

Stiff Person-Syndrom - eine Beschreibung

von Diana L. Hurwitz [http://www.thetinman.org/Defining Stiff Person Syndrome \(2\).pdf](http://www.thetinman.org/Defining%20Stiff%20Person%20Syndrome%20(2).pdf)

Übersetzung: Helmut Jüngling und Christian Wolf

Inhaltsübersicht

Entdeckung (1)	II. GAD-negative Stiff-Person-Variante (12)
Klassifizierung als "Seltene Erkrankung" (2)	III. Stiff-Baby-Variante (13)
Dalakas Kriterien (4)	IV. Stiff-Trunk Variante (14)
Varianten des Stiff-Person-Syndroms (5)	V. Stiff-Limb-Variante (SLS) (14)
I. Klassisches Stiff-Person-Syndrom (5)	VI. Jerking-Limb Variante (15)
GAD-Antikörper: Korrelation nicht Kausalität (7)	VII. Stiff-Person-Syndrom & Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoclonus (PERM) (16)
Progression und Prognose (10)	VIII. Stiff-Person & Paraneoplastic Syndrom (18)
Anfangsstadium (12)	Literatur (23)
Fortgeschrittenes Stadium (12)	Glossar (Erklärung von Fachausdrücken) (31)
Endstadium (12)	

Entdeckung

Zwei Ärzte der Mayo-Klinik, Dr. Frederick Moersch (1889-1975) und Dr. Henry Woltman (1889-1964), sammelten Fallstudien von Patienten, die sich mit progressiver, symmetrischer Steifigkeit der axialen und proximalen Arm- und Beinmuskeln präsentierten. [1,2]

Im Jahr 1956 hielten sie einen Vortrag, in dem vierzehn Patienten beschrieben wurden, deren Daten sie über 32 Jahre gesammelt hatten; 10 Patienten waren männlich, 4 waren weiblich. Das durchschnittliche Erkrankungsalter war 41 Jahre. In allen Fällen war der Krankheitsverlauf progressiv, alle Patienten reagierten kaum auf eine Behandlung. 4 hatten Diabetes mellitus, 2 Epilepsie, in je einem Fall mit Grand-mal- und Petit-mal-Krampfanfällen. Wegen des schwankenden Auftretens der Symptome und des Zusammenhangs mit Diabetes war ihre Schlussfolgerung, dass ein metabolischer Hintergrund für diese Krankheit in Erwägung gezogen werden sollte.

Ihnen zu Ehren wurde die Krankheit zunächst "Moersch-Woltman-Syndrom" genannt.

Die Patienten litten unter Krämpfen, die durch Schreck, unwillkürliche Bewegungen, Berührung oder emotionalen Stress ausgelöst wurden. Wegen der Merkmale Schreckhaftigkeit, Versteifung und häufiger Stürze der Patienten erhielt die Krankheit den Spitznamen Zinnsoldat-Syndrom und Stiff-Man-Syndrom. Als klar wurde, dass außer Männern auch Frauen von der Krankheit betroffen sein können, wurde der Name in Stiff-Person-Syndrom (SPS) geändert. [1]

Klassifizierung als "Seltene Krankheit"

Die Prävalenz von Stiff-Person-Syndrom liegt bei 1: 1.000.000 (7.000 auf 7 Mrd.). Wegen möglicher Fehldiagnosen und einer gewissen Dunkelziffer kann diese Zahl auch höher liegen. Die Krankheit wird (in den U.S.A., Anm. d. Übers) von der National Organization for Rare Diseases (NORD) vertreten.

Es kann mehrere Jahre dauern, bis Patienten eine eindeutige Diagnose erhalten, normalerweise nach "trial and error"-Behandlungen und Ausschluss anderer neuromuskulärer Erkrankungen. Häufiger vorkommende falsche Diagnosen sind: Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose, Fibromyalgie, psychosomatische Krankheiten oder Angststörung und Phobie. [3,4,5]

Praktische Ärzte, Fachärzte anderer Disziplinen wie Rheumatologie, Orthopädie, Endokrinologie und Psychologie haben nur selten, wenn überhaupt, von SPS gehört. Ärzte können keine Krankheit diagnostizieren oder ausschließen, die sie nicht kennen. Die Patienten werden oft an Neurologen oder an auf Bewegungsstörungen spezialisierte Ärzte überwiesen. Für diese Patienten besteht die beste Hoffnung darin, von der Mayo Clinic, Cleveland Clinic, Johns-Hopkins oder dergleichen begutachtet zu werden. Informierte Spezialisten sind schwer zu finden. Der Zweck dieser Analyse und dieses umfassenden Berichts ist, zu helfen, das Bewusstsein und die frühe Diagnose für diese seltene, schwächende und manchmal tödlich verlaufende Krankheit zu verbessern.

Die Suche nach Informationen über SPS ergab enttäuschende Ergebnisse. Professionelle Lehrbücher, Nachschlagewerke und Internetseiten bieten nur wenige Informationen.

1) In: Merck Manual, 17. Ausgabe, gibt es einen Absatz über SPS unter "Störungen der neuromuskulären Transmission". Andere Krankheiten in dieser Kategorie sind: Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Syndrom, Botulismus und Isaac-Syndrom. [6]

„Das Stiff-Man-Syndrom ist gekennzeichnet durch den schleichenden Beginn einer progressiven Steifigkeit im Brust- und Bauchbereich mit einem geringeren Ausmaß in Beinen und Armen. Die Patienten sind ansonsten normal, in einer genaueren Untersuchung werden nur Muskel-Hypertrophie und Steifigkeit festgestellt. Eine Elektromyographie zeigt nur die elektrische Aktivität einer normalen Kontraktion. Das Syndrom kann autoimmuner Herkunft sein; Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase wurden gefunden. Es kommt nur eine symptomatische Therapie in Betracht. Diazepam ist das einzige Medikament, das die Muskelsteifigkeit dauerhaft löst. Die Ergebnisse der Plasmapherese sind widersprüchlich.“

2) In: Muskelschmerzen, Verstehen, Diagnose und Therapie (2001), wird Stiff-Person-Syndrom ein etwas längeren Absatz gewidmet: [7]

"Über diese seltene Erkrankung wurde vor kurzem berichtet. Diese Bezeichnung ist falsch; Frauen sind gleichermaßen betroffen. Diagnostische Kriterien umfassen langsam fortschreitende Steifigkeit der axialen und proximalen Muskeln der Extremitäten; intermittierende schmerzhaft Muskelkrämpfe, die spontan sind (oder durch sensorische Stimulation, Emotion, Bewegung oder passive Dehnung des Muskels ausgelöst werden); positive EMG-Befunde EMG (einschließlich in Ruhe) und Unterdrückung der EMG-Aktivität durch Schlaf, Anästhesie, myoneurale Nervenblockade oder Nervenblockade. Die Muskelhistologie ist normal. Die Symptome beginnen mit intermittierenden Schmerzen und Engegefühl in der axialen Beinmuskeln, gefolgt von kontinuierlicher plattenartiger Steifigkeit, die die Mobilität beeinträchtigt. Die Muskelkrämpfe können so stark werden, dass es zum Bruch des Femur-Halses kommt. Trotzdem wurde bei einem Patienten der Zustand als psychogen diagnostiziert. Der Ursprung von Stiff-Man-

Syndrom liegt im spinalen oder Hirnstamm-Bereich und zeigt Anzeichen einer Autoimmunerkrankung."

3) In: Störungen der spontanen Muskeln, Eighth Edition (2010), Stiff-Person-Syndrom bekommt einen einzigen kurzen Absatz: [8]

"Zwei neurogene Störungen mit prominenter Muskelüberaktivität sind Neuromyotonie und Stiff-Person-Syndrom. [...] "Bei Stiff-Person-Syndrom entwickeln sich sehr schmerzhaft Krämpfe; durch die Versteifungen kommt es zu Verformungen des Rückgrats und zu Gangstörungen. Die meisten Fälle stehen im Zusammenhang mit Antikörpern gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD), ein Enzym, entscheidend in hemmenden GABA-abhängigen Vorgängen."

4) von der National Organization of Rare Disorders: [9]

"Stiff-Person-Syndrom (SPS) ist eine seltene, erworbene neurologische Störung, gekennzeichnet durch progressive Muskelsteifigkeit (Rigidität) und wiederholte Episoden von schmerzhaften Muskelkrämpfen. Die Muskelsteifigkeit schwankt oft, (d.h. wird schlimmer und bessert sich dann wieder) und tritt in der Regel zusammen mit den Muskelkrämpfen auf. Krämpfe können zufällig auftreten oder durch eine Vielzahl von verschiedenen äußeren Einflüssen wie plötzlichen Lärm, Licht oder Körperkontakt ausgelöst werden. In den meisten Fällen treten keine anderen neurologische Anzeichen auf. Schwere und Progression von SPS variieren von einem Patient zum anderen. SPS kann möglicherweise zunehmende Schwierigkeiten beim Gehen verursachen und die Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu erledigen, einschränken. Obwohl die genaue Ursache von SPS unbekannt ist, wird angenommen, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, die häufig mit anderen Autoimmunstörungen einhergeht.

Stiff-Person-Syndrom ist in der medizinischen Literatur unter vielen verschiedenen, verwirrenden Bezeichnungen beschrieben worden. Ursprünglich als Stiff-Man-Syndrom beschrieben, wurde der Name geändert, weil die Krankheit Menschen jeden Alters und Geschlechts betreffen kann. In der Tat leiden mehr Frauen als Männer an dieser Krankheit. Stiff-Person-Syndrom wird von vielen Forschern als ein Spektrum von Störungen gesehen, teilweise ist nur ein Bereich des Körpers betroffen, in anderen Fällen sind in einer schnell fortschreitenden Form sowohl Hirnstamm als auch Rückenmark betroffen (PERM - progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus)."

5) Aus dem National Institute of Neurologic Disorders and Stroke: [5]

"Stiff-Person-Syndrom (SPS) ist eine seltene neurologische Erkrankung mit Merkmalen einer Autoimmunerkrankung. SPS wird charakterisiert durch schwankende Muskelsteifigkeit in Rumpf und Gliedmaßen sowie eine erhöhte Sensibilität bei Reizen wie Lärm, Berührung und emotionalen Stress, die Muskelkrämpfe auslösen können. Eine gebeugte und steife Haltung ist charakteristisch für die Erkrankung. Menschen mit SPS können derart beeinträchtigt sein, dass sie Probleme beim Gehen oder bei Bewegungen haben oder Angst, das Haus zu verlassen wegen Straßenlärm, wie z.B. unerwartetes Hupen, das Krämpfe und Stürze auslösen kann. SPS ist bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern. Es ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes, Thyreoiditis, Vitiligo und/oder perniziöser Anämie assoziiert. Wissenschaftler verstehen die Ursache von SPS noch nicht, aber die Forschung zeigt, dass es das Ergebnis einer fehlgeleiteten Autoimmunantwort (hervorgerufen aus dem Gehirn oder Rückenmark) ist. Die Krankheit wird häufig falsch als Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose, Fibromyalgie, psychosomatische Krankheit oder Angst und Phobie diagnostiziert. Eine definitive Diagnose kann mit einem Bluttest erfolgen, der die Menge

der Glutaminsäure-decarboxylase (GAD) Antikörper bestimmt. An SPS erkrankte Menschen haben einen erhöhten GAD-Wert, ein Antikörper, der gegen ein Enzym gerichtet ist, das an der Synthese eines wichtigen Neurotransmitters im Gehirn beteiligt ist."

6) Über Bewegungsstörungen Website: [10]

„Stiff-Person-Syndrom (SPS), zuerst von Moersch und Woltman im Jahr 1956 beschrieben, ist eine seltene, progressive Bewegungsstörung gekennzeichnet durch unwillkürliche schmerzhafte Krämpfe und Steifigkeit der Muskeln, hauptsächlich im unteren Rückenbereich und in den Beinen. Daraus ergibt sich als typisches Krankheitsbild ein steifbeiniger Gang mit auffallender lumbaler Hyperlordose. Die Krankheit beginnt in der Regel im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt. Untersuchungen offenbaren bei EMG Ableitungen der paraspinalen axialen Muskeln eine charakteristische Anomalie der motorischen Muskeln. Varianten des Stiff-Person-Syndrom sind "Stiff-Limb-Syndrom", bei dem typischerweise die Beine betroffen sind. Eine andere Variante ist "Stiff-Person-Syndrom Plus Enzephalomyelitis". Es gibt weitere Ursachen für steife oder starre Gliedmassen einschließlich Neuromyotonie, abgesehen von der allgemein bekannten extrapyramidalen Steifigkeit mit Krämpfen in pyramidalen Dysfunktion.

Strukturelle MRT Aufnahmen des Gehirns und der Wirbelsäule sind in der Regel normal. Die genaue Ursache des klassischen SPS bleibt zwar unbekannt, aber Autoimmunmechanismen stehen im Verdacht, eine Rolle zu spielen. Antikörper gegen das Enzym Glutaminsäure-decarboxylase (GAD) wurden entdeckt und andere Autoimmunerkrankungen wie Diabetes, perniziöse Anämie und Thyreoiditis treten bei SPS-Patienten häufiger auf. Sechzig bis neunzig Prozent der klassischen SPS-Patienten haben sehr hohe anti-GAD-Titer (in der Regel mehr als 20 nmol / l). Außerdem kommt SPS zusammen mit paraneoplastischen Syndromen vor. Für einige Fälle von Schreckhaftigkeit und Gliedmaßensteifigkeit sind offenbar auch Mutationen des GLRA1 (Glycin-Rezeptor) Gens verantwortlich.“

Ähnliche Formulierungen finden in fast jedem Fall Bericht und Literaturübersicht zitiert. Es ist viel mehr bekannt über Stiff-Person-Syndrom, seine Varianten, Ätiologie und Behandlung als diese simplen Beschreibungen bieten.

