

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei Patienten mit **Stiff-Person-Syndrom**

Disease name: Stiff-Person-Syndrom, Stiff Man Syndrom

ICD 10: G25.8

Synonyms: Moersch and Woltman syndrome, stiff limb syndrome, stiff trunk syndrome, PERM (progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus)

Beim Stiff Man Syndrom (SMS) oder auch Stiff-Person Syndrom (SPS) handelt es sich um eine seltene, neurologische Erkrankung, die häufig zu einer klinisch bedeutsamen Patientenbehinderung führt. Sie ist durch zunehmende Muskelrigidität und schmerzhaften Spasmen der Muskulatur charakterisiert, insbesondere axial und an den Extremitäten. Die Erkrankung wurde initial 1956 durch Moersch und Woltmann beschrieben. Die Prävalenz wird mit 1/1000000 angegeben, Frauen sind doppelt so häufig betroffen. Es werden drei unterschiedliche Erkrankungsformen beschrieben: das klassische Stiff Man Syndrom, auch als autoimmune Form bekannt, welches meist den gesamten Körper betrifft. Die limitierte Form, auch paraneoplastische Form genannt, welche in der Regel nur eine Körperregion betrifft (Steife Extremität, Steifer Körperstamm, etc.). In diesen Fällen besteht eine Assoziation zu paraneoplastischen Geschehen. Die dritte Form, PERM (progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus) stellt eine rasch progressive Form dar, die mit diffusen zentralnervösen Befunden einhergeht.

Medizin entwickelt sich



Ggf. neue Erkenntnisse

Jeder Patient ist einzigartig

Ggf. Diagnose überprüfen



Weitere Informationen zur Erkrankung, Behandlungszentren und Patientenorganisationen unter www.orpha.net

Erkrankungsübersicht

60% der Fälle gehören der autoimmunen Form an. Charakteristisch ist der Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen die Glutaminsäuredecarboxylase (anti-GAD). Obwohl die genaue Ätiologie unbekannt bleibt, wird die autoimmune Genese dieser Erkrankungsform durch den Antikörpernachweis, die Vergesellschaftung mit weiteren Autoimmunerkrankungen (Diabetes 30%, Thyreoiditis 10%, perniziöse Anämie, zerebelläre Ataxie) und das Ansprechen auf eine Immuntherapie nahegelegt. Die GAD spielt eine zentrale inhibitorische Rolle in der GABA(γ -Aminobuttersäure)-Synthese, sodass diese dadurch limitiert wird. Beim SMS kommt es zu einer Disinhibierung der GABA-Synthese durch höhere Zentren, was zu einer erhöhten Aktivität an der peripheren motorischen Einheit führt. Dadurch tritt die Klinik der Steifigkeit und Rigidität in Erscheinung.

Elektrophysiologisch werden agonistische und antagonistische Muskeln unwillkürlich simultan und kontinuierlich aktiviert. Erkrankungsbeginn ist meist um die dritte oder vierte Dekade und es kommt zu einer aktiven Progression über mehrere Jahre. Typischerweise ist initial die axiale und proximale Muskulatur betroffen, insbesondere der unteren Extremität. Später kommt es zu einem Befall der distalen und oberen Extremitätenmuskulatur. Durch Gangstörungen sind die Patienten stark Sturzgefährdet. Der klinische Verdacht auf ein SMS sollte laborchemisch durch den Nachweis der anti-GAD-Antikörper und elektromyographischen Untersuchungen erhärtet werden. Die seronegative Form der Erkrankung entspricht der paraneoplastischen Form und ist mit diversen Malignomen assoziiert (Mammakarzinom, Thymom, Lungenkarzinom, Hodgkin Lymphom, Multiples Myelom etc.). Zur Symptomkontrolle werden Substanzen wie Diazepam oder Baclofen eingesetzt. Sog. disease modifying agents (Erkrankungsverändernde Substanzen) bieten einen weiteren Therapieansatz. Dazu zählen Steroide, Plasmapherese und Immuntherapie. Anästhesiologische Bedenken beinhalten sowohl Aspekte, die er Erkrankung inhärent sind, als auch therapieassoziierte Gesichtspunkte.

Typische chirurgische Eingriffe

Es existiert keine kurative chirurgische Therapie der Erkrankung. In der Literatur liegen Fallberichte über Patienten vor, die an einem SMS leiden und sich diversen chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten. Dazu zählen orthopädische Eingriffe, Thymektomien, Tumorchirurgie, Leistenherniotomien, Amputationen, Kaiserschnitte und Herzklappenersatze.

Anästhesieverfahren und assoziierte Bedenken

Durch die Seltenheit der Erkrankung gibt es keine Empfehlungen für bestimmte anästhesiologische Verfahren, bzw. keine Evidenz für die Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber anderen. Die Entscheidung für eine Vollnarkose oder ein regionalanästhesiologisches Verfahren obliegt einer ausführlichen Zusammenschau der Art des operativen Eingriffs, der klinischen Ausprägung der Erkrankung, der Patientenpräferenz und auch des Erfahrungshorizontes des Anästhesisten.

Fallberichte beschreiben eine signifikante Hypotonie im Rahmen von Vollnarkosen. Dies könnte dem Einsatz von Benzodiazepinen (Diazepam) und Muskelrelaxantien (Baclofen) in der Patiententherapie geschuldet sein. Durch den Einsatz von Muskelrelaxantien und volatilen Anästhetika wird eine Hypotonie verstärkt, was eine Nachbeatmung nach sich ziehen kann. Es wurde jedoch keine verlängerte Wirkung von Muskelrelaxantien nachgewiesen. Ein wichtiger Stellenwert hat die Fortführung der patienteneigenen Therapie in der perioperativen Phase. Einige Fallberichte legen nahe, dass eine TIVA bei SMS-Patienten das Risiko für eine Hypotonie reduziert und somit ein geeignetes Verfahren zu sein scheint.

Regionalanästhesiologische Verfahren ermöglichen eine effektive und tiefe Analgesie ohne den Einsatz von Muskelrelaxantien und volatilen Anästhetika. Der sichere Einsatz dieser Verfahren wird durch diverse Fallberichte belegt. Einige herausfordernde Aspekte müssen jedoch berücksichtigt werden:

- 1) Die Lagerung des Patienten, sowohl zur Durchführung der Regionalanästhesie, als auch während der Operation
- 2) Erschwerte anatomische Orientierungspunkte
- 3) Schmerzhaftes Spasmen, die durch die Nadel hervorgerufen werden können
- 4) Die unvorhersehbare Höhe der spinalen Blockade durch Alterationen in der Wirbelsäulenkrümmung

Sollte der Patient eine intrathekale Pumpe haben, kann der Einsatz einer Fluoroskopiegesteuerten neuraxialen Punktion notwendig werden.

Notwendige preoperative Zusatzdiagnostik

Das SMS ist eine progressive neurologische Erkrankung, die die Skelettmuskulatur betrifft. Präoperativ werden Untersuchungen benötigt, die die Diagnose sichern und eine Einschätzung des Erkrankungsausmaßes erlauben.

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn an der axialen und proximalen Muskulatur Symptome der Rigidität und begleitende Spasmen vorliegen. Durch den Nachweis anti-GAD-Antikörper wird der

Verdacht erhärtet. Sollten distale, insbesondere die Waden- und Fußmuskulatur betreffende Symptome auftreten, sollte dies zur Verdachtsdiagnose eines paraneoplastischen und somit anti-GAD negativen SMS führen. In solchen Fällen sollte weitere Diagnostik zum Ausschluss eines malignen Geschehens erfolgen.

Von jedem Patienten mit SMS sollten die Spiegel der anti-GAD-Antikörper vorliegen. Dadurch kann die Einschätzung der Erkrankungsschwere und ggf. die einer Antwort auf eine vorbestehende (Immun-)Therapie erfolgen.

Es gibt keine Berichte über eine Assoziation mit kardiorespiratorischen Funktionsstörungen. Vorsichtshalber kann präoperativ die Lungenfunktion überprüft werden, um eine mögliche respiratorische Insuffizienz zu diagnostizieren und ggf. nötige respiratorische Unterstützung für postoperativ zu bahnen (NIV, Möglichkeit der Nachbeatmung).

Es sollte ein Differenzialblutbild und Elektrolytstatus erhoben werden. Ebenso sollte eine Gerinnungsdiagnostik (Anamnese!) erfolgen, um über den Einsatz von Regionalanästhesieverfahren zu entscheiden.

Sollte eine intrathekale Pumpe vorliegen, muss diese präoperativ auf ihre Funktion überprüft werden (inkl. entsprechender Dokumentation).

Spezielle Vorbereitungen für das Airway Management

Es sind keine Fälle eines schwierigen Atemwegs bekannt, die ursächlich primär auf ein SMS zurückzuführen sind. Patienten mit einem SMS sind besonders empfindlich gegenüber plötzlichen Stimuli oder Geräuschen, die zu Spasmen führen können. Es sollte sichergestellt sein, dass die Narkose tief genug ist, bevor jegliche Manipulationen am Atemweg unternommen werden. Dies ist insbesondere bei Patienten relevant, bei welchen eine erschwerte Intubation präoperativ vermutet wird.

Spezielle Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Es liegen keine gesonderten Empfehlungen hinsichtlich der Gabe von Blutprodukten bei Patienten mit SMS vor.

Spezielle Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Es bestehen keine gesonderten Empfehlungen bezüglich einer prophylaktischen Antikoagulation bei Patienten mit SMS vor. Je nach Erkrankungsausmaß und Mobilitätseinschränkung des Patienten muss die Indikation überprüft und ggf. großzügig gestellt werden.

Gesonderte Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisation

Patienten mit einem SMS haben eine Hyperlordose und eine eingeschränkte Flexibilität ihrer Wirbelsäule. Die Lordose bleibt in Rückenlage oder beim Vorbeugen aus der Hüfte heraus bestehen. Auf die perioperative Lagerung muss entsprechend geachtet werden, die Patienten müssen ggf. unter Zuhilfenahme von Kissen etc. bequem liegen können. Die Mobilitätseinschränkung der Wirbelsäule kann insbesondere für Regionalanästhesieverfahren zur Herausforderung werden, da bekannte Orientierungspunkte verschoben sein können. Weiterhin kann es zu schmerzhaften Spasmen kommen, die durch Bewegungen, unerwartete Geräusche oder somatische Stimuli

auftreten können. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine ruhige, entspannte Atmosphäre geschaffen wird, in der sich der Patient wohl fühlt. Bei Bedarf sollte hierzu eine sedierende Prämedikation eingesetzt werden.

Mögliche Interaktionen zwischen Narkosemedikamenten und Dauermedikation des Patienten

Patienten mit einem SMS nehmen unter Umständen eine oder mehrere der folgenden Substanzen ein: Diazepam, Clonazepam, Vigabatrin, Baclofen, Gabapentin, Venlafaxin, hochdosiert Steroide oder i.v. γ -Globuline. Weiterhin können sie regelmäßig einer Plasmapherese unterzogen werden. Zu empfehlen ist es eine γ -Globulintherapie oder Plasmapherese möglichst nah am Operationstermin durchzuführen, damit die anti-GAD-Antikörper Spiegel so niedrig wie möglich sind. Weiterhin ist bei Steroideinnahme ein Cover-Schema notwendig. Diazepam und Baclofen sollten perioperativ weiter eingenommen werden. Unterbrechungen in der Therapie können zu Entzugserscheinungen führen. Dieser Umstand muss dem Anästhesisten präsent sein, um möglichst schnell und adäquat darauf reagieren zu können.

Ein Baclofenentzug kann zu einer verstärkten Spastik, Fieber, Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen, Verwirrheitszuständen, Schweißausbrüchen, Halluzinationen und Krampfanfällen führen. Als Differentialdiagnosen sind eine autonome Dysreflexie, eine Sepsis, serotonerge Syndrome, ein Drogenabusus/-Entzug, ein malignes neuroleptisches Syndrom und eine maligne Hyperthermie zu erwägen. Therapeutisch können die Überwachung auf einer neurologischen Intensivstation und eine orale Baclofentherapie notwendig sein.

Weiterhin ist das Hypotonierisiko durch den Einsatz inhalativer/intravenöser Anästhetika durch einen GABA-Antagonismus zu beachten.

Anästhesiologisches Vorgehen

Grundsätzlich bestehen keine Kontraindikationen für anästhesiologische Medikamente oder Verfahren.

Die meisten Anästhetika blockieren GABA-Rezeptoren an unterschiedlichen Stellen. Dies verstärkt eine Muskelrelaxierung der vorbestehenden Patientenmedikation [1], auch beim Einsatz intravenöser Anästhetika [2]. Patienten mit einem SMS sollten bezüglich einer Hypotonie engmaschig überwacht werden. Weiterhin muss die Möglichkeit einer postoperativen assistierten oder sogar invasiven Ventilation bestehen.

In den meisten Fallberichten wird die Wirkdauer von Muskelrelaxantien als nicht verlängert angegeben. Es wird lediglich eine verlängerte Wirkdauer einer zweiten Gabe Pancuronium bei herzchirurgischen Eingriffen beschrieben [3]. Ein SMS (inkl. einer entsprechenden Therapie) hat keinen direkten Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung und damit auch keinen Einfluss auf die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Allerdings kann die bereits besetzte Rezeptordichte durch den Einsatz von intravenösen oder inhalativen Hypnotika erhöht werden, was zu einer nicht-kompetitiven Blockade und somit verlängerter Wirkdauer von Muskelrelaxantien führen kann [4]. Auch, wenn es keinen direkten Beweis gibt, könnte diese Hypothese die vorliegenden Fallberichte erklären [5]. Die neuromuskuläre Blockade sollte folglich engmaschig überwacht werden, um ggf. zum Ende der Operation eine entsprechende Antagonisierung durchführen zu können.

Zwischen der Tiefe der Muskelrelaxierung und der Hypotonie konnte kein Zusammenhang gezeigt werden.

Patienten mit einem SMS sollten ihre Vormedikation perioperativ weiter einnehmen. Bei einer Steroidtherapie ist auf ein entsprechendes Cover-Schema zu achten.

Spezielles oder zusätzliches Monitoring

Neben der Standardüberwachung (Blutdruck, Sauerstoffsättigung, EKG, CO₂) sollte folgende Überwachung durchgeführt werden:

Neuromuskuläres Monitoring (TOF, DBS)

BIS: Ziel 40-60

Temperatur: obwohl keine Assoziation zu einer malignen Hyperthermie vermutet wird, erlaubt die Temperaturüberwachung eine Differenzierung möglicher Komplikationen wie zum Beispiel Baclofenentzug und malignes neuroleptisches Syndrom.

Lagerung: eine gut gepolsterte Lagerung ist bei SMS-Patienten unabdingbar, da bei wachen Patienten eine Anfälligkeit für plötzliche Spasmen besteht.

Weiteres invasives Monitoring wird durch Dauer und Art der Operation und weiteren Vorerkrankungen des Patienten bestimmt.

Mögliche Komplikationen

Prolongierte Hypotonie

Intraoperative Rigidität und Spasmen (nicht bei Allgemeinanästhesie)

Nadeltraumata bei regionalen Verfahren

Baclofenentzug

Mögliche respiratorische Insuffizienz durch Muskelrigidität

Postoperative Überwachung

Die postoperative Überwachung sollte der intraoperativen entsprechen, bis eine ausreichende Stabilität der Vitalparameter erreicht wird. Im direkten postoperativen Verlauf kann eine assistierte Beatmung notwendig werden.

Informationen zu Notfallsituationen / Differentialdiagnosen

SMS-Patienten, die hochdosiert Baclofen bekommen sind immer gefährdet für eine Entzugssymptomatik. Es sollte ein Ausweis über die Therapie inkl. täglicher Dosierung und einer Notfalltelefonnummer vorliegen.

Es liegen keine Berichte chirurgisch bedingter Notfälle bei Patienten mit SMS vor.

Ambulante Anästhesie

Regionalanästhesieverfahren haben diverse Vorteile für SMS-Patienten. Ihre Umsetzung in einem ambulanten Setting muss jedoch kritisch überprüft werden, da nicht jeder Patient dafür geeignet sein wird. Insbesondere im Hinblick auf mögliche Komplikationen kann eine verlängerte Überwachung notwendig sein, sodass eine ambulante Betreuung nicht in Frage kommt.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die Veränderungen, die durch eine Schwangerschaft bei SMS-Patientinnen entstehen, sind nur schwer abzuschätzen. Bestehende Fallberichte suggerieren eine Weiterführung der gewohnten Medikation während der Schwangerschaft. Eine Patientin erlitt einen Spasmus während einer Episiotomie, obwohl eine PDA durchgeführt wurde [6]. Weitere Fallberichte zeigten eine verminderte Kontrolle über auftretende Muskelspasmen und weiteren Erkrankungssymptomen bei Absetzen des Diazepam [7]. Der Beginn einer Baclofentherapie könnte den Diazepambedarf senken und somit die schädlichen Wirkungen auf das ungeborene Kind vermindern. Es liegt ein Bericht über eine vollständige Erkrankungsremission zwei Wochen post-partum vor [8]. Es besteht kein Konsens über eine präferierte Entbindungsmethode vor (Spontangeburt, Sectio caesarea).

Referenzen im Manuskript

- 1) Johnson JO, Miller KA. Anesthetic implications in stiff-person syndrome. *Anesth Analg* 1995;80:612-3
- 2) Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General anesthetic actions on GABA(A) receptors. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Mar;8(1):2-9.
- 3) Ferrandis R, Belda J, Llau JV, Belda C, Bahamonde JA. Anesthesia for cardiac surgery on a patient with stiff person syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Jun;19(3):370-2.
- 4) Jonas Appiah-Ankam and Jennifer M Hunter. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* (2004) 4 (1): 2-7.
- 5) Elkassabany N, Tetzlaff JE, Argalious M. Anesthetic management of a patient with stiff person syndrome. *J Clin Anesth.* 2006 May;18(3):218-20.
- 6) Weatherby SJ, Woolner P, Clarke CE. Pregnancy in stiff-limb syndrome. *Mov Disord* 2004;19:852-4.
- 7) Amyradakis G, Carlan SJ, Bhullar A, Eastwood J. Pregnancy and stiff person syndrome. *Am J Med.* 2012 Mar;125(3):e1-2.
- 8) Cerimagic C, Bilic E. Stiff-person syndrome first manifesting in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:134-6.

Zusatzliteratur

- 1) Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000;55:1531-55.
- 2) Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med* 1999;131:522 – 530.
- 3) Brown P, Marsden CD. The stiff man and stiff man plus syndromes. *J Neurol* 246:648-652.
- 4) Armon C, McEvoy KM, Westmoreland BF, McManis PG. Clinical neurophysiologic studies in stiff-man syndrome: use of simultaneous video-electroencephalographic-surface electromyographic recording. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(7):960-967.
- 5) Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM Jr. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(6):629-636.
- 6) Shaw PJ. Stiff-man syndrome and its variants. *Lancet.* 1999;353: 86-87.
- 7) <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stiffperson/stiffperson.htm>
- 8) 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 Jul;132(1):196-7.
- 9) B Bouw J, Leendertse K, Tijssen MA, Dzoljic M. Stiff person syndrome and anesthesia: case report. *Anesth Analg* 2003;97:486-7.
- 10) Ledowski T, Russel P. Anaesthesia for stiff person syndrome: successful use of total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 61: 725.
- 11) Murphy C, Shorten G: Train of four fade in a child with stiff baby syndrome. *Paediatr Anaesth* 10:567-569,2000.
- 12) Haslam N, Price K: Anaesthesia for stiff-person syndrome. *Anaesthesia* 57:298-299, 2002.

Letzte Änderung: Januar 2014

This guideline has been prepared by:

Author

Harsha Shanthanna, anaesthesiologist, Health Sciences Centre, Ontario, Canada
harshamd@gmail.com

Peer revision 1

Raquel Ferrandis, anaesthesiologist, Hospital Clínic Universitari de València, Valencia, Spain
raquelferrandis@gmail.com

Peer revision 2

Jennifer Goldkamp, Department of Obstetrics, St Louis University School of Medicine, St Louis, Missouri, USA
jgoldka2@slu.edu

Translation (EN-DE)

Sara Leiterholt, Abteilung für Anästhesie, Operative und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin, Klinikum Links der Weser Bremen, Germany
sara_leiterholt@yahoo.de
