

## Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

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

**Entwicklungsstufe:** S1

**Stand:** September 2012

**Gültig bis:** 2012

**AWMF-Registernummer:** 030/080

**Federführend**

Prof. Dr. Hans-Michael Meinck, Heidelberg

[hans-michael\\_meinck@med.uni-heidelberg.de](mailto:hans-michael_meinck@med.uni-heidelberg.de)

## Inhaltsverzeichnis

- [Was gibt es Neues?](#)
- [Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick](#)
- [Definition und Klassifikation](#)
- [Ätiologie](#)
- [Klinik](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Selbsthilfegruppe](#)
- [Versorgungskoordination](#)
- [Redaktionskomitee](#)
- [Methodik der Leitlinienentwicklung](#)
- [Literatur](#)

## Was gibt es Neues?

- Bei einer Patienten-Subgruppe (ca. 10 %) sind Serum-Autoantikörper gegen neuronale Glyzin-Rezeptoren, in Einzelfällen auch andere antineuronale Autoantikörper nachweisbar.
- Rituximab ist nur in Einzelfällen therapeutisch wirksam.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) ist eine autoimmun-entzündliche Erkrankung des ZNS und der endokrinen Drüsen mit motorischen, vegetativen, neuropsychiatrischen, endokrinologischen und orthopädischen Symptomen. Diagnostik, Therapie und Patientenbetreuung erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen.
- Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund klinischer Kriterien. Der Nachweis antineuronaler Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Glyzin-Rezeptoren oder Amphiphysin (paraneoplastisches SMS) erhärtet die Diagnose. Serum-Autoantikörper gegen GAD sind aber weder beweisend noch Voraussetzung für die Diagnose.
- Bei einer Krankheitsdauer < 5 Jahre sollte – unabhängig vom Antikörperstatus – ein Malignom (paraneoplastisches SMS!) ausgeschlossen werden.
- Die immunmodulierende Langzeittherapie mit i.v. Immunglobulinen oder Kortikosteroiden ist wirksam, aber aufwendig bzw. nebenwirkungsträchtig. Die symptomatische Behandlung mit Benzodiazepinen ist wirksam und nebenwirkungsarm. Toleranzentwicklung ist hierbei häufig, Suchtverhalten dagegen selten.

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition

Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) ist eine autoimmun-entzündliche Erkrankung des ZNS und der endokrinen Drüsen.

Es ist klinisch charakterisiert durch eine massive rigide Steigerung des Muskeltonus und schmerzhaft einschließende Spasmen (diagnostische Kernkriterien). Häufige fakultative Symptome sind Gangstörung mit Gangblockaden und Stürzen, Skelettdeformierungen (vor allem fixierte Hyperlordose), episodische adrenerge autonome Dysregulation, gesteigerte Schreckhaftigkeit und agoraphobische Angststörung. Die Muskeldehnungsreflexe können gesteigert sein. Weitere neurologische Symptome fehlen.

## Klassifikation

Eine Beschränkung der Hauptsymptome auf eine Gliedmaße (Stiff-Limb-Syndrom, SLS) kommt als „Minusvariante“ vor. Bei der „Plusvariante“ des SMS (progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien, PERM) treten (gelegentlich flüchtige) neurologische Symptome hinzu (z. B. Augenbewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen).

## Ätiologie

Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei ca. 70 % (vor allem Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmun-Hyperthyreose), Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) mit intrathekaler Antikörperproduktion bei ca. 70 % der Patienten und die Übertragbarkeit der Symptome durch IgG von Patienten auf Labortiere sprechen für eine immunologische Genese. Das intraneuronale Enzym GAD reguliert die Synthese des inhibitorischen Transmitters GABA. Die Verursachung des SMS durch eine Autoimmunattacke gegen inhibitorische GABAerge Neurone wird – nicht ohne Widerspruch – mehrheitlich angenommen. Pathogenetische Bezüge bestehen zu anderen fokalen Autoimmun-Enzephalopathien: Zerebellitis („GAD-Ataxia“), fokale therapieresistente Epilepsie, bestimmte Formen der limbischen Enzephalitis.

