS (progressive Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonien, PERM) treten (gelegentlich flüchtige) neurologische Symptome (z. B. Augenbewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen) hinzu. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD) mit intrathekaler Antikörperproduktion bei ca. 70 % der Patienten, assoziierte Autoimmunerkrankungen bei ca. 50% (vor allem Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmun-Hyperthyreose) und die Übertragbarkeit durch IgG von Patienten auf Labortiere sind Argumente für eine immunologische Genese.

Klinik

- **Erkrankungsalter:** 13– 81 Jahre (Mittel 46 Jahre)
- **Spontanverlauf und -prognose:** schleichende Progression über Monate, nachfolgend Stabilität oft über Jahrzehnte, selten auch schubförmige Verschlechterung (vor allem bei der Plusvariante PERM). Im Krankheitsverlauf können neue neurologische Symptome hinzukommen (z. B. Augenbewegungsstörungen, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen). Spontanheilungen sind selten.
- **Rigidität und Spasmen (regelmäßig):** meist symmetrisch, bevorzugt in der Rumpf- und rumpfnahen Muskulatur der unteren Körperhälfte, gelegentlich auch in den Füßen, selten in den Armen und Händen (Cave: häufig beim paraneoplastischen SMS!). Rigidität und Spasmen provozierbar durch fremdreflektorische Stimulation (z. B. Berührung, Schmerz, Kältespray)
- **Gangstörung, paroxysmale Stürze:** bizarres, ängstlich-protektives und/oder steifbeiniges

Gangmuster, das sich bei erhöhter Anforderung (Eile, treppab gehen) verschlechtert und bei geringster Unterstützung deutlich bessert. Stürze bei erhaltenem Bewusstsein ohne Abfangreaktion mit erheblicher Verletzungsgefahr

- **Skelettdeformitäten:** fixierte Hyperlordose, Ankylosen, Subluxationen, Spontanfrakturen
- **Angstattacken:** beim freien Gehen bzw. auf freien Flächen („ task-specific phobia“), oft von Spasmen begleitet
- **Gesteigerte Schreckreaktionen (Startle):** auf banale Außenreize (Telefonklingel, Berührung), Induktion von Spasmen
- **Reflexauffälligkeiten:** gesteigerte Eigenreflexe, Verlust der Bauchhautreflexe, lebhafter Kopfretraktionsreflex
- **Autonome Dysregulation:** profuses Schwitzen, Tachykardie, Mydriasis, arterielle Hypertension, Tachypnoe, oft von Spasmen begleitet
- **Assoziation mit Autoimmun-Endokrinopathien:** Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmun-Thyreoiditis, Immunhyperthyreose, B₁₂-Hypovitaminose
- **Fehldiagnose Konversionsneurose:** bizarre, ängstlich-protective Gangmuster, gesteigerte Schreckreaktionen, Angst- und Spasmusattacken bei motorischer oder emotionaler Belastung
- **Komplikationen:** lebensbedrohliche autonome Entgleisungen, insbesondere bei Medikamentenentzug (vor allem Benzodiazepine)

Untersuchungen

Notwendig

- **Wiederholte körperliche Untersuchung:** ggf. unter Medikamentenkarenz, da syndromale Veränderungen im Verlauf vorkommen (SLS → SMS → PERM).
- **EMG:** ununterdrückbare und anhaltende Aktivität normaler motorischer Einheiten mit niedriger Frequenz (unspezifischer Befund bei verschiedenen Erkrankungen mit Rigidität). Elektrostimulation beliebiger Nerven evoziert generalisierte Spasmen mit kurzer Latenz (50– 80 ms) und initial hypersynchroner Aktivität simultan in antagonistischen Muskelpaaren (myoklonischer Reflexspasmus), die in tonisch-desynchronisierte EMG-Aktivität übergeht (charakteristischer Befund) Fehlende Ausprägung der S 2-Komponente des Masseter-Hemmungsreflexes (bei ca. 30%)
- **Autoantikörper gegen GAD:** positiv bei 60– 80 % der Patienten mit SMS/SLS/PERM. Der Nachweis von GAD-Autoantikörpern im Serum ist diagnostisch hilfreich, aber weder Voraussetzung der Diagnose noch spezifisch für das SMS und seine Varianten! Diagnostisch wertvoller ist der Nachweis der intrathekalen Produktion von GAD-Autoantikörpern. Sensitivster und spezifischer Nachweis der GAD-Antikörper mit RIA
- **Autoantikörper-Status:** Antikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO) bzw. mikrosomale Schilddrüsen-Antikörper (MAK), TSH-Rezeptor-Antikörper, Parietalzell-Antikörper
- **Liquor:** Oligoklonale Banden oder autochthone IgG-Vermehrung bei 60%, seltener milde lymphozytäre Pleozytose. Intrathekale Produktion von GAD-Autoantikörpern

