

G. Kuhlenbäumer<sup>1\*</sup> · M. Bocchicchio<sup>1</sup> · W. Kreß<sup>2</sup> · P. Young<sup>1</sup> · C. Oberwittler<sup>1</sup> · F. Stögbauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westf. Wilhelms Universität Münster

<sup>2</sup>Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

# Die X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (Typ Kennedy)

## Beschreibung einer Familie, Klinik, molekulare Genetik, Differentialdiagnose und Therapie

### Zusammenfassung

Das Kennedy-Syndrom ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte bulbospinale Muskelatrophie, die in einigen Fällen mit endokrinologischen Störungen, wie einer partiellen Androgenresistenz und einem Diabetes mellitus einhergeht. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Initiale Symptome sind schlaffe proximale Paresen, Faszikulationen, Muskelkrämpfe oder Tremor. Die Progredienz der Krankheit ist meist langsam und die Lebenserwartung normal. Deshalb ist es wichtig, das Kennedy-Syndrom von der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), spinalen Muskelatrophien (SMA), Muskeldystrophien und anderen Formen von Motorneuronenerkrankungen abzugrenzen. Das Kennedy-Syndrom wird durch eine Trinukleotidexpansion im Gen des Androgenrezeptors verursacht. Heute erlaubt die genetische Diagnostik im Individualfall eine zuverlässige Diagnose und genetische Beratung. Eine effektive Behandlung existiert bisher noch nicht.

### Schlüsselwörter

Kennedy-Syndrom · Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) · Dynamische Mutationen · Androgenrezeptor · Trinukleotidrepeat

Das Kennedy- oder Kennedy-Alterung-Syndrom ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte, spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA), die nicht mit dem gleichnamigen Hirnnervensyndrom (Foster-Kennedy-Syndrom) verwechselt werden sollte [9]. Die wichtigsten Symptome sind langsam progrediente, proximale betonte, symmetrische, atrophische Paresen der Beine und Arme mit Beteiligung der kaudalen Hirnnerven, Faszikulationen, Muskelkrämpfe, Tremor und endokrinologische Störungen. Die Krankheit wird durch die Expansion eines CAG-Trinukleotidrepeats im Gen des Androgenrezeptors verursacht [12]. Eine wirksame Therapie existiert z. Z. noch nicht. Trotzdem ist es wichtig, die relativ benigne SBMA von anderen Krankheiten des ersten und zweiten Motorneurons sowie von Krankheiten der Muskulatur abzugrenzen. Im folgenden beschreiben wir eine Familie mit SBMA und erörtern die Klinik, Differentialdiagnose, Pathologie, Therapie und Genetik dieser Krankheit.

### Fallbeschreibung

Der Indexpatient (B in Abb. 1) sowie die übrigen Mitglieder der Generation III der hier vorgestellten Familie wurden

klinisch untersucht und die Diagnose molekulargenetisch gesichert (Abb. 1). Da sich Symptome und klinischer Verlauf der Patienten ähneln, wird nur der Indexpatient ausführlich beschrieben. Zur Verdeutlichung der klinischen Variabilität von Patienten mit identischem molekulargenetischem Befund werden die klinischen Merkmale der 3 Patienten in Tabelle 1 verglichen. Der Indexpatient ist ein 40jähriger Mann, der im Alter von 32 Jahren erstmals eine Kraftminderung der Schulter- und proximalen Beinmuskulatur bemerkte. Die Schwäche ist seitdem langsam progredient und mittlerweile so ausgeprägt, daß das Treppensteigen erschwert ist. Initial wurde die Verdachtsdiagnose amyotrophe Lateralsklerose und etwas später die einer Immunneuropathie gestellt. Die nur langsam progrediente Muskelschwäche, eine Gynäkomastie und die typische Familienanamnese führten schließlich 1993 zur Diagnose des Kennedy-Syndroms,

\*G. Kuhlenbäumer wird durch ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, KU 1194/1-1) unterstützt

G. Kuhlenbäumer  
University of Antwerp, Neurogenetics Laboratory,  
Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk (Antwerpen)

G. Kuhlenbäumer · M. Bocchicchio · W. Kreß  
P. Young · C. Oberwittler · F. Stögbauer

**The X-chromosomal recessive spinobulbar muscular atrophy (type Kennedy).  
Description of a family, clinical features,  
molecular genetics, differential diagnosis  
and therapy**

**Summary**

The Kennedy-Syndrome is a X-linked recessive bulbo-spinal muscular atrophy, in some cases associated with endocrinological disturbances such as androgen resistance and diabetes mellitus. The age of onset is usually between 20 and 40. Presenting symptoms are proximal flaccid weakness, fasciculations, cramps or tremor. Disease progression is usually slow and life expectancy is normal. It is important to distinguish the Kennedy-Syndrome from amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, muscular dystrophies and other types of motor neuron disease. Kennedy disease is caused by an expanded trinucleotide repeat in the androgen receptor gene. Genetic analysis allows a precise diagnosis on an individual basis and reliable genetic counselling. An effective medical treatment does not yet exist.

**Key words**

Kennedy-Syndrome · Spinobulbar muscular atrophy (SBMA) · Dynamic mutations · Androgen receptor · Trinucleotide repeat expansion

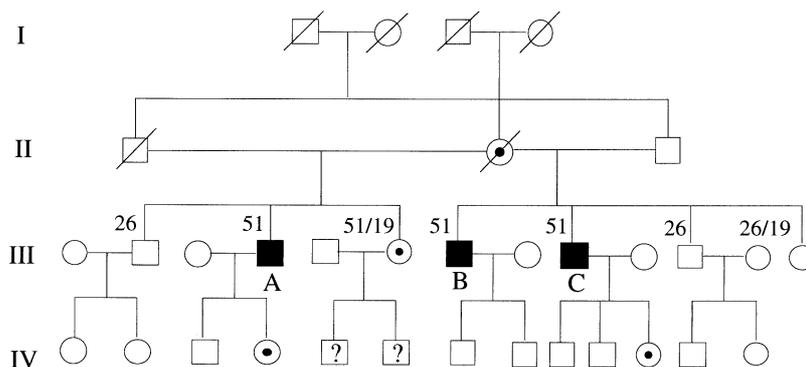


Abb. 1 ▲ Quadrate repräsentieren männliche, Kreise weibliche Individuen. Erkrankte Individuen sind durch ausgefüllte Symbole dargestellt. Kleine ausgefüllte Kreise stellen Konduktorinnen dar. Die Länge der molekulargenetisch ermittelten CAG-Repeats ist jeweils links oberhalb des Personensymbols vermerkt. Personen mit unbekanntem Genotyp, die ein 50%iges Erkrankungsrisiko haben, sind durch ein Fragezeichen gekennzeichnet. Die im Text und in Tabelle 1 beschriebenen Patienten sind mit A, B, C bezeichnet

das 1995 molekulargenetisch gesichert werden konnte. Die Familienanamnese ergab, daß ein Bruder und ein Halbbruder, nicht aber weibliche Verwandte an ähnlichen Symptomen leiden (Abb. 1).

**Klinische Untersuchung**

An den Hirnnerven fielen eine leichte Verziehung des Gaumensegels nach rechts sowie Fibrillationen und Atrophie der Zungenmuskulatur auf. Faszikulationen fanden sich im M. orbicularis oris und in der Muskulatur der Arme und Beine, die symmetrische, proximal betonte Atrophien aufwies. Der Muskeltonus war normal. Es bestanden Paresen des Kraftgrades 4+ der gesamten proximalen Extremitätenmuskulatur. In den distalen Muskeln waren keine Paresen nachweisbar. Die Muskeleigenreflexe waren, mit Ausnahme des nur nach Bahnung schwach auslösbaren Patellarsehnenreflexes, erloschen. Die Bauchhautreflexe waren seitengleich auslösbar, das Babinski-Zeichen beidseits negativ. Der Gang war unsicher und das Trendelenburg-Zeichen beidseits positiv. Es bestand ein symmetrischer, feinschlägiger Haltetremor. Sensibilitätsstörungen waren nicht vorhanden. Der Patient hatte eine Gynäkomastie. Die Hoden waren nicht atrophisch.

**Befunde apparativer Untersuchungen**

Die Magnetresonanztomographie des Schädels und des zervikalen Rückenmarks, das EEG und die evozierten Potentiale (VEP, SEP, MEP, AEP) waren unauffällig. Die Nervenleitgeschwindigkeiten des N. peroneus rechts (motorisch), des N. medianus rechts (motorisch und sensibel) und des N. suralis rechts waren normwertig. Das EMG des M. quadriceps femoris links zeigte sog. Riesenpotentiale mit einer Amplitude bis zu 12 mV, vereinzelte Fibrillationspotentiale und ein gelichtetes maximales Willkürmuster.

**Laborwerte**

Erhöht waren die CK (594 U/l) sowie die LDH (283 U/l). Schilddrüsenparameter, Blutzuckertagesprofil, LH, Östradiol und Prolaktin waren normwertig. Die Rheumaserologie war negativ und die Antikörpertiter gegen GM1-Ganglioside waren normal.

**Neurogenetische Diagnostik**

Diese ergab bei allen 3 Patienten eine Expansion des CAG-Repeats im ersten Exon des Androgenrezeptorgens auf 51 Triplets (Normwert: 16–33 [3]).

## Diskussion

### Klinik und Verlauf des Kennedy-Syndroms

Bereits in der ersten Beschreibung der X-chromosomal rezessiv vererbten spinobulbären Muskelatrophie (SBMA) erkannten Kennedy und Mitarbeiter fast alle wichtigen Symptome dieser Krankheit [9]. Tabelle 2 faßt die Symptome und Befunde zusammen. Betroffene Männer erkranken meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Das höchste beschriebene Manifestationsalter beträgt jedoch über 70 Jahre [5]. Die ersten Symptome können eine leichte, proximal betonte Muskelschwäche der Arme und/oder Beine, ein Tremor (der kli-

nisch dem essentiellen Tremor gleicht), Muskelkrämpfe oder Faszikulationen sein. Häufig besteht bereits eine Gynäkomastie, die im weiteren Verlauf bei über 50% aller Patienten zu beobachten ist. Libido und Potenz können vermindert sein. Einige Patienten fallen zuerst durch Infertilität auf [8].

Die klinische Untersuchung zeigt proximale Paresen und verminderte oder erloschene Muskeleigenreflexe. Die Pyramidenbahnzeichen sind immer negativ. Faszikulationen sind fast immer vorhanden. Faszikulationen der perioralen und Kinnmuskulatur beim Spitzens der Lippen sind ein typisches Frühsymptom [8, 9]. Im Verlauf nehmen die Paresen langsam zu, die meisten Patienten bleiben aber bis über das 60. Lebensjahr

hinaus gefähig. Bulbäre Symptome wie Dysphagie und Dysarthrie treten meist erst 10 bis 20 Jahre nach Krankheitsbeginn auf. Die Zungenmuskulatur ist häufig atrophisch. Einzelne Fälle, in denen die Dysphagie zu einer Aspirationspneumonie mit Todesfolge führte, sind beschrieben [16]. In der Regel ist die Lebenserwartung aber normal.

Neben den motorischen Paresen treten häufig auch leichte, distal symmetrische Sensibilitätsstörungen auf [8, 16]. In ungefähr 10–20% der Fälle kommt im Krankheitsverlauf ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus hinzu.

In der *Elektromyographie* fallen sehr hochamplitudige und dispergierte Potentiale motorischer Einheiten auf. Das Aktivitätsmuster während maxima-

Tabelle 1  
Vergleich der klinischen Merkmale der 3 untersuchten Patienten

klin. Merkmal	Patient A	Patient B	Patient C
Alter	46	40	55
Manifestationsalter	39	32	45
Erstes Symptom	Symmetrische Schwäche der prox. Arm- und Beinmuskulatur, Muskelkrämpfe	Symmetrische Schwäche der Schulter- und prox. Beinmuskulatur	Symmetrische Schwäche der prox. Armmuskulatur
Paresen	Prox. und distal an Armen und Beinen, incl. M. Interossei	Nur prox. an Armen und Beinen	Prox. an Armen und Beinen, aber auch M. triceps surae
Faszikulationen	Arme und Beine prox. und distal	Prox. Arme und Beine, Gesicht (M. orbicularis oris)	Schultergürtel beidseits, Gesicht
Muskeleigenreflexe	Erlöschen	Erlöschen bis auf PSR nach Bahnung	Erlöschen bis auf BSR links
Bulbäre Symptome	Verziehung des Gaumensegels nach rechts, Zungenatrophie	Verziehung des Gaumensegels nach rechts, Zungenatrophie	Schluckstörung seit 5 Jahren, Würgerflex nicht auslösbar, Zungenatrophie
Sensible Störungen	Hypästhesie der Unterschenkel und Füße, re>li	Keine	Keine
Tremor	Haltetremor beidseits	Feinschlägiger Haltetremor beidseits	Keiner
Gynäkomastie	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden
CAG-repeat	51	51	51

Tabelle 2

**Symptome und Untersuchungsbefunde der SBMA**

Symptom/Befund	Ungefähre Häufigkeit in %
Proximale Paresen und Atrophie	100%
Faszikulationen	100%
Faszikulationen am Kinn beim Spitzens der Lippen	? Nicht immer beschrieben, aber wahrscheinlich sehr hoch
Bulbäre Symptome	Im Verlauf wahrscheinlich 100%
Tremor	80%
Muskelkrämpfe	60–90%
Verminderte/nicht auslösbare MER	Im Verlauf 100%
Distale sensible Beteiligung (v.a. Pallhypästhesie)	?
Sensible Nervenaktionspotentiale nicht erhältlich	?
Im EMG Hinweis auf neurogene Schädigung	Im Verlauf 100%
Erhöhung der Kreatinkinase im Serum	>80% (meist zwischen 100 und 500 U/l)
Gynäkomastie	>50%
Infertilität	? Da meist erst nach der Manifestation der Erkrankung einsetzend. Wahrscheinlich im Verlauf 70–100%
Impotenz	?
Oligo-/Azoospermie	s. Infertilität
Androgenverminderung/Östrogen-, LH, FSH Erhöhung	Widersprüchliche Ergebnisse bei verschiedenen Autoren. Diagnostisch kaum verwertbar
Diabetes Mellitus (nicht Insulinabhängig)	wahrscheinlich ungefähr 10–20%

ler Willkürinervation ist gelichtet, und häufig ist pathologische Spontanaktivität vorhanden. Die Nervenleitgeschwindigkeiten sind meist normal oder allenfalls leicht reduziert. Die Latenzen der F-Wellen sind normal und die evozierten Potentiale unauffällig. Allerdings sind die sensiblen Nervenaktionspotentiale – v. a. des N. suralis – häufig stark amplitudenreduziert oder gar nicht erhältlich [8, 16].

Von den routinemäßig bestimmten biochemischen *Laborwerten* ist meist nur die Kreatinkinase (CK) auf Werte zwischen 100 und 500 U/l erhöht. Die Bestimmung der Sexualhormone ergab in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse, so daß prozentuale Angaben über die Häufigkeit auffälliger Werte nicht gemacht werden können [8, 19]. Bei einem Teil der Patienten ist die basale Testosteronkonzentration im Se-

rum erniedrigt, und die Östradiol- sowie die LH- und FSH-Konzentrationen sind erhöht.

**Pathologische Anatomie**

Die wichtigsten morphologischen Merkmale sind eine ausgeprägte Reduktion sowie eine Atrophie der motorischen Vorderhornzellen aller spinalen Segmente und eine Atrophie der motorischen Hirnnervenkerne des N. trigeminus, N. facialis und des N. hypoglossus [9, 16]. Sobue et al. berichten darüber hinaus über eine Atrophie des Fasciculus gracilis [16]. Die Skelettmuskulatur weist eine typische neurogene Atrophie auf. Die Hoden sind atrophisch.

**Molekulare Genetik und Biologie**

Schon Kennedy et al. erkannten den X-chromosomal rezessiven Vererbungsmodus der SBMA [9]. Im Jahre 1991 gelang LaSpada u. Fischbeck die Identifizierung des ursächlichen Gendefektes. Sie beschrieben bei 35 nicht verwandten Patienten die Expansion eines CAG-Trinukleotidrepeats im ersten Exon des Androgenrezeptorgens [12]. Dieser Mutationsmechanismus wurde in zahlreichen nachfolgenden Studien bestätigt. Gesunde Kontrollpersonen, einschließlich der gesunden Verwandten der Patienten, haben in der Regel zwischen 11 und 26 CAG-Repeats, SBMA Patienten 40–62 [11, 12, 15]. In 2 Studien wurde je eine gesunde Kontrollperson mit 33 bzw. 35 Repeats gefunden [2, 13]. Da nur jeweils eine gesunde Person mit 33 bzw. 35 Repeats bekannt ist, wird der Normbereich oft mit 16–26 oder 16–29 Repeats angegeben. In den folgenden Jahren wurde bei einer Reihe anderer hereditärer neurologischer Krankheiten derselbe Mutationsmechanismus gefunden, u. a. bei der Chorea Huntington, verschiedenen Formen der autosomal dominanten cerebellären Ataxien (ADCA) und der Dentato-Rubro-Pallido-Luysischen Atrophie (Übersicht in: [10]).

Das CAG-Codon kodiert für die Aminosäure Glutamin. Da durch die Expansion des CAG-Repeats immer komplette Triplets angefügt werden, führt die Mutation zu einer Längenzunahme des Polyglutamintraktes im Androgenrezeptor. Ein einfacher Funktionsverlust des Androgenrezeptorproteins erklärt den pathogenen Mechanismus nicht ausreichend (Loss-of-function-Hypothese), da Funktionsverlustmutationen des Androgenrezeptors zur testikulären Feminisierung, nicht aber zur Degeneration des zweiten Motorneurons führen [14]. Einzig die endokrinen Störungen und klinischen Zeichen einer leichten Androgenresistenz lassen sich durch eine Funktionseinschränkung des Androgenrezeptors erklären. Es wird im Falle der SBMA angenommen, daß das abnorme Protein (=Genprodukt) eine neue, z. Z. noch ungeklärte toxische Funktion bekommt (Gain-of-function-Hypothese, Übersicht in: [3]).

Während die Länge nicht expandierter CAG-Repeats stabil ist, nimmt die Länge bereits expandierter CAG-Repeats während der meiotischen Teilungen der Keimzellen häufig weiter zu. Das ist v. a. bei der Vererbung durch Männer an ihre Töchter der Fall, während es bei der Vererbung durch Frauen manchmal sogar zu einer Kontraktion eines bereits expandierten CAG-Repeats kommt [2, 15]. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch ungeklärt.

Die Länge des CAG-Repeats korreliert in der Regel mit dem Manifestationsalter und der Schwere der Krankheit.

**Differentialdiagnose der SBMA (Tabelle 3)**

Differentialdiagnostische Probleme treten v. a. dann auf, wenn aus der Familienanamnese kein X-chromosomal rezessiver Erbgang erkennbar ist. Differentialdiagnostisch verwertbare klinische Merkmale der SBMA sind die auffallend symmetrische Beteiligung proximaler Muskelgruppen, die Gynäkomastie sowie andere Zeichen der Endokrinopathie und die Faszikulationen der Gesichtsmuskeln beim Spitzens der Lippen.

Da die *amyotrophe Lateralsklerose* (ALS) relativ häufig ist, wird sie initial oft in Erwägung gezogen. Die klinische Unterscheidung gelingt über den Nachweis einer Beteiligung des ersten Motorneurons, die Asymmetrie des Muskelbells und die rasche Progredienz der ALS.

*Spinale Muskelatrophien* (SMA) mit Manifestation im Erwachsenenalter sind sehr selten. Differentialdiagnostisch interessant sind v. a. die Typen III und V [7]. Die spinale Muskelatrophie manifestiert sich zwischen dem 15. und 60. Lebensjahr mit sehr langsam progredienten, proximalen Paresen. Die MER sind erloschen [7]. Die SMA Typ V, die zu Beginn klinisch der SMA Typ III ähnelt, aber rascher progredient ist und zusätzlich bulbäre Symptome aufweisen kann, ist äußerst selten [7]. Die CK im Serum ist auch bei diesen Krankheiten häufig erhöht, so daß daraus keine differentialdiagnostischen Schlüsse gezogen werden können.

Die *chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie* (CIDP, auch chronisches Guillain-Barré-Syndrom genannt) kann durch den typischen Liquorbefund mit hohem Liquoreiweiß, die verlängerte Latenz der F-Wellen und die in manchen Fällen erhöhten Antikörpertiter gegen Ganglioside abgegrenzt werden [18].

Auch *Muskeldystrophien* können klinisch der SBMA ähneln. Hier ist v. a. die nicht seltene, X-chromosomal rezessive Muskeldystrophie vom Typ Becker zu nennen. Die Krankheit manifestiert sich meist früher als die SBMA, zwischen dem 6. und 20. Lebensjahr. Die seltenen, autosomal rezessiv erblichen „limb girdle muscular dystrophies“ (LGMD) Typ 2 manifestieren sich manchmal erst im Erwachsenenalter [4]. Die CK im Serum ist wesentlich stärker

erhöht als bei den neurogenen Muskelatrophien. Häufig beobachtet man eine Pseudohypertrophie der Waden. Generalisierte Faszikulationen fehlen bei den Muskeldystrophien [1]. Gelingt die klinische Unterscheidung einer Muskeldystrophie von der SBMA nicht, so hilft die elektromyographische Untersuchung meist weiter.

Die *Hexosaminidase-Mangelkrankungen* sind autosomal rezessiv vererbte Stoffwechseldefekte, die selbst in ein und derselben Familie sehr unterschiedliche Symptome und Verläufe zeigen. Patienten mit Manifestation im Erwachsenenalter können klinisch der SBMA ähneln, falls nur Symptome des zweiten Motorneurons vorhanden sind [17]. Oft sind auch das erste Motorneuron und die spinocerebellären Verbindungen betroffen. Psychotische Sym-

Tabelle 3  
**Differentialdiagnosen des Kennedy-Syndroms**

<b>1.</b>	<b>Erkrankungen des ersten und zweiten Motorneurons:</b>
1.1.	Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
1.1.1.	sporadische ALS
1.1.2.	hereditäre ALS
1.1.2.1.	hereditäre autosomal dominante ALS
1.1.2.2.	hereditäre autosomal rezessive ALS
<b>2.</b>	<b>Erkrankungen des zweiten Motorneurons:</b>
2.1.	Spinale Muskelatrophien (SMA)
2.1.1.	SMA, Typ III: autosomal rezessive, proximal betonte SMA mit Manifestation im Erwachsenenalter.
2.1.2.	SMA, Typ V: autosomal dominante, proximal betonte SMA mit Manifestation im Erwachsenenalter.
2.2.	Chronisches Guillain Barré Syndrom mit Anti-Gangliosid-Antikörpern
2.3.	Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie („chron. Guillain Barré Syndrom“)
<b>3.</b>	<b>Erkrankungen des quergestreiften Muskels:</b>
3.1.	X-chromosomal rezessive Muskeldystrophie mit spätem Beginn, Typ Becker-Kiener
3.2.	autosomal rezessive Beckengürtelmuskeldystrophien (Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD)) Typ 2C-F.
<b>4.</b>	<b>Multisystemerkrankungen:</b>
4.1.	X-chromosomal rezessive Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) oder Kennedy Syndrom
4.2.	autosomal rezessive Hexosaminidase Mangelkrankungen (Morbus Sandhoff und andere)

ptome sind häufig. Die Diagnose wird durch Messung der Hexosaminidaseaktivität gesichert.

### Therapie

Eine kausale Therapie der SBMA ist noch nicht bekannt, und gentherapeutische Ansätze wurden bisher nicht publiziert. Bei 2 Patienten wurde der Versuch einer Androgentherapie unternommen. Unter einer Medikation mit 37,5 mg Testosteron pro Tag in Kombination mit Krafttraining der Muskulatur verbesserte sich die Muskelkraft eines der Patienten innerhalb von 18 Monaten um 300%. Die Kraft des anderen Patienten verbesserte sich nicht [6]. Schwere unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

### Genetische Beratung

Für die genetische Beratung ist es wichtig, die grundlegenden Merkmale des X-chromosomal rezessiven Erbganges zu kennen. Die männlichen Nachkommen erkrankter Väter sind gesund, da ihr X-Chromosom stets mütterlicher Herkunft ist, während alle Töchter das X-Chromosom des Vaters erben und damit Konduktorinnen sind. Söhne von Konduktorinnen haben ein 50%iges Erkrankungsrisiko und 50% der Töchter sind ebenfalls Konduktorinnen.

Eine pränatale molekulargenetische Diagnostik der SBMA ist möglich. Angesichts des meist relativ milden Verlaufs der Erkrankung sollte man aber vorher sehr kritisch abwägen, ob im Falle eines positiven genetischen Tests wirklich ein Schwangerschaftsabbruch gewünscht wird.

## Literatur

1. **Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders-72.** European Neuro Muscular Centre, Baarn, The Netherlands, 1994
2. Biancalana V, Serville F, Pommier J, Julien J, Hanauer A, Mandel JL (1992) **Moderate instability of the trinucleotide repeat in spino bulbar muscular atrophy.** Hum Mol Genet 1: 255–258
3. Brooks BP, Fischbeck KH (1995) **Spinal and bulbar muscular atrophy: a trinucleotide-repeat expansion neurodegenerative disease.** TINS 18: 459–461
4. Bushby KMD, Beckmann JS (1995) **The limb girdle muscular dystrophies – proposal for a new nomenclature.** Neuromusc Disord 5: 337–343
5. Doyu M, Sobue G, Mitsuma T, Uchida M, Iwase T, Takahashi A (1993) **Very late onset X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: mild clinical features and a mild increase in the size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene [letter].** J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 832–833
6. 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
7. Harding AE (1993) **Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons.** In: Dyck P, Thomas P, Griffin J (eds) Peripheral neuropathy. Saunders, Philadelphia, pp 1051–1064
8. 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
9. Kennedy WR, Alter M, Sung JH (1968) **Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait.** Neurology 18: 671–680
10. La-Spada AR, Paulson HL, Fischbeck KH (1994) **Trinucleotide repeat expansion in neurological disease.** Ann Neurol 36: 814–822
11. La-Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I, Yee WC, Fischbeck KH (1992) **Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy.** Nat Genet 2: 301–304
12. 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
13. Macke JP, Hu N, Hu S, Bailey M, King VL, Brown T, Hamer D, Nathans J (1993) **Sequence variation in the androgen receptor gene is not a common determinant of male sexual orientation.** Am J Hum Genet 53: 844–852
14. MacLean HE, Warne GL, Zajac JD (1995) **Defects of androgen receptor function: from sex reversal to motor neurone disease.** Mol Cell Endocrinol 112: 133–141
15. Shimada N, Sobue G, Doyu M, Yamamoto K, Yasuda T, Mukai E, Kachi T, Mitsuma T (1995) **X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene.** Muscle Nerve 18: 1378–1384
16. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A (1989) **X-linked recessive bulbospinal neuronopathy.** Brain 112: 209–232
17. Thomas PK, Young E, King RHM (1989) **Sandhoff disease mimicking adult-onset bulbospinal neuronopathy.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 1103–1106
18. van der Meche F, van Doorn P (1995) **Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies.** Ann Neurol 37: 31–31
19. Warner CL, Griffin JE, Wilson JD, Jacobs LD, Murray KR, Fischbeck KH, Dickoff D, Griggs RC (1992) **X-linked spinomuscular atrophy: a kindred with associated abnormal androgen receptor binding.** Neurology 42: 2181–2184