## Klinik

- **Erkrankungsalter:** 13–81 Jahre (Mittel 46 Jahre); 2 Drittel der Erkrankten sind Frauen.
- **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 (z. B. Augenbewegungsstörungen, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen) hinzukommen und eine diagnostische Neu-Klassifizierung als PERM notwendig machen. 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: häufiger beim paraneoplastischen SMS!), Besserung im Schlaf
- **gesteigerte Stimulus-Sensitivität:** Kernsymptome provozierbar durch fremdreflektorische Stimulation (z. B. Berührung, Schmerz, Kältespray): Siehe auch gesteigerte Schreckreaktionen.
- **Gangstörung, paroxysmale Stürze:** bizarres, ängstlich-protektiv und/oder steifbeiniges Gangmuster, das sich bei erhöhter Anforderung (Eile, treppab gehen) verschlechtert bis zur Gangblockade („Freezing“) und bei geringer Unterstützung deutlich bessert. Stürze bei erhaltenem Bewusstsein ohne Abfangreaktion mit erheblicher Verletzungsgefahr
- **Skelettdeformitäten:** fixierte Hyperlordose, Ankylosen, Subluxationen, Spontanfrakturen
- **Angstattacken:** beim freien Gehen bzw. auf offenen Flächen („task-specific phobia“), oft Induktion von Spasmen
- **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, atrophische Gastritis
- **Fehldiagnose Konversionsneurose:** bizarre, ängstlich-protective Gangmuster, gesteigerte Schreckreaktionen, Angst- und Spasmusattacken bei motorischer oder emotionaler Belastung
- **Komplikationen:** lebensbedrohliche autonome Entgleisungen bei Spasmusattacken, insbesondere bei Medikamentenentzug (vor allem Benzodiazepine)

## Diagnostik

### Notwendige Untersuchungen

- **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 in steifen Muskeln (cave: 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 S2-Komponente des Masseter-Hemmungsreflexes (bei ca. 30 %)

- **Antineuronale Autoantikörper:** Bei 60–80 % der Patienten mit SMS/SLS/PERM findet man Serum-Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD). Ihr Nachweis 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 Radioimmunassay (RIA). Bei ca. 10 % der Patienten finden sich Autoantikörper gegen neuronale Glyzin-Rezeptoren, bei ca. 2 % gegen das synaptische Vesikelprotein Amphiphysin (cave: paraneoplastisches SMS).
- **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 %, oft milde lymphozytäre Pleozytose. Intrathekale Produktion von GAD-Autoantikörpern
- **MRT (Hirn und Rückenmark):** sinnvoll zur Ausschlussdiagnostik

## Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen

- **bei Patienten mit GAD- und weiteren endokrinen Autoantikörpern:** halbjährliche internistische Diagnostik (vor allem Ausschluss eines Diabetes mellitus, einer Hyper- oder Hypothyreose und einer Vitamin B12-Hypovitaminose)
- **bei SMS-Patienten mit kurzer Anamnese (< 5 Jahre) – unabhängig vom Antikörper-Status – und bei Patienten mit PERM:** Malignom-Screening (insbesondere Mamma- und Bronchialkarzinom), Amphiphysin-1-Autoantikörper (paraneoplastisches SMS)
- **bei Patienten mit Amphiphysin-1-Autoantikörpern:** halbjährliches Malignom-Screening (insbesondere Mamma- und Bronchialkarzinom)

## 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. Masseter-Hemmungsreflex)
  - erworbene Hyperekplexie (obligater Kopfretraktionsreflex, fehlende Rigidität)
  - Neuromyotonie (klinisch: Polyneuropathie-Syndrom mit innervationsabhängigen Muskelkrämpfen; EMG: polymorphe pathologische Spontanaktivität; Labor: Autoantikörper gegen spannungsgesteuerte K<sup>+</sup>-Kanäle)
- **intraspinale Prozesse:** Tumor, Durafistel, chronische Myelitis (klinisch: Pyramidenbahnzeichen, Sensibilitätsstörungen, abnorme motorisch und somatosensibel evozierte Potenziale, pathologischer Liquor, MRT-Veränderungen)
- **axiale Dystonie:** Dystonie meist nur im Stehen, nicht im Liegen und Sitzen; klinisch und elektrophysiologisch fehlende Reflexanomalien; geringe emotionale Beeinflussbarkeit, aber Kontext-Abhängigkeit
- **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.