Im Einzelfall erforderlich

- **Bei Patienten mit GAD-Autoantikörpern:** halbjährliche internistische Diagnostik (vor allem Ausschluss eines Diabetes mellitus, einer Hyper- oder Hypothyreose und einer B₁₂-Hypovitaminose)
- **Bei SMS-Patienten mit kurzer Anamnese (< 5 Jahre) und bei Patienten mit PERM:**

Malignom-Screening (vor allem Lunge, Mammae), Amphiphysin-1-Autoantikörper (paraneoplastisches SMS)

Differenzialdiagnosen

- **Psychogene Bewegungsstörung:** fehlende Rigidität in der Untersuchungssituation, ausgeprägte Anstrengung, polymorphe Bewegungsstörung, fehlende Besserung durch geringe Unterstützung, Negierung emotionaler Beeinflussbarkeit
- **Primär schmerzbedingter Muskelhartspann:** ausgeprägtes Schmerzvermeidungsverhalten (kommt gelegentlich auch beim SMS vor!), fehlende fremdreflektorische Steigerung des Muskeltonus, keine Spasmen
- **Syndrome mit zentraler oder peripherer Überregbarkeit:**
 - Tetanus, Strychnin-Intoxikation (EMG: Verlust der reflektorischen Inhibition, z. B. Masseterreflex)
 - Erworbene Hyperekplexie (obligater Kopfretraktionsreflex, fehlende Rigidität)
 - Neuromyotonie (klinisch: Polyneuropathie-Syndrom mit innervationsabhängigen Muskelkrämpfen; EMG: polymorphe pathologische Spontanaktivität; Labor: Autoantikörper gegen spannungsgesteuerte K⁺-Kanäle)
- **Intraspinale Prozesse:** Tumor, Durafistel, chronische Myelitis (klinisch: Pyramidenbahnzeichen, Sensibilitätsstörungen; motorisch und somatosensibel evozierte Potentiale; path. Liquor; MRT-Veränderungen)
- **Axiale Dystonie:** Dystonie meist nur im Stehen, nicht im Liegen und Sitzen; klinisch und elektrophysiologisch fehlende Reflexanomalien; geringe emotionale Beeinflussbarkeit
- **Paraneoplastische Myelopathie:** insbesondere bei Mamma- oder SCL-Karzinom, Lymphom; Autoantikörper gegen Hu-, Ma-, Ri-Antigene
- **Paraneoplastisches SMS:** Klinisch häufig mit Beteiligung der Arme. Insbesondere bei Mamma- oder Bronchialkarzinom; Labor: Autoantikörper gegen GAD und/oder Amphiphysin I

Empfehlung: Tumorsuche bei Erkrankungsdauer < 5 Jahre – unabhängig vom Nachweis von GAD-Autoantikörpern

Therapie

Immuntherapie

- I.v. Immunglobuline (i. v. IgG; 2 × 1 g/kg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat) sind nach einer kleinen kontrollierten Studie therapeutisch wirksam. Die Wirkung setzt nach der Infusion rasch ein und hält 2– 3 Monate an (↑). Nach eigener Erfahrung nachlassende Wirkung bei länger dauernder Therapie.
- Die initial hochdosierte Langzeit-Therapie mit Methylprednisolon ist nach retrospektiver Auswertung eigener Daten ebenfalls wirksam (500 mg/d i. v. für 5 Tage, danach allmähliche Reduktion innerhalb von 6– 8 Wochen von 100 mg/d auf eine Erhaltungsdosis von 6– 10 mg jeden zweiten Tag. Bei Wirksamkeit Fortführung mit Erhaltungsdosis in Kombination mit Vitamin D und Ca⁺⁺-Substitution (↑); ggf. ist der Einsatz von steroidsparenden Medikamenten (z. B. Mycophenolatmofetil, Azathioprin, Cyclophosphamid) zu erwägen.
- Plasmapherese oder niedrig dosierte Kortikosteroide, wiederholte Kortikosteroid-Hochdosistherapie und Rituximab wurden Einzelfallberichten zufolge erfolgreich

eingesetzt (\leftrightarrow). Es handelt sich hierbei um experimentelle Behandlungsversuche.

Empfehlung: Bei Einleitung einer immunmodulierenden Therapie sollte die Medikation zur symptomatischen Therapie zunächst strikt konstant gehalten werden, damit die Wirkung der Immunmodulation beurteilbar ist. Bei Besserung der Symptomatik kann die Dosierung der symptomatischen Therapie dem sinkenden Bedarf allmählich angepasst werden.

Symptomatische Therapie

- Physiotherapie ist oft, aber nicht immer hilfreich (\leftrightarrow).
- Verhaltenstherapie gegen die Angstattacken ist meist nutzlos ($\downarrow\downarrow$).
- Antispastische Substanzen, vor allem Benzodiazepine (5– 50 mg/d Diazepam, 1– 6 mg/d Clonazepam), gelegentlich auch Baclofen (50– 100 mg/d), Tizanidine (20– 40 mg/d) oder Antikonvulsiva (z. B. Valproat, Gabapentin, Carbamazepin). Wegen Nebenwirkungen (Sedierung, Ataxie, Augenbewegungsstörungen, mnestiche Störungen) einschleichende Dosierung. Dosisanpassung nach Wirkung und Nebenwirkungen. Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit der allmählichen Dosissteigerung ist bei Benzodiazepinen häufig, süchtiger Fehlgebrauch ist auch bei hoher Dosierung selten (\uparrow).
- Bei drohender Gelenkschädigung (z. B. Subluxation der Sprunggelenke) können Injektionen von Botulinum-Toxin vorübergehende Entlastung schaffen (\leftrightarrow).
- Quengelschienen, Gipsverbände oder stabilisierende Operationen sind gegen die Skelettdeformierungen meist nutzlos (\leftrightarrow).
- Intrathekale Baclofen-Applikation über ein implantiertes Pumpensystem (50– 1500 μ g/d Lioresal intrathekal) als Ultima Ratio (\uparrow).

Cave

Gravierende (u. U. letale!) Komplikationen bei Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Zufuhr (schwerste Entzugssyndrome mit massiven vegetativen Entgleisungen).

Selbsthilfegruppe

Stiff-Man-Syndrom Gesellschaft Deutschland e. V. c/o August Schreiber Bergstraße 5 63589 Linsengericht 1 Tel.: 0 60 51/91 44 97 Fax: 0 60 51/91 44 98 E-Mail schreiber@stiff-man.de

Expertengruppe

Prof. Dr. P. Henningsen, Psychosomatische Universitätsklinik Heidelberg

Prof. Dr. T. Klockgether, Neurologische Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. W. Löscher, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. H.-M. Meinck, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

Prof. Dr. W. Scherbaum, Deutsche Diabetes-Klinik, Düsseldorf

Prof. Dr. H. Topka, Neurologische Klinik, Städt. Klinikum Bogenhausen, München

Prof. Dr. P. Vierogge, Neurologische Klinik, Städt. Klinikum Lemgo

Dr. V. Z'Graggen, Neurologische Universitätsklinik Bern

Federführend: Prof. Dr. Hans-Michael Meinck, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimerfeld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221– 567507, Fax: 06221– 561772

E-Mail: hans-michael_meinck@med.uni-heidelberg.de

Literatur

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12821743&dopt=Abstract

Bardutzky J, Tronnier V, Schwab S, Meinck HM. Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: Life-threatening intermittent catheter leakage. *Neurology* 2003;60:1976– 1978.

Barker R, Revesz T, Thom M, Marsden C, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:633– 640.

Dalakas M, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870– 1876.

Henningsen P, Meinck H-M. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:462– 465.

Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 2007;61:544– 551.

Meinck HM, Thompson P. Stiff man syndrome and related conditions. *Movement Disorders* 2002;17:853– 866.