Ein Bericht der verfügbaren aktuellen Literatur (1956 bis 2014) wird hier vorgestellt.

Dalakas Kriterien

Aufbauend auf den Daten von Moersch und Woltman hat Dr. Marinos C. Dalakas, ein Spezialist für neuromuskuläre Erkrankungen, vormals am National Institute of Health in Bethesda, Maryland (später am Imperial College in London, Anm. d. Übers.), umfangreiche Forschungen über die Verbindung zwischen Stiff-Man-Syndrom und Anti-GAD-Antikörpern durchgeführt. Er gilt international als Experte für diese Krankheit.[1]

Dr. Dalakas hat eine Liste von Kriterien für die Diagnose von Stiff-Person-Syndrom entwickelt.

Dalakas Kriterien:

1. Die Steifigkeit in den axialen Muskeln, hauptsächlich in den Bauch- und Thoracolumbar-Paraspinal-Muskeln, führt zu einer bleibenden Deformierung: Hyperlordose.
2. Überlagerte schmerzhafte Krämpfe, ausgelöst durch unerwartete Geräusche, emotionalen Stress, oder taktile Reize.
3. Bestätigung kontinuierlicher Aktivität in agonistischen und antagonistischen Muskelfaser durch Elektromyographie.

4. Fehlen von neurologischen oder kognitiven Beeinträchtigungen, die die Steifigkeit erklären könnten.
5. Positive Serologie für GAD oder Amphiphysin Autoantikörper, festgestellt durch Immunzytochemie, Western-Blot oder Radioimmunoassay.
6. Reaktion auf Diazepam.

Da immer mehr Fallstudien gesammelt und Untersuchungen durchgeführt wurden, wurden die Dalakas Kriterien erweitert durch Drs. Lorish et al. [11, 12]

Erweiterte Kriterien:

1. Prodrom (ein einer Erkrankung vorangehendes Symptom) von Steifigkeit und Rigidität in axialen Muskeln.
2. Langsame Progression der Steifigkeit führt zu Beeinträchtigung der Gehfähigkeit.
3. Bleibende Deformierung der Wirbelsäule im Allgemeinen und besonders der Lordose.
4. Das Vorhandensein von überlagerten episodisch durch plötzliche Bewegung, Lärm oder Emotionen ausgelösten Krämpfen.
5. Normalbefund bei Untersuchungen der Motorik und der sensorischen Nerven.
6. Kontinuierliche Motor-Einheit Aktivität auf Electromyelogram durch intravenöse Diazepam beseitigt.
7. Normaler Intellekt.
8. Nachweis von entweder anti-Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörpern (60% der Patienten) oder anti-Amphiphysin Antikörpern (<5%).

Varianten von Stiff-Person-Syndrom

Die ursprüngliche Definition von Stiff-Person-Syndrom schloss axiale Steifigkeit und Rigidität mit überlagerten Krämpfen in Verbindung mit Anti-GAD-Antikörpern ein. Allerdings fehlte bei bis zu 40% der Patienten der Glutaminsäure-Decarboxylase Antikörper Nachweis; man glaubte, dies sei eine Anti-GAD-Negativ-Variante. [11]

Da über immer mehr Fälle berichtet wurde, wurden mehrere Varianten beschrieben: stiff-baby, stiff-trunk, stiff limb, jerking limb, SPS mit progressiver Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM) und SPS mit paraneoplastischem Syndrom. Es wird diskutiert, ob dies unterschiedliche Entitäten sind oder unterschiedliche Ausprägungen derselben Krankheit. [1,2,3]

Wegen der sich langsam entwickelnden Krankheit, Angst, Komorbiditäten und der Annahme von anderen neuromuskulären Abweichungen verbringen die Patienten Jahre, manchmal Jahrzehnte, mit falschen Diagnosen und falscher Behandlung. Frühere Erkennung und Behandlung wirken sich entscheidend auf die Lebensqualität der Patienten und auf das Fortschreiten der Krankheit aus.[1,3,4]

I. Klassisches Stiff-Person-Syndrom

In der Mehrzahl der bekannten Fälle handelt es sich um das klassische Stiff-Person-Syndrom. Die Diagnose basiert auf klinischen Symptomen, nach dem andere neuromuskuläre Abweichungen ausgeschlossen worden sind. Motorische und sensorische Prüfungen sind normal.[1]

Der Beginn der Erkrankung ist selten akut oder plötzlich. Die Symptome, die sich in der dritten bis sechsten Lebensdekade zeigen, können begleitet sein von anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes, Autoimmunschilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, Perniziosa, Epilepsie und Myasthenia gravis. [1,4,10,11].

Das klassische Stiff-Person-Syndrom beginnt schleichend mit Schmerzen und schwankender Steifigkeit und Rigidität in der cervical, abdominal, and/or thoracolumbar paraspinal Muskulatur, die sich hin zu den unteren Extremitäten ausbreiten kann. Die Steifigkeit der Paraspinalmuskeln kann zu einer bleibenden Deformierung der Wirbelsäule und besonders der Lordose führen. Im Laufe der Zeit können paraspinale Muskeln grob hypertrophiert werden. Die Rigidität der Brust- und Bauchmuskulatur kann zu Kyphose und gebeugten Schultern führen. Waden- und Fußmuskeln sind selten beteiligt. Es können erhebliche symmetrische Schmerzen auftreten. [1,3,11,13,14,15,16,17]

Die Steifigkeit des Rumpfes kann im Laufe der Zeit permanent werden. Sie macht es schwierig, sich in der Taille zu beugen oder sich zu drehen. Weil Haltungsreflexe außer Kraft gesetzt werden und durch Steifigkeit überlagert werden, geht Flexibilität verloren und der Gang wird langsam und unbeholfen. Rigidität macht es schwierig für Patienten, sich bei Stürzen abzufangen. Das Risiko von Knochenbrüchen ist hoch. Der extreme Grad und das Muster der Steifigkeit und Rigidität sprechen sehr suggestiv für SPS. [1,11]

Sporadische Krämpfe können Minuten bis Stunden dauern. Muskelkrämpfe sind leicht zu erkennen. Die betroffenen Muskeln sind steinhart und bretartig. Eine leichte Berührung kann intensive Krämpfe provozieren. Die Krämpfe können so stark werden, dass sie zu Knochenbrüchen führen. Das Ausbleiben dieser Krämpfe bei unbehandelten Patienten sollte die Diagnose von Stiff-Person-Syndrom in Frage stellen. [1,2,11]

Die Patienten weisen erhöhte Empfindlichkeit gegen Reize wie Lärm, Berührung und emotionalen Stress auf, die zu sehr schmerzhaften Krämpfen und Stürzen führen können. Die Patienten zeigen Angst vor Stürzen, während sie sich in der Öffentlichkeit oder auf unebenen Flächen und Treppen bewegen, aber keine echte Agoraphobie. [1,3,4,11,18,19,20]

Es wurde ein Fall mit schweren Kopfschmerzen bei einem weißen Mann mit einer fünfjährigen SPS-Geschichte der SPS berichtet, der mit einer Baclofenpumpe behandelt wurde. [21]

Die Steifigkeit der Brustmuskulatur kann die Atmung einschränken und zum Auftreten von Bewegungsunfähigkeit führen. Speiseröhren-Motilitätsstörungen und Schluckbeschwerden können das zusätzliche Risiko, etwas zu verschlucken mit sich bringen. Bauchkrämpfe können frühe Sättigung verursachen. [11,22,23]

Längerer Mangel an Mobilität und Steifigkeit kann in den Hüften, Knien und Fußgelenken zu Ankylose führen. Über Fußkrämpfe mit dystonischer Körperhaltung wurde berichtet. [11]

Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Zubettgehen oder morgens aufstehen, das Ankleiden oder das Aufstehen von einem Stuhl sind eingeschränkt bis hin zur Bettlägerigkeit der Patienten. [11]

Über Krampfanfälle wird von bis zu 10 % der Patienten berichtet. Über gleichzeitige Epilepsie wird ebenfalls berichtet. [11,24]

Über eine Beteiligung der Kopfmuskeln ist berichtet worden. Es wird über Augenzittern mit starrem Blick, nicht-parallele Ausrichtung der Pupillen, unsymmetrisches Folgen des Blicks sowie Verzögerung und Ermüdung bei plötzlichem Einsetzen berichtet. Es gab einen Bericht über den schleichenden Verlust des Sehvermögens und einen anderen über vertikales Augenzittern, vertikale Doppelbilder und asymmetrische Ataxie. Ein weiterer Fall von auffälliger supranukleärer Blicklähmung und Bradykinese wurde 2008 berichtet. An den Augen zu beobachtende Symptome sind vermutlich auf die Anwesenheit von anti-GAD-Antikörpern zurückzuführen. [11,25,26,27,29,30]

Ein Kopfrückzugsreflex und / oder Zurückzucken des Rumpfes sind manchmal vorhanden, sie werden durch leichtes Klopfen auf die Nase, Oberlippe, Glabella oder Kinn ausgelöst. [11,25,31]

Depression durch den Verlust von Lebensqualität wird bei mehr als der Hälfte der Patienten festgestellt. Die Angst und Furchtreaktion kann fälschlicherweise als psychosomatische betrachtet werden. Aufgrund der Menge der für die Behandlung der Krämpfe erforderlichen Benzodiazepine scheinen die Patienten manchmal falsch eingeordnet zu sein oder wie Drogensüchtige zu simulieren. [11,25]

Patienten, die sich verloren fühlen zwischen all den verschiedenen Spezialisten, oder die unzureichend behandelt werden, sind einem höheren Selbstmordrisiko ausgesetzt. Plötzliches Absetzen der Behandlung führt zu einer raschen Eskalation von Symptomen, die lebensbedrohlich sein kann. Alle Patienten sollten ein medizinisches Armband tragen mit Informationen über ihren Zustand und dem Hinweis auf die Gefahr fehlender Medikamente. [32]

Verzögerungen bei der Findung der Diagnose führen zu einer verzögerten Behandlung. SPS kann starke Einschränkungen hinsichtlich Lebenserwartung sowie körperlicher und mentaler Leistungsfähigkeit bedeuten. Solche Einschränkungen resultieren in reduzierter Lebensqualität und bedeuten Beeinträchtigungen bei Ausbildung und Einkommen. [9,33]

Paroxysmale autonome Dysfunktion (einschließlich vorübergehende Hyperpyrexie, Schweißsekretion, Tachypnoe, Tachykardie, Pupillenerweiterung, Hyperthermie, und arterielle Hypertonie) sind beschrieben worden. Über plötzlichen Tod durch autonome Dysfunktion aufgrund einer Folge von Spasmen oder plötzliches Absetzen von Medikamenten ist berichtet worden. [11,32,34,35,36,37,38]

In sieben bekannten Fällen sind Patienten plötzlich und unerwartet gestorben. Einige Todesfälle wurden Atembeschwerden zugeschrieben, die klinisch manifestiert wurden durch plötzliche Apnoe mit Zyanose, Tachypnoe und Atemstillstand, die wiederum durch Zwerchfellkrämpfe, Beeinträchtigung der Atemfunktion oder schwere Atemmuskelsteifigkeit verursacht worden sein könnten. [11,18]

Elektromyographie zeigt kontinuierliche Aktivität der motorischen Muskeln in Ruhe wegen der Co-Kontraktion von Agonist und Antagonist und hilft zu unterscheiden zwischen SPS und Isaac-Krankheit, chronischer Tetanie und startle-Krankheit sowie Hyperekplexie. Es wird meist in den thoracolumbar paraspinal und rektus abdominis Muskeln gemessen, aber auch in Bein- und proximalen Armmuskeln gefunden. Es gibt ein normales Interferenzmuster während der Spasmen. Spasmen werden durch Schlaf, Anästhesie und Benzodiazepine beendet. Eine Behandlung vor den Tests wird die Symptome verschleiern. [1,3,11,13,18,20,39]

GAD ANTIKÖRPER: KORRELATION NICHT KAUSALITÄT

Eine Korrelation zwischen Stiff-Man-Syndrom und Autoantikörpern zu GAD, GABARAP, Amphiphysin, Gephyrin und mehrere MHC-Klasse-II-Allele DQ β 1, DR β 1 wurde festgestellt. Es wurde kein einzelnes dominantes Allel identifiziert. Anti-GAD65-Antikörper werden in einem Prozent der allgemeinen Bevölkerung und in fünf Prozent der Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen gefunden. [40]

GAD65 Antikörper finden sich im Serum und Liquor in 60 bis 80% Prozent der gemeldeten Stiff-Person-Fallstudien. GAD67 Antikörper werden in weniger als der Hälfte und bei viel niedrigeren Titern gefunden. Diese Antigene hemmen Enzyme, die die Decarboxylierung von Glutamat zu Gamma-Aminobuttersäure (GABA) katalysieren. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems und reguliert den Muskeltonus. [41]

Bei bis zu einem Drittel der Stiff-Personen-Patienten wurde autoimmune Typ-1-Diabetes diagnostiziert, die entweder schon vor Beginn der SPS-Erkrankung vorlag oder sich im Verlauf der Krankheit entwickelt hat. Wenn SPS schon selten ist, so ist die Kombination noch seltener. Nach Schätzungen haben acht Prozent (24 Millionen) der Menschen in den Vereinigten Staaten Diabetes. Neunzig bis fünfundneunzig Prozent haben Typ 2 (Insulin resistent). Latente Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen (LADA) entwickelt sich ab einem Alter von 30 Jahren und wird auch als Typ 1.5 oder Doppel Diabetes genannt. Die Patienten zeigen Merkmale von Typ 1 und Typ-2-Diabetes. [40]

GABA wird in der Bauchspeicheldrüse exprimiert. Anti-GAD65-Antikörper werden in 70 - 80% der T1D Patienten gefunden und der GAD-Antikörper-Test wird verwendet, um Typ-1-Diabetes von Typ-2-Diabetes zu unterscheiden. Typ-1-Patienten zeigen Werte von ≤ 20 IU / ml (ELISA), während SPS-Patienten Werte von ≥ 20 IU / ml. zeigten [40]

Der Serum GAD 65 Antikörper-Test wird als Differentialdiagnosewerkzeug verwendet. Es gibt drei Formate für den Test von GAD65 Antikörper: radio-immun assay (RIA), radiobinding assay (RBA) und enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Labore entwickeln ihre eigenen Referenzbereiche und die Ergebnisse variieren von Labor zu Labor.