## Therapie

### Immuntherapie

- I.v. Immunglobuline (i.v. IgG; insgesamt 2 g/kg an 2–3 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.
- 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<sup>++</sup>-Substitution. Bei Kontraindikationen (z. B. schwere Osteoporose, Glaukom) ist der Einsatz von steroidsparenden Medikamenten (z. B. Mycophenolatmofetil, Azathioprin, Cyclophosphamid) zu erwägen.
- Plasmapherese, Immunadsorption, niedrig dosierte Kortikosteroide, wiederholte Kortikosteroid-Hochdosistherapie und Rituximab wurden Einzelfallberichten zufolge erfolgreich eingesetzt. Es handelt sich hierbei um experimentelle Behandlungsversuche. Bei allen Verfahren wurde auch über Therapieresistenz berichtet.

## ► Empfehlungen

Bei Einleitung einer immunmodulierenden Therapie sollte die symptomatische Medikation zunächst strikt konstant gehalten werden, damit die Wirkung der Immunmodulation beurteilbar ist. Bei Besserung der Symptomatik (Abnahme von Rigidität, Spasmen, Stimulussensitivität) kann die Dosierung der symptomatischen Therapie dem sinkenden Bedarf allmählich angepasst werden.

## Symptomatische Therapie

- Physiotherapie ist meist hilfreich, aber bei starker Stimulus-Sensitivität u.U. symptomverstärkend.
- Verhaltenstherapie gegen die Angstattacken ist meist nutzlos.
- Antispastische Substanzen, vor allem Benzodiazepine (5–50 mg/d Diazepam, 1–6 mg/d Clonazepam) sind in der Regel wirksam, gelegentlich auch Baclofen (50–100 mg/d), Tizanidin (20–40 mg/d) oder Antikonvulsiva (z. B. Valproat, Gabapentin, Carbamazepin). Wegen Nebenwirkungen (Sedierung, Ataxie, Dysarthrie, mnestiche Störungen) sollte eine einschleichende Dosierung erfolgen; Dosisanpassung nach Wirkung und Nebenwirkungen. Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit der allmählichen Dosissteigerung ist bei Benzodiazepinen häufig, Suchtverhalten ist auch bei hoher Dosierung selten.
- Bei drohender Gelenkschädigung (z. B. Subluxation der Sprunggelenke) können Injektionen von Botulinum-Toxin vorübergehende Entlastung schaffen.
- Quengelschienen, Gipsverbände oder stabilisierende Operationen sind gegen die Skelettdeformierungen meist nutzlos.
- Status spasmodicus („spasmodic storm“): Über längere Zeit anhaltende oder rasch aufeinander folgende generalisierende Spasmusattacken sind wegen Irradiation in die Thorax- und Larynxmuskulatur, schwerer kardiozirkulatorischer Belastung und der Gefahr der akuten Dysautonomie lebensbedrohlich. Sofortige intensivmedizinische Behandlung mit hochdosierten Benzodiazepinen oder Propofol-Narkose und anschließend sehr langsamem Ausschleichen wird angeraten.
- Intrathekale Baclofen-Applikation über ein implantiertes Pumpensystem (50–1500 µg/d Lioresal intrathekal) sollte als Ultima Ratio erfolgen.

## ► 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.: 06051/914497, Fax: 06051/914498

E-Mail: [schreiber@stiff-man.de](mailto:schreiber@stiff-man.de)

## Versorgungskoordination

Die Versorgung der Patienten erfolgt durch den Hausarzt und Neurologen.

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. P. Henningsen, Psychosomatische Universitätsklinik TU München

Prof. Dr. T. Klockgether, Neurologische Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. W. Löscher, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

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

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

Prof. Dr. P. Vieregge, Klinik für Neurologie, Klinikum Lippe, Lemgo

PD 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](mailto:hans-michael_meinck@med.uni-heidelberg.de)

**Entwicklungsstufe der Leitlinie:** S1

## Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine externe Finanzierung.

## Methodik der Leitlinienentwicklung

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

siehe Redaktionskomitee. Es erfolgte keine Beteiligung von Interessengruppen

### Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Selektive Literaturrecherche nach Reviews, Kohortenstudien und Einzelfallberichten

### Verfahren zur Konsensfindung

Es erfolgte eine Absprache per E-Mail.

## Literatur

- Bardutzky J, Tronnier V, Schwab S et al. Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: Life-threatening intermittent catheter leakage. *Neurology* 2003; 60: 1976–1978
- Barker R, Revesz T, Thom M et al. 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 et al. 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 et al. 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

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie