

LETTER NR. 27

Kennedy-Syndrom (Spinobulbäre Muskelatrophie, SBMA)

Susanne Petri und Johannes Bufler

Einleitung

Eine spezielle Form einer spinalen und bulbären Muskelatrophie mit langsam progredientem Verlauf und x-chromosomal gekoppeltem Vererbungsmodus wurde erstmals 1968 von dem Neurologen W. R. Kennedy und Kollegen beschrieben (1). 1991 wurde die zugrunde liegende Expansion eines Trinukleotid-Polymorphismus im Gen des Androgenrezeptors entdeckt (2).

Wichtigste klinische Symptome sind eine langsam zunehmende proximal betonte Muskelschwäche und -atrophie, bulbäre Symptome in Form von Dysarthrie und Dysphagie, ubiquitäre Faszikulationen sowie häufig ein posturaler Tremor. Aufgrund des Androgenrezeptor-Defekts kommt es bei ca. 50 % der Patienten zu einer Gynäkomastie sowie zu Infertilität und milder Androgen-Insensitivität. Neben dem im Vordergrund stehenden Befall des motorischen Nervensystems kann die Erkrankung auch elektrophysiologisch nachweisbare Auffälligkeiten der sensiblen Nervenleitung aufgrund einer Mitaffektion der Spinalganglien beinhalten. Die Lebenserwartung ist üblicherweise kaum herabgesetzt, eine effektive kausale Therapie gibt es bisher nicht. Die Erkrankung hat eine besondere

Bedeutung als Differentialdiagnose zur Amyotrophen Lateralsklerose (ALS).

Epidemiologie und Klinik

Das Kennedy-Syndrom (spinobulbäre Muskelatrophie, SBMA) ist mit einer Inzidenz von 1 zu 50.000 die häufigste spinale Muskelatrophie mit Beginn im Erwachsenenalter (2). Die neurologischen Symptome der Erkrankung bestehen in einer langsam fortschreitenden proximal und bulbär betonten Muskelschwäche und -atrophie sowie ubiquitären Faszikulationen, die häufig die Gesichtsmuskulatur mit betreffen. Fakultativ treten begleitend oft ein posturaler Tremor sowie diskrete distal betonte Sensibilitätsstörungen auf. Die Erkrankung manifestiert sich mit breiter Streuung zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr (3, 4), wobei uncharakteristische Initialsymptome, die oft nicht sofort zu einer erweiterten Diagnostik führen, wie Muskelschmerz oder vorzeitige Ermüdbarkeit, retrospektiv auch schon Jahre vor der Diagnosesicherung auftreten (4). Die ersten Symptome sind sehr heterogen, sowohl was die Lokalisation (bulbär/obere/untere Extremität) als auch was die Symptomkonstellation (motorisch/sensibel/senso-

motorisch) betrifft (5). Im Frühstadium der Erkrankung ist eine Abgrenzung von anderen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der ALS oder anderen Formen spinaler Muskelatrophie, aufgrund der Unspezifität der Symptome oft nicht möglich. Das klinische Spektrum des Kennedy-Syndroms ist sehr variabel, häufig ermöglicht erst die genetische Testung eine sichere diagnostische Einstufung. Aufgrund dieser breiten Variabilität der phänotypischen Manifestationsformen des Gendefekts bleibt möglicherweise ein Teil der Betroffenen undiagnostiziert (6).

Der klinisch-neurologische Untersuchungsbe- fund zeigt typischerweise proximal betonte Paresen und Muskelatrophien sowie abge-

