

Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Stiff-Man-Syndrom

## (Synonym: Stiff-Person-Syndrom)



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Hans-Michael Meinck, Heidelberg

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: 31. Juli 2017

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 6. November 2017

Gültig bis: 30. Juli 2022

Kapitel: Verschiedenes

## Zitierhinweis

Meinck H.-M. et al. S1-Leitlinie Stiff-Man-Syndrom. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[hans-michael.meinck@med.uni-heidelberg.de](mailto:hans-michael.meinck@med.uni-heidelberg.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was ist neu?

- [ Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) und seine Varianten werden als SMS- (oder SPS-) Spektrum-Erkrankungen zusammengefasst. Gemeinsam ist den Erkrankungen dieses Spektrums die Symptomtrias aus (1.) fluktuierender Erhöhung des Muskeltonus vor allem in axialen oder proximalen Muskelgruppen, (2.) einschießende Spasmen mit Generalisationstendenz und (3.) gesteigerte Stimulus-Sensitivität dieser beiden Hauptsymptome.
- [ Autoantikörper werden gegen eine zunehmende Zahl neuronaler Antigene (GlyR, DPPX, GABA<sub>A</sub>R) identifiziert. Sie korrelieren im Einzelfall nicht mit klinisch unterscheidbaren Phänotypen. Autoantikörper gegen neuronale Antigene sind im Liquor mit größerer Sensitivität nachzuweisen als im Serum.
- [ Die immunmodulierende Therapie mit Rituximab ist allenfalls in Einzelfällen wirksam.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [ Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) ist eine chronische, autoimmun-entzündliche Erkrankung des ZNS mit motorischen, vegetativen, neuropsychiatrischen, endokrinologischen und sekundär orthopädischen Symptomen. Diagnostik, Therapie und Patientenbetreuung erfordern interdisziplinäres Vorgehen (C).
- [ Die Diagnosestellung erfolgt nach klinischen Kriterien (rigider Muskeltonus, tonische Spasmen, gesteigerte Stimulus-Sensitivität, Myoklonien, Ankylosen, Pseudoagoraphobie). Serum-Autoantikörper gegen GAD sind beim SMS häufig, aber weder beweisend noch Voraussetzung für die Diagnose. Weitere Autoantikörper gegen neuronale Antigene (GlyR, Amphiphysin [Paraneoplasie!], DPPX, GABA<sub>A</sub>R) sind insgesamt nicht selten (C).
- [ Bei Krankheitsdauer < 5 Jahre sollte – unabhängig vom Antikörperstatus – ein Malignom ausgeschlossen werden (C).
- [ Die immunmodulierende Langzeittherapie mit i.v. Immunglobulinen oder Kortikosteroiden ist wirksam, aber aufwendig bzw. nebenwirkungsträchtig. Die symptomatische Behandlung mit Benzodiazepinen ist wirksam und nebenwirkungsarm. Toleranzentwicklung ist hierbei häufig, süchtiger Fehlgebrauch selten (C).

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Definition .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Pathogenese .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Klinik.....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Untersuchungen .....</b>	<b>8</b>
4.1	Notwendig.....	8
4.2	Im Einzelfall erforderlich .....	8
<b>5</b>	<b>Differenzialdiagnosen und Differenzierungskriterien .....</b>	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>Therapie.....</b>	<b>10</b>
6.1	Immuntherapie .....	10
6.2	Symptomatische Therapie .....	11
<b>7</b>	<b>Selbsthilfegruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>8</b>	<b>Expertengruppe.....</b>	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung und Prüfung von Interessen.....</b>	<b>12</b>
<b>10</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie.....</b>	<b>13</b>
<b>11</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung.....</b>	<b>13</b>
11.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen .....	13
11.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege .....	13
11.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	13
<b>12</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>13</b>
<b>13</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>15</b>
	Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung .....	15

# 1 Definition

Das Stiff-Man-Syndrom (SMS) ist klinisch charakterisiert durch fluktuierende Rigidität und schmerzhaft einschießende Spasmen (obligate Kernsymptome); meistens sind Rumpf und Beine betroffen. Häufige fakultative Symptome sind Gangstörung mit Blockaden und Stürzen, Skelettdeformierungen (vor allem fixierte Hyperlordose), episodische adrenerge autonome Dysregulation, gesteigerte Stimulus-Sensitivität, Schreckhaftigkeit und agoraphobisch anmutende Angststörung. Die Muskeldehnungsreflexe können gesteigert sein. Weitere neurologische Symptome fehlen. Beschränkung der Hauptsymptome auf eine Gliedmaße (Stiff-Limb-Syndrom, SLS) ist als „Minusvariante“ selten. Bei der „Plusvariante“ des SMS (progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien, PERM) sind weitere, manchmal flüchtige neurologische Symptome assoziiert (z.B. Okulomotorikstörungen, epileptische Anfälle, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Dysautonomie). SMS + SLS + PERM = „SMS-Spektrum-Erkrankungen“.

# 2 Pathogenese

Autoimmune Prädisposition (Komorbidität mit z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Hyperthyreose, atrophische Gastritis, Vitiligo) vor allem bei Patienten mit Autoantikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD; ca. 70%). SMS und Varianten zeigen klinische und elektrophysiologische Merkmale einer gesteigerten ZNS-Erregbarkeit und ein gemeinsames Spektrum von Antikörpern gegen Proteine inhibitorischer Synapsen (GAD, GlyR, Amphiphysin) oder ein regulatorisches Protein von Kaliumkanälen (DPPX). Pathogenetisch ist das SMS eng verwandt mit anderen fokalen Autoimmun-Enzephalopathien (Zerebellitis, Hyperekplexie, fokale therapieresistente Epilepsie, Varianten der limbischen Enzephalitis) und tritt mit diesen gemeinsam auf als PERM.

# 3 Klinik

- [ Erkrankungsalter:  
1–81 Jahre (Mittel 46 Jahre); 2/3 der Erkrankten sind Frauen.
- [ Spontanverlauf und -prognose:  
schleichende Progression über Monate, nachfolgend Stabilität oft für Jahrzehnte, selten auch subakute Krankheitsschübe (vor allem bei PERM). Im Krankheitsverlauf können flüchtige neurologische Symptome vorausgehen oder – bei Progression zur Plusvariante – neue neurologische Symptome hinzukommen (z.B. Augenbewegungsstörungen, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Paresen).  
Spontanheilungen sind selten.

- [ Rigidität und Spasmen (regelmäßig):  
meist symmetrisch, bevorzugt in der Rumpf- und rumpfnahen Muskulatur der unteren Körperhälfte, gelegentlich auch in den Füßen, selten in Armen, Händen und Gesicht. Rigidität und Spasmen fluktuieren, nehmen z.B. aktionsinduziert zu und sind in der Untersuchungssituation i.d.R. provozierbar. Spasmen zeigen ein Streckmuster von Rumpf und Beinen, oft mit myoklonischem Beginn (→ Stürze).
- [ Gesteigerte Stimulus-Sensitivität:  
Rigidität und Spasmen sind zu provozieren durch exterozeptive Stimulation (z.B. Berührung, Schmerz, Kältespray, Lärm); siehe auch Gesteigerte Schreckreaktionen.
- [ Gangstörung:  
bizarres, ängstlich-protektives und/oder steifbeiniges Gangbild, das sich bei erhöhter Anforderung (Eile, treppab gehen) verschlechtert bis zur Gangblockade („Freezing“) und bei geringer Unterstützung deutlich bessert. Stürze durch myoklonische Spasmen bei erhaltenem Bewusstsein, oft ohne Abfangreaktion (erhebliche Verletzungsgefahr!).
- [ Skelettdeformitäten:  
Hyperlordose ohne Lordoseausgleich beim Vorbeugen, Ankylosen, Subluxationen, Spontanfrakturen durch Spasmen.
- [ Angstatacken:  
beim freien Stehen/Gehen bzw. auf offenen Flächen („task-specific phobia“), oft von Spasmen begleitet.
- [ Gesteigerte Schreckreaktionen („Startle“):  
Auslösung von kaum habituierenden Myoklonien und Spasmen durch banale Außenreize (Telefonklingeln, Berührung).
- [ Reflexauffälligkeiten:  
gesteigerte Eigenreflexe, Verlust der Bauchhautreflexe, lebhafter Kopfretraktionsreflex.
- [ Autonome Dysregulation:  
profuses Schwitzen, Hyperthermie, Tachykardie, Mydriasis, arterielle Hypertension, Tachy- oder Dyspnoe; oft von Spasmen begleitet.
- [ Assoziation mit Autoimmun-Endokrinopathien:  
Diabetes mellitus Typ 1, Thyreoiditis, B12-Hypovitaminose, atrophische Gastritis, Vitiligo.
- [ Fehldiagnose Konversionsneurose/funktionelle neurologische Störung:  
wird provoziert durch ängstlich-protektives Gangmuster, gesteigerte Schreckreaktionen, Angst- und Spasmusattacken bei motorischer oder emotionaler Belastung.
- [ Komplikationen:  
lebensbedrohliche autonome Entgleisungen bei anhaltenden Spasmusattacken („spasmodischer Sturm“), insbesondere bei Medikamentenentzug (vor allem Benzodiazepine).

- [ Urinretention/-inkontinenz oder basale Hirnnervenausfälle:  
oft bei GlyR-Autoantikörpern.
- [ Gastrointestinale Störungen oder prominente Allodynie:  
oft bei DPPX-Autoantikörpern.

## 4 Untersuchungen

### 4.1 Notwendig

- [ Wiederholte körperliche Untersuchung:  
Syndromwandel (SLS → SMS → PERM) im Verlauf.
- [ EMG:  
ununterdrückbar anhaltende Aktivität normaler motorischer Einheiten mit niedriger Frequenz (weder obligat noch pathognomonisch!). Elektrostimulation evoziert generalisierte Spasmen mit kurzer Latenz (50–80ms) und initial hypersynchroner Aktivität in antagonistischen Muskelpaaren (myoklonischer Reflexspasmus),  
übergehend in tonisch-desynchronisierte EMG-Aktivität (charakteristischer Befund).  
Fehlende Ausprägung der S2-Komponente des Masseter-Hemmungsreflexes bei ca. 30%.
- [ Antineuronale Autoantikörper:  
Serum-Autoantikörper gegen GAD bei ca. 70% der Patienten mit SMS/SLS/PERM. Ihr Nachweis ist aber weder Voraussetzung der Diagnose noch spezifisch für das SMS und seine Varianten! Diagnostisch wertvoller ist ggfs. der Nachweis der intrathekalen Antikörper-Produktion. Weitere Autoantikörper gegen neuronale Antigene: Glyzin-Rezeptor (GlyR; 10–15%), Amphiphysin (ca. 2%; Cave: paraneoplastisches SMS), DPPX und GABA<sub>A</sub>R (< 2%).
- [ Autoimmun-Endokrinopathien:  
Antikörper gegen Schilddrüsen-Antigene (TPO, MAK, TRAK), Inselzellen, IA 2, Belegzellen, Vitamin-B12-Spiegel.
- [ Liquor:  
oligoklonale Banden oder autochthone IgG-Synthese bei 60%, seltener milde lymphozytäre Pleozytose. Intrathekale Produktion von Autoantikörpern.
- [ MRT (Hirn und Rückenmark):  
sinnvoll zur Ausschlussdiagnostik.

### 4.2 Im Einzelfall erforderlich

- [ Bei Patienten mit GAD- und weiteren endokrinen Autoantikörpern:  
internistische Diagnostik (vor allem Diabetes mellitus, Hyper- oder Hypothyreose, B12-Hypovitaminose).



- [ Bei SMS-Patienten mit kurzer Anamnese (< 5 Jahre) – unabhängig vom Antikörper-Status – und bei Patienten mit PERM: Malignom-Screening (insbesondere Mamma- und Bronchial-CA).
- [ Bei Patienten mit Amphiphysin-1-Autoantikörpern: halbjährliches Malignom-Screening (insbesondere Mamma- und Bronchial-CA).
- [ Bei Patienten mit GlyR- oder DPPX-Autoantikörpern: Malignom-Assoziation in < 10% (M. Hodgkin, CLL, SCLC, Mamma, B-Zell-Lymphom).

## 5 Differenzialdiagnosen und Differenzierungskriterien

- [ Psychogene/funktionelle Bewegungsstörung: fehlende Rigidität, ausgeprägte Bewegungsanstrengung („effort sign“) und -verlangsamung, Polymorphie von Spasmen und/oder Bewegungsstörung, fehlende Besserung durch geringe Unterstützung, Negierung emotionaler Beeinflussbarkeit.
- [ Primär schmerzbedingter Muskelhartspann: ausgeprägtes Schmerzvermeidungsverhalten (kommt gelegentlich auch beim SMS vor!), fehlende fremdreflektorische Steigerung des Muskeltonus, keine Spasmen, keine Agoraphobie.
- [ Syndrome mit zentraler oder peripherer Übererregbarkeit:
  - [ Tetanus, Strychnin-Intoxikation (EMG: Verlust der reflektorischen Inhibition, z.B. Masseter-Hemmungsreflex);
  - [ erworbene Hyperekplexie (obligater Kopfretraktionsreflex, ängstliche Gangstörung, fehlende Rigidität);
  - [ Neuromyotonie (klinisch: Polyneuropathie-Syndrom mit innervationsabhängigen Muskelkrämpfen; EMG: polymorphe pathologische Spontanaktivität, insbes. Multiplets; Labor: Autoantikörper gegen CASPR2).
- [ Intraspinale Prozesse: Tumor, Durafistel, chronische Myelitis (klinisch: Pyramidenbahnzeichen, Sensibilitätsstörungen; motorisch und somatosensibel evozierte Potenziale; Liquor; MRT).
- [ Tonische Spasmen: insbesondere bei MS, Neuromyelitis optica; oft sehr schmerzhaft; prominente Auslösbarkeit durch Hyperventilation, Willkürbewegungen; geringe emotionale Beeinflussbarkeit, fehlende Agoraphobie.
- [ Axiale Dystonie: Dystonie v.a. im Stehen, oft mit Beteiligung kraniozervikaler Muskulatur und Torsionsbewegungen, Geste antagonistisch; klinisch und elektrophysiologisch fehlende Reflexanomalien; geringe emotionale Beeinflussbarkeit, fehlende Agoraphobie.

- [ Paraneoplastische Myelopathie:  
insbesondere bei Mamma-Karzinom oder SCLC, Lymphom; Autoantikörper gegen Hu-, Ma-, Ri-Antigene.
- [ Paraneoplastisches SMS:  
allein aufgrund der klinischen Präsentation nicht zu unterscheiden von idiopathisch-autoimmunen Varianten. Amphiphysin-Antikörper zeigen fast obligat eine Paraneoplasie an (meist Mamma- oder Bronchialkarzinom). In ca. 9% der Fälle sind auch GlyR-Antikörper assoziiert mit Tumoren (Thymome, seltener Lymphome, Bronchial- oder Mamma-Ca). GAD-Antikörper zeigen selten eine Paraneoplasie an (verschiedene Tumoren). DPPX-Antikörper sind in ungefähr 7% der Fälle mit CLL und B-Zell-Lymphomen assoziiert.

---

### Empfehlung

- [ Neuronale Autoantikörper immer in Serum **und** Liquor untersuchen (ca. 25% höhere Sensitivität i.L.).
  - [ Nicht selten existieren mehrere neuronale Autoantikörper in einem Patienten, deshalb Antikörper-Screening stets auf alle infrage kommenden Autoantikörper durchführen (GAD, GlyR, Amphiphysin, DPPX, GABA<sub>A</sub>R).
  - [ Malignomsuche – unabhängig vom Autoantikörper-Status – bei Erkrankungsdauer < 5 Jahre oder bei Exazerbation nach langjährig stabilem Verlauf.
- 

## 6 Therapie

### 6.1 Immuntherapie

- [ I.v. Immunglobuline (i.v. IgG; 1g/kg jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat). Die Wirkung setzt nach der Infusion rasch ein und hält 2–3 Monate an (Ib).
- [ Die initial hochdosierte Langzeit-Therapie mit Methylprednisolon ist nach retrospektiver Auswertung eigener Daten ebenfalls wirksam (500 mg/d i.v. für fünf Tage, danach allmähliche Reduktion innerhalb von 6–8 Wochen von 100mg/d auf 6–10mg jeden zweiten Tag. Bei Unwirksamkeit Ausschleichen; bei klinisch sichtbarer Wirksamkeit Fortführung der Erhaltungsdosis in Kombination mit Vitamin D und Ca<sup>++</sup>-Substitution (III). Ggfs. Einsatz steroidsparender Medikamente (z.B. Mycophenolatmofetil, Azathioprin, Cyclophosphamid).
- [ In Einzelfällen erfolgreich: Plasmapherese, Immunabsorption, niedrig dosierte Kortikosteroide, wiederholte Kortikosteroid-Hochdosistherapie (↔) und Rituximab (Ib).

---

## Empfehlung

Bei Einleitung einer immunmodulierenden Therapie sollte auf eine zusätzliche symptomatische Medikation möglichst verzichtet oder diese zumindest strikt konstant gehalten werden, damit die Wirkung der Immunmodulation beurteilbar ist. Bei Besserung der Symptomatik kann die Dosierung der symptomatischen Therapie dem sinkenden Bedarf allmählich angepasst werden (GCP).

---

## 6.2 Symptomatische Therapie

- [ Physiotherapie ist meist hilfreich, aber bei starker Stimulus-Sensitivität u.U. symptomverstärkend (GCP).
- [ Verhaltenstherapie kann die Krankheitsbewältigung unterstützen, ist gegen die Angstattacken aber meist nicht wirksam (C).
- [ Antispastische Substanzen, vor allem Benzodiazepine (5–50mg/d Diazepam, 1–6mg/d Clonazepam) sind i.d.R. wirksam, gelegentlich auch Baclofen (50–100mg/d), Tizanidine (20–40mg/d) oder Antikonvulsiva (z.B. Valproat, Gabapentin, Carbamazepin, Pregabalin). Einschleichende Dosierung empfohlen zur Vermeidung von Nebenwirkungen (Sedierung, Ataxie, Augenbewegungsstörung, Amnesie); Dosisanpassung nach Wirkung und Nebenwirkungen. Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit der allmählichen Dosissteigerung ist bei Benzodiazepinen häufig, süchtiger Fehlgebrauch auch bei hoher Dosierung selten (B).
- [ Bei drohender Gelenkschädigung (z.B. Subluxation der Sprunggelenke) können Injektionen von Botulinum-Toxin vorübergehend Entlastung schaffen (C).
- [ Quengelschienen, Gipsverbände oder stabilisierende Operationen gegen die Skelettdeformierungen sind meist nutzlos (C).
- [ Status spasmodicus („spasmodic storm“): Über längere Zeit anhaltende oder rasch aufeinanderfolgende, generalisierende Spasmusattacken sind wegen Irradiation in die Thorax- und Larynxmuskulatur, schwerer kardiozirkulatorischer Belastung und der Gefahr der akuten Dysautonomie lebensbedrohlich. Sofortige intensivmedizinische Perfusor-Behandlung mit Midazolam (1mg/min) oder Propofol (10µg/kg/min) wird angeraten (GCP).
- [ Intrathekale Baclofen-Applikation über ein implantiertes Pumpensystem (50–1500µg/d Lioresal intrathekal) als Ultima Ratio (B).

### Cave

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

## 7 Selbsthilfegruppen

### **Stiff-Person-Syndrom Gesellschaft Deutschland e.V.**

c/o Ursula Metze, Raiffeisenstr. 50, 52372 Kreuzau-Stockheim, Tel. 02421 504357

E-Mail: metze@stiff-person.de

### **Selbsthilfegruppe Stiff-Person-Syndrom**

c/o Birgit Daiminger, Tel. 09409 / 86 22 20, E-Mail: sps@shg-stiff-person-syndrom.de

## 8 Expertengruppe

Dr. B. Balint, Nuffield Department of Neurological Sciences, University of Oxford; Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London; Neurologische Universitätsklinik, Heidelberg

PD Dr. C. Ganos, Neurologische Universitätsklinik Charité, Berlin

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

Prof. Dr. T. Klockgether, Neurologische Universitätsklinik, Bonn

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

### **Für die österreichische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. W. Pirker, Wilhelminenspital, Wien

### **Für die schweizerische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. W. Z'Graggen, Neurologische Universitätsklinik, Bern

### **Federführend:**

Prof. Dr. H.-M. Meinck, Neurologische Universitätsklinik, Heidelberg, Im Neuenheimerfeld 400, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221 567507, Fax: 06221 561772,

E-Mail: hans-michael.meinck@med.uni-heidelberg.de

## 9 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mit dem Formular der AWMF rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016).

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessenkonflikte begutachtet. Danach liegen bei den beteiligten Autoren keine die Objektivität der Beiträge einschränkenden Interessenkonflikte vor.