

Liquorfiltration beim Stiff-Man-Syndrom

M. Tesch, B. Holdorff

Neurologische Abteilung der Schlosspark-Klinik, Berlin

Zusammenfassung

Wir berichten über die vorübergehend gebesserte Symptomatik eines Stiff-Man-Syndroms mit ausgeprägter Gangstörung, angespannter Muskulatur und Agoraphobie bei einer 70jährigen Patientin durch eine fünftägige Liquorfiltration. Zuvor hatte Clonazepam nur eine leichte, Immunglobuline keine wesentliche Besserung erbracht.

Schlüsselwörter: Stiff-Man-Syndrom, Liquorfiltration, Gangstörung

Liquorfiltration in a patient with stiff-man syndrome

M. Tesch, B. Holdorff

Abstract

We report on a 70-year-old patient with truncal rigidity, gait disorder and agoraphobia. The detection of GAD-antibodies led to the diagnosis of a stiff-man syndrome. Clonazepam had a small benefit. Treatment with immunoglobulins did not lead to significant clinical improvement. Liquorphoresis for 5 days resulted in a prompt amelioration of rigidity.

Key words: stiff-man syndrome, liquorphoresis, gait disorder

Neurol Rehabil 1998; 4 (2): 80-82

Einleitung

Das »stiff-man syndrome« wurde erstmals 1956 von *Moersch* und *Woltman* beschrieben; sie berichteten über 14 Patienten mit einer willkürlich nicht beeinflussbaren rigiden Steifheit der Rumpfmuskeln und zusätzlichen schmerzhaften Muskelkrämpfen, die durch Schreck oder heftige Emotionen ausgelöst oder verstärkt werden konnten [15]. Es handelt sich beim »stiff-man«- oder auch »stiff-person«-Syndrom [2] um eine seltene Erkrankung (etwa 1/100.000 Einwohner), die sich üblicherweise in der dritten bis sechsten Dekade manifestiert [7] und in ca. 30 % der Fälle mit einem Diabetes mellitus Typ I (IDDM) vergesellschaftet ist [12].

Als Ursache wird eine Auto-Immunopathie diskutiert [14]. Der Nachweis von Antikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD) ist in bis zu 60 % der Fälle möglich [11] und erhärtet die Diagnose.

In kasuistischen Mitteilungen, die v. a. auch in der Seltenheit der Erkrankung begründet sind, haben unterschiedliche Medikamente zu Besserungen geführt, ohne die Krankheit dauerhaft heilen zu können. Am bekanntesten und im allgemeinen auch am wirksamsten ist Diazepam [9]; daneben haben sich günstige Therapieerfolge durch andere Medikamente gezeigt, die die Neurotransmission der GABA verbessern, wie Baclofen [21], Valproinsäure [19] oder Vigabatrin [20]. In weiteren Fällen gab es günstige Effekte von Plasmapherese [3, 16], Steroiden [6, 2], Azathioprin [12], intravenösem Immunglobulin [1, 10], in-

trathekalem Baclofen [17, 18] und intramuskulärem Botulinumtoxin [5]. Daneben gibt es Berichte über Clomipramin und Clonidin [13].

Kasuistik

Eine 67jährige Patientin klagte 1992 erstmals über häufige plötzliche Stürze bei vollem Bewußtsein, wobei sie eine Handgelenksfraktur und andere Verletzungen erlitten hatte. Zunehmend habe sie eine Steifheit im Beckenbereich und in den Oberschenkeln verspürt und sei sehr unsicher beim Laufen geworden. Bei der weiteren Diagnostik wurde ein leichter Diabetes mellitus festgestellt.

1994 wurde die Patientin erstmals bei uns untersucht. Es fand sich eine starke Muskelanspannung im LWS-Bereich sowie im Schultergürtel und in den Oberschenkeln. Paresen bestanden nicht. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich lebhaft. An Sensibilitätsstörungen fand sich nur eine leichte Palleästhesie der Beine. Das Gangbild war breitbeinig, ängstlich, mit dem Bedürfnis, sich durch Festhalten zu sichern. Subjektiv bestand zunehmend eine Angst, größere freie Flächen zu überqueren. Das EMG zeigte eine kontinuierliche Aktivität der Rückenmuskulatur.

In Serum und Liquor fanden sich Antikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD); oligoklonale Banden waren im Liquor nicht nachweisbar.

Unter 6 mg Clonazepam kam es zu einer mäßigen Besserung. Ein Therapieversuch mit Prednisolon wurde abgebrochen, weil es zu einer starken Verschlechterung der

Blutzuckerwerte kam. Im weiteren Verlauf fand extern ein Therapieversuch mit Immunglobulinen statt, ohne wesentliche Besserung.

Bei einer erneuten Vorstellung 1996 berichtete die Patientin nun, in letzter Zeit wieder vermehrt gestürzt zu sein. Seit Monaten sei sie gereizt und verstimmt. Die Lendenwirbelsäule fühle sich an wie durch ein Gummiband zusammengezogen. Clonazepam wurde inzwischen in einer Dosierung von 10 mg/d eingenommen, was eine leichte Besserung brachte.

Es fand sich eine starke Muskelanspannung im LWS-Bereich sowie im Schultergürtel und den Oberschenkeln, ohne eigentliche Paresen. Die MER waren seitengleich lebhaft. An den Beinen bestand weiterhin eine leichte Pallhypästhesie. Das Gangbild wirkte auffällig und mit einem starken Ausdruckscharakter, so daß beim Betrachter sofort ein Impuls zur Hilfestellung induziert wurde; die Patientin konnte kaum einige Schritte frei durch den Raum gehen, am Handlauf war der Gang langsam und ängstlich. Darauf wurde die Patientin erneut bei uns aufgenommen.

Zur Technik der Liquorfiltration

Es wird zunächst ein intraduraler Verweilkatheter 18G (Perifix®) eingelegt. Dieser wird nun mit einem Filter (Pall Biomedizin, Dreieich) und Pumpensystem (Infors AG, Bottmingen, Schweiz) verbunden. Die Filter sind Verbrauchsmaterialien. Nach dem Selbsttest der Pumpe werden die Parameter Filtrationsvolumen, Geschwindigkeit und Zahl der Filtrationswiederholungen eingestellt.

Die Filtrationsdauer beträgt ca. 3-4 Stunden. Bei der Filtration wird das festgelegte Volumen in die Spritze gesaugt

und dann durch den Filter wieder in den Subarachnoidalraum gepumpt (s. Abb. 1).

Wir haben über 5 Tage eine tägliche Filtration durchgeführt. Es wurden jeweils 7 mal 30 ml mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/min filtriert. Nach diesen 5 Tagen gaben wir Prednisolon (2 Tage 100 mg, 4 Tage 50 mg, dann täglich 10 mg weiter). Clonazepam wurde fortgeführt. Das Gangbild vor und nach Filtration wurde videodokumentiert.

Ergebnisse

Während der Filtration kam es meist zu vorübergehenden Kribbelmissempfindungen in den Füßen, die einige Stunden anhielten. Ab dem 4. Behandlungstag kam es zu einer Besserung (vor dem Beginn der Zugabe von Prednisolon). Die Patientin konnte sich wieder im Bett drehen, was lange nicht mehr möglich gewesen war, lief lockerer.

Am 9. Behandlungstag kam es zu einer Verschlechterung, nachdem die Patientin erstmals wieder versucht hatte, eine größere freie Fläche zu überqueren; hier stand bei gebesserter Beweglichkeit die Agoraphobie im Vordergrund. Die Bestimmung der GAD-Antikörper im Liquor war zu diesem Zeitpunkt nur qualitativ möglich; der Versuch, den Filter auf diese Antikörper zu untersuchen, scheiterte aus technischen Gründen.

In der Folge kam es ambulant zu einer mäßigen weiteren Besserung. Im Vergleich zur Aufnahme war das Gangbild deutlich flüssiger, die Patientin konnte wieder gehen, ohne sich festzuhalten, besser sitzen und sich drehen. Eine Normalisierung konnte aber nicht erreicht werden; besonders die Angstsymptomatik war nicht wesentlich besser.

Die Blutzuckerwerte waren während der stationären Behandlung normal und stiegen in den nächsten 4 Wochen (unter 10 mg Prednisolon) auf 170 mg/dl.

Etwas 3 Wochen nach Entlassung kam es unter der ambulanten Medikation mit Clonazepam (10 mg/d) und Prednisolon (10 mg/d) langsam wieder zu einer Verschlechterung. Nach vier Wochen wurde daher erneut eine Liquorfiltration an fünf Tagen durchgeführt. Diesmal kam es nicht sofort unter der Liquorfiltration, sondern erst nach der zusätzlichen Gabe von Primidon (125 mg/d) zu einer deutlichen Besserung.

Aktueller Nachtrag:

1 Jahr später stellte sich die Patientin erneut vor, nachdem sich ihr Zustand wieder deutlich verschlechtert hatte. Inzwischen waren die GAD-Serum-Antikörper auf sehr

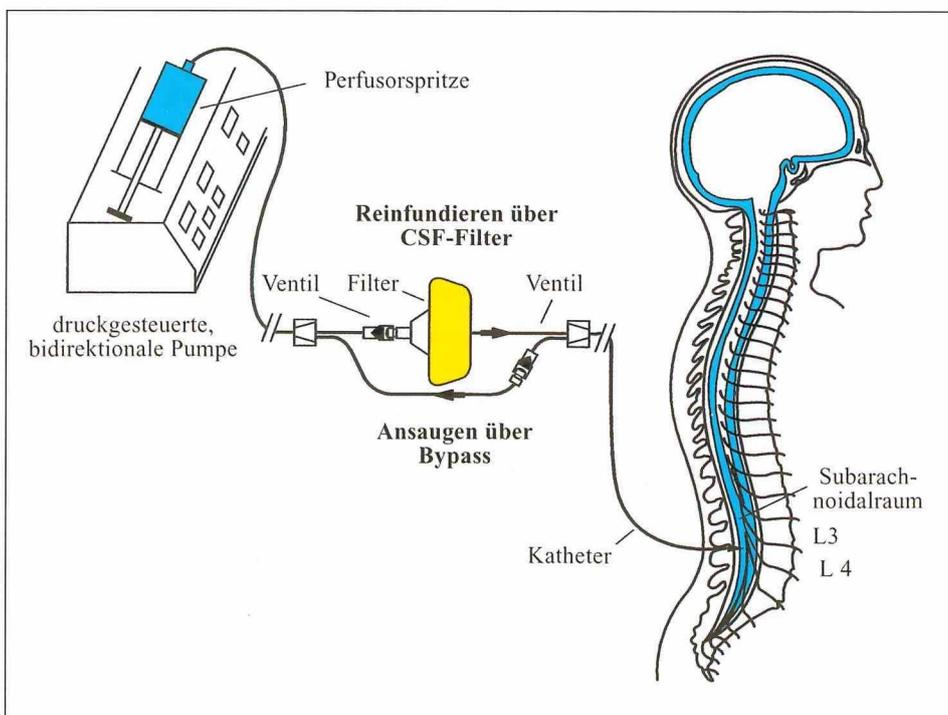


Abb. 1: Filtrationsschema

hohe Werte (379.000 mU/ml, Referenzwert < 70) angestiegen. Diesmal brachte die Liquorfiltration keine wesentliche Besserung, die Antikörper stiegen sogar weiter bis auf 463.000 mU/ml an. In der Folge wurde eine Plasmapherese-Serie durchgeführt, die zu einer Reduktion der Titer auf 154.000 mU/ml führte und mit einer gebesserten Gehfähigkeit einherging; die Angst blieb wenig gebessert.

Diskussion

Die Technik der Liquorfiltration wurde erstmals 1994 beim Guillain-Barré-Syndrom beschrieben [22]. In Deutschland bestehen in mindestens 40 Kliniken Erfahrungen mit der Methode [8].

Der Filter hat eine Porengröße von 0,2 µm und läßt keine Zellen durch. Bakterielle Zellwandbestandteile (Endotoxine) werden durch zusätzliche adsorptive Prozesse ebenfalls vollständig zurückgehalten. Die Retention von inflammatorischen Zytokinen, Komplementfaktoren und Immunglobulinen erfolgt zu etwa 50 % in der Membran. Nicht der gesamte Liquor wird filtriert, sondern pro Filtrationsvorgang wird nur ein Teil von seinen Bestandteilen befreit (bzw. reduziert); es handelt sich daher letzten Endes um einen Verdünnungseffekt, bei dem eine komplette Entfernung aller Inhaltsstoffe nicht möglich ist.

Versuche mit dem Liquor von GBS-Patienten zeigten, daß hierin enthaltene Substanzen einen Einfluß auf Natriumkanäle haben; es ließ sich eingrenzen, daß es sich dabei um kleinere Substanzen als Antikörper oder Zytokine handelte. Durch Filtration wurde dieser Na-Kanal-Effekt beseitigt [4]. Bismal ist unklar, welche Substanzen effektiv filtriert werden müssen, um den klinischen Erfolg zu erzielen.