schwächte oder erloschene Muskeleigenrefle- xe. Die Pyramidenbahnzeichen sind immer negativ. Der häufig zu beobachtende Haltetre- mor gleicht in einigen Aspekten dem essenti- ellen Tremor. Fast immer finden sich Fasziku- lationen der Extremitäten sowie – oft als Früh- symptom – der mimischen Muskulatur (1, 3, 4, 7). Sehr charakteristisch ist hier die Auslös- barkeit von Faszikulationen beim Spitzten des Kinns ("Quivering chin") (7). Manifeste Bulbär- symptome in Form von Dysarthrie und Dys- phagie mit begleitender Zungenatrophie (Abb. 1a) treten üblicherweise erst 10 bis 20 Jahre nach Beginn der Krankheit auf, die Geh- fähigkeit bleibt in der Regel bis über das 60. Lebensjahr hinaus erhalten (3, 7). Bei je nach Studie bis zu 50 % der Patienten zeigen sich bereits in der klinischen Untersuchung leichte Sensibilitätsstörungen (4), die jedoch in der Regel für die Betroffenen nicht im Vorder- grund des Beschwerdebilds stehen. Neben den langsam progredienten Paresen sind v. a. die endokrinologischen Symptome des zugrunde liegenden Androgenrezeptor-De- fekts wegweisend: Betroffene Patienten ent- wickeln häufig eine Gynäkomastie (Abb. 1b) sowie eine Hodenatrophie und Oligospermie, in Einzelfällen ist die dadurch bedingte Inferti- lität Erstsymptom der Erkrankung (3, 7). An weiteren endokrinologischen Symptomen zeigt sich bei 10 - 20 % der Patienten ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (7). In Tabelle 1 sind die wichtigsten neurologischen und endokrinologischen Symptome nach ihrer ungefähren prozentualen Häufigkeit zusammengefasst.

Abbildung 1:
Typische klinische Zeichen beim
Kennedy-Syndrom:
1a Zungenatrophie



1b Gynäkomastie

(Quelle: Homepage des Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, USA, www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)



Zusatzdiagnostik

Laborchemisch lassen sich bei mehr als 80 % der Betroffenen leicht erhöhte Creatinkinase (CK)-Werte nachweisen (meist zwischen 100 und 500 U/l) (7). Durch komplette Bettruhe ließ sich diese CK-Erhö- hung in einem Fall normalisieren (8). Daneben finden sich häufig

**Tabelle 1:
Häufige Symptome und Untersuchungsbefunde.**

Symptome/Befund	ungefähre prozentuale Häufigkeit des Auftretens im Verlauf der Erkrankung
Proximale Paresen und Muskelatrophien	100 %
Faszikulationen	100 %
Bulbärsymptomatik (Dysarthrie, Dysphagie)	100 %
Posturaler Tremor	80 %
Muskelkrämpfe	60 - 90 %
Abgeschwächte/nicht auslösbare Muskeleigenreflexe	100 %
Neurogenes Schädigungsmuster im EMG	100 %
Erhöhung der Creatinkinase im Serum	> 80 %
Sensible Ausfälle in der klinischen Untersuchung (v. a. distal-betonte Pallhypästhesie)	50 %
Auffälligkeiten in der sensiblen Neurographie des N. suralis	80 - 90 %
Auffälligkeiten in den SSEP des N. tibialis	> 90 %
Gynäkomastie	> 50 %
Infertilität mit Oligo-/Azoospermie	70 - 100 %
Androgenverminderung/Östrogen-, LH-, FSH-Erhöhung im Serum	variabel, diagnostisch nicht sicher verwertbar
Nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus	10 - 20 %

(nach Ferrante, Willbourn, 1997; Kuhlenbäumer et al., 1998; Sperfeld et al., 2002)

reduzierte Serum-Androgenspiegel sowie erhöhte Östrogen-, LH- und FSH-Werte, wobei hier unterschiedliche Prozentangaben aus verschiedenen Studien vorliegen und die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter gering ist (3, 7). In der elektroneurographischen Untersuchung zeigen sich in der Regel im Normbereich liegende Nervenleitgeschwindigkeiten, regelrechte F-Latenzen sowie unauffällige evozierte Potentiale. Die sensiblen Reizantwortamplituden v. a. des Nervus suralis sind bei bis zu 95 % der Patienten deutlich reduziert bis nicht auslösbar (3, 5). Die evozierten Potentiale des N. tibialis sind bei einem hohen Prozentsatz von Kennedy-Pati-

enten ebenfalls pathologisch verändert (3, 5). Elektromyographisch finden sich im Krankheitsverlauf bei 100 % der Patienten Zeichen akuter Denervierung (pathologische Spontanaktivität, Abb. 2) und chronisch neurogener Umbauvorgänge (hochamplitudige und aufgesplitterte Potentiale motorischer Einheiten bei leichter Willkürinnervation sowie ein gelichtetes Interferenzmuster bei Maximalinnervation) (5, 7) (siehe auch Tab. 1). Zur kortikalen Magnetstimulation bei Kennedy-Syndrom existieren kaum systematische Untersuchungen. Auch wenn Pyramidenbahnzeichen nicht zum typischen klinischen Bild gehören, fanden sich in einer kleinen Serie von Patien-

