

Das Stiff-man-Syndrom

Klinische, elektromyographische und pharmakologische Befunde bei einem eigenen Fall

M. Stöhr und R. Heckl

Neurologische Universitätsklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 18—20, D-7400 Tübingen,
Bundesrepublik Deutschland

The Stiff-man Syndrome

A Case Report with Regard to Clinical, Electromyographical and Pharmacological Signs

Summary. Our electromyographical findings show no evidence for a spinal or neurogenic origin of muscle stiffness in stiff-man syndrome. It is assumed that the tonic muscle rigidity is induced by abnormal impulses from the brain-stem. The measured latencies of electrically induced muscle spasm in the legs are in accordance with this hypothetic site of origin. Muscle stiffness and spasm are decreased by the GABA derivative Baclofen as well as by Clonacepam, which is preferable to Diazepam because of less intense sedation. Spasms are increased by Chlorimipramine which may be used as a provocative test in uncertain cases. These pharmacological influences suggest an imbalance between a gabaminergic inhibitory and a noradrenergic and/or serotoninergic excitatory neuronal system.

Key words: Stiff Man Syndrome – Rigidity – Electromyography – Neurotransmitter – Benzodiazepine.

Zusammenfassung. Ätiologie und Pathogenese des Stiff-man-Syndroms sind bis heute unbekannt. Eigene neurophysiologische Befunde sprechen gegen eine spinale und periphere Lokalisation und sind am ehesten mit einem Sitz der Störung im Hirnstamm vereinbar. Die Symptombesserung durch das GABA-Derivat Baclofen sowie durch Diazepam und das neu in die Therapie des Stiff-man-Syndroms eingeführte Clonazepam passen zu der Annahme eines veränderten Gleichgewichts zwischen einem gabaminergen inhibitorischen und einem katecholaminergen exzitatorischen System. Auf eine Hyperaktivität noradrenerger (und evtl. serotonerger) Neurone weist außerdem die massive Symptomzunahme unter Chlorimipramin hin, was sich als Provokationstest bei diagnostisch unklaren Fällen eignen dürfte.

Schlüsselwörter: Stiff-man-Syndrom – Rigidität – Electromyographie – Neurotransmitter – Benzodiazepin.

Einleitung

Das Stiff-man-Syndrom stellt eine seltene, ätiologisch ungeklärte Erkrankung vorwiegend des mittleren und höheren Lebensalters dar. Sie ist charakterisiert durch eine progrediente Muskelsteifigkeit, welche bevorzugt die Stamm- und proximale Gliedmaßen-Muskulatur betrifft [6, 9, 17, 20]. Hinzu treten reiz- und bewegungsinduzierte Muskelpasmen, die denen beim Tetanus ähneln. Zur Pathogenese der Muskel-Rigidität und der Spasmen gibt es bis heute unterschiedliche Auffassungen. Deshalb seien die pharmakologischen und neurophysiologischen Befunde bei einem eigenen Fall dargestellt, welche die Annahme einer supraspinalen Funktionsstörung nahelegen.

Falldarstellung

Anamnese

Die Erkrankung der jetzt 66-jährigen Frau begann im 59. Lebensjahr mit langsam progredienter Versteifung der Nacken-, Rumpf- und Bein-Muskulatur. Bei raschen Bewegungen und unerwarteten Geräuschen starke Verkrampfung der Beine, teilweise mit Verlust des Gleichgewichts und Sturz zu Boden, wo sie kurze Zeit „steif wie ein Stock“ liegenblieb. Während eines stationären Aufenthaltes in der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar wurde ein Stiff-man-Syndrom diagnostiziert und eine Diazepam-Therapie (40 mg/die) eingeleitet, die zu einer eindrucksvollen Besserung des Zustandbildes führte [25]. In den darauffolgenden 7 Jahren trotz weitergehender Therapie erneute langsame Verschlechterung mit schließlich Unfähigkeit ohne fremde Hilfe aufzustehen, sich anzukleiden und umherzugehen. Streckspasmen traten nunmehr auch „spontan“ und im Liegen, besonders bei seelischer Erregung auf, begleitet von starkem Schwitzen.

Untersuchungsbefund

66-jährige adipöse Frau in gutem Allgemeinzustand. Internistischer und neurologischer Status — außer der Muskeltonuserhöhung — regelrecht; insbesondere fehlen Paresen, Störungen der manuellen Feinmotorik, pathologische Reflexphänomene, sowie Kau- und Schluckstörungen. In psychischer Hinsicht differenzierte, selbstkritische und ausgeglichene Persönlichkeit mit gut durchschnittlicher Intelligenz und fehlenden Hinweisen auf eine organische Wesensänderung.

Bei Untersuchung in Rückenlage leichte Tonuserhöhung der Schultergürtel-Oberarm-Muskulatur, mäßige Tonussteigerung an Nacken und Unterschenkeln, starke Zunahme im Rücken-, Becken- und Oberschenkel-Bereich. Der Dehnungswiderstand ist bereits bei niedriger Winkelgeschwindigkeit und in allen Phasen des Bewegungsablaufs spürbar. An den Oberschenkeln überwiegt die Tonuserhöhung der Strecker (mit Seitenbetonung links), an den Unterschenkeln die der (funktionellen) Beuger.

Bereits bei ruhigem Liegen treten in mehrminütigen Abständen Streckspasmen mit Beteiligung der Rumpf- und Bein-Muskulatur über jeweils 1–4 Sekunden auf. Bei Aufregung verkürzen sich diese Intervalle. Mit kurzer Latenz von etwa 1 Sekunde werden sie ausgelöst durch taktile, elektrische, optische und akustische Reize, ebenso durch intendierte Bewegungen von Armen oder Beinen sowie durch passives Durchbewegen eines Beines. Beim Versuch sich im Bett umzuwenden oder aufzurichten resultiert eine massive Streckstarre, wobei die Beine jedoch nur in den Kniegelenken gestreckt, in den Hüft- und Sprunggelenken leicht gebeugt sind. Das Aufsetzen aus einem Stuhl ist dadurch unmöglich, daß es bei jedem Versuch nicht nur zu einer Anspannung der funktionellen Strecker, sondern auch der Hüftbeuger kommt, so daß die Füße vom Boden hochschlagen.

Das Gehen erfolgt kleinschrittig und steifbeinig, wobei jeder Schritt wie gegen einen stärkeren Widerstand mühsam und verzögert durchgeführt wird. Wegen des labilen Gleichgewichts ist eine Begleitperson oder ein Abstützen an der Wand erforderlich. Während intermittierender Streckspasmen bleibt die Patientin „wie angewurzelt“ stehen.

Im Schlaf — und zwar bereits in der Einschlafphase — kommt es zu einem Verschwinden der Spasmen und zu einer Normalisierung des Muskeltonus.

Pharmakologische Prüfungen

Diphenylhydantoin, 250 mg i.v. mit nachfolgender peroraler Weiterbehandlung (300 mg/die über 10 Tage) führt zu keiner Beeinflussung der Symptomatik. *Baclofen* (Lioresal®) bewirkt bei einer Tagesdosis von 50 mg eine mäßige, *Diazepam* (Valium®) in einer Dosis von 40 mg/die eine deutlich bessere Abnahme der Symptomatik. Effektiver ist die Kombination beider Medikamente in der genannten Dosierung, worunter die Spasmen nahezu vollständig verschwinden, während eine mäßiggradige Muskelversteifung zurückbleibt. Subjektiv äußerst störend wirkt sich eine hierunter auftretende Dösigkeit und Benommenheit aus. *Clonazepam* (Rivotril®) besitzt in einer Dosis von 4×2 mg eine 4×10 mg Valium leicht überlegene Wirkung auf Spasmusaktivität und Steifigkeit, mit dem weiteren Vorteil der wesentlich geringeren Sedierung („viel klarer im Kopf“). Nach dem Absetzen beider Medikamente dauert es 8 Tage bis die Symptomatik ihr ursprüngliches Ausmaß wiedererreicht hat.

Bei Infusion von *Chlorimipramin* (Anafranil®) tritt bereits nach dem Eintropfen von 3 mg des Wirkstoffes eine Zunahme der Symptomatik ein. Nachdem 8 mg in 30 min eingelaufen sind, muß die Infusion abgebrochen werden, da sich massive und nahezu permanent ablaufende schmerzhafte Streckspasmen einstellen und Kopf und Rumpf wie bei einer schweren Meningitis überstreckt sind.

Elektrophysiologische Befunde

a) *EMG*. In den Mm. vastus medialis, -gastrocnemius medialis und -tibialis anterior mittlere Potentialdauer 10, 8,4 bzw. 11,8 msec; Prozentsatz polyphasischer Muskelaktionspotentiale 5—10%; bei Maximalinnervation Interferenzmuster. In der Ruheableitung Entladungen einer wechselnden Zahl motorischer Einheiten (Einzelentladungs- bis Übergangs-Muster), ebenso in den Mm. iliopsoas und -biceps femoris. Gelegentlich Doppelentladungen von Potentialen. Im Einschlafstadium elektrische Stille.

Bei synchroner Ableitung aus den Mm. iliopsoas, -quadriceps femoris und -tibialis anterior werden diese bei willkürlicher Anspannung eines dieser Muskeln synchron und annähernd gleichstark aktiviert (Abb. 1), ebenso bei willkürlicher Kontraktion einer kontralateralen Muskelgruppe. Die Aktivität überdauert die willkürliche Anspannung um mehrere Sekunden (Abb. 1). Bei alternierender Beugung und Streckung im Knie- oder Sprunggelenk gegen leichten Widerstand ist die Nachaktivität — unter *Diazepam*-Therapie — gering. Dadurch wird erkennbar, daß es bei aktiver Beugung bzw. Streckung zu einer Mitinnervation des jeweiligen Antagonisten kommt, deren Stärke dem Aktivitätsgrad im Agonisten parallel läuft (Abb. 2). (In der gleichen Geschwindigkeit durchgeführte passive Beuge- und Streck-Bewegungen bewirken in derselben Versuchsanordnung keine signifikante Dehnungsreaktion).

Bei Differentialblockade des N. peronaeus communis in Höhe des Fibulaköpfchens (durch Umspritzung mit 5 ml Procain hydrochlorid 1%) zeigen sowohl die Nachaktivität nach aktiver Dorsalextension als auch die Mitinnervation bei aktiver Plantarflexion eine deutliche Reduktion.

Passive Flexion und Extension im Kniegelenk sind in unbehandeltem Zustand nur gegen starken Dehnungswiderstand möglich, der nach einigen Wiederholungen etwas nachläßt. Bei Ableitung mit Oberflächenelektroden zeigt sich im jeweils gedehnten Muskel eine deutliche Aktivitätszunahme, bei rascher Dehnung stärker als bei langsamer Dehnung. Häufige Auslösung von Spasmen, besonders bei passiver Beugung.

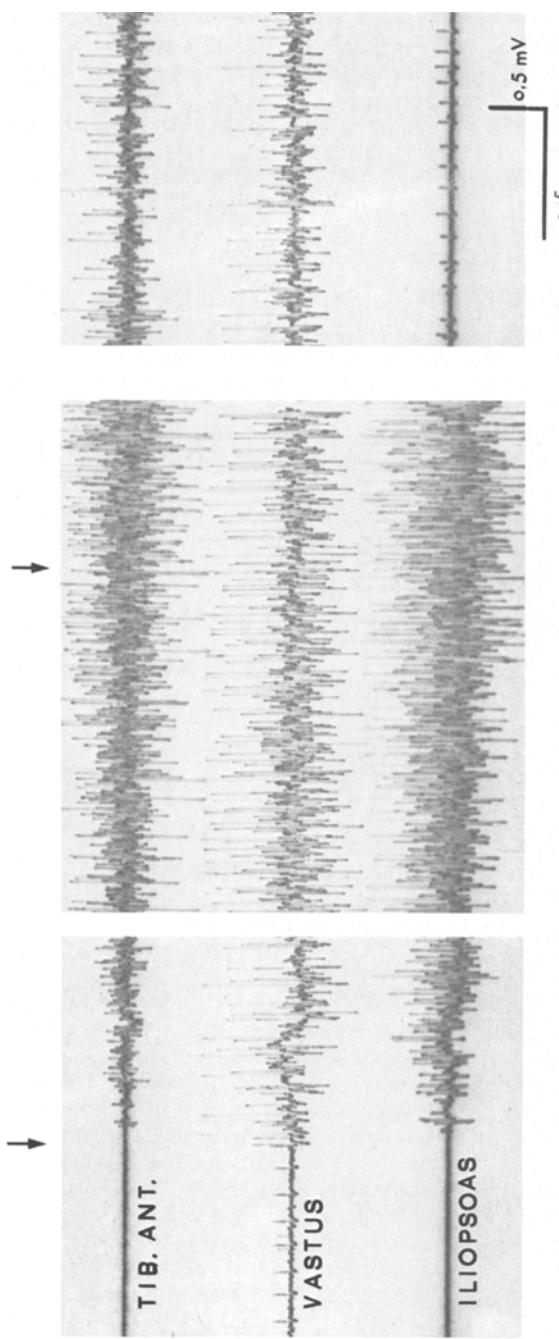


Abb. 1. Synchronie Ableitung aus 3 Beinmuskeln bei kurzer willkürlicher Kniestreckung (zwischen beiden Pfeilen). Synchronie Mit- innervation der Musc. tibialis anterior und iliopsoas, sowie die Willküranspannung überdauernde Nachaktivität. (Ableitung unter Diazepam-Nachwirkung; deshalb fehlende Ruheaktivität)

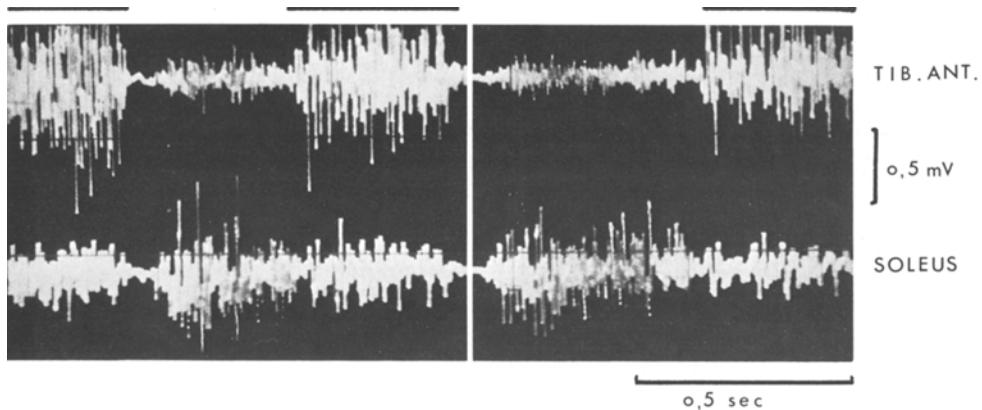


Abb. 2. Alternierende aktive Fußhebung und -senkung. Deutliche Mitinnervation des jeweiligen Antagonisten

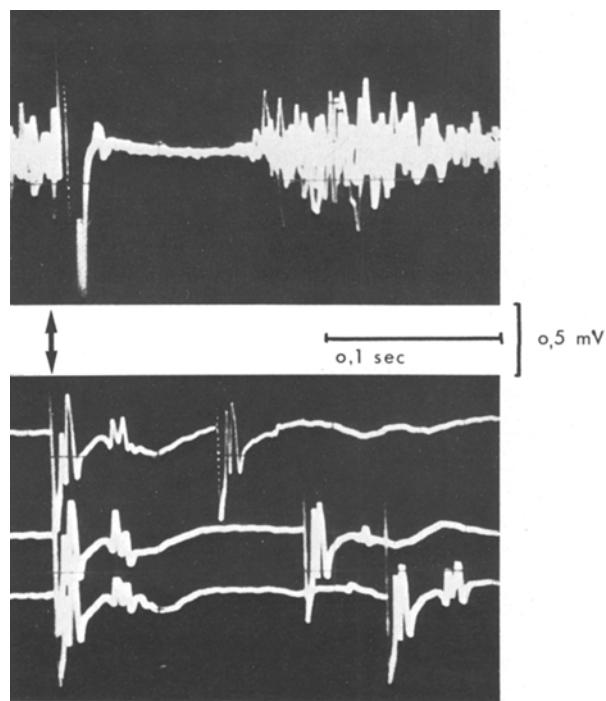


Abb. 3. Silent period (oben) und Recovery cycle im Musc. Soleus (Erläuterung s. Text)

b) Elektroneurographie. Maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peronaeus 49 m/sec, des N. medianus 62 m/sec.

Maximale sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. saphenus 58 m/sec (zwischen Knie und Leiste). Evvozierte Summenpotentiale regelrecht.

H-Reflexzeit zum Musc. soleus bei Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle 32,5 msec.

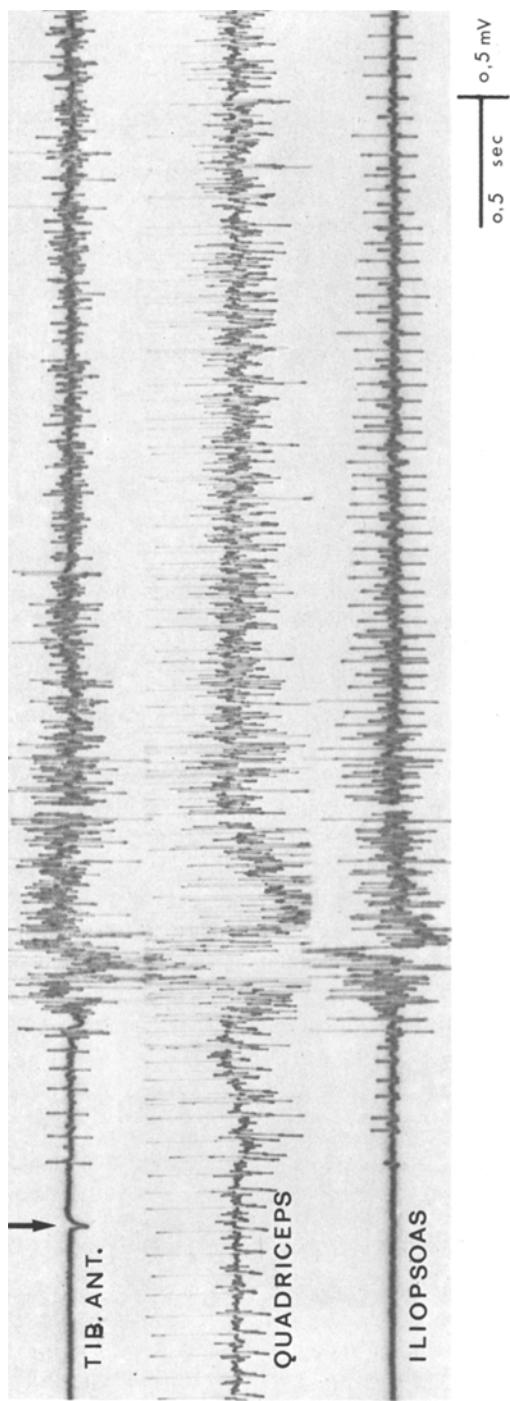


Abb. 4. Durch elektrischen Fußsohlenreiz (Pfeil) ausgelöste Spasmusaktivität

Silent period im Musc. soleus 118 msec (Abb. 3 oben).

Recovery-cycle: Bei Applikation von Doppelreizen am N. tibialis in der Kniekehle und Ableitung mit Oberflächenelektroden vom Musc. soleus erscheint ein H-Reflexpotential erstmals bei einem Abstand des Testreizes von 120 msec und erreicht die Amplitude des H-Reflexpotentials nach dem konditionierenden Reiz bei einem Intervall von 150—200 msec (Abb. 3 unten).

Die durch elektrische Reizung an der Haut ausgelöste Spasmusaktivität erscheint bei synchroner Ableitung aus den Mm. tibialis anterior, -quadriceps femoris und -iliopsoas mit einer Latenz zwischen 250 und 400 msec, unabhängig davon ob die Stimulation an Hand oder Fuß, homo- oder kontralateral erfolgt (Abb. 4). Repetitive Reizung mit Intervallen von 10 sec führt zu einer Verlängerung der Latenzzzeiten und einer Abnahme der Reaktionsstärke (Habituation). Die Spasmusaktivität beginnt nicht sofort in voller Stärke sondern zeigt eine allmählich zunehmende Intensität, die ihr stärkstes Ausmaß etwa 1000 msec nach Reizbeginn erreicht, um dann allmählich wieder abzuklingen (Abb. 4).

c) *Elektronystagmographie* (Dr. Bohnert, Neurologische Universitätsklinik Tübingen). Kein Spontan- und Blickrichtungsnystagmus. Vestibuläre Erregbarkeit und Optokinetik (ohne Medikamenteneinfluß) ohne sicher pathologische Veränderung.

d) *EEG*. Normvariante des Hirnstrombildes vom Typ des unregelmäßigen EEG.

Sonstige Befunde

Histologie. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung einer Probeexzision aus dem Musc. quadriceps (Prof. Dr. Schlotte, Lehrstuhl für Submikroskopische Pathologie und Neuropathologie der Universität Tübingen): Leichte Variation der Faserquerschnittsgröße; sonst Muskelfasern ohne Besonderheiten. Aktivierung des Gefäßmesenchyms mit verdickten, z.T. tief gefalteten Basalmembranen der in ausgeweiteten interstitiellen Räumen gelegenen Capillaren und Präcapillaren. Die Endothelzellen der Gefäße enthalten vermehrt Ribosomen, Lysosomen und endoplasmatische Cisternen.

Labordiagnostik. Wechselnd erhöhte Blutzuckerwerte; Nüchternblutzucker bis 263 mg%. Normales Tagesprofil unter Diabetes-Diät und 1 Tabl. Silubin retard morgens. Alle sonstigen Blut- und Urinuntersuchungen einschließlich Katecholamin- und Aminosäuren-Ausscheidung sowie T₃- und T₄-Test normal.

Liquorstatus bezüglich Gesamteiweiß, Eiweißfraktionen, Immunglobulinen und Zellzahl o.B.

Röntgendiagnostik. Schädel und einzelne Wirbelsäulenabschnitte ohne pathologische Veränderungen. Myelographie mit positivem Kontrastmittel: freie Passage in allen Wirbelsäulenabschnitten (Durchführung anläßlich einer Voruntersuchung in einem auswärtigen Krankenhaus).

Diskussion

Das Stiff-man-Syndrom ist charakterisiert durch eine progrediente Muskelsteifigkeit mit überlagernden bewegungs- und reizabhängigen Muskelpasmen [8, 17, 20]. Elektromyographisch liegt der Steifigkeit eine Daueraktivität normaler motorischer Einheiten zugrunde [6]. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt und zur Pathogenese gibt es vorerst nur widersprüchliche Hypothesen. Einige Autoren [8, 18] vermuten eine Störung spinaler Hemmungsmechanismen wie bei der Strychninvergiftung oder beim Tetanus. Tetanustoxin vermindert nach Brooks et al. [2] alle 1957 bekannten Hemmungsprozesse an den inhibitorischen Synapsen des Motoneurons, ohne die Interneurone der direkten und antidromen Hemmung selbst zu beeinflussen. Als Folge dieser Enthemmung stellt sich eine Verkürzung der Silent-Period in den betroffenen Muskelgruppen

ein [11, 21]. Beim Stiff-man-Syndrom zeigt diese dagegen eine normale Dauer (Abb. 3), was eine Störung inhibitorischer Mechanismen auf segmentalem Niveau unwahrscheinlich macht. Auch konnten Schmidt et al. [22] durch Verabreichung von Glycin, dem synaptischen Überträger der spinalen Hemmung, keine Symptombesserung erzielen. Mertens und Ricker [16] postulieren einen peripheren Sitz der Störung und zwar — in enger Anlehnung an die Pathogenese der Neuromyotonie — eine spontane Impulsbildung in den γ -Motoneuronen. Da die pathologische Ruheaktivität im Schlaf verschwindet wird eine zusätzliche Triggerung der parabiotischen Nervenstrecke durch zentralnervöse Impulse unterstellt. Gegen diese Annahme sprechen mehrere der von uns erhobenen Untersuchungsbefunde:

1. Bei proximaler elektrischer Nervenreizung (z.B. des N. femoralis am Leistenband) fehlen Nachentladungen im Anschluß an das im Muskel evozierte Summenpotential, wie sie an parabiotischen Nervenstrecken auftreten. (Es werden lediglich Spasmen mit einer Latenz von mehreren hundert Millisekunden ausgelöst, ebenso wie bei elektrischer Reizung der Haut).

2. Bei aktiver Innervation z.B. der Kniestrecker dürfte nur in diesen — durch Triggerung der parabiotischen Nervenstrecke — ein Spasmus ausgelöst werden, nicht aber in den bei intakter zentralnervöser Funktion hierbei gehemmten Beugern (Abschaltung der Antagonisten über den inhibitorischen disynaptischen Ia-Weg; 3). Wie unsere Untersuchungen zeigen resultiert jedoch eine synchrone Aktivierung der gesamten Beinmuskulatur, einschließlich antagonistischer Muskelgruppen, mit nachfolgender spasmusartiger Verstärkung (Abb. 1), wobei auch die weder willkürlich innervierten, noch passiv gedehnten Muskeln beteiligt sind. Dieser Befund spricht für eine überschießende und abnorm ausgebreitete zentralnervöse Erregung infolge gestörter Hemmung und Erregungsbegrenzung.

3. Bei alternierenden aktiven Beuge- und Streckbewegungen tritt synchron zur Aktivierung des Agonisten eine solche des Antagonisten auf unter Minderung der reziproken Innervation (Abb. 2). Statt einer zeitlich abgestuften Innervation von Flexoren und Extensoren besteht eine Koaktivierung funktioneller Gegenspieler, die physiologischerweise nur bei abstützender Versteifung einer Extremität vorkommt [3] und welche zusammen mit Nach- und Dehnungsreflex-Aktivität die Zähigkeit aller Bewegungsabläufe erklärt.

Ein spinaler und peripher-nervöser Ursprung der Muskelsteifigkeit ist aufgrund der dargestellten Befunde wenig wahrscheinlich, so daß eine Störung der supraspinalen Motorik naheliegt, wie auch von Gordon et al. [6] und Schmidt et al. [22] vermutet wird. Infolge der phänomenalen Ähnlichkeit der Versteifungen bei Stiff-man-Syndrom und Dezerebrationsstarre ist lokalisatorisch besonders an die ponto-mesencephale Region zu denken. In beiden Fällen läuft die pathologische Tonisierung der Muskulatur über das γ -System [6, 13] und elektromyographisch konnten wir bei beiden Störungen eine analoge Steigerung der tonischen und phasischen Dehnungsreflex-Aktivität registrieren. Eine weitere Stütze erfährt diese lokalisatorische Hypothese durch ein von Kasperek et al. [10], Lhermitte et al. [14], sowie Whiteley et al. [26] mitgeteiltes Krankheitsbild das dem Stiff-man-Syndrom gleicht, jedoch zusätzlich Hirnstamm- und Rückenmarks-Symptome aufweist. Bei dieser Erkrankung liegt ein Schwerpunkt der

autoptisch gefundenen Veränderungen im Hirnstamm, was dessen Bedeutung bei der Entstehung der Muskelrigidität unterstreicht. Gut hiermit vereinbar sind schließlich die von uns gemessenen Latenzen zwischen elektrischen Hautreizen an verschiedenen Körperstellen und hierdurch ausgelöster Spasmusaktivität in den Beuger- und Streckergruppen der Beine. Diese beginnt 250-400 msec nach der Reizapplikation annähernd synchron in allen Muskeln, zeigt ihren Höhepunkt nach etwa 1000 msec und weist bei repetitiver Stimulation eine deutliche Habituation auf. Die langen Latenzen sind unseres Erachtens nur durch Annahme von long-loop Reflexen unter Einbeziehung supraspinaler Systeme verstehtbar. (So zeigt z.B. der im Rückenmark organisierte polysynaptische Beugereflex wesentlich kürzere Latenzen [23] und unterliegt darüber hinaus dem Gesetz der reziproken Innervation.)

Außer den erörterten elektrophysiologischen Befunden sprechen auch pharmakogene Einflüsse auf die Symptomausprägung für einen encephalen Sitz der Störung. Zunächst ist an den eindrucksvollen Effekt von Diazepam zu erinnern, welches seine Hauptwirkung in subcorticalen Anteilen des Gehirns entfaltet [1], wo es die Aktivität katecholaminerger Neurone hemmen soll [5, 24]. Allerdings zeigen Benzodiazepine auch einen spinalen Angriffspunkt mit Verstärkung physiologischer Hemmungsmechanismen [1]; sie führen zu einer Steigerung der präsynaptischen Hemmung, vermutlich über eine Beeinflussung des GABA-Stoffwechsels [7, 19]. Katecholamine spielen eine wichtige Transmitterfunktion in supraspinalen deszendierenden Systemen mit exzitatorischer Funktion. Eine gesteigerte Aktivität solcher katecholaminergen Neuronenverbände beim Stiff-man-Syndrom postulieren Schmidt et al. [22] aufgrund einer vermehrten Ausscheidung von 3-Methoxy-4 Hydroxy-Phenyl-Glykol, des wichtigsten Metaboliten aus dem Katecholamin-Stoffwechsel des Gehirns. Dem Diazepam in der Wirkung mindestens gleichwertig ist das von uns erstmals angewandte weniger stark sedierende Clonazepam (Rivotril®), das ebenfalls im wesentlichen hemmend auf die Aktivität exzitatorischer encephaler Neuronenverbände einwirkt. Als entgegengesetzter Hinweis auf die pathogenetische Bedeutung supraspinaler Gebiete kann schließlich der Effekt des Chlorimipramin (Anafranil®) gelten: Bei einem Provokationstest mit dieser Substanz sahen wir bereits nach geringen Dosen eine massive Symptomverstärkung, was auf eine Hyperaktivität noradrenerger und/oder serotonerger Systeme hinweist auf die Chlorimipramin einen aktivierenden Einfluß ausübt [4, 12, 15]. Berücksichtigt man nun noch die therapeutische Wirksamkeit des GABA-Derivats Baclofen (Lioresal®) ergibt sich in Anlehnung an Gordon et al. [6], sowie Schmidt et al. [22] das folgende pathogenetische Konzept: Dem Stiff-man-Syndrom liegt ein gestörtes Gleichgewicht zwischen einem gabaminergen inhibitorischen — und einem katecholaminergen exzitatorischen supraspinalen Neuronensystem zugrunde. Hieraus resultiert eine über das γ -System laufende Tonussteigerung der Skelettmuskulatur. Die verminderte Fähigkeit zur Dämpfung und Begrenzung einlaufender Erregungen äußert sich in überlagernden reiz- und bewegungsabhängigen Muskelspasmen. Die therapeutischen Konsequenzen aus diesem Konzept bestehen in einer kombinierten Verabreichung von Diazepam bzw. Clonazepam und dem GABA-Derivat Baclofen, was nach unseren Erfahrungen tatsächlich eine optimale Besserung der Symptomatik ermöglicht.

Literatur

1. Blum, J. E., Haefely, W., Jalfre, M., Polc, P., Schärer, K.: Pharmakologie und Toxikologie des Antiepilepticums Clonazepam. *Arzneim. Forsch.* **23**, 377—389 (1973)
2. Brooks, V. B., Curtis, D. R., Eccles, J. C.: The action of tetanus toxin on the inhibition of motoneurones. *J. Physiol.* **135**, 655—663 (1957)
3. Bruggencate, G. ten: Experimentelle Neurophysiologie. München: Goldmann 1972
4. Collins, G. H.: Intravenous Chlorimipramine in the treatment of severe depression. *Brit. J. Psychiat.* **117**, 211—212 (1970)
5. Corrodi, H., Fuxé, K., Lidbrink, P.: Minor tranquilizers, stress and central catecholamine neurons. *Brain Res.* **29**, 1—16 (1971)
6. Gordon, E. E., Januszko, D. M., Kaufman, L.: A critical survey of stiff-man syndrome. *Am. J. Med.* **42**, 582—599 (1967)
7. Haefely, W., Kulcsár, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P., Schaffner, R.: Possible involvement of GABA in the central actions of Benzodiazepines. In: Mechanism of action of Benzodiazepines. Hrsg. von: E. Costa u. P. Greengard. New York: Raven Press 1975
8. Howard, F. M.: A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: Preliminary report. *Mayo Clin. Proc.* **38**, 203—212 (1963)
9. Huhnstock, K., Brock, R., Kuhn, E.: Über das Stiff-man-Syndrom. *Dtsch. Med. Wschr.* **27**, 1388—1394 (1962)
10. Kasperek, S., Zebrowski, S.: Stiff-man syndrome and encephalomyelitis. *Arch. Neurol.* **24**, 22—31 (1971)
11. Kunze, K.: Neurophysiologische Befunde bei manifestem Tetanus. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **325**, 903—910 (1969)
12. Lapierre, Y. D.: Galvanic skin responses (GSR) and plethysmographic changes induced by Chlorimipramin, Imipramine and Placebo. *Curr. Therapeut. Res.* **16**, 461—469 (1974)
13. Layzer, R. B., Rowland, L. P.: Cramps. *New Engl. J. Med.* **285**, 31—40 (1971)
14. Lhermitte, F., Chain, F., Escourrolle, R., Chedru, F., Guilleminault, G., Franconal, M.: Un nouveau cas de contracture tétaniforme d'instant du "stiff-man syndrome": étude pharmacologique et neuropathologique d'un cas d'encéphalomyélite à prédominance médullaire. *Revue neurologique* **128**, 3—21 (1973)
15. Matussek, N.: Endogene Depression. *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 1010—1011 (1976)
16. Mertens, H. G., Ricker, K.: Übererregbarkeit der γ -Motoneurone beim „Stiff-man“ Syndrom. *Klin. Wschr.* **46**, 33—42 (1968)
17. Moersch, F. P., Woltman, H. W.: Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome): Report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin. Proc.* **31**, 421—427 (1956)
18. Olafson, R. A., Mulden, D. W., Howard, F. M.: Stiff-man syndrome: A review of the literature, report of three additional cases and discussion of pathophysiology and treatment. *Mayo Clin. Proc.* **39**, 131—143 (1964)
19. Polc, P., Möhler, H., Haefely, W.: The effect of Diazepam on spinal cord activities: Possible sites and mechanisms of action. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **284**, 319—337 (1974)
20. Price, T. M. L., Allott, E. N.: The Stiff-man syndrome. Preliminary report of a case. *Brit. med. J.* **1958 I**, 682—685
21. Ricker, K., Eyrich, K., Zwirner, R.: Seltene Formen von Tetanuserkrankung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **215**, 75—91 (1971)
22. Schmidt, R. T., Stahl, S. M., Spehlmann, R.: A pharmacologic study of the stiff-man syndrome. *Neurology* **25**, 622—626 (1975)
23. Shahani, B. T., Young, R. H.: Human flexor reflexes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 161—167 (1971)
24. Taylor, K. M., Laverty, R.: The effect of Chlordiazepoxide, Diazepam and Nitrazepam on catecholamin metabolism in regions of the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **8**, 296—301 (1969)
25. Valentin, M.: Stiff-man Syndrom. *Med. Welt* **64**, 3—10 (1969)
26. Whiteley, A. M., Swash, M., Urich, H.: Progressive encephalomyelitis with rigidity. Its relation to subacute myoclonic spinal neuronitis and to the stiff-man syndrome. *Brain* **99**, 27—42 (1976)