RIA Ebenen der GAD 65: [Quelle: Mayo Clinic]

Bei Typ-1-Diabetes, Thyreoiditis, perniziöse Anämie (und um vom Typ-2-Diabetes zu unterscheiden), Titer im allgemeinen $\leq 0,02$ nmol / l.

Für Stiff-Person-Syndrom, Autoimmunenzephalitis, Cerebellitis, Hirnstamm-Enzephalitis und Myelitis sind die Titer in der Regel $\geq 0,03$ nmol / l.

Für Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom und Dysautonomia sind die Titer $\leq 0,02$ nmol / l.

ELISA Niveaus von GAD 65 [Quelle: Genway / Mayo Clinic / Athena Labs]

Negativ $< 5,0$ IU / ml

Positive $\geq 5,0$ IU / ml

RBA Ebenen der GAD 65 [Quelle: Quest]

Negative ≤ 1.0 U / ml

Positive $>1,0$ U / ml

Stiff-Person-Patienten zeigen einen höheren Wert für IgG2 und niedrigeren Wert für IgG4 als T1D Patienten. Sie weisen einen höheren Titer von GAD65 und höhere Bindungsfrequenz für IgG1-4 b78 Subclass-Frequenzen als Patienten mit T1D. Es wurden keine Unterschiede zwischen SPS und T1D in den IgG1-4 Subclass-Frequenzen b96-11 gefunden. Die T1D GAD Epitope lassen Konformationsepitope erkennen, während die bei SPS gefundenen GAD-Antikörper lineare und denaturierte Epitope aufweisen. [40,41]

Anti-GAD-Antikörper finden sich auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Basedow-Krankheit, Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom,

perniziöse Anämie, Vitiligo und Kleinhirn-Ataxie. Der Faktor, der GAD-Autoimmunität verursacht, wurde noch nicht identifiziert. [40]

Sowohl GAD65 als auch GAD67 werden im Thymus exprimiert. Das Nerven- und das Immunsystem zeigen gegenseitige regulatorische Beziehungen über gemeinsame chemische Botenstoffe durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und für das vegetative Nervensystem über eine anatomische Verbindung, wo Nerven in peripheren Immunorganen enden. Es gibt Rezeptoren für Neurotransmitter, Neuropeptide und Hormone auf Immunzellen. Neuronale Zellen haben Rezeptoren für Zytokine. Es ist noch nicht klar, ob die Signalisierungsmechanismen, die im ZNS verwendet werden, im Immunsystem repliziert werden. [40,42]

In einigen Fällen reagieren SPS-Patienten auf eine Behandlung mit IVIG, Plasmapherese und immunmodulatorischen Medikamenten. Doch trotz intensiver Forschung wurde die Verursachung durch ein spezifisches Autoantigen bisher nicht bewiesen. Die Tatsache, dass sich SPS-Symptome mit einer Erhöhung der GABA-Dosierung bessern, legt nahe, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Korrelation mit dem GABA-System zu verstehen. [40]

Es gibt keine nachgewiesene Korrelation zwischen GAD-Antikörperspiegel und Dauer, Schwere oder Progression der Erkrankung. [40]

Es gibt einige neue Theorien, die weitere Untersuchungen verdienen.

1) Die paraneoplastische Variante wird mit Anti-Amphiphysin und Anti-Gephyrin Antikörpern in Verbindung gebracht. Diese Antikörper haben keine klare pathogene Rolle. Das GABA-Rezeptor-assoziierte Protein (GABARAP) interagiert mit Gephyrin, um die GABA_A-Rezeptoren zu bilden. GABARAP- und GAD65-Antikörper koexistieren in bis zu 70% der Stiff-Person-Patienten. GABARAP reguliert die Dichte der GABA_A-Rezeptoren in den neuronalen Prozessen der Neuronen im Hippocampus nach unten. Es ist noch nicht klar, ob dies ursächlich ist. Im Gegensatz zu GAD-Antikörpern korreliert die Höhe der GABARAP-Antikörper mit der Schwere der Symptome, wie in einer kleinen Fallstudie (acht Patienten) gezeigt wurde. [40]

2) Ein weiterer möglicher Täter könnten die GABA-Rezeptoren sein. Ein entzündlicher Prozess könnte dazu führen, dass prä- und postsynaptische Antigene entstehen. Mit SPS im Zusammenhang stehende Antikörper scheinen eher eine Fehlfunktion der Synapsen zu verursachen als ihre Zerstörung. [40]

3) Es ist auch möglich, dass SPS eine T-Zell-vermittelte Erkrankung ist. In einer kleinen Studie (acht Patienten), wurden T-Zellen von GAD 65 Epitope aa81-171 und aa313-403 gefunden. Bei Typ-1-Diabetes waren die gefundenen Epitope vom Typ aa161-233 und aa473-555. Die Autoantikörper waren meist IgG1 und IgG3, was auf einen Th1-Helfer-T-Zell-Zusammenhang hindeutet. T-Zell-Zusammenhang könnte die Krankheit in den Frühstadien vorantreiben. Bei Autopsie wurden keine T-Zell-Infiltrationen im ZNS von Stiff-Person-Patienten gefunden. [40]

4) Eine sehr geringe Konzentration an IgG im Hirngewebe kann die synaptische Transmission beeinflussen. Wenn das Hauptantigen im Gehirn exprimiert wird, könnte es ständig residente B-Zellen stimulieren, Antikörper zu erzeugen. B-Zellen überwinden die Blut-Hirn-Schranke zum Gehirn. Die intrathekale Antikörpersynthese in der CSF erkennt andere Epitope als die im Serum gefundenen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um herauszufinden, wie die Antikörper in Vesikel oder Neuronen eindringen und ihre Funktion oder die Synthese von GAD

blockieren könnten, nachdem die Blut-Hirn-Schranke überquert worden ist oder sie intrathekal sythetisiert worden sind. [40]

5) Bei limbischer Enzephalitis greifen die Autoantikörper extrazelluläre NMDA und AMPA-Rezeptoren an. GAD65 Peptidfragmente könnten sich auf der neuronalen Oberfläche als Ziel für die Antikörper präsentieren. [40]

6) GAD könnte durch das Immunsystem aufgrund von Membranassoziation mit den Vesikeln durch Hitzeschockproteine angegriffen werden. [40]

7) Glycin-Rezeptor-Mutationen sind die Basis für die Startle Krankheit. Sie könnten korrelieren mit dem Startle Aspekt von SPS. [40]

PROGRESSION UND PROGNOSE

Die Krankheit entwickelt sich langsam über Jahre. In einigen Fällen hat sie sich stabilisiert und blieb über Jahrzehnte unverändert. [18,32]

Bewertungen können nach dem Stiffness Maßstab des National Institute of Health vorgenommen werden. [1]

0	Keine steifen Bereiche
1	Steifigkeit des unteren Rumpfes
2	Steifigkeit des oberen Rumpfes
3	Steifigkeit beider Beine
4	Steifigkeit beider Arme
5	Steifigkeit des Gesichts
6	Steifigkeit von Bauch und Rücken

Erhöhte Empfindlichkeit, die Verteilung von Spasmen, Empfindlichkeit bei Reizen, die Häufigkeit von Stürzen, Ereignisse, die zu Stürzen führen und Umweltfaktoren, die zu Stürzen beitragen und Krämpfe auslösen können, wie große Räume, Angst, Menschenmengen, unerwartete Geräusche, plötzliche Bewegungen, Erschütterungen, sich nähernde Autos, das Gefühl, zeitlich unter Druck zu stehen, oder emotionale Erregung können durch eine Empfindlichkeitsskala mit einer maximalen Punktzahl von 7 gemessen werden [1]

1	Induziert durch Lärm
2	Induziert durch visuelle Reize
3	Induziert durch somatosensorische Reize (leichte Berührung)
4	Induziert durch freiwillige Aktivitäten
5	Induziert durch Stress oder emotionale Erregung
6	ohne auslösende Faktoren
7	Induziert durch Aufwecken oder nächtliche Krämpfe

Eine weitere Bewertung kann mit abgegrenzten Aktivitäten vorgenommen werden. [1]

1	Aufstehen von einem Stuhl
2	10 m weites Gehen
3	Drehen um 180 Grad mit fest zusammenstehenden Füßen, im Uhrzeiger- und Gegenuhrzeigersinn.
4	Auf- und Abgehen auf einer normalen Treppe

Stiff-Person-Syndrom kann schlimm und beeinträchtigend werden, wenn die Krankheit unbehandelt bleibt, und zu Steifigkeit des gesamten Körpers führen. Früherkennung ist entscheidend, um die Progression der Erkrankung zu verzögern. Die Prognose ist gut bei einer Behandlung mit Baclofen und Benzodiazepin, die den Patienten helfen können, beweglich zu bleiben. Die Reaktion auf eine Immuntherapie ist nicht konsistent. [3,13]

Die Lebensqualität variiert je nachdem, wie früh die Krankheit diagnostiziert und behandelt wurde, und ob es Komorbiditäten wie andere Autoimmunerkrankungen gibt, die den Behandlungsplan verkomplizieren. Es gibt keinen allgemein akzeptierten Massstab um das Ausmass der Krankheit zu bewerten. Die Beteiligung verschiedener Körperregionen variiert: axial, Rumpf, paraspinal, Gliedmaßen und autonomes System. In einer Studie, in die 24 Patienten einbezogen waren, um die Auswirkungen auf die Lebensqualität in Großbritannien zu bestimmen, wurde festgestellt, dass SPS-Patienten bei allen Aspekten einer "Short Form Health Survey (SF-36)" [<http://www.sf-36.org/>] reduzierte Messergebnisse zeigten und die Einschränkungen mit Grad und Ort der Steifigkeit korrelierten. Depression, dem "Beck Depression Inventar" [<http://www.beckinstitute.org/beck-inventory-and-scales/>] entsprechend, wurden bei der Hälfte der Befragten festgestellt.[43]

Die Diagnose sollte auf etablierten klinischen, labortechnischen und elektrophysiologischen Messungen beruhen. Fälle, die nicht in diese Kriterienliste "passen", sollten als atypisch etikettiert werden oder weitere Untersuchungen erforderlich machen und zu differenzierteren Diagnosen führen. [32]

Da eine endgültige Diagnose oft nicht gestellt werden kann, bevor der Patient sich in der Mittel- oder Endphase der Erkrankung befindet, ist es schwierig, ein Maß für die Progression zu finden. Eine sorgfältige Untersuchung der Krankengeschichten der Patienten kann frühere Anzeichen und Symptome ergeben. Ein steifer Hals wird leicht als Verspannung oder als Folge von Stress oder Verletzungen interpretiert. Jeder Patient ist individuell. Einige haben Besserungen erlebt, manchmal über Jahre. Ein erneutes Aufflammen kann während Zeiten hoher Belastung, bei Verletzungen oder körperlicher Überanstrengung auftreten. Eine Periode völliger Ruhe kann zu Perioden der Erleichterung führen. [44]

Ein besseres Verständnis der Mechanismen der Erkrankung, die Auswirkungen der Progression über die Zeit, und die Wirksamkeit und langfristigen Wirkungen der Behandlung ist erforderlich. Für Mediziner ist eine Ausbildung in der Notfallversorgung von SPS-Patienten von entscheidender Bedeutung.

Es gibt viele Diskussionen über identifizierbare Phasen und die progressive Natur der Krankheit. Es wurde über Fälle von Erkrankungen in frühester Kindheit berichtet, aber am

häufigsten wird über einen Ausbruch der Krankheit in der dritten bis sechsten Lebensdekade berichtet. Patienten, mit der Stiff-man-Syndrom-Variante PERM und paraneoplastischen Varianten haben eine höhere Sterblichkeitsrate. Andere parallele Krankheiten wirken sich auf die allgemeine Gesundheit des Patienten aus und beeinflussen die Ergebnis. [5,11,33]

Es wurden zwei Fälle von angeborenem Stiff-Person-Syndrom berichtet. [44]

ANFANGSSTADIUM

Die Krankheit beginnt schleichend in den axialen Muskeln. In einigen Fällen entwickelten sich die Symptome innerhalb von Wochen, obwohl die allgemeine Theorie davon ausgeht, dass es Monate und Jahre dauert. Der Patient kann über Hals- und/ oder Rückenschmerzen klagen und Steifigkeit, die schlimmer wird durch Anspannung, Überanstrengung oder Stress. Sie können eine übertrieben aufrechte Haltung haben. Die Symptome bessern sich sind in der Regel durch Tiefschlaf, aber während des Übergangs von REM-Zyklen zu Stufe 1 oder 2 können sie durch Krämpfe geweckt werden. Die Patienten können über Perioden einer Verschlechterung der Symptome berichten, die spontan über Stunden oder Tage verschwinden. [32]

FORTGESCHRITTENES STADIUM

Die zweite Phase umfasst die benachbarten Extremitäten-Muskeln. Die Patienten erleben Schreckreaktionen auf Überraschungen, Zorn, Furcht, unerwartete Geräusche etc. und schwere Krämpfe, die sich langsam auflösen. Schnelle Bewegungen können starke Krämpfe auslösen. Distale Extremitäten können einbezogen werden. Wenn sich die Bauchmuskeln zusammenziehen, ist es möglich, dass die Patienten eine lumbale Hyperlordose entwickeln. Wenn sich die Brustmuskeln zusammenziehen, kann es zu Kyphosen (Buckelbildung) kommen.

Depression wird zu einem Faktor, so, wie die Lebensqualität der Patienten abnimmt. Es kann schwierig, schließlich sogar unmöglich werden, Auto zu fahren, zu arbeiten, einzukaufen, Veranstaltungen zu besuchen und die Wohnung zu verlassen.[32]

ENDSTADIUM

Die Beteiligung der Mehrheit der Muskeln einschließlich Paraspinal-, Brust-, Bauch-, Gesichts-, und Rachenmuskeln wird beschleunigt. Gliedmaßen können zusammengezogen sein. Spasmen können so schwer sein, dass es zu Knochenbrüchen und Muskelrissen kommt. Es besteht das Risiko, dass Bauchfalten spontan reißen können. Die Atmung sowie Magen-Darm-Funktionen können beeinträchtigt werden. Ösophagus-Spasmen und -Behinderung sind möglich.

Aktivitäten des täglichen Lebens benötigen Hilfe: Gehen, Treppensteigen, Kochen, die Verwaltung von Medikamenten, der Betrieb elektrischer Geräte, Essen, Baden, Ankleiden, Pflege, Mundpflege und Transfers vom Bett zum Stehen, zum Sitzen, zur Toilette etc. [32]

II. GAD-negative Stiff-Person-Variante

Ursprünglich wurde angenommen, dass die Menge der gefundenen GAD-Antikörper mit der Schwere der Krankheit korreliert. Das hat sich aber inzwischen als fragwürdig erwiesen. Es gibt Berichte, nach denen bis zu 40% der Patienten Anti-GAD-Antikörper negativ sind, so dass der Mechanismus der Krankheit unklar bleibt. Es ist fraglich, ob dies so zutrifft. Der direkte Bezug zu anti-GAD-Antikörper wurde von Dr. Dalakas selbst in Frage gestellt. Die Theorie hat einer genaueren Untersuchung nicht standgehalten. [1,2,11,40,41,42]

III. Stiff-Baby-Variante

SPS-Fälle in der Kindheit sind selten. Es ist wichtig, geerbte Hyperekplexie, sporadische und geerbte Dystonie, spastische Paraplegie sowie Muskelsteifigkeit aufgrund einer kontinuierlichen peripheren Nervenhyperaktivität bei einem Neugeborenen auszuschließen. [11,45,46]

Im Jahr 1981 wurde von der *American Academy of Pediatrics* ein 16 Jahre alter Junge mit SPS gemeldet. Die Ergebnisse der Elektromyographie entsprachen SPS und er reagierte auf Diazepam. [47]

In Madrid, Spanien, wurde 1996 ein sechs Jahre altes Kind mit einem akuten SPS Ausbruch mit negativen anti-GAD-AK präsentiert. Beide Beine waren steif mit überstrecktem Knie und Spitzfuß Position der Füße. Er zeigte die entsprechenden klinischen und EMG Ergebnisse: Schreckhaftigkeit, Kontraktion des Rumpfes und der axialen Muskeln sowie Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. [35]

In einer Ausgabe von 1997 von *Pediatric Neurology* wurden bei einem vierzehn Monate alten Mädchen Spasmen des Rumpfes und der Gliedmaßen diagnostiziert. Außerdem reagierte es auf hochdosiertes Diazepam und Baclofen.[48]

In einer Ausgabe aus dem Jahr 2000 von *Paediatric Anaesthesia* wurde über den Fall eines Kindes mit Stiff-Baby-Syndrom berichtet. Das Kind unterzog sich einer Operation für angeborene Hüftluxation. Die intraoperative neuromuskuläre Überwachung wird für Kinder mit Stiff-Baby-Variante empfohlen. [49]

Im Jahr 2001 wurde der Beginn der Krankheit bei einem sechs jährigen Kind berichtet. Bis zum elften Lebensjahr gab es keine Diagnose für den Jungen. Er präsentierte sich mit Steifigkeit, Spasmen, Schwierigkeiten beim Gehen, Schreckreflex, und Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. Die Rumpfmuskulatur war nicht betroffen. EMG zeigte kontinuierliche motorische Aktivität. Er reagierte auf Diazepam. [50,51]

In *Case Reports of Indian Pediatrics* wurde 2006 über Stiff-Baby-Syndrom berichtet. [46]

An der Mayo-Klinik identifizierte man zwischen 1984 und 2012 acht Patienten mit einem Krankheitsbeginn im Kindesalter zwischen ein und 14 Jahren. Fünf präsentierten sich mit klassischem SPS, zwei mit Stiff-Limb, und ein Patient mit PERM. Mehrere waren anti-GAD-Antikörper negativ. [45]

Im Jahr 2012 wurde der Fall eines zwölfjährigen Jungen berichtet mit einer Geschichte von schmerzhaften axialen Muskelkontraktionen, Hyperlordose der Lendenwirbelsäule, brettförmigem Bauch, Myoklonus, Schweißsekretion, Schreckreflex und Schüttelbewegungen. Die Symptome begannen im Alter von fünf Jahren in seinem rechten Bein. Er hatte einen Anfall im Alter von sieben Jahren. Er wurde mit Levocitram behandelt, aber Angst, Krämpfe und Stürze kamen hinzu. Er war an den Rollstuhl gefesselt. Anti-GAD-Antikörper waren positiv. Die Behandlung mit Diazepam oder Clonazepam und monatliche IVIG führte zu einer leichten Verbesserung. Baclofen und Gabapentin waren nicht wirksam. Die Gabe von Rituximab reduzierte die Häufigkeit und Schwere von axialen Kontraktionen, verminderte die Schreckhaftigkeit deutlich. Sein Gang verbesserte sich und er war mit Hilfen in der Lage, sich zu bewegen. [52]

Im Jahr 2013 berichtete die *Japanese Society of Child Neurology* über den Fall eines sieben Jahre alten Mädchens mit Stiff-Person-Symptomen im MRT. Anti-GAD-Antikörper waren negativ. [53]

IV. Stiff-Trunk Variante

Stiff-Trunk-Syndrom (Rumpf) kommt selten vor im Zusammenhang mit Anti-GAD-Antikörpern und dem Nachweis anderer Autoimmunerkrankungen. Steifigkeit und Krämpfe sind auf den Rumpf beschränkt und sparen die Gliedmaßen aus. [11]

Die Steifigkeit der paraspinalen Muskeln kann zu einer bleibenden Deformierung der Wirbelbelsäule führen und zu Hyperlordose. Im Laufe der Zeit können paraspinale Muskeln grob hypertroph werden. Steifigkeit der Brust- und Bauchmuskeln kann zu Kyphose und eingezogenen Schultern führen. [11]

Die Steifigkeit des Rumpfes kann sich im Laufe der Zeit fixieren, was es schwierig macht, sich an der Taille zu beugen oder zu drehen. [1,11]

Diese Variante hat einen ausgedehnten Verlauf, aber die Patienten reagieren gut auf Baclofen und Benzodiazepin. [11,14]

V. Stiff-Limb-Variante (SLS)

Eine Untergruppe von Patienten präsentiert sich mit asymmetrischer Steifigkeit und Spasmen in nur einem distalen Bein, die sich im Laufe der Zeit allgemein auf beide Beine ausdehnt. Einige wenige Fälle betrafen die Arme. Hyperlordose kommt nicht vor. Abnormal fixierte Haltungen von Händen oder Füßen können auftreten. [1,13,54]

Im Allgemeinen haben die Patienten keine kortikalen oder kognitive Defekte, Krampfanfälle oder Myoklonien, wie sie bei anderen Varianten vorkommen. Der Rumpf bleibt in frühen Stadien noch verschont. [13,55,56]

Die meisten Patienten sind Anti-GAD-Antikörper negativ und weisen keine anderen Autoimmunstörungen auf. Oligoklonale Banden im Liquor treten bei einem kleinen Prozentsatz der Personen mit SLS auf. [1,13]

Die Stiff-Limb-Variante präsentiert sich mit einem deutlichen elektrophysiologischen Bild. Die Elektromyographie zeigt kontinuierliche motorische Aktivität in der betroffenen Extremität, aber bei den Patienten fehlen Symptome, Zeichen und Anomalien, die mit den langen Bahnen des Rückenmarks zusammenhängen. Cutaneomuskuläre?? (keine Ahnung – unter der Haut?) Reflexe sind abnormal. Im Gegensatz zum klassischen SPS zeigen SLS-Patienten exterozeptive?? Reflexe und hypersynchrone?? (keine Ahnung) segmentierte Entladungen während der Krämpfe. [13,55]

Die Präsentation von SLS ist ähnlich der bei Patienten mit bekannter fokussierter Pathologie unter Beteiligung der grauen Substanz des Rückenmarks: intrinsische Tumore, Syringomyelie, Gefäßinsuffizienz oder paraneoplastische Myelitis. Bis zu fünfzig Prozent entwickeln eine Beteiligung des Schließmuskels und dreißig Prozent haben nach mehreren Jahren eine Beteiligung des Hirnstamms. Focale spinale Läsionen und Infektionen können leicht durch Bildgebung, Mikrobiologie und serologische Untersuchungen ausgeschlossen werden. [13,32,33,57,58]

Patienten reagieren häufig schlecht auf Benzodiazepine und Baclofen. [13,14,32,46,55]

Im Gegensatz dazu gibt es Fälle, in denen Baclofen, Clonazepam, und/ oder Diazepam die Steifigkeit und Krämpfe gelindert haben. [54,55,58,59]

Bei der SLS-Variante gibt es einen sich hinziehenden Verlauf mit Rückschlägen mit langsamer Progression über viele Jahre. [13,33]

Die Gefahr, an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig zu werden, ist bei dieser Variante größer als bei klassischem SPS. [13]

In den Annals of Neurology wird 1998 von 2 Fällen berichtet, bei denen die Symptome 11 Jahre lang auf ein Bein begrenzt waren. [60]

In einem Fall wird von einem Patienten mit Krämpfen und Steifigkeit in beiden Beinen berichtet, der einen sehr hohen Anti-GAD-Antikörperspiegel im Liquor und Serum hatte. [61]

In einem Fall wird berichtet, dass sich Steifigkeit und Krämpfe von den Beinen des Patienten auf die Hände und schließlich auf Gesicht und Kiefer ausbreiteten. [56]

Im Jahr 2002 wurde über den ersten als solchen erkannten Fall von SLS in Japan berichtet. Der Patient entwickelte Krämpfe und Steifigkeit im rechten Bein. Der Fuß war plantar gebeugt und nach innen verdreht. Der Patient hatte Hyperreflexe im rechten Knie und litt unter Schreckhaftigkeit. Elektromyographie zeigte kontinuierliche motorische Aktivität in dem Bein. Der Rumpf sowie die axialen und oberen Extremitäten waren nicht beteiligt. Auf Diazepam sprach der Patient nicht an. Plasmaaustausch und IVIG reduzierten die Anti-GAD-Antikörper-Titer, aber hohe Werte für Antikörper wurden später erneut gemessen. [62]

Im Jahr 2009 wurde über den Fall eines Patienten berichtet, bei dem 3 Gliedmaßen beteiligt waren. Hier wurde jedoch keine kontinuierliche motorische Aktivität bei EMG gemessen. [63]

Im Jahr 2011 wurde ein Fall von isolierter Hypertrophie des M. tibialis anterior bei einem Patienten mit SLS berichtet. [64]

Bei einer Patientin, die zunächst SLS hatte, stellte sich später heraus, dass sie ein Brustkarzinom hatte (2001). Der Krebs wurde mit Bestrahlung und Chemotherapie behandelt. Die Symptome verschlechterten sich. Ein Jahr nach der Behandlung konnte die Patientin mit zwei Krücken laufen und hatte keine Krämpfe mehr, aber sie hatte immer noch steife untere Extremitäten, die eine Behandlung mit Tizanidin erforderlich machten. [65]

Es wird postuliert, dass sich SLS in einem von vier Fällen zum vollen Stiff-Person-Syndrom entwickelt. [1,13]

VI. Jerking-Limb Variant (Zuckende Beine)

Jerking-Limb-Syndrom (JLS) ist selten. Es gibt immer mehr Beweise für eine Polioencephalomyelitis, die kaum von derjenigen, die in der PERM-Variante gefunden wird, unterschieden werden kann. [13,33]

Zusätzlich zu chronischen Muskelkrämpfen zeigen JLS-Patienten schnelle, heftige, nächtliche oder tagaktive Myoklonien in den axialen und proximalen Extremitätenmuskeln. Diese Zuckungen können Minuten bis Stunden anhalten. Die Zuckungen können leicht durch Muskeldehnung oder Berührung der Perioralregion ausgelöst werden. Die Ausbreitung des Myoclonus zeigt eine schnelle Leitung nach oben durch den Hirnstamm und abwärts durch das Rückenmark. [18,66]

Myoklonien können über viele Jahre im Verlauf der Krankheit auftreten. In einem Fall gingen Steifigkeit und Spasmen den Zuckungen 9 Jahre voraus. Die Symptome reagieren gut auf Diazepam. Die Patienten präsentieren sich mit reizempfindlichem Myoklonus, auch wenn die Symptome ansonsten gut kontrolliert sind. In einigen Fällen hat sich die Krankheit hin zu Anfällen und Ataxie verschlimmert. [18,66]

Patienten mit der JLS-Variante haben mehr als zehn Jahre überlebt und zeigen Beweise für eine autoimmune Prädisposition. Das klinische Bild wird dominiert durch deutliche Hirnnerven

Zeichen und durch charakteristische Hirnstamm-Myoklonien, die alle vier Gliedmaßen betreffen können. [13]