Abbildung 2:
Pathologische Spontanaktivität
(positive scharfe Wellen, Fibrillations-
potentiale) im EMG eines Patienten
mit Kennedy-Syndrom.



ten überraschenderweise bei fast 40 % verlängerte zentralmotorische Leitungszeiten (4). Die zur Differentialdiagnose bei vielen Patienten v. a. im Frühstadium der Erkrankung bei klinisch noch nicht richtungsweisendem Befund durchgeführten Muskelbiopsien zeigen überwiegend ein neurogenes Schädigungsmuster, daneben finden sich seltener auch – vermutlich sekundäre – myopathische Veränderungen (4). Die Kernspintomographie von Schädel und Rückenmark sowie das EEG ergeben beim Kennedy-Syndrom keine pathologischen Befunde.

Differentialdiagnosen

Das Vollbild des Kennedy-Syndroms mit der Kombination aus einer generalisierten Affektion des zweiten Motoneurons mit zumeist proximal betonten Paresen, Faszikulationen, die meist die mimische Muskulatur mit einschließen, Gynäkomastie und weiteren endokrinologischen Auffälligkeiten ist klinisch gut charakterisiert. Im Frühstadium der Erkrankung sowie bei weniger typischen Verlaufsformen kann die diagnostische Einstufung jedoch schwierig werden, insbesondere wenn sich aus der Familienanamnese keine familiä-

re Häufung eruieren lässt.

Initial führt das Vorhandensein von generalisierten Faszikulationen und atrophischen Paresen ohne manifeste sensible Ausfälle häufig zur Verdachtsdiagnose einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Im Verlauf unterscheidet sich die ALS jedoch durch den deutlich rascher progredienten Verlauf sowie eine Mitbeteiligung des ersten Motoneurons (gesteigerte Muskeleigenreflexe, spastische Tonuserhöhung).

Die seltenen spinalen Muskelatrophien (SMA) mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter, insbesondere SMA-III und SMA-V (rascher progredient als Typ II mit auch bulbärer Beteiligung) (3, 7) kommen ebenfalls als Ursachen einer Degeneration des zweiten Motoneurons in Frage. Sie manifestieren sich zwischen dem 15. und 60. Lebensjahr und führen ebenfalls zu langsam progredienten proximal betonten Paresen und erloschenen Muskeleigenreflexen. Eine Unterscheidung vom Kennedy-Syndrom ist klinisch nur über die endokrinologischen Auffälligkeiten oder durch die genetische Testung möglich.

Eine weitere differentialdiagnostische Möglichkeit bei langsam progredienten Paresen und Muskelatrophien ist die ebenfalls x-chromosomal rezessiv vererbte Muskeldystrophie vom Typ Becker oder eine autosomal rezessiv vererbte "limb girdle muscular dystrophy" (LGMD) Typ 2 (7, 10), wobei hier das Manifestationsalter in der Regel jünger und die CK-Erhöhung im Serum ausgeprägter ist. Auch fehlen die beim Kennedy-Syndrom typischen Faszikulationen als klinisches Zeichen akuter Denervierung, elektromyographisch zeigt sich ein typischerweise myopathisches Muster mit verkürzten niedrigamplitudigen Muskelaktionspotentialen, pathologische Spontanaktivität ist nicht nachweisbar.

Chronisch inflammatorische Neuropathien (CIDP) lassen sich im Zweifelsfall durch den typischen Liquorbefund (Eiweißerhöhung) und die verzögerten oder fehlenden F-Wellen

in der Elektroneurographie abgrenzen (7, 11). Seltene Erkrankungen, die unter Umständen klinisch mit dem Kennedy-Syndrom verwechselt werden können, sind die Hexosaminidase-Mangelerkrankungen, autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselstörungen, die sich zum Teil ebenfalls als reines Syndrom des zweiten Motoneurons äußern können, wobei jedoch häufiger auch spinocerebelläre und kortikospinale Bahnen mit betroffen sind (12).

Pathologische Befunde

Wichtigstes morphologisches Merkmal in post mortem Untersuchungen ist eine Reduktion und Atrophie der motorischen Vorderhornneurone im gesamten Spinalmark sowie eine Atrophie der Kerne des N. trigeminus, N. facialis und N. hypoglossus (1). Darüber hinaus wurden auch eine Atrophie des Fasciculus gracilis sowie eine Demyelinisierung und axonale Schädigung sensibler Nervenfasern und Atrophie der Spinalganglien nachgewiesen (13). Auch im Tractus corticospinalis wurden in Einzelfällen degenerative Veränderungen beschrieben (14), diese könnten möglicherweise die erwähnten MEP-Auffälligkeiten (4) auch bei klinisch fehlenden Zeichen für eine Affektion des ersten Motoneurons erklären.

Genetik

Der x-chromosomal rezessive Vererbungsmodus des Kennedy-Syndroms führt dazu, dass die Söhne von Erkrankten in jedem Fall gesund sind, da sie das mütterliche X-Chromosom tragen, während alle Töchter Konduktorinnen des mutierten Gens sind. Söhne von Konduktorinnen erkranken zu 50 %, Töchter von Konduktorinnen werden zu 50 % ebenfalls Trägerinnen des mutierten Gens (7). Die molekulare Ursache der Erkrankung ist eine Repeat-Expansion von CAG-Tripletts in der codierenden Region des ersten Exon des Androgenrezeptor-Gens. Während bei Gesunden in der Regel 16 bis 33 Tripletts vorhanden

sind, ist die Anzahl beim Kennedy-Syndrom auf 40 bis 88 Tripletts erhöht (15). In Einzelfällen ließen sich in betroffenen Familien bis zu 37 CAG-Repeats bei phänotypisch Gesunden nachweisen (16). Zwischen Länge der CAG-Repeats und Manifestationsalter der Erkrankung besteht eine inverse Korrelation (4, 6, 17), nur in einer Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Repeat-Länge und Schweregrad der klinischen Symptomatik (18). Auch bei weiblichen und somit heterozygoten Gen-trägerinnen der CAG-Repeat-Expansion ließen sich im höheren Lebensalter elektrophysiologisch Zeichen chronischer Denervierung, in Einzelfällen auch klinisch manifeste Symptome bulbärer Schwäche zeigen (6).

Molekulare Grundlagen

Die der Erkrankung zugrunde liegende CAG-Triplett-Repeat – Expansion im ersten Exon des Androgenrezeptor-Gens – wurde 1991 von La Spada und Fischbeck an 35 Patienten identifiziert (2). Das Kennedy-Syndrom gehört somit wie auch einige andere autosomal-dominant vererbte hereditäre neurodegenerative Erkrankungen (Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert, M. Huntington, spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA-3) (Machado-Joseph-Disease), dentato-rubro-pallido-luysische Atrophie (DRPLA), SCA-1, SCA-2, SCA-6 und SCA-7) (19, 20) zur Gruppe der Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen. All diesen Erkrankungen ist eine inverse Korrelation zwischen Länge des Repeats und Erkrankungsalter sowie der Mechanismus der Antizipation, d. h. früherer Krankheitsbeginn bei nachfolgenden Generationen, gemeinsam (19, 20). Da das CAG-Triplett für die Aminosäure Glutamin kodiert, ist die unmittelbare Folge der CAG-Expansion eine Längenzunahme des Polyglutamintrakts im Androgenrezeptor. Die endokrinologischen Auffälligkeiten beim Kennedy-Syndrom sind aller Wahrscheinlichkeit nach durch einen hierdurch bedingten Funkti-

onsverlust des Androgenrezeptors bedingt, dieser erklärt jedoch nicht die generalisierte Schädigung des zweiten Motoneurons. Daher muss es sich bei der CAG-Repeat-Expansion um eine so genannte "gain-of-function"-Mutation handeln, also einen in diesem Fall neurotoxischen Funktionsgewinn des Genprodukts des mutierten Gens (21). Der Androgenrezeptor gehört zur Gruppe der intrazellulären Rezeptoren wie die Rezeptoren für Steroide und Schilddrüsenhormone. Er wird im Zytoplasma synthetisiert und phosphoryliert. Nach Bindung der spezifischen Liganden (Testosteron oder Dihydrotestosteron) und Aufnahme des Rezeptors in den Zellkern fungiert er dort als Transkriptionsfaktor (21). Die durch die CAG-Repeat-Expansion bedingte Polyglutamin-Expansion beeinträchtigt weder die Ligandenbindung noch die intrazelluläre Lokalisation des Androgenrezeptors (21, 22). Es kommt allerdings zu einer reduzierten Transkriptionsaktivität, die für die partielle Androgen-Insensitivität verantwortlich zu sein scheint.