Bei einem Stiff-Man-Syndrom sollte wegen der meist guten Wirksamkeit ein Therapieversuch mit Benzodiazepinen an erster Stelle stehen. Wenn länger bekannte und weniger invasive Therapieverfahren (s.o.) keine ausreichende Besserung bringen, ist unserer Meinung nach ein Versuch mit der Liquorfiltration gerechtfertigt. Die kasuistische Darstellung ist aber sicher kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis, auch wenn dies für die meisten beim SMS angewandten Therapieverfahren gilt. Vom Kostengesichtspunkt her ist das Verfahren zur Zeit günstiger als Plasmapherese oder Immunglobuline und teurer als Kortikoide oder Diazepam.

Im Einzelfall muß das Risiko dieses immerhin invasiven Vorgehens in Relation zur Symptomatik gesehen werden.

Danksagung

Wir danken Herrn *Dr. Stefan Rother*, Fa. Pall, für die Abbildung und den Kollegen aus der Neurologischen Abteilung im Krankenhaus Moabit, *Prof. Dr. Hertel* und *Dr. W. Köhler*, für die Mitbehandlung der Patienten durch die Plasmapherese.

Literatur

1. Amato AA, Cornman EW, Kissel JT: Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994; 44: 1652-1654
2. Blum P, Jankovic J: Stiff-person syndrome: an autoimmune disease. *Mov Disord* 1991; 6: 12-20
3. Brashear HR, Phillips LH: Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991; 41: 1588-1592
4. Brinkmeier H, Wollinsky KH, Rüdell R: Anti-excitatory factors in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with immune-mediated demyelinating diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 223
5. Davis D, Jabbari B: Significant improvement of stiff-person syndrome after paraspinal injection of botulinum toxin A. *Mov Disord* 1993; 8: 371-373
6. George TM, Burke JM, Sobotka PA, Greenberg HS, Vinik AI: Resolution of stiff-man syndrome with cortisol replacement in a patient with deficiencies of ACTH, growth hormone, and prolactin. *N Engl J Med* 1984; 310: 1511-1513
7. Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L: A critical survey of stiff-man syndrome. *Am J Med* 1967; 42: 582-599
8. Heusslein R, Rother S, Trömel C, Wollinsky KH, Schmutzhard E, Pöhlau D: CSF Filtration: Scientific and clinical update. In: Gullo A (ed): *Anaesthesia pain intensive care and emergency medicine*. Springer, Milano 1996, 627-637
9. Howard FM: A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1963; 38: 203-212
10. Karlson EW, Sudarsky L, Ruderman E, Pierson S, Scott M, Helfgott: Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 915-918
11. Martino G, Grimaldi LM, Bazzigaluppi E, Passini N, Sinigaglia F, Rogge L: The insulin-dependent diabetes mellitus-associated ICA 105 autoantigen in stiff-man syndrome patients. *J Neuroimmunol* 1996; 69: 129-134
12. McEvoy K: Stiff-man syndrome. *Semin Neurol* 1991; 11: 197-205
13. Meinck HM, Ricker K, Conrad B: The stiff-man syndrome: new pathophysiological aspects from abnormal exteroceptive reflexes and the response to clomipramine, clonidine, and tizanidine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 280-287
14. Meinck HM: Das Stiff-man-Syndrom: eine Immunopathie? *Nervenarzt* 1991; 62: 762-765
15. Moersch FP, Woltman HW: Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (stiff-man syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin Proc* 1956; 31: 421-427
16. Nakamagoe K, Ohkoshi N, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S: Marked clinical improvement by plasmapheresis in a patient with stiff-man syndrome: a case with a negative anti-GAD antibody. *Rinsho-Shinkeigaku* 1995; 35: 897-900
17. Penn RD, Mangieri EA: Stiff-man syndrome treated with intrathecal baclofen. *Neurology* 1993; 43: 2412
18. Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, Stolp-Smith KA, Elliott BA, McEvoy KM: Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1893-1897
19. Spehlmann R, Norcross K, Rasmus SC, Schlageter NL: Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate. *Neurology* 1981; 31: 1162-1163
20. Vermeij FH et al.: Improvement of stiff-man syndrome with vigabatrin. *Lancet* 1996; 348: 612
21. Whelan JI: Baclofen in treatment of the 'stiff-man' syndrome. *Arch Neurol* 1980; 37: 600-601
22. Wollinsky KH, Hülser P-J, Brinkmeier H, Mehrkens H-H, Kornhuber H-H, Rüdell R: Filtration of cerebrospinal fluid in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome). *Ann Med Interne* 1994; 145: 451-458

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Manfred Tesch
Schlosspark-Klinik
Heubnerweg 2
14089 Berlin