VII. Stiff-Person-Syndrom & Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoclonus (PERM).

Der Beginn von PERM kann akut und das Fortschreiten schnell über Wochen bis Monate stattfinden, obwohl sich einige Fälle über mehrere Jahre mit Verschlimmerungen und Verbesserungen entwickelt haben. PERM ist - abgesehen von SPS - mit mehreren Krankheiten assoziiert. [11,34]

1971, basierend auf zwei Fällen von Stiff-Person-Syndrom mit dem Zusatz von "Encephalomyelitis", ging man davon aus, dass SPS mit PERM eine separate Erkrankung neben dem klassischen SPS war. Es gibt keine Beweise dafür, dass sich das klassische SPS zu PERM weiterentwickeln kann. [18,67]

Im Jahr 1980 warf ein Bericht im Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, die Frage auf, ob JLS eine separate Erkrankung sei oder ob PERM das Endstadium von JLS sei. [66,68]

Zwei Aufsätze berichteten über 5 von 38 Patienten, die sich mit Kleinhirnerkrankungen (cerebellar disease), Gangataxie, Dysarthrie und okulomotorischen Dysfunktion, die SPS-Cer genannt wurden, vorstellten. Die Erkrankungen des Kleinhirns traten entweder vor SPS oder parallel dazu auf. Gehirn-MRTs waren normal. Die intrathekale Produktion von Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörpern war erhöht. GABA verstärkende Drogen und Immuntherapien besserten nur die Steifigkeit. [69,70]

Stiff-Person plus PERM Patienten haben die klassische Steifigkeit, Muskelschmerzen und Krämpfe in den axialen und unteren Extremitäten. Darüber hinaus zeigen sie Enzephalitis und prominente Hirnstamm-Manifestationen wie starkes Schwitzen, Hirnnervenbeteiligung, Dysphagie, Probleme beim Gehen, schwere Dysautonomie, corticospinale Zeichen, Myoklonus, Krampfanfälle, Hypersomnie, Verhaltensänderungen und Juckreiz. Hirnstammzeichen gehen den klassischen SPS-Symptomen oft voraus. Die Beteiligung der Hirnnerven kann zu Schwindel, Ataxie, Dysarthrie, Ophthalmoplegie, Nystagmus, Dysphagie und Hörverlust führen. [13,34,71,68]

Ein Artikel in den Archives of Neurology (2001), berichtet über vierzehn Fälle von Patienten mit SPS und Kleinhirn-Ataxie, aber ohne Hirnstamm-beteiligung. Elf der vierzehn hatten späten, erst bei Erwachsenen einsetzenden insulinabhängigen Diabetes mellitus (LADA). [72]

Ein Artikel in Parkinsonismus and Related Disorders (2002) hat die folgenden Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen dem klassischen SPS und SPS mit PERM vorgeschlagen. [73]

SPS v. SPS mit PERM	Stiff-Person-Syndrom	PERM
Steifigkeit	überwiegend axial	Limbs, axial
Stimulierungssensitive Spasmen	konstant	möglich
Hyperlordose	konstant	abwesend
Beginn	heimtückisch	akut

Verlauf	langwierig, neigt zur Stabilisierung	schwankende und schwer
ZNS-Beteiligung	nein	ja
Pyramidenzeichen	nein	ja
okulomotorische Beteiligung	nein	ja
CSF	normal	Pleocytosis
Positive Anti-GAD-Antikörper	häufig	möglich
Assoziierung mit Autoimmun-Krankheit	häufig	möglich
Muskelbiopsie	normal	neurogene Veränderungen
Cerebrale und spinalee MRT	normal	evtl. abnormal
ZNS-Pathologie	abwesend	perivaskuläre Entzündung

Es ist vorgeschlagen worden, der Frage nachzugehen, ob es eine Verbindung zwischen SPS mit Ataxie und erhöhtem Anti-GAD-Antikörpern gibt. [72,74,75,76,77]

Ein weiterer Fallbericht über rasch fortschreitende, multifokale und fatale PERM legt eine Verbindung zu Glycin-Rezeptor-Antikörpern und NDMA-Rezeptor-Antikörpern, nahe. [75]

Es gab einige Fälle, bei denen ein Zusammenhang zu Anti-Glycin-Rezeptor-Antikörpern gesehen wurde. [78,79]

Es zeigen sich Muskelschwund, Schwäche und Areflexie. Einheitliche Steifigkeit im gesamten passiven Bereich der Bewegung von Gliedmaßen ist schwerwiegend. Obere motorische neuronale Zeichen und Sensibilitätsverlust im Bein kann auf Degenerationen der Nerven im Halsrückenmark zurückgeführt werden. [34,80]

Ungeklärte Epilepsie ist ein diagnostischer Indikator für PERM. In einem Fallbericht zeigten bis zu fünf Prozent der SPS-Patienten Anfälle, gleichzeitige zerebrale Ataxie oder Anzeichen von Enzephalitis. Kleinhirn-Ataxie wurde bei drei Anti-GAD-Antikörper-negativen Patienten mit polyendokrinem Syndrom beschrieben. Diese 3 Patienten entwickelten insulinabhängigen Diabetes mellitus. [1,11,34,81]

PERM ist in der Regel mit stark anomaler Zerebrospinalflüssigkeit verbunden. Wenn die Krankheit fortschreitet, kommt es zu einer Zunahme von Lymphozytose, Pleiocytose und oligoklonale Banden mit erhöhten Proteinkonzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit. [13,32,67,73,74]

Neuronaler Funktionsverlust und Lymphozyten-Infiltration wurde in Hirnstamm und Rückenmark gefunden. Über geringen anterioren Hornzellverlust im ventralen Horn wurde ebenfalls berichtet. [18,74]

Myoklonien beginnen mit einem plötzlichen Ruck gefolgt von längerer tonisch-klonische Aktivität starkem Schwitzen und Tachykardie [18].

Die Reaktion auf Benzodiazepin und Baclofen ist schwach. Die Behandlung mit Methylpredinosolon zeigt eine dramatische Verbesserung. [32,73,74,82]

Obwohl PERM unabhängig vom paraneoplastischen Syndrom gesehen wird, kann es auch einen Zusammenhang mit Krebs geben. Im Journal of Neurology Science (2010) wurde in einem Fall von SPS mit PERM mehr als sieben Monate später Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. [79]

In einem in Neurology (2011) erschienenen Bericht wurde ein Patient mit akuten PERM-Symptomen präsentiert, die nach einer Thymektomie verschwanden: "Zunächst wurde PERM als einheitlich verhängnisvoll betrachtet. In jüngster Zeit ist jedoch über eine teilweise Besserung in seltenen Fällen berichtet worden. Wir beschreiben einen Patienten mit PERM und Glyzin-Rezeptor-Antikörpern, der sich nach Entfernung der Thymusdrüse vollständig erholte." Der 49-Jährige präsentierte sich mit Tetanus-ähnlichen Symptomen, schmerzhaften Krämpfen in seinem rechten Bein, Steifigkeit im linken Arm, Dysarthrie, Dysphagie, intermittierender Diplopie, trockenem Mund, Verstopfung, Harnverhalt, übermäßigem Schwitzen, tonischen Krämpfen im rechten Quadrizeps und allgemein nichtrhythmischen Myoklonien. GAD, Amphiphysin, Yo, Hu, Ri, CV2, MA2 und NMDA-Rezeptor-Antikörper waren negativ. Zerebrospinalflüssigkeit war normal. Ein Typ B1 Thymom wurde entfernt. Postoperativ erhielt er Methylprednisolon. Seiner Follow-up-Untersuchung sieben Monate später zeigte, dass seine Symptome vollständig verschwunden waren und keine weitere Medikation erforderlich war. [83]

In einem weiteren Fall wurde über eine Patientin berichtet, bei der 18 Monate nach ihrer PERM-Diagnose metastasierter Brustkrebs festgestellt wurde. Nur Anti-Glycin-Rezeptor-Antikörper waren positiv. "PERM im Zusammenhang mit Glyzin-Rezeptor-Antikörpern ist ein Teil des Spektrums von mit neuronalen Oberflächen-Antikörpern assoziierten Syndromen". [84,85]

Der Verlauf der Krankheit ist sehr variabel. Es wurde berichtet, dass Todesfälle innerhalb von sechs Wochen bis drei Jahren nach Ausbruch der Krankheit aufgetreten sind. Vegetative Krisen und autonomes Versagen sind häufig. Über schnelle Verschlechterung innerhalb weniger Tage bis hin zum Tod ist berichtet worden. [18,67,68,80,81,86]

Das frühzeitige Erkennen der klinischen Merkmale und eine frühe aggressive Behandlung kann einen Unterschied machen hinsichtlich Krankenhausaufenthalt und Gesamtprognose. [85]

Kullman et al. berichten über zwei Fälle, in denen die Patienten bulbäre Symptome entwickelten, innerhalb weniger Wochen gefolgt von schmerzhaften, allgemeinen, reizempfindlichen Zuckungen. Bei beiden kamen Atemstillstand und künstliche Beatmung hinzu. Allerdings gelang bei beiden Patienten eine fast vollständige Genesung. Die Autoren betonten die Bedeutung von unterstützender Behandlung trotz der raschen Progression. [87]

VIII. Stiff-Person & Paraneoplastisches Syndrom

SPS mit assoziierten paraneoplastischen Symptomen lag in weniger als fünf Prozent der berichteten Fälle vor. [34,71,88,89]

Der erste Eindruck ähnelt dem klassischen Stiff-Man-Syndrom: Steifigkeit und schmerzhafte Krämpfe in den Muskeln des unteren Rückens und der Beine beginnen und Krämpfe, ausgelöst durch Angst, laute unerwartete Geräusche oder leichte körperliche Berührung. Die Symptome können zunehmend schlimmer werden und die Arme einschließen und andere Muskeln des Körpers. Es wurde über nur in den oberen Gliedmaßen auftretende Symptome berichtet. SPS-Symptome können Jahre vor Ausbruch von Krebs auftreten. [18,34,90,91]

Das Paraneoplastische Syndrom bezieht sich auf mehrere Störungen des Nerven- und Muskelsystems, die in Verbindung mit identifizierbarem oder okkultem Krebs auftreten. Es ist eine Vermutung, dass sowohl bei dem zugrunde liegenden Tumor als auch bei Patienten mit sensorischer Neuropathie oder Enzephalomyelitis bestimmte Antigene wie Autoantikörper

gegen Purkinje Zellen, Neuronen in Fällen mit Zerebellumdegeneration und Antikörper gegen andere Neuronen gemeinsam auftreten. [92,93,94,95]

Zu den assoziierten Erkrankungen gehören subakute Kleinhirn-Ataxie, Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom, Myasthenia gravis, Polymyositis, Dermatomyositis, akute nekrotisierende Myopathie, Motoneuron-Erkrankungen, periphere Neuropathien, chronische Magen-Darm-Pseudoobstruktion, Stiff-Person-Syndrom und andere Störungen der kontinuierlichen Muskelfaseraktivität wie Neuromyotonie. Außer diesen Symptomen sind diejenigen, die durch Infiltration des Tumors in das Nervensystem verursacht werden, differenziert zu betrachten: Koagulopathie, Gefäßerkrankungen, Infektionen, metabolische und Ernährungsdefizite und toxische Wirkungen der Krebstherapie. [91,92,93,94,95,96,97,98]

Die assoziierten Krankheiten sind nicht paraneoplastischer Natur und werden auch bei Patienten ohne Krebs gefunden. [96]

Paraneoplastic Syndrome können fokale Zerebellumdegeneration, multifokale Enzephalitis der Gliedmaßen und des Hirnstammes umfassen - mit sensorischer Neuropathie, Steifigkeit, Opsoklonus-Myoklonus und Netzhautdegeneration sowie Rückenmark, Dorsalwurzelganglien, Vorderhornzellen Myelitis und akute nekrotisierende Myelopathie. [95,96,97]

In Fällen von paraneoplastischen Stiff-Person-Syndrom finden sich bei den Patienten eine Basis-Tumorerkrankung, schnelle Progression, schwere Behinderung und das Potenzial für eine Verbesserung der Symptome nach der Krebsbehandlung. Die Patienten zeigen eine Progression der Krankheit über ein paar Monate unter Beteiligung der oberen Gliedmaßen sowie schwere Gelenkdeformitäten oder Unbeweglichkeit. Es sollte ein Krebscreening im Hinblick auf eine paraneoplastische Verbindung vorgenommen werden. Der plötzliche Beginn kann mit einem Schlaganfall verwechselt werden. [3,18,91,93,95,98]

Standard-Bluttests, MRT, CSF-Analyse und neurophysiologische Studien sind nicht entscheidend für eine PNS Beteiligung, sie sind aber nützlich, um andere Störungen wie strukturelle Veränderungen, meningeale Infiltration, andere Autoimmun-Erkrankungen, Sjögren-Syndrom und entzündliche, vaskulitische oder granulomatöse Erkrankungen des Zentralnervensystems auszuschließen. Studien der Nervenleitgeschwindigkeit zeigen eine Mischung von sensorischer und motorischer axonaler Neuropathie und gelegentlich typische demyelinisierende Eigenschaften, die gut durch IVIG profitieren. [95]

Bewertungen der kognitiven Funktion wie die Mini-Mentale Statusprüfung (Mini-Mental State Examination) oder der Kokmen-Kurztest des mentalen Status belegen Beeinträchtigungen in einer oder mehreren Kategorien von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Denken, Rechnen oder Praxis. Multifokale neurologische Symptome können Indikatoren für autoimmune Ätiologie sein. Das Vorhandensein von Epilepsie, Ataxie, Parkinson-Krankheit, Hirnstamm-Zeichen, Myelopathie oder Störungen des peripheren Nervensystems könnten auch auf einen autoimmunen Hintergrund, auf eine Vergiftung, ernährungsbedingte Ursachen oder eine entzündliche Erkrankung hinweisen. [99]

Elektromyographie ist unspezifisch für Autoimmunerkrankungen. Jedoch kann EEG Anomalien wie fokale oder generelle Verlangsamung oder Spike-und-slow-Wellen epileptiformer Entladungen, mesiale temporale Anomalien oder extratemporale Anomalien zeigen. Die Überwachung mit Elektroenzephalogrammen ist bei solchen Patienten nützlich, die unter Anfällen leiden, um eine Diagnose zu erleichtern oder die Ausgangsbasis für eine spätere Behandlung zu schaffen. Patienten, die trotz antiepileptischer Medikamente unter Anfällen leiden, werden meist mit VGKC Komplex assoziiert, mit GAD-65 und CRMP-5-IgG-Antikörpern. Zwei Drittel wurden anfallsfrei mit Immuntherapie. Wenn ein Patient auf Immuntherapie anspricht, sollte eine andauernde Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. [99]

Bei Malignomverdacht können CT-Scans von Brust, Bauch und Becken oder Mammographie berechtigt sein. Ganzkörper-PET-Scans sollten Patienten mit paraneoplastischen Antikörpern vorbehalten bleiben, wenn die konventionelle Bildgebung keine Ergebnisse liefert oder eine Biopsie schwierig ist. [91,96,98]

Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyradiculopathie mit untypischen Eigenschaften einschließlich wirkungsloser Behandlung, einem ungewöhnlich aggressiven Verlauf oder das Vorhandensein von Myopathie in langen Bahnzeichen sollten auf einen zugrunde liegende Krebs untersucht werden. Die Rückenmarksflüssigkeit ist in der Regel in zellenlosem Kontrast mit sensorischer Neuropathie. Protein ist in der Regel erhöht. [95]

Nach pathologischer Untersuchung beruht die autoimmune Basis für das paraneoplastische Syndrom auf onconeuralen Antikörpern, entzündlicher Zerebrospinalflüssigkeit und T-Zell-Infiltration in den betroffenen Teil des zentralen Nervensystems. Die spezifische Rolle der onconeuralen Antikörper ist nicht klar. [96,97]

Im Gegensatz zu anderen Bedingungen werden paraneoplastische neuronale Antikörper nachweislich nur in Fällen von paraneoplastischem Syndrom gefunden. Sie sind ausreichend, um eine Krankheit zu verursachen. Als solche werden sie für eine Diagnose als bestimmend angesehen, ob sie pathogen sind oder nicht. Sie entstehen als Reaktion auf anomale Expression von Antigenen gewöhnlich bei Tumoren und Neuronen. Serologie ist wichtig, um den zugrunde liegenden Krebs zu identifizieren. Diese Antikörper werden mit einem eingeschränkten Bereich der Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Ein breitangelegtes Screening auf Antikörper hin ist wirksamer als singuläre Tests. Wenn ein okkultes Tumor, der normalerweise nicht mit Autoantikörpern verbunden ist, bei der Auswertung gefunden wird, sollte versuchsweise nach weitere Tumoren gesucht werden. Paraneoplastische Symptome sind mit einem Frühwarnsystem vergleichbar, da sie oft vor der Entdeckung des Tumors selbst gefunden werden. [96,98,100]

Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer zugrundeliegenden Malignität oder dem Vorhandensein von zirkulierenden paraneoplastischen neuronalen Antikörpern im Serum und Liquor. Eines davon kann positiv sein, während das andere negativ sein kann.

Bei bis zu 50 % der Patienten mit echtem paraneoplastischen Syndrom ist der Test auf onconeurale Antikörper negativ. Ein negatives Ergebnis eines paraneoplastischen Screenings schließt ein paraneoplastisches Syndrom nicht aus. Wenn beide negativ sind, sollten Wiederholungsuntersuchungen alle sechs Monate über einen Zeitraum von 1 bis 4 Jahren durchgeführt werden, bis eine definitive Diagnose gestellt wird. Tumore können klein und örtlich begrenzt sein. [91,95,96,98,100,101,102]

Assoziierte Malignome sind: Brustkrebs, Darmkrebs, Nierenzellkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, Thymom und Hodgkin-Lymphom. [25,29,32,71,97]

Es gibt eine ständig wachsende Liste von Auto-Antikörpern, die am häufigsten durch immunohistochemische Färbung durch Western-Blot nachgewiesen sind: AGNA, Anti-Amphiphysin, ANNA-3, Anti-AchR, Anti-CAR, Anti-GABAB, Anti-GAD65, Anti-Glycin-Rezeptor, Anti-Hu (Anna 1), Anti-Ma 1 und 2, Anti-mGluR1, AntiPCA1 und 2, Anti-Ri (Anna 2), Anti-Tr, Anti-VGKC, Anti-VGCC, Anti-Yo (PCA1), Anti-Zic4 und CRMP-5. [95,96,97,99,100,101,103]

Bei drei Frauen mit Stiff-Person-Syndrom und Brustkrebs wurden Antikörper gegen das 128-kD synaptische Protein in Neuronen, konzentriert an den Synapsen gefunden. Alle waren Anti-GAD negativ. Keine von ihnen hatte gleichzeitig eine Autoimmunerkrankung. [105]

AGNA Antikörper werden assoziiert mit Neuropathie, Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom und limbischer Enzephalitis und wurden in Fällen von kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen gefunden. [99]

ANNA 3 Antikörper werden assoziiert mit Hirnstamm-Enzephalitis, limbischer Enzephalitis, Myelopathie und peripherer Neuropathie und wurden in kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [97,99]

Anti-AChR-Antikörper werden assoziiert mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom und wurden in Fällen von Thymus-Tumoren gefunden. [97,98,99]

Anti-Amphiphysin Antikörper werden am häufigsten assoziiert mit Stiff-Person-Syndrom, sensorischer Neuronopathy, Enzephalomyelitis, limbischer Enzephalitis, Aphasie, subakuter beginnender Demenz, Myelopathie, Neuropathie und Ataxie und in der Brust-Adenokarzinomen und wurden in kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [96,97,99,105,106,107,108,109,110]

Anti-CAR-Antikörper werden assoziiert mit Retinopathie und wurden in Fällen von Brustkrebs und kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [97]

Anti-GABA (B) Antikörper werden assoziiert mit limbischer Enzephalitis und Anfällen und in kleinzelligem Lungenkrebs sowie neuroendokrinen Tumoren gefunden. [98,99,104]

Anti-GAD65-Antikörper werden assoziiert mit Stiff-Person-Syndrom, Ataxie, Krampfanfällen, limbischer Enzephalitis, Hirnstamm-Enzephalitis, Ophthalmoplegie, Parkinson-Krankheit, Myelopathie. Sie wurden gefunden in Thymomen, Hodgkin-Lymphomen, Nieren-, Brust-, kleinzelligem Lungenkrebs und Darmkrebs. [97,98,99]

Anti-Glycin-Rezeptor-Antikörper sind assoziiert mit Stiff-Person-Syndrom und wurden in Thymomen und Hodgkin-Lymphomen gefunden. [99]

Anti-Hu (ANNA 1) Antikörper werden am häufigsten assoziiert mit sensorischer Neuropathie, Enzephalomyelitis, chronischer Magenpseudoobstruktion, Ataxie, limbischer Enzephalitis und kleinzelligem Lungenkrebs. [96,97,98]

Anti-Ma 1 und 2-Antikörper werden assoziiert mit limbischer Enzephalitis, Hypothalamus Erkrankung und Hirnstamm-Enzephalitis und wurden in Fällen von Hoden-, Brust- und Darmkrebs gefunden. [96,97,98,99]

Anti-MGluR1-Antikörper werden assoziiert mit Kleinhirn-Ataxie und wurden in Fällen von Hodgkin-Lymphom gefunden. [96,97,98]

Anti-MGluR5-Antikörper werden assoziiert mit limbischer Enzephalitis und wurden in Fällen von Hodgkin-Lymphom gefunden. [99]

Anti-PCA1 Antikörper werden assoziiert mit Ataxie, Hirnstamm-Enzephalitis, Lambert-Eaton-Syndrom, peripheren und autonomen Neuropathien und wurden in Müller'schen Adenokarzinomen sowie in Brust-Adenokarzinomen gefunden. [99]

Anti-PCA2 Antikörper werden assoziiert mit limbischer Enzephalitis, Ataxie, Hirnstamm-Enzephalitis, Lambert-Eaton Syndrom, peripheren und autonomen Neuropathien und wurden in Fällen von kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [97]

Anti-Ri (ANNA 2) Antikörper werden am häufigsten assoziiert mit Ospomyoclonus, Kleinhirn-Ataxie, Hirnstamm-Enzephalitis, Demenz, limbischer Enzephalitis, Myelopathie und peripherer Neuropathie und in Brust und wurden in kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [96,97,98,111,112]

Anti-Tr Antikörper werden assoziiert mit Kleinhirn-Ataxie und wurden in Fällen von Hodgkin-Lymphom gefunden. [96,97,98,99]

Anti-VGKC Antikörper werden assoziiert mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom und Neuromyotonie und wurden in Thymomen und bei Fällen von kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [97,98]

Anti-VGCC Antikörper werden assoziiert mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom und paraneoplastischer Kleinhirndegeneration und wurden in Fällen von kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [97]

Anti-Yo (PCA 1) und CRMP5 Antikörper werden am häufigsten assoziiert mit subakuter Kleinhirn-Ataxie, sensorisch-motorischer Neuropathie, Uveitis, Retinopathie und Enzephalomyelitis. Sie wurden in Thymomen, Eierstock-, Brust-, Gebärmutter- und kleinzelligem Lungenkrebs gefunden. [96,97,98]

Anti-Zic4 Antikörper werden assoziiert mit paraneoplastischer Kleinhirndegeneration und wurden in Fällen von Hodgkin-Lymphom gefunden. [97]

CRMP-5-Antikörper werden assoziiert mit subakuter beginnender Demenz, Persönlichkeitsveränderungen, Aphasie, Depression, Chorea, Ataxie, Myelopathie, Radikulopathie, Neuropathie, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom und wurden in Fällen von kleinzelligem Lungenkrebs und Thymoma gefunden. [99]

In einer Studie hatten sechszwanzig Patienten mit Amphiphysin IgG koexistierende Antikörper, insbesondere PCA-2 und Anti-Ri, verbunden mit kleinzelligem Lungenkrebs. Diejenigen, denen koexistierende Autoantikörper fehlten, hatten Brustkrebs. [100]

Patienten mit Stiff-Person-Syndrom und paraneoplastischem Syndrom zeigen am häufigsten Antikörper gegen Anti-GAD, Anti-Amphiphysin, Anti-Gephyrin und GABARAP. Sehr häufig kommen zugleich Brustkrebs, kleinzelliger Lungenkrebs, Typ B1 und B2 Thymomen und Hodgkin-Lymphom vor. Weil sich die Symptome von Stiff-Person-Syndrom oft vor dem Krebs zeigen, ist es wichtig, die Patienten sehr genau zu überwachen. [89,98,102,113,114,115,116,117,118,119,120]

Das Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom ist bei einem Prozent der Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs assoziiert. Myasthenia gravis ist oft mit Thymomen verbunden. [96,121,122,123]

Es gibt den dokumentierten Fall eines Patienten mit Stiff-Person-Syndrom assoziiert mit Thymom, aber ohne Myasthenia Gravis oder Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern. Die gemessenen Anti-GAD Antikörper des Patienten lagen hoch. Die Symptome des Patienten verbesserten sich nach Thymektomie und Strahlentherapie. [123]

Es gibt den dokumentierten Fall des Ausbrechens von Stiff-Person-Syndrom im Zusammenhang mit Darmkrebs. Der Patient reagierte gut auf Diazepam und erholte sich vollständig drei Monate nach der Entfernung des Tumors. [125]

Ein Patient mit Stiff-Person-Syndrom und langjährigem kutanen T-Zell-Lymphom wurde erfolgreich mit mehreren Zyklen von T- und B-Zellen abbauenden monoklonalen Antikörpern behandelt. Dies führte zum fast vollständigen Verschwinden der Stiff-Person-Syndrom-Symptome. [126]

Bei der Autopsie eines Patienten mit Stiff-Person-Syndrom, der plötzlich durch Atemstillstand starb, wurden eine Rückenmarks-Läsion mit Verlust und Degeneration der Nervenzellen mit markierter Gliose in den medialen motorischen Kernen der Vorderhörner und der symmetrische Abbau der bilateralen vorderen Säulen gefunden. [127]

Bei einem Patienten mit Stiff-Person-Syndrom mit myoclonus an bilateralen lokalen Extremitäten wurde ein mediastinales Karzinom gefunden. Ein Test auf Anti-GAD und Anti-Amphiphysin Antikörper war negativ. Er reagierte auf Diazepam. Nach der Resektion des Tumors erholte sich der Patient. [128]

Es gibt einen einzigen Bericht, dem zufolge sich bei einem Patienten, der sich einer hämatopoetischen Stammzell-Transplantation und Interferon-Therapie zur Behandlung eines Multiplen Myelom unterzogen hatte, Stiff-Person-Syndrom entwickelte. Das Myelom bildete sich zurück und dieser Zustand blieb 10 Jahre nach der Transplantation. Es wird spekuliert, dass eine anormale Immunreaktion nach der Transplantation das Stiff-Person-Syndrom verursacht haben könnte und dass der autologe Transplantat-versus-Myelom-Effekt in der verlängerten Remission nach der Transplantation resultierte. Es gibt noch einen weiteren Bericht über einen Patienten mit Stiff-Person-Syndrom assoziiert mit Myelom. [129]

Paraneoplastische Stiff-Person-Patienten reagieren schlecht auf Benzodiazepine, aber bei vielen verbessert sich der Zustand durch Steroide. Paraneoplastische Syndrome lassen sich selten mit immunmodulierenden Therapien verbessern. Die schlechte Reaktion wird eher irreversiblen pathologischen Veränderungen der peripheren Nerven und der neuromuskulären Verbindungen zugeschrieben als einer neuronalen Degeneration. Bei Patienten mit bekanntermaßen pathogenen Antikörpern und mit Symptomen, die das periphere Nervensystem betreffen, können immunsuppressive Therapien wie IVIG und Plasmapherese wirksam sein. Dies ist auch der Fall bei Patienten mit Symptomen, die das zentrale Nervensystem betreffen, und die wahrscheinlich durch Antikörper beeinflusst werden. In frühen Stadien helfen die Behandlungen am besten. In späteren Stadien sind die Behandlungen normalerweise erfolglos. Bei diesen Patienten können Rituximab und Cyclophosphamid wirken. Frühe Erkennung und Behandlung ist der beste Weg, um paraneoplastische Symptome zu stabilisieren. [34,90,91,96,98,115,123]

Für Störungen der neuromuskulären Verbindungen gibt es bessere Prognosen als für progressive Störungen des zentralen Nervensystems. Es liegen Berichte vor über dramatische Besserungen nach der Behandlung des zugrunde liegenden Malignität und in einigen Fällen eine immunsuppressive Therapie. Aber der Zustand der Mehrzahl der Patienten stabilisiert sich nach wenigen Monaten, sie bleiben aber wegen des Absterbens neuronaler Zellen für den Rest ihres Lebens stark eingeschränkt. Frühe Diagnose und Behandlung können das Absterben von Zellen begrenzen. Patienten mit Tumoren, die mit paraneoplastischen Syndromen assoziiert sind, geht es meist besser als Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist. Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs und niedrigen Anti-Hu-Antikörpern haben bessere Überlebenschancen als Patienten ohne Antikörper. [90,95]

Bei Patienten mit Stiff-Person-Syndrom und zusätzlich paraneoplastischem Syndrom ist die Behandlung darauf gerichtet, die zugrunde liegenden Malignität zu beseitigen, hier kommen IVIG, Plasmapherese, Corticosteroid-Infusionen Diazepam und Baclofen in Betracht. [91,98,130]

Literatur

1. Vasconcelo OM, Dalakas MC. Stiff person syndrome. Current Treatment Options in Neurology. 2003;5:79-90.
2. Todman D. Stiff person syndrome (Moersch-Woltman Syndrome). The Internet Journal of Neurology. 2006. Volume 7 Number 1. Available from: Internet Scientific Publications. <http://ispub.com/IJN/7/1/5243>. Accessed May 1, 2014.

3. Andreadou E, Kattoulas E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Stiff person syndrome: avoiding misdiagnosis. *Neurol Sci.* 2007;28:35.
4. Freeman JW, Xu M, Anderson S, Lindemann J. Finding our way: diagnostic perils and the stiff person syndrome. *S D Med.* 2009;62(9):360-1, 363.
5. Stiff-person syndrome. National Institute of Neurologic Disorders and Stroke Web site. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stiffperson/stiffperson.htm>. Updated November 15, 2010. Accessed April 29, 2014.
6. Disorders of Neuromuscular Transmission. In: Beers MH, Burckow R ed. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17th ed. West Point, PA: Merck Research Laboratories; 1999:1497.
7. Mense S, Simons DG, Russell IJ. Pain associated with increased muscle tension. In: Mense S, Simons DG ed. *Muscle Pain, Understanding Its Nature, Diagnosis, and Treatment*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:123.
8. Karpati G. Clinical assessment and classification. In: Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC ed. *Disorders of Voluntary Muscle*, 8th ed. New York, NY: Cambridge University Press;2010:173.
9. Stiff-person syndrome. National Organization of Rare Disorders Web site. <https://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/326/viewAbstract>. Published 1987. Updated 2010. Accessed April 29, 2014.
10. Stiff-person syndrome. Movement Disorders Web site. <http://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Stiff-Person-Syndrome.htm>. Accessed April 29, 2014.
11. Helfgott SM. Stiff-man syndrome: from the bedside to the bench. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1312.
12. Lorish TR, Thorsteinsson G. Stiff-man syndrome: updated. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:629-636.
13. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:633-640.
14. Stiff person syndrome. Medlink Neurology Web site. <http://www.medlink.com>. Published September 2, 1994. Updated April 23, 2013. Accessed April 29, 2014.
15. Gallien P, Durufle A, Petrilli S, Verin M, Brissot R, Robineau S. Atypical low back pain: stiff-person syndrome. *Joint Bone Spine.* 2002;69(2):218-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027316>.
16. Wilson RK, Murinson BB. Sudden spasms following gradual lordosis—the stiff-person syndrome. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2006;2:8:455-459.
17. Bastin A, Gurmin V, Mediwake R, Gibbs J, Beynon H. Stiff man syndrome presenting with low back pain. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(10): 939-940. doi: 10.1136/ard.61.10.939.
18. Stiff person syndrome. NORD Web site. <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/326/viewAbstract>. Updated July 13, 2010. Accessed April 29, 2014.
19. Matsumoto JY, Caviness JN, McEvoy KM. The acoustic startle reflex in stiff-man syndrome. *Neurology.* 1994;44:1952.
20. Sandbrink F, Syed NA, Fujii MD, Dalakas MC, Floeter MK. Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain.* 2000;123(Pt 11):2231-9.
21. Loder E, Stein J. Stiff person syndrome presenting with a headache. *Cephalalgia.* 2005;25(3):237-9. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00846.x.

22. Soykan I, McCallum RW. Gastrointestinal involvement in neurologic disorders: stiff-man and Charcot-Tooth syndromes. *Am J Med Sci.* 1997;313:70.
23. Rae SA, Rose PE, Powell-Jackson P, et al. A stiff-man with malabsorption. *JR Soc. Med.* 1988;81:1115-117.
24. Prasad V. A perplexing consult for pseudoseizures: stiff-man syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010 Fall;22(4):451. doi: 10.1176/appi.neuropsych.22.4.451-k.e20.
25. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, et al. Stiff-man syndrome and variants, clinical course, treatments, and outcomes. *Archives of Neurology.* 2012;69(2):230-238. doi:10.1001/archneuro.1.2011.991.
26. Steffen H, Menger N, Richter W, et al. Immune-mediated retinopathy in a patient with stiff-man syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(3):212-9.
27. Ances BM, Dalmau JO, Tsai J, Hasbani MJ, Galetta SL. Downbeating nystagmus and muscle spasms in a patient with glutamic-acid decarboxylase antibodies. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jul;140(1):142-4.
28. Economides JR, Horton JC. Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. *Neurology.* 2005;65:1462-4.
29. Oskarsson B, Pelak V, Quan D, Hall S, Foster C, Galetta S. Stiff eyes in stiff-person syndrome. *Neurology.* 2008;71;378-380. doi:10.1212/01.wn1.0000319725.22925.b4.
30. Pitttock SJ, Lennon VA, McKeon A. Stiff eyes in stiff-person syndrome. *Neurology* 2009;72;1877-1878. doi: 10.1212/01.wn1.0000346465.92949.53.
31. Berger C, Meinck HM. Head retraction reflex in stiff-man syndrome and related disorders. *Mov Disord.* 2003;18:906.
32. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol.* 2011 Oct;11(5):272-82. doi: 10.1136/practneurol-2011-000071.
33. Brown P, Marsden CD. The stiff man and stiff man plus syndromes. *JNeurol.* 1999;246:648-652.
34. Meinck HM, Thompson PD. Stiff-man syndrome and related conditions. *Movement Disorders Vol. No. 5.* 2002;853-866.
35. Garzo C, Perez-Sotelo M, Traba A, Esteban A, Granolas F, Munoz-Blanco JL. Stiff-man syndrome in a child. *Movement Disorders.* 1998;13(2):365-368.
36. Goetz CG, Klawans HL. On the mechanism of sudden death in Moersch-Woltman Syndrome. *Neurology.* 1983;33:930-932.
37. Maccario M, Baugh JR, Mena H. Sudden death in Moersch-Woltman. *Neurology.* 1984;34:407.
38. Matsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML, et al. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *JNeurol.* 1991;238(2):91-6.
39. Nyland H, Mellgren SI, Frovig AG. Stiff-man syndrome with central and peripheral nervous manifestations. *JNeurol.* 1978; 219:171-176.
40. Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of stiff-person syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(11):1018-1025. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02340.x.
41. Cheramy M, Hampe CS, Ludvigsson J, Casas R. Characteristics of in-vitro phenotypes of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in high-titre individuals. *Clinical and Experimental Immunology.* 2012;171:247-254. doi:10.1111/CEI.12026.
42. Bhat R, Axtell R, Mitra A, Miranda M, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *PNAS.* 2009;107(6):2580-2585. doi: 10.1073/pnas.0915139107.

43. Gerschlager W, Schrag A, Brown P. Quality of life in stiff-person syndrome. *Mov Disord.* 2002;17:1064-7.
44. Sander JE, Layzer RB, Goldsobel AB. Congenital stiff-man syndrome. *Ann Neural.* 1980;(2):195-7.
45. Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J, et al. Childhood onset of stiff-man syndrome. *JAMA Neural.* 1997;49:1591.
46. Sharma SD, Sarna A, Mukhopadhyay S. Neonatal hyperekplexia: the stiff-baby syndrome. *Indium Pediatr.* 2006; 43(6):539-41.
47. Daras M, Spiro AJ. Stiff-man syndrome in an adolescent. *Pediatrics.* 1981;67:725.
48. Udani VP, Dharnidharka VR, Gajendragadkar AR, Udani SV. Sporadic stiff man syndrome in a young girl. *Pediatr Neurol.* 1997;17(1):58-60.
49. Murphy C, Shorten G. Train of four fade in a child with stiff baby syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(5):567-9.
50. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. Stiff-man syndrome in childhood. *JR Soc Med.* 2001 94:296-297.
51. Markandeyulu V, Joseph TP, Solomon T, et al. Stiff-man syndrome in childhood. *JR Soc Med.* 2001;94:296-297.
52. Fekete R, Jankovic J. Childhood stiff-person syndrome improved with rituximab. *Case Report Neurol.* 2012;4(20):92-96. doi: 10.1159/000339446.
53. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, et al. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: a possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev.* 2013;35(6):575-8. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.003.
54. Gtirol ME, Ertas M, Hanagasi HA, Sahin HA, Gursoy G, Emre M. Stiff leg syndrome: case report. *Mov Disord.* 2001;16(6):1189-93.
55. Brown P, Rothwell JC, Marsden CD. The stiff leg syndrome. *JNeurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:31-37. doi:10.1136/jnnp.62.1.31.
56. Coles A, Barker R. A case of stiff limb syndrome responsive to plasma exchange. *JNeurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:407-408. doi:10.1136/jrnp.70.3.407a.
57. Misra UK, Maurya PK, Kalita J, Gupta RK. Stiff limb syndrome: end of spectrum or a separate entity? *Pain Med.* 2009;10(3):594-7. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00578.x.
58. Hajjioui A, Benbouazza K, El Alaoui Faris M, Missaoui A, Hajjaj Hassouni N. Stiff limb syndrome: a case report. *Cases Journal.* 2010;3:60. doi: 10.1186/1757-1626-3-60.
59. Iwata T, Shigeto H, Ogata K, et al. Hyperexcitability restricted to the lower limb motor system in a patient with stiff-leg syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2011;18:12:1720-1722.
60. Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, et al. Stiff-leg syndrome: A focal form of stiff-man syndrome. *Annals of Neurology.* 1998;43:3:400-403.
61. Fiol M, Cammarota A, Rivero A, Pardal A, Nogues M, Correale J. Focal stiff-person syndrome. *Neurologia.* 2001;16(2):89-91. 62. Shiraishi H, Motomura M, Iwanaga H, et al. Successful treatment in a patient with a focal form of stiff-person syndrome using plasma exchange and intravenous immunoglobulin therapy. *Journal-Rinsho Shinkeigaku.* 2002;42(8):766-70.
62. Teive HA, Munhoz RP, Cardoso J, Amaral VC, Werneck LC. Stiff-three limbs syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(2):311-2. doi: 10.1002/mds.22344.
63. Castelnovo G, Renard D, Bouly S, Labauge P. Isolated hypertrophy of the tibialis anterior muscle in the stiff leg syndrome. *Muscle Nerve.* 2011;44(2):306. doi: 10.1002/mus.22152.

64. Chamard L, Magnin E, Berger E, Hagenkotter B, Rumbach L, Bataillard M. Stiff leg syndrome and myelitis with anti-amphiphysin antibodies: a common physiopathology? *Eur Neurol*. 2011;66(5):253-5. doi: 10.1159/000331592.
65. Leigh PN, Rothwell JC, Traub M, Marsden CD. A patient with reflex myoclonus and muscle rigidity: "jerking stiff-man syndrome." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(12):1125-1131.
66. Whitley AM, Swash M, Urich H. Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain*. 1976;99:27-42.
67. Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle & Nerve*. 2006;34:6:677-690.
68. Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology*. 2006;67(6):1068-1070. doi-10.1212/01.wn1.0000237558.83349.d0.
69. Gordon CR, Zivotofsky AZ, Siman-Tov T, Gadoth N. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology*. 2007;68(14):1161; author reply 1161.
70. Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve*. 2006;34(6):677-90.
71. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol*. 2001;58(2):225-30.
72. Gouider-Khouja N, Mekaouar A, Larnaout A, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity presenting as a stiff-person syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(4):285-8.
73. Warren JD, Scott G, Blumberg PC, Thompson PD. Pathological evidence of encephalomyelitis in the stiff man syndrome with anti-GAD antibodies. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2002;9:3:328-329.
74. Turner MR, Irani SR, Leite MI, Nithi K, Vincent A, Ansorge O. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology*. 2011;77(5):439-43. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b176.
75. Hirsch LJ. A new encephalitis with GABA-A receptor antibodies. *Lancet Neurology*. 2014;13(3): 239 — 240. doi:10.1016/S1474-4422(14)70013-4.
76. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13(3):276-86. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0.
77. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71:1291.
78. Schmidt C, Freilinger T, Lieb M, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus preceding otherwise asymptomatic Hodgkin's lymphoma. *J Neurol Sci*. 2010;291(1-2):118-20. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.025.
79. Kasperek S, Zebrowski S. Stiff-man syndrome and encephalomyelitis: report of a case. *Arch Neurol*. 1971;24:22-30.
80. Martinelli P, Pazzaglia P, Montagna P, et al. Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:458-462.
81. Baraba R, Jusvic' A, Sruk A. Progressive encephalomyelitis with rigidity: a case report. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(1):73-76. doi: 10.1002/mds.22521.
82. Clerinx K, Breban T, Schrooten M, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: resolution after thymectomy. *Neurology*. 2011;76:303-304. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b008.