Im Zellkulturmodell konnte eine erhöhte zytotoxische Wirkung des mutierten Androgenrezeptors gezeigt werden. Dabei wurde nachgewiesen, dass erst eine proteolytische Spaltung des Genprodukts durch die Protease Caspase-3 zur Induktion eines Apoptoseprozesses führt (23). Dabei entstehen, wie auch in anderen Polyglutaminerkrankungen beschrieben, intrazelluläre Aggregate und nukleäre Einschlüsse aus polyglutaminhaltigem Protein. Diese können beim Kennedy-Syndrom sowohl in Motoneuronen als auch in nicht neuronalen Geweben nachgewiesen werden (24, 25). Das Ausmaß der Aggregatbildung ist dabei – zumindest im Zellkulturexperiment – abhängig von der Länge des CAG-Repeats im Androgenrezeptor-Gen (26). Inwieweit die intrazelluläre Aggregatbildung für die selektive Degeneration von spinalen Motoneuronen verantwortlich ist und inwieweit eine thera-

peutische Beeinflussung dieses Prozesses möglich sein wird, ist bis heute noch offen.

Therapie

In der Zellkultur konnten direkte trophische Effekte von Androgenen auf Motoneurone (27) sowie ein hemmender Einfluss auf die Apoptoseinduktion durch den mutierten Androgenrezeptor (23) nachgewiesen werden. Einzelfallberichte (28, 29) sowie eine kontrollierte klinische Studie (30) beschreiben eine Verbesserung der Muskelkraft unter Androgengabe bei einem Teil der behandelten Patienten. Inwieweit dies spezifisch für die Erkrankung ist bzw. ob nicht eine Androgengabe generell zu einer Kraftzunahme führt, ist bisher nicht geklärt. Eine grundsätzliche Indikation zur Androgentherapie beim Kennedy-Syndrom lässt sich jedoch aus diesen Daten nicht ableiten.

Eine kausale Therapie der Erkrankung existiert bisher nicht. Ob eine genauere Kenntnis der molekularen Pathogenese Möglichkeiten einer spezifischeren, möglicherweise auch gentherapeutischen, Behandlung ermöglichen wird, bleibt abzuwarten.

Bei insgesamt günstiger Prognose der Erkrankung ist eine kontinuierliche physiotherapeutische Behandlung wünschenswert, um den Behinderungsgrad der Patienten möglichst gering zu halten.

Literatur

1. Kennedy WR, Alter M, Sung JH (1968) Progressive spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. *Neurology* 18:617
2. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH (1991) Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352:77-79
3. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan Hughes JA, Ponsford JR (1982) X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1012-1019
4. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Haussler J, Ludolph AC, Hanemann CO (2002) X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 59:1921-1926
5. Ferrante MA, Willbourn AJ (1997) The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve* 20:323-329
6. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, Silani V, Marconi R, Tezzon F, Siciliano G, Marchini C, Gellera C, Donato SD (2000) Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord* 10:391-397
7. Kuhlensäumer G, Bocchicchio M, Kress W, Young P, Oberwittler C, Stögbauer F (1998) X-chromosomal recessive spinobulbar muscular atrophy (Kennedy type). Description of a family, clinical aspects, molecular genetics, differential diagnosis and therapy. *Nervenarzt* 69:660-665
8. Kimura F, Furutama D, Nakajima H, Sugino M (2002) Hypercreatinemia normalized during complete bed-rest in patients with X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 3:248-249
9. Polo A, Teatini F, D'Anna S, Manganotti P, Salviati A, Dalla piccola B, Zanette G, Rizzato N (1996) Sensory involvement in X-linked spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's syndrome): an electrophysiological study. *J Neurol* 388:392
10. Bushby KM (1999) The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 8:1875-1882
11. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP (2003) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervenarzt* 74: 320-333
12. Thomas PK, Young E, King RH (1989) Sandhoff disease mimicking adult-onset bulbospinal neuronopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1103-1106
13. Li M, Sobue G, Doyn M, Mukai E, Hashizume Y, Mitsuma T (1995) Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuropathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle Nerve* 18:301-308
14. Shaw PJ, Thagesen H, Tomkins J, Slade JY, Usher P, Jackson A, Curtis A, Bushby K, Ince PG (1998) Kennedy's disease: unusual molecular pathologic and clinical features. *Neurology* 51:252-255
15. Brooks BP, Fischbeck KH (1995) Spinal and bulbar muscular atrophy: a trinucleotide-repeat expansion neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 18:459-461
16. Kuhlensäumer G, Kress W, Ringelstein EB, Stögbauer F (2000) Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals. *J Neurol* 248:23-26
17. Igarashi S, Tanno Y, Onodera O, Yamazaki M, Sato S, Ishikawa A, Miyatani N, Nagashima M, Ishikawa Y, Sahashi K et al. (1992) Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 42:2300-2302
18. Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T, Takahashi A (1992) Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol* 32:707-810
19. Perutz MF (1996) Glutamine repeats and inherited neurodegenerative diseases: molecular aspects. *Curr Opin Struct Biol* 6:848-858
20. Nance MA (1997) Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 7:881-900
21. Fischbeck KH, Lieberman A, Bailey CK, Abel A, Merry DE (1999) Androgen receptor mutations in Kennedy's disease. *Phil Trans R Soc Lond* 354:1075-1078

22. Brooks BP, Paulson HL, Merry DE, Salazar-Grueso EF, Brinkmann AO, Wilson EM, Fischbeck KH (1997) Characterization of an expanded glutamine repeat androgen receptor in a neuronal cell culture system. *Neurobiol Dis* 4:413-123
23. Ellerby LM, Hackam AS, Propp SS, Ellerby HM, Rabizadeh S, Cashman NR, Trifiro MA, Pinsky L, Wellington CL, Salvesen GS, Hayden MR, Bredesen DE (1999) Kennedy's disease: caspase cleavage of the androgen receptor is a crucial event in cytotoxicity. *J Neurochem* 72:185-195
24. Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, Doyu M, Hashizume Y, Fischbeck KH, Sonue G (1998) Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 44:249-254
25. Li M, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Merry DE, Tanaka F, Doyu M, Mitsuma T, Hashizume Y, Fischbeck KH, Sobue G (1998) Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Am J Pathol* 153:695-701
26. Merry DE, Kobayashi Y, Bailey CK, Taye AA, Fischbeck KH (1998) Cleavage, aggregation and toxicity of the expanded androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genetic* 7:693-701
27. Brooks BP, Merry DE, Paulson HL, Lieberman A, Kolson D, Fischbeck KH (1998) A cell culture model for androgen effects in motor neurons. *J Neurochem* 70: 1054-1060
28. Danek A, Witt TN, Mann K, Schweikert U, Romalo G, La Spada AR, Fischbeck KH (1994) Decrease in androgen binding and effect of androgen treatment in a case of X-linked bulbospinal neuronopathy. *Clin Investig* 72:892-897
29. Goldenberg JN, Bradley WG (1996) Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci* 135:158-161
30. Mendell JR, Freimer M, Kissel JT (1996) Randomized, double-blind crossover trial of androgen hormone deficiency and replacement in X-linked bulbar spinal muscular atrophy (abstract) *Neurology* 46, A469

Impressum:



Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Tel.: 07665/9 44 70

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Susanne Petri
Prof. Dr. med. Johannes Bufler
Neurologische Klinik mit Klinischer
Neurophysiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30177 Hannover

Kontaktadresse:

Dr. med. Susanne Petri
Neurologische Klinik mit Klinischer
Neurophysiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30177 Hannover
E-Mail: Petri.Susanne@MH-Hannover.de

Tel.: 0511/5323579

Fax: 0511/5323115

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover



Aventis Pharma Deutschland GmbH
Geschäftseinheit:
Praxis Innovation
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Tel.: 069/305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Kennedy-Syndrom

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
8. Jahrgang