

Der etwas andere Muskelkrampf

Das Stiff-Person-Syndrom

Eveline Daetwyler^a, dipl. Ärztin; Stephan Daetwyler, Ph.D.^b; Dr. med. Lutz Bönig^c

^a Klinik für Innere Medizin Kantonsspital Frauenfeld; ^b UT Southwestern Medical Center Dallas, USA;

^c Klinik für Innere Medizin, Neurologie, Kantonsspital Frauenfeld



Hintergrund

Das Stiff-Person-Syndrom (SPS) ist gekennzeichnet durch eine generalisierte, proximal und axial betonte Tonuserhöhung der Muskeln und tritt mit einer geschätzten Prävalenz von ein bis zwei Fällen pro eine Million Einwohner auf [1, 2]. Es tritt in circa 2–5% aller Fälle als paraneoplastisches Syndrom in Erscheinung und gibt dabei entsprechende Hinweise auf eine zugrundeliegende Tumorerkrankung [1–3]. In schweren Fällen führt das SPS zu einer massiven Beeinträchtigung der Mobilität und Selbständigkeit des Patienten [1].

Fallbericht

Anamnese

Ein 86-jähriger Patient wurde Ende September 2018 aufgrund zunehmender Immobilität hospitalisiert. Er klagte über Schmerzen und eine verhärtete Muskulatur in beiden Beinen sowie im Bereich der Rückenmuskulatur. In den letzten zwei Monaten war es zudem zu einem Gewichtsverlust von über fünf Kilogramm gekommen, und seit einigen Monaten traten subfebrile Temperaturen auf. Fieber und Nachtschweiss bestanden jedoch nicht. Aus der Anamnese waren unter anderem eine schwere chronisch obstruktive Pneumopathie (GOLD-Stadium-III) sowie ein Urothelkarzinom der Harnblase (Erstdiagnose 2015) bekannt. Das Karzinom wurde zuletzt mit einer *Bacillus-Calmette-Guérin* (BCG)-Erhaltungstherapie behandelt. Diesbezüglich waren die urologischen Nachkontrollen unauffällig. Ein Nikotinabusus bestand bis 2015 (40 «pack years»).

Befunde und Status

Bei Eintritt präsentierte sich der 86-jährige Patient in einem reduzierten Allgemeinzustand, kardiopulmonal kompensiert sowie afebril. In der klinischen Untersuchung imponierte eine ausgeprägte Tonuserhöhung in beiden Beinen mit stark verhärteter Oberschenkelmuskulatur, geringer ausgeprägt im Bereich der Unterschenkel beidseits, sowie in der Bauch- und Rückenmuskulatur. Die Gelenke der unteren Extremitäten liessen sich aufgrund des erhöhten Muskel-

tonus passiv nicht bewegen. Laboranalytisch zeigten sich eine normochrom, normozytäre Anämie sowie eine hypoosmolare Hyponatriämie, passend zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Antikörper (AK) gegen das zentrale Nervensystem (anti-ZNS-AK) (Immunoblot für Hu, Ri, Yo, Amphiphysin, CV2, Ta/Ma2, Mal, SOX1, GAD65, ZIC4 und Tr) waren im Serum und im Liquor nicht pathologisch erhöht. Im Liquor fanden sich weder eine pathologisch erhöhte Zellzahl noch Hinweise für oligoklonale Banden oder eine Immunglobulin(Ig)-G-Synthese. In den ergänzenden Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchungen der Wirbelsäule zeigten sich keine wegweisenden Auffälligkeiten, insbesondere keine Hinweise für eine Myelopathie oder einen spinalen Prozess. In der Computertomographie (CT) des Thorax fand sich ein spikulierter Rundherd im rechten Oberlappen, der in der FDG-Positronenemissionstomographie(PET)-Untersuchung stoffwechselaktiv war (Abb. 1 A, 1 B). Zudem zeigten sich Schambeinastfrakturen beidseits mit periprothetischer Acetabulumfraktur linksseitig ohne anamnestisch berichtetes Trauma. In der Elektromyographie (EMG) fand sich eine nicht unterdrückbare prolongierte Aktivität normaler motorischer Einheiten im Bereich des Musculus vastus lateralis beidseits.

Diagnose

Aufgrund der Klinik konnte die Diagnose eines paraneoplastisch bedingten Stiff-Person-Syndroms bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchuskarzinoms im Oberlappen rechtsseitig gestellt werden.

Therapie und Verlauf

Eine Therapie mit Clonazepam und Baclofen wurde initiiert, die zu einer deutlichen Reduktion der Tonuserhöhung in beiden Beinen und damit zu einer verbesserten Mobilität führte. Aufgrund der schwer eingeschränkten Lungenfunktion und der Gesamtsituation wurde von einer operativen Entfernung des genannten pulmonalen Rundherdes abgesehen. Eine stereotaktische Bestrahlung wurde geplant. Zur Behandlung der beschriebenen Frakturen wurde in Rücksprache mit Kollegen der Orthopädie ein konservatives Vorgehen gewählt.



Eveline Daetwyler

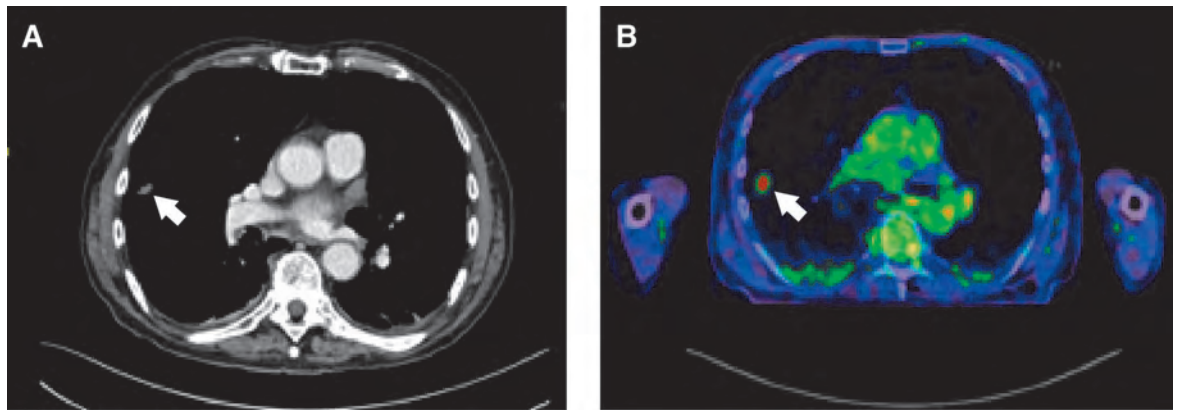


Abbildung 1: Darstellung eines spikulierten Rundherdes im rechten Oberlappen. (A) CT mit Kontrastmittel, axiale Aufnahme: spikulärer Rundherd (weisser Pfeil) von ca. 17 × 11 mm Durchmesser. (B) PET mit 18-F-FDG, axiale Aufnahme: stoffwechselaktiver Herd (weisser Pfeil).

Diskussion

Bei unserem Patienten gab das paraneoplastische Syndrom in Form eines Stiff-Person-Syndroms Hinweise auf eine zugrundeliegende Tumorerkrankung. Auch wenn die histopathologische Sicherung des Befundes aufgrund der Gesamtsituation nicht möglich war, so war das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms wahrscheinlich. Die massive Tonuserhöhung führte nicht nur zu einer Immobilität des Patienten, sondern auch zu pathologischen Frakturen im Beckengürtelbereich.

Paraneoplastische Syndrome

Paraneoplastische Syndrome sind Symptomkomplexe, die im Zusammenhang mit einem Tumor auftreten, jedoch nicht direkt durch eine unmittelbare Wirkung des Tumors oder seiner Metastasen hervorgerufen werden [4]. Der vermutete Mechanismus beruht auf der Freisetzung von Botenstoffen durch den Primärtumor oder dessen Metastasen, die zu einer systemischen Beeinflussung des Körpers führen können [4, 5]. Dabei treten die Symptome oft bereits vor einer Tumordiagnose auf [3–9]. Beim Bronchuskarzinom konnten bei rund 16% der Patienten solche Syndrome beobachtet werden [6]. Die paraneoplastischen Syndrome erfassen dabei eine Vielzahl von Symptomkomplexen, wozu auch paraneoplastisch bedingte Bewegungsstörungen wie das SPS zählen (Abb. 2 A) [3, 6, 7].

Klinische Charakteristika des SPS

Das Stiff-Person-Syndrom (SPS), früher Stiff-Man-Syndrom (SMS) genannt, wurde erstmals 1956 von Moersch und Woltmann beschrieben [10] und kann in drei Subgruppen eingeteilt werden: klassisches SPS, partielles SPS, paraneoplastisch bedingtes SPS [1, 2, 11]. Charakterisiert wird das SPS durch einen erhöhten Muskeltonus und Rigidität des Rumpfes und der stammbetonten

Extremitäten sowie schmerzhafte Muskelspasmen [1, 11]. Die Bestimmung von bestimmten Antikörpern (AK) im Serum und Liquor kann die klinische Verdachtsdiagnose untermauern. Am besten dokumentiert ist die Messung von AK gegen Glutamatdecarboxylase (anti-GAD-AK) [12–15]. Anti-GAD-AK werden bei 60–80% der Patienten mit einem klassischen SPS detektiert, sind jedoch beim paraneoplastisch bedingten SPS selten nachweisbar [1, 3, 12–16]. Zu den weiteren dokumentierten AK beim SPS gehören Amphiphysin-AK, die insbesondere beim paraneoplastisch bedingten SPS gemessen werden [1, 3, 17, 18]. Im Liquor können zudem oligoklonale Banden, eine autochthone IgG-Synthese sowie eine intrathekale AK-Produktion auftreten [1, 2]. Weitere Merkmale sind eine erhöhte Willküraktivität in der EMG-Untersuchung. In der Elektrostimulation lassen sich oft generalisierte Spasmen mit kurzer Latenz und myoklonische Reflexspasmen, übergehend in eine tonisch-desynchronisierte EMG-Aktivität, dokumentieren [1, 2, 13]. Zudem zeigt sich zumeist ein gutes Ansprechen der Symptome auf Benzodiazepine [2]. Differentialdiagnostisch sind davon ein schmerzbedingter Muskelhartspann, Syndrome mit zentraler oder peripherer Übererregbarkeit (etwa Tetanus, Neuromyotonie), intraspinale Prozesse, tonische Spasmen (etwa bei Multipler Sklerose) oder eine axiale Dystonie abzugrenzen [1].

Pathogenese des klassischen SPS

Es wird vermutet, dass für die Symptomatik des SPS eine autoimmun vermittelte Beeinträchtigung der inhibitorischen Neurotransmission verantwortlich ist [19]. Dabei scheint insbesondere dem Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) eine entscheidende Rolle zuzufallen [1, 16, 20]. Häufig können deshalb Antikörper gegen GAD, das bei der Bildung von GABA wichtig ist, im Blut bzw. Liquor von SPS-Patienten bestimmt werden. Auch wei-

Korrespondenz:
Eveline Daetwyler,
dipl. Ärztin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
e.daetwyler[at]ksa.ch

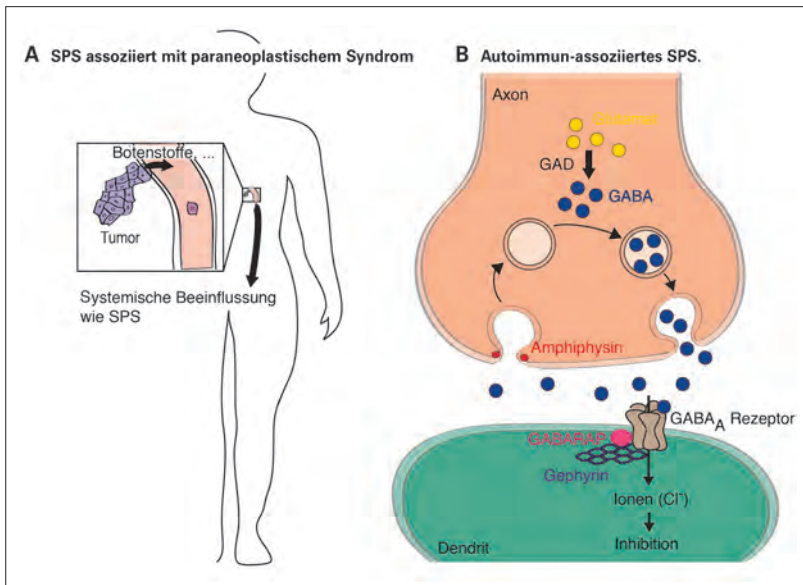


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Pathomechanismus beim Stiff-Person-Syndrom (SPS).

(A) Neoplasien (violett) können durch Ausschüttung von Botenstoffen im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms zu einer systemischen Beeinflussung des Körpers wie beim SPS führen. Mögliche Faktoren sind dabei beispielsweise eine ektope Produktion von Hormonen oder hormonell aktiven Substanzen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren oder Inhibitoren [3, 4, 6, 22].

(B) Signalwege über γ -Aminobuttersäure sind wichtig für die Hemmung von Nervenzellen [23]. Im Axon wird Glutamat (gelb) durch die Glutamatdecarboxylase (GAD) zu γ -Aminobuttersäure (GABA, blau) decarboxyliert und schliesslich – nach Transport in synaptischen Vesikeln – in den synaptischen Spalt freigesetzt. Amphiphysin (rot) ist für die Endozytose synaptischer Vesikel verantwortlich. GABA bindet an GABA_A-Rezeptoren des Dendriten, so dass es zu einem Chlorid-Einstrom und entsprechend zu einer neuronalen Inhibition kommt. Gephyrin (violett) und Aminobuttersäure-Rezeptor-assoziiertes Protein (GABARAP) («GABA_A-rezeptor associated protein», pink) sind für die Stabilität und Interaktion des GABA_A-Rezeptors wichtig. Bei SPS können dabei oft Antikörper gegen Proteine dieses Signalwegs identifiziert werden [1, 2].

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei einem erhöhten Muskeltonus, insbesondere des Rumpfes und der stammbetonten Extremitäten, und bei schmerzhaften Muskelspasmen ist an ein Stiff-Person-Syndrom (SPS) zu denken. Dieses Syndrom kann, falls es nicht erkannt wird, progressiv verlaufen (bis zur Ausbildung von Frakturen) und schliesslich zu einer persistierenden Immobilität führen.
- Laboranalysen (unter anderem Messung bestimmter Antikörper wie anti-GAD-AK oder Amphiphysin-AK) sowie elektrophysiologische Untersuchungen können die klinische Verdachtsdiagnose untermauern. Ein Fehlen dieser Antikörper schliesst jedoch ein SPS nicht aus.
- Bei einem SPS sollte stets an einen zugrundeliegenden neoplastischen Prozess gedacht werden (paraneoplastisch bedingtes SPS).

tere Antikörper gegen wichtige Proteine des GABA-Signalweges, wie Amphiphysin, Gephyrin oder γ -Aminobuttersäure-Rezeptor-assoziiertes Protein (GABARAP) [1, 16, 21], können gemessen werden (Abb. 2 B).

Dass autoimmune Phänomene eine entscheidende Rolle spielen können, wird durch das gehäufte gleichzeitige Auftreten von SPS mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 1 oder Schilddrüsendysfunktionen, untermauert [1, 2, 16].

Therapiemöglichkeiten beim SPS

Benzodiazepine, wie beispielsweise Diazepam oder Clonazepam, die zu einer Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an inhibitorischen Synapsen führen [24], stellen die erste medikamentöse therapeutische Option dar und untermauern bei gutem Ansprechen die klinische Verdachtsdiagnose [1, 2]. Als antispastische Medikation eignet sich Baclofen. Daneben sollte eine symptomorientierte analgetische Therapie erfolgen. Sollte trotz der vorgenannten Massnahmen die Symptomatik persistieren, wird in der Literatur die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Rituximab oder anderen immunsuppressiven Medikamenten, wie beispielsweise Kortikosteroide oder Azathioprine, diskutiert [1, 2]. Neben medikamentösen Therapien ist eine Physiotherapie notwendig. Bei einem paraneoplastisch bedingten SPS gilt es, eine tumorgerichtete Therapie nach Möglichkeit zu initiieren [1, 3].

Fazit

Hinter dem Leitsymptom Muskelkrampf verbarg sich ein paraneoplastisch bedingtes Stiff-Person-Syndrom. Aufgrund dessen wurde eine Computertomographie durchgeführt, die Hinweise auf ein Bronchuskarzinom lieferte. Durch die zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie konnte eine persistierende Beeinträchtigung verhindert werden. Eine Therapie in Form einer stereotaktischen Bestrahlung konnte damit in die Wege geleitet werden.

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. med. Mathias Müller, Radiologie Kantonsspital Frauenfeld, für die Bereitstellung und Befundung der Bilder.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08415>.