83. De Blauwe SN, Santens P, Vanopdenbosch LJ. Anti-glycine receptor antibody mediated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus associated with breast cancer. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2013; Article ID 589154:4 pages. doi: 10.1155/2013/589154.
84. Stern WM, Howard R, Chalmers RM, et al. Glycine receptor antibody-mediated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): a rare but treatable neurological syndrome. *Pract Neurol*. 2014;14(2):123-7. doi: 10.1136/practneurol-2013-000511.
85. Armon C, Swanson JW, McLean JM, et al. Subacute encephalomyelitis presenting as stiff-person syndrome: clinical, polygraphic, and pathologic correlations. *Movement Disorders*. 1996;11:6, 701-709.
86. Kullmann DM, Howard RS, Miller DH, et al. Brainstem encephalopathy with stimulus-sensitive myoclonus leading to respiratory arrest, but with recovery: a description of two cases and review of the literature. *Movement Disorders*. 1996;11:6:715-718. doi: 10.1002/mds.870110618.
87. Duddy ME, Baker MR. Stiff person syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2009;26:147-65. doi: 10.1159/000212375.
88. Ishii A. Stiff person syndrome and other myelopathies constitute paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Nerve*. 2010;62(4):377-85.
89. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Neurologic Clinics*. 2003;21(1):221-247.
90. Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Gun Opin Neurol*. 2011;24(4):346-53. doi: 10.1097/WC0.0b013e328347b307.
91. Anderson NE, Cunningham JM, Posner JB. Autoimmune pathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *PubMed Crit. Rev. Neurobiol*. 1987;3:245-299.
92. Levin KH. Paraneoplastic neuromuscular syndromes. *Neurologic Clinics*. 1997;15(3):597-614.
93. Rosenfeld MR, Dalmau J. The clinical spectrum and pathogenesis of paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2001;15(6):1109-1128.
94. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(Suppl doi: 10.1136/jnnp.2004.040378.
95. Honorat J, Antoine AC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2: 22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22.
96. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic neurologic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4): 327-340. doi: 10.1016/S 1474-4422(08)70060-7.
97. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *The Oncologist*. 2010;15:603-617.
98. McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurohospitalist*. 2013; 3(2):53-64. doi: 10.1177/1941874412453339.
99. Burns TM. Step forward for SPS. *The Lancet*. 2005; 365, Issue 9468:1365 — 1367. doi:10.1016/S0140-6736(05)66349-0.
100. Grant R, Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord*. 2009;24(12):1715-24. doi: 10.1002/mds.22658.
101. McCabe DJ, Turner NC, Chao D, et al. Paraneoplastic stiff person syndrome associated with colon cancer misdiagnosed as idiopathic Parkinsons' disease worsened after capecitabine therapy. *Neurology*. 2004;62(8):1402-4.

102. McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*. 2011;122(4):381-400.
103. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011;76(9):795-800. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820e7b8d.
104. Folli F, Solimena M, Cofield RA, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(8):546-551.
105. McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology*. 2008;1:1955-1958.
106. Silverman IE. Paraneoplastic stiff limb syndrome. *JNeurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):126-7.
107. Sinnreich M, Assal F, Hefft S, et al. Anti-GAD antibodies and breast cancer in a patient with stiff-person syndrome: a puzzling association. *Eur Neurol*. 2001;46(1):51-2.
108. Lemieux J, Provencher L, Brunet D, Hogue JC. Paraneoplastic encephalomyelitis, stiff person syndrome and breast carcinoma. *Can JNeurol Sci*. 2011;38(5):790-2.
109. Krishna VR, Knievel K, Ladha S, Sivakumar K. Lower extremity predominant stiff-person syndrome and limbic encephalitis with amphiphysin antibodies in breast cancer. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;14(2):72-4. doi: 10.1097/CND.0b013e31826f0d99.
110. Thiimen A, Moser A. An uncommon paraneoplastic Ri-positive opsoclonus-myoclonus-like syndrome and stiff-person syndrome with elevated glutamate/GABA ratio in the cerebrospinal fluid after breast cancer. *JNeurol*. 2010;257(7):1215-7. doi: 10.1007/s00415-010-5501-z.
111. McCabe DJ, Turner NC, Chao D, et al. Paraneoplastic "stiff person syndrome" with metastatic adenocarcinoma and anti-Ri antibodies. *Neurology*. 2004;62(8):1402-4.
112. Roobol TH, Kazzaz BA, Vecht CJ. Segmental rigidity and spinal myoclonus as a paraneoplastic syndrome. *JNeurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:628.
113. Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol*. 1996;39:659.
114. Tanaka H, Matsumura A, Okumura M, Kitaguchi M, Yamamoto S, Iuchi K. Stiff man syndrome with thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(2):739-41.
115. Iwata T, Inoue K, Mizuguchi S, Morita R, Tsukioka T, Suehiro S. Thymectomy for paraneoplastic stiff-person syndrome associated with invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):196-7.
116. Kidher ES, Briceno N, Taghi A, Chukwuemeka A. An interesting collection of paraneoplastic syndromes in a patient with a malignant thymoma. *BMJ Case Rep*. 2012; pii: bcr0220125790. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5790.
117. Tsai T, McGrath R. Lymphoma, thymoma and the wooden man: stiff-person syndrome post-thymoma excision and non-Hodgkin lymphoma remission. *Intern Med J*. 2012;42(2):205-7. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02688.x.
118. Aghajanzadeh M, Alavi A, Aghajanzadeh G, Massahania S. Stiff man syndrome with invasive thymic carcinoma. *Arch Iran Med*. 2013;16(3):195-6. doi: 013163/AIIVI.0016.
119. Kobayashi R, Kaji M, Horiuchi S, et al. Recurrent thymoma with stiff-person syndrome and pure red blood cell aplasia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014; 97(5):1802-1804.
120. Nicholas AP, Chatterjee A, Arnold MM, Clausen GC, Zorn Jr G. Stiff persons' syndrome associated with thymoma and subsequent myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1997;20:493-498.

121. Piccolo G, Martino G, Moglia A, et al. Autoimmune myasthenia gravis with thymoma following the spontaneous remission of stiff-man syndrome. *Ital J. Neurol Sci.* 1990;11;177.
122. Thomas S, Critchley P, Lawden M, et al. Stiff person syndrome with eye movement abnormality, myasthenia gravis, and thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:141-142. doi:10.1136/jnnp.2004.036558.
123. Hagiwara H, Enomoto-Nakatani S, Sakai K, et al. Stiff-person syndrome associated with invasive thymoma: a case report. *Journal of the Neurological Sciences.* 2001;193(1):59-62.
124. Liu YL, Lo WC, Tseng CH, Tsai CH, Yang YW. Reversible stiff person syndrome presenting as an initial symptom in a patient with colon adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2010;49(2):271-2. doi: 10.3109/02841860903443175.
125. Rakocevic G, Hussain A. Stiff person syndrome improvement with chemotherapy in a patient with cutaneous t cell lymphoma. *Muscle Nerve.* 2013;47: 938-939. doi: 10.1002/mus.23706.
126. Nakamura N, Fujiya S, Yahara O, et al. Stiff-man syndrome with spinal cord lesion. *Clin Neuropathol.* 1986;5:40.
127. Harada H, Hayashi A, Watanabe M, Tamaoka A, Shojij S. A case of stiff-man syndrome with head retraction like reflex and jerky myoclonus of bilateral lower extremities which responded well to removal of mediastinal carcinoma. *Journal Rinsho Shinkeigaku.* 1999;39(10):1025-8.
128. Clow EC, Couban S, Grant IA. Stiff-person syndrome associated with multiple myeloma following autologous bone marrow transplantation. *Muscle Nerve.* 2008;38(6):1649-52. doi: 10.1002/mus.21153.
129. Ferracci F, Fassetta G, Butler MH, Floyd S, Solimena M, De Camilli P. A novel antineuronal antibody in a motor neuron syndrome associated with breast cancer. *Neurology.* 1999 53:852.

Glossar - Erklärung medizinischer Fachausdrücke

abdominal - den Bauchraum betreffend

Allel - alternative Form eines Gens oder man hat beide Gene doppelt eines vom Vater eines von der Mutter, diese können sich unterscheiden, somit hat man immer 2 Allele

ankylosis - Versteifung eines Gelenkes

Areflexie - fehlende Reflexe

arterielle Hypertonie - Bluthochdruck

Ataxie - Bewegungsstörung

axial - Axial bedeutet "in Richtung einer Achse" (z.B. einer Körper-, Gliedmaßen-, Organachse) oder "eine Achse betreffend".

Bradykinese - Verlangsamung der Bewegungen

Cerebellum - Kleinhirn

cervical - zum Hals oder Halsteil eines Organs (Cervix) gehörig

CSF - Rückenmarksflüssigkeit oder Nervenwasser

cyanosis - violette bis bläuliche Verfärbung der Haut, der Schleimhäute, der Lippen und der Fingernägel

diaphragmatic spasms - Zwerchfellspasmen

Diplopie - Doppelsichtigkeit

distal - „weiter von der Körpermitte" oder (von einem Organ) "entfernt"

dysmotility - Unbeweglichkeit oder schlechte Beweglichkeit

dystonisch - handelt es sich um eine Gruppe von Bewegungsstörungen, deren neurologischer Ursprung in den motorischen Zentren im Gehirn liegt

Endokrinologie - die Lehre von der Sekretion der Hormone durch Drüsen und deren Störungen

Femur - Oberschenkelknochen

Fibromyalgie - eine nicht-entzündliche Sonderform des Weichteilrheumatismus, bei der Muskelverhärtungen und infolgedessen Symptome wie Schmerzen in der Muskulatur und in den Sehnenansätzen auftreten

Glabella - Hautregion zwischen den Augenbrauen sowie die unterhalb dieser Stelle liegende knöcherne Erhebung des Stirnbeins über der Nasenwurzel

Grave's Krankheit - Basedow-Krankheit oder Morbus Basedow

Hyperekplexie - abnorme Steigerung der an sich nicht krankhaften Schreckreaktion in Form einer zu niedrigen Schwelle und/oder einer gesteigerten Reaktion mit Ausstrecken der Arme, Erstarren des Körpers und Stürzen

Hyperlordose - Krümmung der Wirbelsäule

Hyperpyrexie - Fieber von extremer Höhe (> 40,5 C)

Hyperthermie - Überwärmung des Körpers

hypertrophiert - zu hohe Stoffwechsellage

IVIg - Intravenöses Immunglobulin

jerking limb - zuckende Gliedmaßen

kyphosis - nach hinten (dorsal) konvexe Krümmung der Wirbelsäule

limb - Gliedmaßen, Arm und Bein

Liquor - Rückenmarksflüssigkeit oder Nervenwasser

lumbal - Lendenwirbelsäule bzw. Punktion zur Gewinnung von Nervenwasser an dieser Stelle

metabolic - stoffwechselbedingt

nystagmus - die unkontrollierbaren, rhythmischen Bewegungen eines Organs, üblicherweise der Augen

Ösophagal - zur Speiseröhre gehörend

Ösophagus - Speiseröhre

paraspinal - "entlang der Wirbelsäule" bzw. "neben der Wirbelsäule".

Paroxysmale autonome Dysfunktion - anfallsartige grundlose Funktionsstörung

perniziöse Anämie - auch Morbus Biermer genannt, ist eine Form der Anämie (Blutarmut)

Prävalenz - statistische Verbreitung einer Krankheit

proximal - zum Rumpf hin gelegen oder zum Rumpf hin verlaufend, also Oberschenkel, Oberarme

pupillary dilatation - Pupillenerweiterung

rectus abdominus muscles - Bauchmuskel

rigidity - Steifigkeit

spinal cord - Rückenmark

startle - Schreck

startle disease - eine abnorme Steigerung der an sich nicht krankhaften Schreckreaktion

supranukleäre Blickparese - degenerative Erkrankung des Gehirns, speziell der Basalganglien, die u.a. die Augen steuern, auch Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom

Tachykardie - umgangssprachlich Herzrasen, ist ein anhaltend beschleunigter Puls auf über 100 Schläge pro Minute

Tachypnoe - gesteigerte Atemfrequenz

Tetanie - Störung der Motorik (krampfartig) und der Sensibilität (Kribbeln) als Zeichen einer Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln. Im Extremfall handelt es sich um einen schmerzhaften Muskelkrampf

thoracolumbar - in der Brust- und Lendenwirbelsäule

thoracolumbar paraspinal - entlang der Brust- und Lendenwirbelsäule

Thymektomie - Entfernung der Thymusdrüse

Thyreoiditis - Entzündung der Schilddrüse

Vitiligo - Flechte (Hautkrankheit)

Western Blot - auch Immunblot, die Übertragung von Proteinen auf eine Trägermembran, die anschließend über unterschiedliche Reaktionen nachgewiesen werden können

ZNS - Zentralnervensstem

Zyanose - bläuliche Verfärbung der Haut oder Schleimhaut

Zytokine - Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren