

Béatrice Jock  
Dr. med. dent.

## **Immunpathologie des Stiff-man-Syndroms: Analyse von klinischem Verlauf und Antikörper-Nachweisen bei 26 Patienten**

Geboren am 13.12.1963 in Bretten (Baden)  
Reifeprüfung am 10.06.1983 in Bretten (Baden)  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1985 bis WS 1992/1993  
Physikum am 28.02.1989 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 23.12.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.-M. Meinck

Die ambulanten und stationären Krankengeschichten von 26 Patienten mit einem Stiff-man-Syndrom (16 Frauen, 10 Männer), die im Zeitraum 1982 bis 1996 an der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg behandelt worden waren, wurden retrospektiv ausgewertet. In 16 Fällen bestand ein „klassisches“ Stiff-man-Syndrom (SMS), in 3 ein Stiff-leg-Syndrom (SLS) und in 7 eine progressive Enzephalomyelopathie mit Rigidity und Myoklonien (PERM). Ziel der Arbeit war, die immunologischen Unterschiede zwischen Patienten mit positivem oder negativem GAD-Antikörper-(GAD-AK)-Nachweis und den drei Manifestationsformen zu untersuchen. Berücksichtigt wurden: Rotes und weißes Blutbild, Entzündungsproteine und Rheumateste, Autoantikörper, Immunopathien und familiäre Prädisposition, Risikofaktoren/ Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels (IDDM, ICA, oGTT, Glukagon-Test, HLA-Haplotyp), GAD-AK-Nachweis, Liquorbefund, immunsuppressive Therapien (Glukokortikosteroide, Azathioprin), 7s-Immunglobulin-Therapie, Plasmaaustausch. Größtenteils unauffällig waren rotes und weißes Blutbild, Plasma- und Immunelektrophoresen, Komplementfaktoren, Rheumaserologie. BSG-Beschleunigungen unklarer Ursache waren in 11/23 Fällen nachweisbar. Organ-spezifische Antikörper (PCA, TGAK, TMAK, seltener Antikörper) wurden bei GAD-AK-positiven Patienten im Vergleich zu Patienten ohne GAD-AK häufiger nachgewiesen (9/14 Fälle mit 1-4 versus 2/10 Fälle mit 1-2 Antikörpern). Keine Unterschiede bestanden bei nicht-organspezifischen Antikörpern (ANA, ds-DNS). Autoimmunerkrankungen (3 IDDM, 1 Morbus Basedow) kamen in 4 GAD-AK-positiven Fällen aus der SMS-Gruppe vor. Patienten mit GAD-AK hatten auch häufiger eine grenzwertige/ pathologische Glukosetoleranz (8/11 vs. 3/8) und IDDM-assozierte HLA-Haplotypen (5/9 vs. 2/7). Der Glukagon-Test fiel in 5/11 Fällen normal aus, 6/11 hatten eine erhöhte Insulin-Sekretion (4/6 mit GAD-AK). Bei 14/24 (58%) Patienten waren im Serum GAD-AK nachweisbar (SMS 8/14, SLS 2/3, PERM 4/7). Bei 18/26 Patienten war mindestens ein Parameter des Liquors pathologisch: 12/25 Nachweis von oligoklonalen Banden (8/12 mit GAD-AK), 5/26 Pleozytose (2/5 mit GAD-AK), 5/22 chronisch-entzündliches, 2/22 entzündliches Zellbild (3/7 mit GAD-AK). Nur in 1/26 Fällen bestand eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Klinische Symptombesserungen wurden überwiegend nach einer hochdosierten Glukokortikoid-Therapie (15/19 gebessert, 7/15 mit GAD-AK) beobachtet, vereinzelt auch nach Plasma-austausch (3/10 gebessert, 2/3 mit GAD-AK), nicht aber bei Azathioprin (0/4 gebessert, 3/4 mit GAD-AK) und hochdosierten 7s-Immunglobulinen (0/6 gebessert, 5/6 mit GAD-AK). Die vorliegende Arbeit hat wie in vorausgegangenen Untersuchungen für GAD-AK-positive Patienten erneut eine verstärkte Assoziation mit organ-spezifischen Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen, insbesondere IDDM, ergeben. Die auch bei GAD-AK-negativen Patienten vorhandenen pathologischen Befunde,

und die gleich gute Wirksamkeit von Glukokortikoiden in dieser Gruppe lassen vermuten, daß in der Pathogenese neben GAD-AK auch zelluläre Immunreaktionen eine Rolle spielen. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse ist anzunehmen, daß die drei Manifestationsformen sich immunologisch ähnlich sind.