

Diplomarbeit

**Ungewöhnliche familiäre Manifestation einer X-
chromosomal vererbten Muskelerkrankung; eine klinisch-
genetische Untersuchung**

eingereicht von

Martin Ribitsch

Mat.Nr.: 0111002

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. Stefan Quasthoff

Graz, am.....

.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am.....

.....

Gleichheitsgrundsatz: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht, außer es wird im Kontext anders verständlich gemacht.

Danksagungen

Mein Dank gilt insbesondere Univ. Prof. Dr. Stefan Quasthoff für die exzellente Betreuung dieser Arbeit und die interessanten fachbezogenen Diskussionen. Weiters danke ich Ass.-Prof. Mag. Dr. rer. nat. Christian Windpassinger für hilfreiche Erläuterungen zu den genetischen Aspekten dieser Arbeit.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich herzlich für die liebevolle Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit.

Zusammenfassung

Einleitung: Die X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) ist eine seltene Motoneuronenerkrankung mit Manifestation im Erwachsenenalter, die durch eine CAG-Trinucleotid-Repeat Expansion im Exon 1 des Androgenrezeptorgens am X-Chromosom hervorgerufen wird. Symptome sind proximale Paresen und Atrophien der Gliedermuskulatur, Faszikulationen, Krämpfe, bulbäre Symptome und Zeichen einer Androgeninsensitivität. Neben der SBMA vermuteten wir im Fall der untersuchten Familienmitglieder, dass einige Familienangehörige an einer zusätzlichen Muskelerkrankung leiden könnten.

Methoden: Retrospektive Datenerhebung aus dem Archiv der neuromuskulären Ambulanz. Literaturrecherche zum Thema SBMA und möglichen Differentialdiagnosen.

Fallbericht: In dem beschriebenen Familienstammbaum waren in zwei Generationen insgesamt fünf männlichen Patienten an der SBMA erkrankt. Eine Konduktorin wurde im Rahmen einer malignen Erkrankung durch proximal betonte Paresen und hohe Creatin Kinase (CK) Werte auffällig. Alle ihre Kinder litten anamnestisch an Symptomen wie rascher Erschöpfung und unter allgemeiner Schwäche. Eine Muskelschwäche wurde als proximal betont beschrieben. Von den neun Kindern wurden sieben genetisch auf SBMA untersucht. Es konnte jedoch nur in drei Fällen eine Anlage der Erkrankung festgestellt werden. Im Labor konnte sowohl bei den Patienten, bei denen eine SBMA diagnostiziert wurde, als auch bei PatientInnen bei denen diese Erkrankung ausgeschlossen wurde, eine Erhöhung der CK Werte festgestellt werden. Weiters wurden ein Hyperinsulinismus und Adipositas gehäuft festgestellt. Eine klinisch-genetische Untersuchung des Vaters ergab die Diagnose PROMM (Myotone Dystrophie II).

Diskussion: Die stark ausgeprägte neurologische Symptomatik der beschriebenen SBMA-Konduktorin ist ungewöhnlich und vielleicht Folge eines paraneoplastischen Prozesses. Im Fall der Patienten, bei denen SBMA ausgeschlossen wurde, vermuten wir, dass PROMM für die Beschwerden, verantwortlich sein könnte. Unserem Wissen nach ist dies der erste Fall, der ein Zusammentreffen von PROMM und SBMA beschreibt und es ist möglich, dass Patienten an beiden Erkrankungen gleichzeitig leiden könnten. Um dies zu untersuchen bedarf es jedoch weiterer genetischer Tests.

Abstract

Introduction: The spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a rare motorneuron disease with late onset and slow progression. The x-linked recessive disorder is caused by a CAG-Trinucleotid-Repeat Expansion in Exon 1 of the androgen receptor gene on the X-chromosome. Common symptoms are proximal paresis, muscular atrophy of the limb muscles, fasciculation's, bulbar symptoms and mild signs of androgen insensitivity such as gynecomastia. Beside SBMA we supposed, that some siblings were suffering on another inherited disorder.

Methods: Case report of a family with coincidentally manifestation of SBMA and PROMM. Data was collected retrospectively from the neuromuscular ambulance and via literature search.

Case Report: In the described pedigree five male patients in two generations were suffering from SBMA. One female carrier started to show typical symptoms probably induced by a maligne disorder with proximally accentuated paresis and extraordinary high creatine kinase (CK) levels. All of her offspring's were suffering from unspecific symptoms, such as fatigue, rapid exhaustion, cephalea and general weakness. Muscle weakness was described with proximal accentuation. Seven of the nine children underwent genetic testing. The gene mutation which is typically leading to SBMA could only be detected in three patients. In four patients the reason behind the symptoms remained unclear. SBMA patients, as well as patients were SBMA was excluded had elevated CK and elevated liver enzymes. Adipositas and hyperinsulism were salient as well. In a clinical and genetic examination of the father PROMM (myotonic dystrophy type II) was detected.

Discussion: The marked clinical symptoms of the female SBMA-carrier were ambiguous and maybe caused by a paraneoplastic process. We suppose that PROMM could be responsible for the symptoms of patients were SBMA was excluded. Probably there exist patients suffering from both diseases. According to our knowledge this would be the first case describing coexistence between SBMA and PROMM. To confirm the diagnose PROMM further examinations will be needed.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
2 Das Kennedysyndrom	3
2.1 Spinale Muskelatrophien im Überblick	3
2.2 Epidemiologie und Populationsgenetik	4
2.3 Ätiologie	4
2.3.1 Genetik	4
2.3.2 Polyglutaminerkrankungen	5
2.4 Histopathologie	7
2.5 Pathogenese	8
2.5.1 Der Androgenrezeptor	8
2.5.2 Einschlüsse.....	10
2.5.3 Die ligandgebundene Translokation des AR in den Zellkern	11
2.5.4 Neurotoxizität und Apoptose	13
2.6 Klinische Symptomatik und Verlauf	14
2.6.1 Neurologische Symptomatik.....	15
2.6.2 Endokrinologische Symptomatik	16
2.6.3 Klinische Symptome bei Frauen.....	17
2.7 Diagnose	17
2.7.1 Klinisch neurologische Untersuchung	17
2.7.2 Genetische Untersuchung	18
2.7.3 Labor.....	19
2.7.4 Elektrophysiologische Diagnostik.....	19
2.7.5 Bildgebende Verfahren.....	19
2.8 Therapie	21
2.8.1 Symptomatisch	21
2.8.2 Experimentell	21
2.9 Differentialdiagnosen	23
2.9.1 ALS	23
2.9.2 Spinale Muskelatrophien	23
2.9.3 Muskeldystrophien.....	24
3 Die Creatin Kinase	25
3.1 Ursachen einer CK-Erhöhung	25
3.2 Interpretation einer Creatin Kinase Erhöhung	27
4 Mögliche Differentialdiagnosen	28
4.1 Myotone Dystrophien (DM)	29
4.1.1 Die myotone Dystrophie Typ1 (Curschmann-Steinert, DM1).....	29

4.1.2	Proximale myotone Myopathie (PROMM, DM2)	33
4.2	Andere Differentialdiagnosen und weiterführende Diagnostik	37
4.2.1	Muskeldystrophien (insbesondere Gliedergürteltyp)	37
4.2.2	Maligne Hyperthermie.....	38
4.2.3	Ideopathische Hyper-CK-ämie	39
4.2.4	Metabolische Myopathien.....	40
4.2.5	Mitochondriale Encephalomyopathien.....	41
4.2.6	Weiterführende Diagnostik bei hereditären Muskelerkrankungen	42
5	Fallbericht	43
5.1	Stammbaum	44
5.2	Erläuterungen zu einzelnen Patienten	45
6	Diskussion	50
6.1	Interpretation der Untersuchungsergebnisse	50
6.2	Gemeinsames Auftreten von SBMA und PROMM?	52
6.3	Schlussfolgerung.....	53
6.4	Ausblick.....	53
7	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen

CAG:	Nukleobasentriplett bestehend aus Cytosin, Adenosin, Guanin, kodiert für die Aminosäure Glutamin.
SBMA:	Spinobulbäre Muskelatrophie
SMA:	Spinale Muskelatrophie
PCR:	Polymerase chain reaktion (engl. für Polymerase – Kettenreaktion)
ZNS:	Zentrales Nervensystem
AR:	Androgenrezeptor
PolyQ:	Polyglutamin
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
c-AMP:	cyclisches Adenosinmonophosphat
CREBs	c-AMP Response Elements (engl. für c-AMP bindende Elemente)
Hsp:	Heat shock protein (engl. für Hitzeschock Protein)
AREs:	Androgenrezeptorbindende Elemente
NEs:	Nukleare Einschlüsse
LHRH:	Luteinisierendes Hormon releasing Hormon
CK:	Creatin Kinase
FSH:	Folikelstimulierendes Hormon
LH:	Luteinisierendes Hormon
MRT:	Magnetresonanztomographie
Mg:	Magnesium
Na:	Natrium
LGMD:	Limb girdle muscular dystrophy (engl. für Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp)
ATP:	Adenosintriphosphat
CK-MB:	Creatin Kinase vom Herzmuskeltyp
LDH:	Laktatdehydrogenase
GAMMA-GT:	Gamma-Glutamyltransferase
AST:	Aspartat-Aminotransferase
ALT:	Alanin-Aminotransferase
MRC:	Medical Research Council
NADH:	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

MD:	Muskeldystrophie
MH:	Maligne Hyperthermie
RYR:	Ryanoidinrezeptor
SR:	Sakroplasmatisches Retikulum
ATP:	Adenosintriphosphat
IVKT:	In vitro Kontraktur-Test
CTG:	Nukleobasentriplett bestehend aus Cytosin, Thymin, Guanin
DM:	Dystrophia myotonica lat.für Myotone Dystrophie
DMKP:	DM-Proteinkinase
ZFN-9:	Zink-Finger 9 Gen

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Das Androgenrezeptorgen</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 2: Schema des Familienstammbaums.....</i>	<i>44</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Einteilung der wichtigsten Formen der spinalen Muskelatrophien⁶</i>	4
<i>Tabelle 2: Übersicht der Polyglutaminerkrankungen^{6 55}</i>	7
<i>Tabelle 3: Referenzwerte des Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik der Meduni - Graz</i>	25
<i>Tabelle 4: Merkmale der multisystemischen Myotonien (modifiziert nach http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm2)⁶⁹</i>	36
<i>Tabelle 5: Autosomal dominante Gliedergürteldystrophien⁷³</i>	38
<i>Tabelle 6: Übersicht der Gesamt-CK Werte</i>	44

1 Einleitung

In der folgenden Arbeit wird der Fall einer Familie präsentiert, in der einige Angehörige an einer seltenen X-chromosomal übertragenen Muskelerkrankung, der spinobulbären Muskelatrophie (SBMA), erkrankt sind.

Die spinobulbäre Muskelatrophie, wird auch Kennedysyndrom genannt und durch eine CAG-Trinucleotid-Repeat Expansion im Exon 1 des Androgenrezeptorgens am X-Chromosom hervorgerufen.¹

Diese Längenzunahme des Polyglutamintraktes im Androgenrezeptor, verursacht zum einen einen Funktionsverlust des Androgenrezeptors und zum anderem durch einen zytotoxischen Mechanismus die Degeneration von motor- und sensorischen Neuronen.²

In einem X-chromosomal rezessiven Erbgang sind primär Männer von der Erkrankung betroffen, während Frauen als Konduktorinnen gelten und klinisch nur geringgradig auffällig sind. Neurologisch auffällig werden die Patienten u.a. durch proximale Paresen und Muskelatrophien, sowie Faszikulationen und einer Bulbärsymptomatik, was die SBMA im Anfangsstadium zu einer wichtigen Differentialdiagnose der ALS macht, obwohl sie einen vergleichsweise gutartigen, langsam progredienten Verlauf hat.³⁸

Durch die Beeinträchtigung des Androgenrezeptors hat die Erkrankung auch eine endokrinologische Komponente, die sich bei den Patienten durch Gynäkomastie und herabgesetzte Fertilität bemerkbar macht.³ Im Labor werden Betroffene durch eine Erhöhung der Creatin Kinase auffällig.⁴ Wegen Gemeinsamkeiten in der Pathogenese wird die SBMA der Gruppe der Polyglutaminerkrankungen zugeordnet, wegen der Morphologie und den klinischen Symptomen, den spinalen Muskelatrophien.

In dem beschriebenen Fall ist die Manifestation der Erkrankung ungewöhnlich, da Familienmitglieder, bei denen ein Kennedysyndrom genetisch ausgeschlossen werden konnte durch eine erhöhte Creatin Kinase und andere erhöhte muskelspezifische Enzyme sowie durch eine unterschiedlich ausgeprägte neurologische Symptomatik in Form einer Muskelschwäche, die am ehesten als proximal betont beschrieben wurde, auffällig wurden. Eine Konduktorin der SBMA

hatte im Rahmen einer malignen Erkrankung eine ungewöhnlich starke Erhöhung der Creatin Kinase und fiel durch proximale Paresen an allen vier Extremitäten auf. Zusätzlich hatten die Patienten unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Belastungsintoleranz und eine allgemeine Schwäche. Eine familiäre Häufung von Diabetes Mellitus bzw. Hyperinsulinismus und Adipositas waren ebenfalls auffällig. Da die klinische Symptomatik und die Creatin Kinase-Erhöhung in diesem Fall anhand eines genetischen Ausschlusses bei einigen Familienangehörigen nicht durch das Kennedysyndrom erklärt werden konnte, gab es Grund zur Annahme, dass eine zusätzliche hereditäre Veränderung dazu geführt haben musste. Ziel dieser Arbeit war es diesen Fall, anhand der Daten der neuromuskulären Ambulanz, retrospektiv aufzuarbeiten.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden bisher aktuelle Erkenntnisse über das Kennedy-Syndrom präsentiert. Anschließend werden mögliche Gründe für eine Erhöhung der Creatin Kinase vorgestellt und mögliche Differentialdiagnosen für Muskelerkrankungen mit proximaler Schwäche und Beginn im Erwachsenenalter mit besonderem Augenmerk auf die multisystemischen myotonen Muskeldystrophien präsentiert.

Abschließend folgen die Präsentation dieses ungewöhnlichen Falles anhand retrospektiver Daten aus dem Archiv der neuromuskulären Ambulanz und die Diskussion der Untersuchungsergebnisse.

2 Das Kennedysyndrom

2.1 Spinale Muskelatrophien im Überblick

Das Kennedysyndrom wird klinisch den spinalen Muskelatrophien zugeordnet.

Mit dem Überbegriff Spinale Muskelatrophien wird eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, deren Gemeinsamkeit in dem Untergang motorischer Vorderhornzellen im Rückenmark und motorischer Kerngebiete im Hirnstamm liegt. Dabei unterscheiden sich die Muskelatrophien jedoch in vielerlei Hinsicht. Neben den häufigeren juvenilen Formen mit sehr raschem Verlauf und geringer Lebenserwartung (z.B. SMA I, Werdnig-Hoffman) gibt auch Formen, wie z.B. den skapulohumeralen Typ, oder die spinobulbäre Muskelatrophie, die zwar die Lebensqualität stark einschränken, jedoch langsam progredient verlaufen und kaum einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben.

Weiters unterscheiden sich die Erkrankungen in Ätiologie, Pathogenese und Klinik teilweise beträchtlich.^{5 6}

Tabelle1 zeigt eine Übersicht der spinalen Muskelatrophien:

1. Proximale spinale Muskelatrophien
<ul style="list-style-type: none">• SMA I-IV (autosomal rezessiv)• Juvenile und adulte SMA (autosomal dominant)
2. Distale spinale Muskelatrophien
<ul style="list-style-type: none">• Peroneale Muskelatrophie (autosomal-rezessiv)• Hereditäre motorische Neuropathie (autosomal-dominant)
3. Formen mit speziellem Verteilungsmuster
<ul style="list-style-type: none">• Progressive Bulbärparalyse im Kindesalter (Fazio-Londe) (autosomal-rezessiv)• Progressive Bulbärparalyse mit Taubheit (Violetta-van Laere) (autosomal-rezessiv)• Progressive Bulbärparalyse des Erwachsenenalters (autosomal-rezessiv)• Scapulo - peroneale Form (autosomal dominant/autosomal rezessiv)• juvenile distale segmentale Form Typ Hirayama (meist sporadisch)• Faszikulohumorale Form (autosomal-dominant)

4. Sonderformen d. SMA
<ul style="list-style-type: none"> • Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy (X-chromosomal) • SMA mit Arthrogryposis congenitata (autosomal rezessiv)
5. Sporadische Formen d. SMA

Tabelle 1: Einteilung der wichtigsten Formen der spinalen Muskelatrophien⁶

2.2 Epidemiologie und Populationsgenetik

Das Kennedysyndrom ist eine seltene Erkrankung, aber eine der häufigsten spinalen Muskelatrophien mit Beginn im Erwachsenenalter. In Gebieten in denen die Diagnostik effizient ist, wird die Häufigkeit auf 1:50.000⁷ bis 1:40.000⁸ geschätzt. Im Allgemeinen dürfte die Erkrankung in einigen Regionen unterdiagnostiziert sein.⁹

In manchen Bevölkerungsgruppen wie z.B. in der schwedischsprachigen Bevölkerung in Vasa (West-Finnland), in der es eine Prävalenz von 13:85.000 gibt, konnte durch Kopplungsanalysen ein Gründereffekt der Erkrankung nachgewiesen werden. Dabei wurde entdeckt, dass die SBMA Erkrankungen in Skandinavien, ausgenommen Finnland, auf wahrscheinlich einen gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen sind.^{9,10} Ähnliches konnten auch Tanaka et. al in Japan nachweisen wo es auch Regionen mit erhöhter Prävalenz gibt.¹¹

2.3 Ätiologie

Bei der SBMA handelt es sich um eine hereditäre Erkrankung, die meist zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt auftritt. Die Erkrankung nimmt einen langsam progredienten Verlauf.⁹

2.3.1 Genetik

Generell wird die spinobulbäre Muskelatrophie einem X-chromosomal rezessiven Erbgang zugeordnet.^{2 12 13} Das heißt, die Erkrankung betrifft in der Regel nur Männer, Frauen gelten als Überträgerinnen, und geben das Erkrankte X-Chromosom in 50% der Fälle an ihre Nachkommen weiter. Söhne von erkrankten Vätern sind in jedem Fall gesund. Es wird aber in einigen Fällen von

Überträgerinnen berichtet, die sich mit milden Symptomen der SBMA präsentierten. Experimente an transgenen Mausmodellen geben Grund zur Annahme, dass Frauen durch einen niedrigeren Androgenspiegel vor der Erkrankung geschützt werden.^{14 9}

Nachdem die Lage des Androgenrezeptorgens am langen Arm des X Chromosoms, Xq11-12 nachgewiesen wurde, konnte durch eine Kopplungsanalyse auch der Gendefekt für die SBMA am selben Locus geortet werden. Im Exon 1 des Androgenrezeptorgens befindet sich eine Wiederholungssequenz des Basentriplets CAG.¹

Durch eine Amplifizierung mittels PCR konnte bei SBMA-Patienten eine Expansion von polymorphen CAG Wiederholungen (Repeats) im Exon 1 des Androgenrezeptorgens bewiesen werden. In Sequenzanalysen wurden die CAG Repeatzahlen von SBMA Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen. Im Androgenrezeptor von SBMA Patienten wurden Repeatzahlen zwischen 40 und 62 gefunden. In der Normalbevölkerung zwischen 11 u. 35.^{1 8}

Es konnte eine inverse Korrelation zwischen Repeatlänge und Krankheitsbeginn erwiesen werden. Patienten mit höherer Repeatzahl haben auch einen rascher progredienten Krankheitsverlauf und wahrscheinlich schwerere Symptome.^{15 16}

Während der Meiose konnte beobachtet werden, dass die Anzahl der Repeats nicht immer konstant bleibt, bei paternaler Vererbung steigt die Anzahl meistens, bei maternaler Vererbung halten sich ein Anstieg der Repeats und eine Verringerung ungefähr die Waage.¹⁶

2.3.2 Polyglutaminerkrankungen

Triplett-Repeatpolymorphismen manifestieren sich meist als neurologische Erkrankungen und lassen sich grob in zwei Gruppen unterteilen. Zum einen jene, in denen der Repeatpolymorphismus in der nicht kodierenden Region des betroffenen Gens zu finden ist (u.a. Friedreich-Ataxie, Fragiles X-Syndrom, Myotone Dystrophie) und zum anderen jene, die alle eine CAG oder GCG-Triplettrepeat-Expansion im kodierenden Abschnitt des Krankheitsgens gemeinsam haben. Das Triplett CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin, ist die Basensequenz pathologisch erhöht, spricht man von Polyglutaminerkrankungen.¹⁷

Neben der SBMA, in der als erste Erkrankung eine CAG Expansion nachgewiesen werden konnte, sind mittlerweile 8 andere Polyglutaminerkrankungen entdeckt worden. Die wohl bekannteste davon ist die Chorea-Huntington.

Erkrankungen dieser Gruppe weisen alle Gemeinsamkeiten in Ätiologie und Pathogenese auf.^{17 24 19} Der Vererbungsweg ist in allen Fällen ausgenommen der SBMA, autosomal dominant. Die Anzahl der CAG-Repeats ist bei Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung ungefähr verdoppelt.^{20 21} Die expandierte CAG- Repeat-Region ist instabil, und hat die Eigenschaft, dass sie sich bei einer Vererbung auf die nachfolgende Generation verlängert. Diese Eigenschaft wird als Antizipation bezeichnet.²²

Diese meiotische Instabilität kann durch Verlängerung bei Nachkommen von Personen, die eine grenzwertig hohe Anzahl von Repeats in einem Allel des Huntington-Gens haben, zu Spontanmutationen und zur Erkrankung führen.¹⁹ Die neurodegenerativen Polyglutaminerkrankungen haben charakteristischerweise alle einen progressiven Verlauf mit Beginn erst im Erwachsenenalter. Allen Polyglutaminerkrankungen ist eine inverse Korrelation zwischen Repeatlänge und Krankheitsbeginn gemeinsam.²³ Trotz des unterschiedlichen Verlaufes der Erkrankungen, ist die pathologische Manifestation immer im ZNS zu finden. Der genaue Mechanismus der Pathogenese ist momentan noch nicht geklärt.^{20 24 25}

Polyglutaminerkrankungen					
Erkrankung	Repeatlänge		Genlocus	Gen- produkt	Betroffene Region
	normal	expandiert			
SBMA	11-34	40-62	Xq11-q12	Androgen- rezeptor	Rückenmark Hirnstamm
M.Huntington	11-34	36-200+	4p16.3	Huntingtin	Striatum Cortex
Dentatorubraopallido- Luysiane Atrophie	7-25	49-88	12p13.31	Atrophin-1	Cerebellum, Cortex, globus pallidum, n. ruber, n. subthalamicus
Spinozerebelläre Ataxie1	6-39	41-81	6p23	Ataxin-1	Cerebellum, Hirnstamm
Spinozerebelläre Ataxie2	15-29	35-59	12q24	Ataxin-2	Cerebellum, Hirnstamm
Spinozerebelläre	13-36	68-79	14q24.3-q31	Ataxin-3	Cerebellum,

Ataxie3					Hirnstamm, Rückenmark, Basalganglien
Spinozerebelläre Ataxie	4-16	21-27	19p13	Ataxin-6	Cerebellum
Spinozerebelläre Ataxie7	4-27	37-220	3p21.1-p12	Ataxin-7	Cerebellum, Retina, Hirnstamm, Sehrinde
Spinozerebelläre Ataxie17	25-42	43-63	10p15.1	TATA- bindendes Protein	Cerebellum, Striatum

Tabelle 2: Übersicht der Polyglutaminerkrankungen^{6 55}

2.4 Histopathologie

Bei SBMA Patienten sind motorische Vorderhornneuronen im gesamten Rückenmark, sowie im Hirnstamm deutlich vermindert. Viele der verbleibenden Vorderhornzellen sind atrophiert. Die Hirnnervenkerne des Hirnstammes ausgenommen des III, des IV, und VI. Hirnnervens sind atrophiert. Die Nervenfasern in den spinalen vorderen Wurzeln sind reduziert und demyelinisiert, was auf eine motorische Neuronopathie hindeutet. Die sensorischen Neurone in den Hinterwurzelganglien sind weniger schwer betroffen und große myelinisierte Nervenfasern repräsentieren eine distal betonte sensorische Axonopathie im peripheren Nervensystem.^{12 26}

Die Histologie der Muskeln zeigt beides: neurogenes und myogenes Schädigungsmuster. Es können Gruppen von kleinen atrophierten Muskelfasern gefunden werden, aber auch hypertrophierte Muskelfasern mit deutlichen Kaliberschwankungen, verstreuten basophilen Regenerationsfasern und zentralen Zellkernen.^{2 26 12}

Nukleare Einschlüsse in den motorischen Nervenkerne des Hirnstammes, und in den Motoneuronen des Rückenmarkes gehören neben dem Untergang der Motorneuronen zu den zweiten wichtigen pathologischen Entdeckungen der SBMA.

Diese Einschlüsse beinhalten mutiertes AR-Protein und kommen nicht nur im ZNS vor, sondern auch in der Skrotalhaut, in der Prostata, im Skelett, den Hoden und in viszeralen Organen (Pankreas, Leber, Niere).²⁷

2.5 Pathogenese

Obwohl die Pathogenese des Kennedy -Syndroms nicht restlos aufgeklärt und verstanden ist, wird dem Androgenrezeptor, als mutiertes Protein, eine große Bedeutung zugeschrieben. Einerseits haben die Patienten eine Androgeninsensitivität, was mit einem Funktionsverlust des ARs zu erklären ist, der auch trophische Effekte auf die Muskulatur hat (Lost of Funktion Mutation), andererseits erklärt dies nicht die progrediente Nervendegeneration. Diese unterliegt aller Voraussicht nach einem ähnlichen Mechanismus wie in anderen PolyQ-Erkrankungen.⁸

Hier wird von einer toxischen Veränderung der Proteinfunktion ausgegangen. Bei der SBMA ist dieses Protein der Androgenrezeptor, bei der Chorea Huntington ein Protein namens Huntingtin. (Gain of Funktion Mutation).^{13 17}

2.5.1 Der Androgenrezeptor

Der Androgenrezeptor spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung, im Wachstum und Funktion der männlichen primären und sekundären Geschlechtsmerkmale.²⁸ Seine Expression wurde in Neuronen und Gliazellen unterschiedlichster Lokalisation nachgewiesen²⁹. Er wird in relativ hoher Anzahl in Motoneuronen des Hirnstammes und des Spinaltraktes, die auch bei der SBMA betroffen sind, exprimiert.^{8 30}

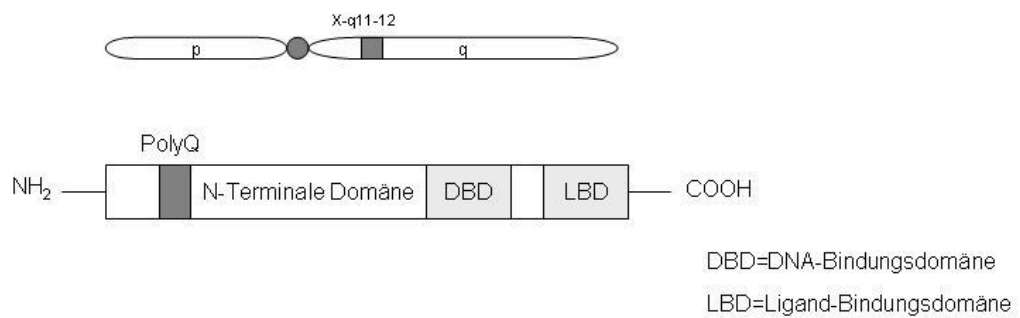


Abbildung 1: Das Androgenrezeptorgen

Wie oben erwähnt befindet sich das Androgenrezeptorgen auf dem X-Chromosom (Xq11-12). Es besteht aus acht Exons und hat eine sehr ähnliche Struktur wie die Gene, die für andere Steroidhormonrezeptoren kodieren. Am Aminoende, dem 5' Ende, findet man eine (CAG)_n CAA Wiederholungssequenz in der Transaktivierungsdomäne im Exon1, die in der Normalbevölkerung eine Länge von 11-35 Repeats haben kann. Die Transaktivierungsdomäne wird durch die Interaktion mit transkriptionellen Co-faktoren wie zum Beispiel CREBs (c-AMP response Elements) instand gehalten. Exon 2 und 3 kodieren für die DNA-Bindungsdomäne, während Exon 4 bis 8 für die Ligand-Bindungsdomäne kodieren.²⁶

Beim Androgenrezeptor handelt es sich um einen Ligand gesteuerten Rezeptor. Er gehört zu der Gruppe der intrazellulären Rezeptoren.³⁰ In seiner inaktiven Form liegt er im Cytoplasma, in einem Komplex mit molekularen Chaperonen u.a. auch mit Hsp 90 und 70 vor.¹⁷ Heat Shock Proteine 90 und 70 sind für die Funktionalität, die Stabilisierung und die nukleare Translokation und die dafür nötige Konformationsänderung des AR wichtig.²⁶ Testosteron oder 5-Alpha-Dihydrotestosteron diffundieren in das Cytoplasma der Zielzelle und binden direkt an die Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors, der dann in den Zellkern wandert. Nach einer Konformationsänderung verbindet sich dieser Komplex mit ARE's (Androgenrezeptorbindenden Elementen) und aktiviert die Transkription des Zielgens und in der Folge die Proteinsynthese, was zu einer Veränderung der Zellfunktion führt.²⁶

Es konnten eine Vielzahl an Coregulatoren (Aktivatoren und Repressoren) für diesen Vorgang identifiziert werden, durch Protein-Protein Interaktionen spielen sie eine wichtige Rolle in der Transkription.¹⁷

Molekulare Chaperone sind verantwortlich für die Proteinfaltung aber auch beteiligt an der intrazellulären Weiterbewegung und um Proteine zu degradieren. Der direkte Kontakt zu nuklearen Rezeptoren macht sie zu einer interessanten therapeutischen Option.¹⁷

Neben der SBMA sind weitere Mutationen bekannt in denen ein Defekt in diesem Gen eine Rolle spielt. Beispiele hierfür sind zum einen das Androgeninsensitivitätssyndrom und zum anderen das Prostatakarzinom. Das Androgeninsensitivitätssyndrom, welches durch Mutationen im Androgenrezeptorgen zu dessen Funktionsverlust führt, kann sich verschieden stark manifestieren. Bei kompletter Ausprägung kommt es zu testikulärer Feminisierung, in milderer Formen zur Infertilität. Neurologische Schädigungen wie bei der SBMA wurden jedoch nie entdeckt. Selbiges konnte auch bei Knock-Out Mäusen mit Mutationen im AR, die zu einem Funktionsverlust führen und einem AR mit der SBMA-Mutation nachgewiesen werden.¹⁷ Ein Funktionsverlust des Androgenrezeptors kann also die Erklärung zu den endokrinologischen Symptomen der SBMA sein. Für die Nervenzelldegeneration muss jedoch ein anderer Mechanismus verantwortlich sein.³¹

In Prostatakarzinomzellen konnte eine somatische Mutation mit einer Verringerung in der Anzahl der CAG-Repeats im Androgenrezeptorgen gefunden werden. Weiters konnte bei Männern, die eine geringere Anzahl an CAG-Repeats hatten, ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko festgestellt werden.³²

2.5.2 Einschlüsse

Zelluläre und nukleare Einschlüsse von mutierten Proteinen, die sich oft zu Aggregaten zusammenschließen, konnten bei fast allen Polyglutaminerkrankungen entdeckt werden. Dies gibt Grund zur Annahme, dass diese Einschlüsse ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese dieser Erkrankungen sind.²¹

Mutiertes Androgenrezeptor-Protein konnte sowohl im Cytoplasma, als auch innerhalb der Zellkerne von unterschiedlich lokalisierten Nervengeweben und Organen nachgewiesen werden. In den Zellkernen konnte man neben den nuklearen Einschlüssen (NEs) auch diffuse nukleare Akkumulationen erkennen. Die NEs beinhalten neben dem Amino-Ende des Androgenrezeptors und den Polyglutaminketten viele Komponenten des Ubiquitin-Proteasomen Systems und molekulare Chaperone.¹⁷

Das Carboxy-Ende des AR konnte nicht erkannt werden. Man nimmt an, dass dieses entweder abgeschnitten, oder maskiert wird.³³

In immunhistochemischen Aufarbeitungen von Gewebeproben verstorbener SBMA Patienten wurde herausgefunden, dass diffuse Akkumulationen in den meisten Geweben weitaus häufiger beobachtet wurden als NEs. Dabei kamen beide häufiger in sensiblen und motorischen Neuronen des Rückenmarks vor, als in Gliazellen.

Motorneuronen im Hirnstamm und im Rückenmark, die besonders frequentiert von solchen Einschlüssen sind, sind auch besonders stark degeneriert. NEs und Akkumulationen konnten aber auch in unterschiedlichsten Lokalisationen nachgewiesen werden, die im Krankheitsverlauf nicht involviert sind. Die Häufigkeit von diffusen Akkumulationen und die Anzahl der CAG-Repeats der Patienten korreliert miteinander, die Häufigkeit von CAG- Repeats und NEs zeigte keinen Zusammenhang. Während in Nervenzellen vor allem diffuse nukleare Akkumulationen und Einschlüsse, die ubiquiniert sind, gefunden wurden, fand man in anderen Organen vermehrt cytoplasmatische nicht ubiquitinierte Akkumulationen. PolyQ-Reste von Androgenrezeptoren und anderen Proteinen in Golgi Apparaten und Lysosomen sind in Zytomodellen potentiell zytotoxisch und führen zum Zelltod.²⁷

2.5.3 Die ligandgebundene Translokation des AR in den Zellkern

Katsuno et al. erstellten 2002 ein Modell zweier transgener Mauslinien, eines mit 24 CAG- Repeats und eines mit 97 CAG-Repeats im Androgenrezeptor (Q24, Q97). Keines der Tiere mit 24 Repeats zeigte einen SBMA-Phänotyp, die 97Q Mäuse jedoch, waren alle kleiner und hatten den typischen Phänotyp der SBMA

(progressive Muskelatrophie und Schwäche und zusätzlich eine verkürzte Lebenserwartung). Weibchen zeigten wenn dann nur sehr geringe Symptome, mit einem späteren Krankheitsbeginn und einer weitaus längeren Lebenserwartung. In einem antikörperspezifischen Färbeverfahren (1C2), wurden unlösliche AR Fragmente in verschiedenen Geweben untersucht. Männliche Tiere zeigten mehr diffuse und nukleare Einschlüsse als Weibchen, obwohl diese mehr monomeres AR- Protein besaßen. Daraufhin wurde die Höhe des Testosteronspiegels als Einflussfaktor auf die posttranskriptionelle Pathogenese der SBMA untersucht. Kastrierte Q97 Mäuse zeigten eine allmähliche Verbesserung der Symptome, der histologischen Befunde und eine verringerte nukleare Akkumulation von mutierten AR. Hingegen zeigten weibliche Mäuse die Testosteron bekamen, eine signifikante Verschlechterung der Symptome, der pathologischen Befunde, sowie der Anzahl der nuklearen Einschlüsse. Li et al. entdeckten einen ähnlichen Zusammenhang bei der Anzahl an intrazellulären Ansammlungen von Oligomeren aus mutiertem AR-Protein. Auch in ihrem Experiment verringerte sich die Anzahl dieser durch Testosterongabe. Anscheinend hat Testosteron als Ligand des AR-Rezeptors einen katalytischen Effekt auf die Pathogenese der SBMA. Ob nun Monomere, Oligomere, oder intrazelluläre Einschlüsse die Neurotoxizität bewirken ist dennoch unklar. Wahrscheinlich ist die Translokation des mutierten Proteins an der zellulären Dysfunktion der PolyQerkrankungen beteiligt und wird durch Testosteronabstinenz vermindert. Trotzdem konnte in klinischen Studien keine Verschlechterung der SBMA-Symptomatik durch Testosterongabe bei männlichen Patienten nachgewiesen werden. Zum einen könnte dies am langsamen Krankheitsverlauf liegen, zum anderen an der Sättigung des Testosteronspiegels durch endogenes Testosteron und an dessen anabolen Wirkung.^{12 26}

Später wurde den Mäusen ein LHRH Analogon verabreicht, welches die Testosteronproduktion der Hoden reduziert: Leuporelin. Die mit Leuporelin behandelten Q97 Mäuse zeigten eine signifikant höhere Lebenserwartung und Verbesserung der Symptome sowie der pathologischen Befunde. Außerdem hatten sie eine empfindlich niedrigere Anzahl an mutierten AR in den Zellkernen. Dahingegen verschlechterte sich die Symptomatik wiederum als man den Leuporelin behandelten Mäusen wiederum Testosteron gab.^{34 9 12}

SBMA wird als einzige PolyQ Erkrankung x-chromosomal rezessiv vererbt, alle anderen Polyglutaminerkrankungen autosomal dominant. In einigen Fallberichten

wurden bei weiblichen heterozygoten Trägerinnen leichte Krankheitssymptome festgestellt und auch bei homozygoten Frauen konnte kaum eine Krankheitssymptomatik festgestellt werden. In Tiermodellen wiederum, konnte eine Manifestation der Erkrankung bei Weibchen durch hormonelle Einwirkung erzeugt werden. Diese Erkenntnisse geben Grund zur Annahme, dass die SBMA doch keine reine x-chromosomale Erkrankung ist, sondern dass ihr Phänotyp von der Höhe des Testosteronspiegels abhängt. Jedenfalls scheint die ligandgebundene Translokation des AR in den Zellkern ein kritischer Schritt in der Pathogenese des Kennedysyndroms zu sein.²⁶

2.5.4 Neurotoxizität und Apoptose

Ob nukleare Einschlüsse der Grund für die Neurodegeneration sind oder eine Begleiterscheinung eines molekularen Vorganges wird in der Literatur kontroversiell behandelt. Es wird postuliert, dass die NEs durch eine Zellantwort gegen toxisches, abnormales Polyglutaminprotein entstehen könnten.^{22 35}

Nukleare Einschlüsse sind ein wichtiges Charakteristikum der SBMA, doch wahrscheinlich sind sie ein Abbauprodukt von toxischen Polyglutaminoligomeren oder Monomeren. Die Zusammensetzung der nuklearen Inklusionen deutet auf eine Beteiligung des Ubiquitin Proteasomen Systems an der Entstehung der Einschlüsse hin. Der Abbau könnte eine Folge von einer proteolytischen Zellantwort auf verändertes, oder missgefaltetes toxisches AR-Produkt sein. Die Abbauprodukte könnten untereinander zu diffusen Akkumulationen akkumulieren werden und als ubiquinierte Aggregate (NEs) in den Zellkernen abgelagert werden.³⁶

Möglicherweise könnten die mutierten AR-Proteine in Verbindung mit Transkriptionsfaktoren durch eine abnorme transkriptionische Aktivität+ zu neuronaler Dysfunktion und schließlich zum Zelltod durch Apoptose führen.³⁶

In SBMA Knockoutmäusen konnten lösliche Polyglutaminoligomere einige Wochen vor Krankheitsbeginn durch Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren noch keine nuklearen Einschlüsse vorhanden. Die Anzahl der löslichen Proteine hat während des Krankheitsverlaufes im

Vergleich zu den Einschlüssen abgenommen, was als eine Erklärung für den langsamen Krankheitsverlauf gedeutet werden könnte.³⁶ Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Krankheitsbeginn und dem Auftreten von solchen Oligomeren (A-Beta Oligomere - Neuritische Plaques) konnte auch bei Mb. Alzheimer bewiesen werden.

Einer veränderten mitochondrialen Funktion wird ebenfalls eine Rolle im Krankheitsprozess zugeordnet.³⁷

In SBMA- Zell- und Tiermodellen konnten eine Depolarisation der Mitochondrienmembran und erhöhte Werte von Sauerstoffradikalen, verursacht durch mutiertes AR- Protein, nachgewiesen werden.

Mutierter AR erhöht in Modellen die Konzentration von Proteinen, die an der Apoptose beteiligt sind wie zb. BAX, Caspase3 und 9. Diese Proteine werden wahrscheinlich durch vergrößerte Poren der Mitochondrienmembran mediiert.³⁷

2.6 Klinische Symptomatik und Verlauf

Klinisch ist die SBMA anfangs sehr unspezifisch, die Symptome überschneiden sich mit einigen anderen neurologischen Erkrankungen wie z.B. der amyotrophen Lateralsklerose und anderen SMA im Erwachsenenalter, was die Erstdiagnose der Erkrankung sehr schwer macht und oft zu Fehldiagnosen führt. Erschwerend bei der Diagnose kommt hinzu, dass die Patienten klinisch durch unterschiedliche Phänotypen imponieren können, sogar asymptotische Genträger sind bekannt.³⁸ Um die Diagnose „Spinobulbäre Muskelatrophie“ zu stellen ist aus diesem Grund eine genetische Testung mittels PCR erforderlich.³⁹ Klinische Studien mit Kennedy Syndrom Patienten implizieren meist nur sehr kleine Patientengruppen.

Krankheitsbeginn und Krankheitsschwere korrelieren wahrscheinlich mit der Anzahl der CAG-Repeats. Wie groß der Einfluss der CAG-Repeat Länge auf die Schwere der Erkrankung jedoch ist, ist nicht ganz klar. Es wird angenommen, dass Umweltfaktoren ebenfalls den Krankheitsverlauf beeinflussen können.⁴³ Die Erstmanifestation ist in der Regel zwischen dem dreißigsten und fünfzigsten Lebensjahr.^{26 40 41} Es sind Fälle von extrem frühen und extrem späten Auftreten

der Erkrankung bekannt. Viele Patienten haben aber in der Pubertät erste Anzeichen der Erkrankung.²⁴

Die SBMA verläuft langsam progredient und hat verglichen mit anderen spinalen Muskelatrophien einen eher milden Verlauf. Jedoch gibt es auch hier fallspezifische Unterschiede. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht, oder nur gering reduziert, doch die Patienten leiden im Alltag teils an erheblichen Einschränkungen. Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen werden die SBMA Patienten neurologisch (spinal und bulbär) und endokrinologisch auffällig. Üblicherweise wird die SBMA im Erwachsenenalter erstmals diagnostiziert.⁴¹

2.6.1 Neurologische Symptomatik

Die häufigsten Frühsymptome sind Muskelschmerzen, Faszikulationen und Krämpfe, sowie frühzeitige muskuläre Erschöpfungserscheinungen.

In einigen Fällen tritt ein Tremor der Hände lange vor der Diagnosestellung auf. Paresen und bulbäre Symptome sind anfangs in der Regel nicht vorhanden.^{40 41 42}

Die Patienten leiden im Verlauf an einer proximal betonten Muskelschwäche. Diese kommt häufiger in den unteren Extremitäten als in den oberen vor und kann anfangs sowohl symmetrisch als auch asymmetrisch verteilt sein. Auffällig wird die Schwäche meist beim Stiegensteigen und Aufstehen aus dem Sitzen, oder bei Arbeiten, die über Kopf durchgeführt werden.⁴³ Auffällig ist auch eine Schwäche und Atrophie der Gesichtsmuskulatur.⁴⁰

Im Krankheitsverlauf bilden sich die betroffenen Muskeln zurück und dieser Muskelschwund in Verbindung mit einer Muskelschwäche ist häufig der Grund für eine Konsultation beim Facharzt.

Die Bulbärsymptomatik tritt normalerweise erst zehn Jahre und mehr nach der Muskelschwäche in den Extremitäten auf und verläuft schleichend. Anfangs haben die Patienten Symptome wie seltene Schluckstörungen, eine nasale Sprache oder Heiserkeit. Im weiteren Krankheitsverlauf jedoch, können eine verwaschene Sprache und schwere Schluckstörungen, die manchmal zu Aspirationen und Pneumonien führen können, hinzukommen. Die Aufnahme von fester Nahrung kann ebenfalls erschwert sein.^{2 40 41 43} Muskelzuckungen treten häufig im Gesicht auf, können auch in den Extremitätenmuskeln gefunden werden. Weiters können

die Patienten an Muskelkrämpfen und Schmerzen leiden. Auch diese zwei Symptome können unabhängig von der Muskelschwäche einige Zeit vorher auftreten. Beide treten auch in Ruhe auf und werden durch körperliche Anstrengung verstärkt.^{40 41 43}

Sensorische Ausfälle sind eher mild und treten meist nur subklinisch auf.³⁸ Im Verlauf der Erkrankung verschlechtert sich die klinische Symptomatik stetig. Durch das Fortschreiten der Muskelatrophie sind häufig Hilfen beim Stiegensteigen und Gehhilfen wie Krücken nötig. Einige Patienten sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Der häufigste Hospitalisationsgrund der SBMA ist eine Aspirationspneumonie, die in einigen Fällen tödlich enden kann.⁴³

2.6.2 Endokrinologische Symptomatik

Endokrinologische Symptome der SBMA können den neurologischen um einige Zeit vorausgehen und sind vor allem auf die Androgeninsensitivität zurückzuführen.

Etwa bei der Hälfte der SBMA-Patienten ist die Gynäkomastie das erste Symptom. Auffällig wird diese oft schon in der Pubertät. Bei asymmetrischer Gynäkomastie wird häufig eine Korrekturoperation durchgeführt, dabei kommt es jedoch manchmal zu Rezidiven.⁴¹

Weiters neigen SBMA-Patienten zu einer milden Hodenatrophie. Manchmal ist die Fertilität der Patienten herabgesetzt und verringert sich während des Krankheitsverlaufes. Wenige Patienten leiden an einer primären Infertilität. Impotenz und verringertes sexuelles Interesse sind weitere Symptome. Bei einigen Patienten reduziert sich der Gesichtshaarwuchs im Verlauf der Erkrankung.³ Wahrscheinlich auf die Androgeninsensitivität zurückzuführen ist das verringerte Risiko der Alopezie.⁴⁴

Weitere endokrinologische Symptome sind in 10-20% der Fälle die eines nicht insulinpflichtigen Diabetes Mellitus und der Hang zu einer diskreten Adipositas.³⁸

2.6.3 Klinische Symptome bei Frauen

In der Regel gelten heterozygote Frauen mit SBMA als asymptomatisch. Kennedy berichtete jedoch schon in seiner Originalpublikation von einigen Geschwistern von betroffenen Männern, die an Muskelkrämpfen litten.² In einigen anderen X-chromosomal rezessiven Erkrankungen sind ebenfalls symptomatische Genträgerinnen bekannt. Muskelkrämpfe und Tremor sind wohl die häufigsten Symptome von heterozygoten Frauen. Aber auch Muskelschwäche in den Gliedern und dem Gesicht mit Faszikulationen sowie Bulbärsymptomatik sind, wenn auch bei Frauen meist in abgeschwächter Form, in der Literatur beschrieben worden.^{45 46} In einem Fall wird eine Patientin geschildert, die einen besonders schweren Krankheitsverlauf hatte (Meriggioli, 1999).⁴⁷

In den meisten Fällen sind die Veränderungen jedoch nur subklinisch in elektrophysiologischen Untersuchungen zu finden.⁴⁵ In einem Fall wird von zwei homozygoten Frauen berichtet. Beide hatten einen erstaunlich milden Krankheitsverlauf:

Während die eine Frau (42 Jahre) Krämpfe in der Gliedermuskulatur und periorale Faszikulationen, sowie einen posturalen Tremor hatte, war ein posturaler Tremor das einzige Symptom an dem die jüngere (34 Jahre) der beiden Schwestern litt. Der weitere Krankheitsverlauf ist jedoch nicht bekannt.⁴⁶

2.7 Diagnose

2.7.1 Klinisch neurologische Untersuchung

SBMA Patienten haben meist einen auffälligen Habitus mit proximal betonten Muskelatrophien. Atrophien werden aber auch distal beschrieben und können in manchen Fällen in den Waden besonders prominent sein.⁴² Die Sehnenreflexe sind meist stark reduziert, oder nicht auslösbar. Pyramidenbahnzeichen fehlen.⁴⁰ Paresen sind entweder symmetrisch, oder anfangs asymmetrisch in der proximalen Gliedermuskulatur zu finden.^{40 41} Die Patienten können einen herabgesetzten Kraftgrad nach MRC-Skala beim Arm und Beinheben haben⁴³. N.

trigeminus und N. facialis können Paresen zeigen. Das Heben der Oberlippe ist oft nicht möglich.

Weiters zeigt sich eine Parese des N. hypoglossus mit einer Gaumnenheberschwäche und eine Zungenatrophie. Dysarthrie und Dysphagie können der Bulbärsymptomatik zugeordnet werden.^{40 41 42}

Faszikulationen treten meist ubiquitär in den Muskeln auf und sind besonders häufig und klinisch gut an der perioralen und Kinnmuskulatur beim Spitzen der Lippen und an der Zunge sichtbar.⁴² Der Tremor wird als posturaler und Aktionstremor beschrieben und hat Ähnlichkeiten mit dem essentiellen Tremor, weshalb er anfangs oft als solcher diagnostiziert wird. Er verstärkt sich bei ausgestreckt vorgehaltenen Händen und teilweise bei gezielten Handlungen. Die Sensorik ist nur leicht eingeschränkt und äußert sich oft durch abnormales Vibrationsempfinden, dass in der unteren Extremität stärker ausgeprägt sein kann.^{40 41 42}

2.7.2 Genetische Untersuchung

Durch den unspezifischen Verlauf am Beginn der Erkrankung und in Hinblick auf seine wichtigste Differentialdiagnose, ALS, ist es unzureichend die Diagnose rein klinisch zu stellen.

Ausschließlich durch eine genetische Testung kann die SBMA diagnostiziert und andere neuromuskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die volle Penetranz hat die SBMA wenn das betroffene Allel 38 oder mehr CAG-Repeats aufweist. Patienten mit 34 oder weniger Repeats im Androgenrezeptor gelten als sicher gesund. Dazwischen hat die Erkrankung eine unterschiedliche Penetranz. Phänotypisch gesunde Genträger mit bis zu 37 CAG-Repeats wurden berichtet. Der Nachweis der SBMA erfolgt mittels Polymerase-Ketten-Reaktion und anschließender Gelelektrophorese. Klinisch kann diese zur diagnostischen Testung, zum Erfassen von Genträgerinnen und zur Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik eingesetzt werden. Asymptomatische Patienten unter achtzehn Jahren sollten aus psychosozialen Gründen nicht getestet werden.⁴⁸

2.7.3 Labor

Bei fast allen Patienten ist die Serum Creatin Kinase (CK) erhöht und kann mehr als das zehnfache ihres Normalwertes (-170 U/l) betragen. Eine CK Erhöhung kann bei Patienten oft mehrere Jahre vor den ersten Symptomen festgestellt werden. Die Erhöhung geht mit einer sekundären Schädigung der Skelettmuskulatur einher. Sie verringert sich bei körperlicher Schonung und mit fortschreitendem Alter der Patienten.⁴²

Über die Serumhormonspiegel sind nur Untersuchungen an sehr kleinen Patientengruppen bekannt. Der Testosteronspiegel ist meistens normal, kann aber in manchen Fällen verringert oder erhöht sein. LH und FSH - Spiegel sind meist erhöht.³

2.7.4 Elektrophysiologische Diagnostik

Elektroneurographisch sind die sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten meist im Normalbereich oder leicht herabgesetzt.^{38 39} Herabgesetzt sind häufig die motorisch und sensorisch evozierten Potentiale, wahrscheinlich aufgrund einer axonalen Degeneration.⁴⁹ In der sensiblen Neurographie sind die SNAPs teilweise deutlich in ihrer Amplitude reduziert bis nicht darstellbar³⁹, besonders deutlich im N. suralis³⁸, aber auch im N. tibialis.⁴⁹ In der Elektromyographie finden sich bei allen Patienten Zeichen einer akuten Denervierung in Form von pathologischer Spontanaktivität (Fibrillationen, positive scharfe Wellen) und chronisch neurogene Umbauvorgänge (gelichtetes Aktivitätsmuster während der Willkürinnervation)³⁸

2.7.5 Bildgebende Verfahren

Über die Wertigkeit bildgebender Verfahren bei der Diagnostik der SBMA sind in der Literatur wenige Daten bekannt. Die Ergebnisse der Studie korrelieren größtenteils mit den Ergebnissen von Autopsiestudien und Biopsien und teilweise mit der klinischen Symptomatik.

In einer Voxel basierten Morphometrie des Gehirns wurden graue und weiße Substanz anhand von 18 männlichen SBMA Patienten untersucht.

Multiple atrophe Areale von grauer Substanz konnten in beiden Hemisphären nachgewiesen werden. Besonders manifestierten sich diese in frontalen Arealen, im rechte Gyrus frontalis superior und bilateral im Gyrus Orbitalis, aber auch im Gyrus temporalis inferior und medialis, sowie im Gyrus occipitalis superior, Gyrus cinguli, und im Cerebellum.

Noch ausgeprägter war die Atrophie innerhalb der weißen Substanz.

Die Atrophie zeigte sich in einer symmetrischen bihemisphäriellen Verteilung, besonders eindrucksvoll im Frontalhirn, aber ebenso im Lobus temporalis, occipitalis, parietalis und nahe des Cingulums. Infratentorieller Volumenverlust wurde ebenfalls beobachtet. Der dorsale Hirnstamm zeigte ebenfalls eine Reduktion des Volumens der weißen Substanz. Die Ausprägung der Atrophie korrelierte nicht mit der Anzahl der CAG-Repeats. Für diagnostische Zwecke sind diese Ergebnisse zu unspezifisch, ihre Bedeutung ist besonders für wissenschaftliche Zwecke relevant und könnte darauf hindeuten, dass die SBMA keine reine Motoneuronenerkrankung ist. Einzelne Fälle mit kognitiver Beeinträchtigung und frontotemporaler Demenz bei SBMA Patienten sind beschrieben worden. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu überprüfen, bedarf es weiterer Studien.⁵⁰

In einer MRT Untersuchung der Muskulatur von drei SBMA Patienten wurde eine Atrophie und Hyperintensität im Sinne einer Degeneration mit Fetteinlagerung mit besonderer Ausprägung in den Flexoren der unteren Extremität beschrieben. In der unteren Extremität fand man dies besonders im Oberschenkel im M. biceps femoris longus dem M. semitendinosus und dem M. semimembranosus. aber auch in der Wadenmuskulatur mit besonderer Ausprägung im M. gastrocnemius und soleus.⁵¹

2.8 Therapie

2.8.1 Symptomatisch

Eine kausale Therapie der SBMA existiert bisher nicht. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch. Muskelkrämpfe können in einigen Fällen durch Magnesiumpräparate gelindert werden (Mg-[Hydrogen]Aspartat, Mg-Orotat, Mg-Oxid, 1-3 × 5 mmol oral).

Gegen nächtliche Krämpfe können Chininsulfat oder Hydrochinin 200-400 mg eingesetzt werden. Diese Therapie kann jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein.⁵²

Gegen den Tremor kann eine Therapie mit dem Beta-Blockern Propranolol hilfreich sein.⁵² Im Allgemeinen sollte Wert darauf gelegt werden, dass die muskuläre Kraft, durch körperliche Betätigung und physiotherapeutische Betreuung möglichst lange auf einem ausreichenden Niveau erhalten bleibt.

2.8.2 Experimentell

2.8.2.1 Leuprorelin

Leuprorelin Acetat ist ein LHRH Antagonist, der die Testosteronausschüttung der Hoden reduziert und die nukleare Akkumulation von mutiertem AR hemmt. Es verbessert die motorische Beeinträchtigung transgener Mäuse, die einen Androgenrezeptor mit Polyglutaminmutation besitzen. Klinisch wird es besonders bei Patienten mit Prostatakarzinom, Endometriose, Fibromen des Uterus und Pubertas praecox eingesetzt.

In einer randomisierten placebokontrollierten klinischen Phase-2 Studie wurde es an fünfzig männlichen Patienten getestet. 25 Patienten bekamen für 48 Wochen subkutan Leuprorelin subkutan gespritzt, die anderen bekamen Placebo, gefolgt von einer 96 Wochen langen Open Label Studie. In der Video-Fluorographie verlängerte Leuprorelin die cricopharyngeale Öffnungszeit und verringerte die Akkumulation von mutiertem Androgenrezeptor in Biopsien der Skrotalhaut der

Patienten. Die Patienten die für 144 Wochen Leuprorelin bekamen erzielten bessere funktionelle Scores und bessere Schluckparameter als die Patienten der Placebogruppe.

Um die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zu bestätigen müssen jedoch größere klinische Studien folgen.⁵³

2.8.2.2 Heat Shock Proteine

Eine weitere Möglichkeit den Krankheitsprozess zu beeinflussen ist die Aktivierung der eigenen zellulären Abwehr. Eine Überexpression von Hitze Schock Proteinen verhindert die Akkumulation von AR-Protein und unterdrückt somit die Nervendegeneration in Mausmodellen der SBMA. Ähnliches gilt für die pharmakologische Zuführung von Hsps. Andere Modelle zeigen, dass eine Therapie mit dem Hsp90-Inhibitor 17-Allylamino Geldamycin (17-AAG) die Nervendegeneration durch eine Aktivierung des Ubiquitin-Proteasomen Systems aufhalten kann. 17AAG trennt p23 vom Hsp90-Androgenrezeptorkomplex und erleichtert somit den proteasomalen Abbau von pathogenem Androgenrezeptor in Mausmodellen.^{54 55}

2.8.2.3 Histon-Deacetylase-Inhibitoren

Die Suppression der Histon-Deacetylase führt zu einer gesteigerten Acetylierung der Histone und in weiterer Folge zu einer Wiederherstellung der Gentranskription.

Die orale Gabe von Na-Butyrat in SBMA Mausmodellen verbesserte die klinische Symptomatik und den histopathologischen Phänotyp durch eine gesteigerte Acetylierung der Histone im Nervengewebe.⁵⁵

2.9 Differentialdiagnosen

Aufgrund der unspezifischen Anfangssymptomatik der SBMA können einige Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Besonders schwer ist die Diagnose, wenn es keinen Hinweis auf einen X-chromosomalen Erbgang gibt.

2.9.1 ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose, die sowohl das erste, als auch das zweite Motorneuron betrifft ist wohl die wichtigste Differentialdiagnose im Anfangstadium der Erkrankung. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, es sind aber auch Fälle mit früherem Auftreten bekannt. Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Faszikulationen und vermehrte Erschöpfbarkeit gelten als Initialsymptome, danach kommt es zu oft asymmetrisch verteilten Muskelatrophien und Paresen, die meist in der distalen Beinmuskulatur auftreten. Zeichen für die Beteiligung des ersten Motorneurons sind ein positives Babinski Zeichen, ein erhöhter Muskeltonus, spastische Paresen, sowie gesteigerte Reflexe. Bei bulbären Beginn kommt es häufig zu Veränderungen der Sprache und Schluckstörungen, später kommt eine Zungenatrophie mit Faszikulationen hinzu. Die Gaumen und Schlundmuskulatur kann komplett atrophieren, was zu Anarthrie und zur Unfähigkeit Nahrung aufzunehmen führt. Der Krankheitsverlauf der ALS ist bei den meisten Patienten rapid progredient und die mittlere Überlebensdauer beträgt nur 3,5 Jahre.^{6 38}

2.9.2 Spinale Muskelatrophien

Von besonderer differentialdiagnostischer Wichtigkeit sind die proximalen SMAs mit Beginn im Erwachsenenalter, die entweder autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden können. Die Muskelschwäche ist auf die proximalen Extremitäten beschränkt und die Erkrankung nimmt einen ähnlich gutartigen Verlauf wie die SBMA und beginnt zwischen dem 15. und 60. Lebensjahr. Wie bei der SBMA geht diese Erkrankung mit einer Degeneration des zweiten Motorneurons einher und zeigt diese Veränderungen auch in der klinischen Untersuchung.^{6 38}

2.9.3 Muskeldystrophien

Die Muskeldystrophie Becker-Kiener wird X-chromosomal rezessiv vererbt und manifestiert sich zwischen dem fünften und fünfzehnten Lebensjahr. Klinisch imponiert sie durch Paresen und Atrophien, die sich anfangs im Beckengürtel und im Oberschenkel manifestieren und sich später auf den Schultergürtel und auf die Oberarme ausbreiten. Der Krankheitsverlauf ist langsam progredient und die Patienten bleiben bis ins vierte Lebensjahrzehnt und länger gehfähig. Bei den meisten Patienten wird eine Pseudohypertrophie in den Waden und im M. deltoideus auffällig. In der Elektromyographie unterscheidet sich die Erkrankung von der SBMA durch ihr myogenes Schädigungsmuster, der Gendefekt liegt auf X p21. Neben den Veränderungen der Skelettmuskulatur werden die Patienten in etwa der Hälfte der Fälle durch eine myogene Kardiomyopathie auffällig.

Die CK ist oft beträchtlich erhöht und kann weit mehr als das Zehnfache ihres Normalwertes annehmen. Generalisierte Faszikulationen werden nicht beobachtet.^{6 38}

Die Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp (limb girdle muscular dystrophy, LGMD) manifestieren sich um das dreißigste Lebensjahrzehnt. Sie unterscheiden untereinander in ihrem Vererbungsweg (autosomal dominant, oder rezessiv) und in der Lokalisation des mutierten Genortes. Klinisch zeigen sich Atrophien und Paresen in den proximalen Muskeln des Becken und Schultergürtels, es kommen aber auch distale Paresen vor. Häufig kommt es hierbei zu Kardiomyopathien. Der Verlauf ist meist langsam progredient, kann aber variieren, sodass Fälle mit einer verkürzten Lebenserwartung bekannt sind.³⁸ Die Diagnostik ergibt sich aus der klinischen Untersuchung, der Elektrophysiologie und der meist hohen Creatin Kinase im Labor. Eine immunhistochemische Färbung von Muskelbiopsiematerial mit Antikörpern gegen veränderte Strukturproteine kann Aufschluss in der Diagnose geben.⁵⁶

3 Die Creatin Kinase

Die Creatin Kinase (CK) ist an der Energieversorgung des Muskels beteiligt und katalysiert in den Mitochondrien die Synthese von energiereichem Creatinphosphat aus ATP und Creatin, welches nach erfolgtem Energieverbrauch im Zytosol der Muskeln durch die Creatin Kinase wieder in ATP und Creatin zurückverwandelt wird.

Die Aktivität der Gesamt-Creatin Kinase kann im Serum gemessen werden und setzt sich aus folgenden zytoplasmatischen Isoenzymen zusammen: CK-MM (Muskeltyp), CK-MB (Myokardtyp), CK-BB (Gehirntyp), CK-MiMi (Mitochondrientyp), deren postsynthetisch modifizierten Formen, und aus den Aktivitäten der Makro-CK.

Die Gesamtaktivität der CK besteht bei Gesunden vorwiegend aus der CK-MM, andere Varianten sind nur in Spuren oder gar nicht nachweisbar.

Bei einer Erhöhung der Gesamt-Creatin Kinase, kann man aufgrund der Verteilung ihrer Isoenzyme Rückschlüsse auf eine mögliche Organschädigung ziehen. Wobei bisher nur die CK-MB klinische Bedeutung erlangt hat und die verschiedenen Isoformen der CK nur den Ort ihrer höchsten Konzentration angeben und in unterschiedlichen Geweben vorkommen können.⁵⁷

Geschlecht	weiblich	männlich
Gesamt - CK	< 145 U/l	< 170 U/l
CK- MB	< 22 U/l	< 24 U/l

Tabelle 3: Referenzwerte des Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik der Meduni - Graz

3.1 Ursachen einer CK-Erhöhung

CK-Erhöhung bei Herzmuskelschädigungen:

- Akute Herzmuskelschädigung (Myocardinfarkt)
- Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis
- Instabile Angina pectoris
- Diagnostische und therapeutische Eingriffe, Trauma

CK-Erhöhung bei akuter Skelettmuskelschädigung:

- Akute Schädigung (>15000 U/l)
- Körperliche Aktivität
- Intramuskuläre Injektionen
- Operative Eingriffe, Traumen, arterielle Embolien
- Polymyositis, Virusmyositis, bakterielle und parasitäre Myositiden
- (CK -> 20000 U/l)
- Arzneimittel:
 - Antiarrhythmika, Beta-Blocker, Clofibrat, Lithium, Phenothiazine und Steroide, sowie Suxamethoniumchlorid, Halothan, Hypokaliämika und Alkohol können in pharmakologischen Dosen die CK erhöhen und teilweise, bei Prädisposition, zur malignen Hyperthermie führen. Intoxikationen von Amphetaminen, Barbituraten, Äthanol, Heroin, Theophyllin, organischen Lösungsmitteln und Kohlenmonoxid können in Verbindung mit Druckeinwirkung auf Muskel zu sehr hohen CK Werten, Rhabdomyolysen oder maligner Hyperthermie führen.
- Statine:
 - Unter Einnahme der HMG-CoA-Reduktase Hemmer klagen bis zu 7% der Patienten über eine milde Myopathie. Einige Vertreter dieser Gruppe, wie z.B. Simvastatin können zu Rhabdomyolyse und Nierenschäden führen. Das gleiche gilt für das Neuroleptikum Olanzapin

CK-Erhöhung bei chronischer Skelettmuskelschädigung

- Muskeldystrophien:
 - Duchenne, Becker-Kiener, Emery-Dreifuss (extrem hohe CK-Werte, CK: >25000)
 - Faszioskapulohumerale Muskeldystrophie, Gliedergürteltyp, okulärer Typ, Myotone Dystrophie (CK selten >2000 U/l)
- Kongenitale Myotonien
- Metabolische Myopathien (Lipidspeichererkrankungen und Glykogenosen)
- Myasthenia Gravis

- Neurogene Muskelatrophien
- Polymyositis, Dermatomyositis, okuläre Myositiden
- Mitochondriopathien
- Maligne Hyperthermie
- Familiäre ideopathische Hyper-CK-aemie
- Sekundäre Myopathien:
- u.a. bei Hyper- und Hypothyreose, Hypokaliämie, Phäocromozytom, Krampfleiden, Lähmungen, Lupus erythematodes, Medikamenteneinnahme, Intoxikation, multiple Sklerose, Sarkoidose

CK-Erhöhung bei Schädigung anderer Gewebe

- Schwangerschaft, Entbindung, Neonatalperiode
- Leber, Pankreas, Magen-Darm
- Schwere Erkrankungen, maligne Tumoren
- Hämatologische Erkrankungen
- Cerebrale Erkrankungen bei Schädigung der Bluthirnschranke⁵⁷

3.2 Interpretation einer Creatin Kinase Erhöhung

Eine Erhöhung der CK-MB von mehr als 6% bei einer Gesamt-CK Erhöhung von über 250 U/l ist typisch für einen Herzmuskelschaden. Eine Erhöhung der CK-MB von weniger als 6% der Gesamt-CK spricht eher für einen Skelettmuskelschaden. Bei chronischen Muskelschädigungen kann es im geschädigten Skelettmuskel zu einer Veränderung der CK-Isoenzym-synthese kommen, und der CK-MB Anteil kann über 10% der Gesamt-CK ausmachen.⁵⁷

Die Messung der Creatin Kinase (CK-MM und CK-MB) gehört mittlerweile zu den meisten Routinelaboruntersuchungen. Viele Umstände können zu einer Erhöhung der Gesamt-Creatin Kinase führen: z.B. Muskeltraumen, Medikamenteneinnahme, endokrinologische Erkrankungen und neuromuskuläre Erkrankungen.⁵⁷

Eine familiäre Erhöhung der Creatin Kinase im Serum kommt bei vielen hereditären Muskelerkrankungen vor, häufig ist bei einer Muskelerkrankung auch der Übertritt anderer muskelspezifische Enzyme wie die Aspartat-

Aminotransferase (AST), die Alanin- Aminotransferase (ALT) und die Laktatdehydrogenase (LDH) in das Blut erhöht.⁵⁸

Eine isolierte CK- Erhöhung kann ein Zeichen einer neuromuskulären Erkrankung sein, die sich bisher noch nicht, oder nur subklinisch manifestiert hat, oder aber auch ein eigenständiges Symptom bei Laboruntersuchungen.

Diagnostische Zuordnungen auf Grund der Höhe der Creatin Kinase können jedoch nicht getätigt werden, es lassen sich daraus jedoch Tendenzen erkennen.⁵⁶

Eine Creatin Kinase Erhöhung von über 1000 U/l spricht eher für eine Myopathie, spinale Muskelatrophien erreichen selten Werte über dem Zehnfachen der Norm.⁵⁹

4 Mögliche Differentialdiagnosen

Aufgrund der Krankengeschichte der Patienten, konnten hereditäre Erkrankungen mit schwerem Verlauf, die sich im Kindes- oder Jugendalter manifestieren, als mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Dazu zählen z.B. die häufigsten spinalen Muskelatrophien (SMA I-III) sowie die Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und viele hereditäre metabolische Erkrankungen.

Die Schwäche wurde von den Patienten am ehesten proximal lokalisiert angegeben, zusätzlich hatten die Patienten endokrinologische Veränderungen und unspezifische Symptome, die man bei internistischen Erkrankungen am ehesten als Allgemeinsymptomatik beschreiben würde.

Folgende Erkrankungen konnten im Rahmen von weiterführenden neurologischen und genetischen Untersuchungen als mögliche Differentialdiagnosen in Frage kommen:

- Myotone Dystrophie Typ 1 und 2
- Muskeldystrophien (insbesondere Gliedergürteldystrophien)
- Maligne Hyperthermie
- Familiäre ideopathische Hyper-CK-ämie
- Metabolische Myopathien (Glykogenosen, Lipidspeichererkrankungen)
- Mitochondriopathien

4.1 Myotone Dystrophien (DM)

Als Myotonie bezeichnet man die Unfähigkeit des Skelettmuskels sich nach Ende einer willkürlichen Muskelanspannung zu relaxieren. Elektromyographisch ist dies in Form von hochfrequenten Potentialsalven unterschiedlicher Amplitude nachweisbar.⁶⁰

Die myotone Dystrophien vom Typ I und II werden auch als progrediente multisystemische Myotonien bezeichnet.⁶³ Beide unterliegen Defekten unterschiedlicher Genregionen, die klinische Symptomatik ist aber weitgehend ähnlich, sodass ein ähnlicher pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung der Erkrankungen verantwortlich sein könnte.⁶¹

4.1.1 Die myotone Dystrophie Typ1 (Curschmann-Steinert, DM1)

4.1.1.1 Epidemiologie

Die DM ist mit einer Inzidenz von 1/8.000 die häufigste hereditäre Muskeldystrophie im Erwachsenenalter.⁶¹

4.1.1.2 Genetik

Der Erbgang dieser Erkrankung ist autosomal dominant

Bei der DM 1 handelt es sich um eine multisystemische Triplet-Repeat-Erkrankung, die durch eine CTG Expansion im Chromosom 19 q13.3 hervorgerufen wird. Anders als bei der SBMA befindet sich dieser Defekt in einem nicht translatierten DNA Abschnitt, am 3' Ende des DM-Proteinkinase Gens (DMKP). Die DM-Proteinkinase wird bei den Patienten vermindert in der Skelett- und Herzmuskulatur gefunden.⁶²

Es wird vermutet, dass diese Expansion mit einer abnormalen Regulation beim alternierenden Spleißen der folgenden Proteine einhergehen könnte: Chlorid Kanal1, Insulinrezeptor, Kardiales Troponin T, Hirnmikrotubuli assoziiertes Tau und myotubularin related Protein1.⁶¹

In der Normalbevölkerung kommen in diesem Abschnitt 5-37 CTG-Repeats vor. Eine milde klinische Symptomatik der DM1 besteht ab 50 Repeats.

Ein wichtiges Charakteristikum dieser Erkrankung ist das Phänomen der Antizipation, d.h., dass sich bei der Vererbung auf die nächste Generation die Anzahl der Repeats vergrößert, was sich mit einem früheren Auftreten und einer schwereren klinischen Symptomatik dieser Erkrankung äußert.⁶¹ Die Anzahl der Repeats variiert innerhalb verschiedener Zelltypen und nimmt bei Patienten im Alter zu.⁶³ Man kann daher auf eine Instabilität dieser Genomregion schließen.⁶¹ Die klinische Ausprägung der Erkrankung ist abhängig von der Anzahl der CTG-Repeats: in milden Formen werden 50-150 Repeats entdeckt, Patienten die an der klassischen Form leiden haben etwa 100-1000 Wiederholungen, bei einer noch höheren Repeatanzahl manifestiert sich die Erkrankung oft als kongenitale Form.⁶¹

4.1.1.3 Klinik

Klassische, adulte Form: Typischerweise manifestiert sich die DM1 im frühen Erwachsenenalter zwischen dem 20 und 40 Lebensjahr in Form multisystemischer Veränderungen, die sowohl das Nervensystem, Muskeln als auch das endokrine System betreffen können. Die DM1 hat in der Regel einen langsam progredienten Verlauf.

Paresen und Atrophien der Gesichts (Facies myopathica) - und vorderen Nackenmuskulatur (M. sternocleidomastoideus) sind häufig ein frühes Zeichen dieser Erkrankung. Oft wird im Verlauf dieser Erkrankung eine Ptosis beobachtet.⁶¹

In der Gliedermuskulatur befinden sich die Paresen charakteristischerweise in den distalen Extremitäten, im späteren Krankheitsverlauf kann die proximale Muskulatur mitbetroffen sein. Von den Patienten werden Muskelschmerzen seltener als bei der DM2 wahrgenommen. Myotonien sind ein charakteristisches Zeichen dieser Erkrankung und sind fast immer klinisch oder im EMG vorhanden. Besonders gut sind sie bei einem Faustschluss zu beobachten, sie können aber auch im Gesicht beim Öffnen zusammengepresster Augenmuskels auftreten. Durch Perkussion der betroffenen Muskulatur lassen sie sich oft gezielt

auslösen.^{61 63} Reizleitungsstörungen des Herzens kommen sehr häufig vor und bedürfen einer kardiologischen Kontrolle, besonders hinsichtlich der Notwendigkeit eines Schrittmachers. Eine Kardiomyopathie ist möglich aber klinisch oft nicht so prominent.⁶¹

Die Patienten können kognitive Defizite in Form von Lernschwäche bis hin zu geistiger Retardierung haben. Besonders exekutive Funktionen scheinen beeinträchtigt zu sein. Auffallend ist eine übermäßige Müdigkeit und Schläfrigkeit tagsüber und nächtliche Durschlafstörungen wegen eines Schlafapnoesyndroms.

^{61 63}

Pathologische Veränderungen des Gehirns, die bei DM1 Patienten gefunden werden können, sind neben einer cerebralen Atrophie, neurofibrilläre Tangles, intrazytoplasmatische Einschlüsse und subcortikale Veränderungen der weißen Substanz, die sich besonders in einem Myelinscheidenzerfall mit Erhaltung der Axone und fettreichen granulären Zellen äußern. Neuroradiologisch ist neben einer generalisierten Hirnatrophie auch eine verringerte Blutversorgung des präfrontalen Kortex beschrieben worden.⁶⁴

In fast allen Fällen besteht eine präsenile myotone Katarakt. Diese ist subkapsulär gelegen und zeigt charakteristische bunte Veränderungen in der Spaltlampenuntersuchung⁶³

Die Patienten haben eine herabgesetzte Fertilität, bei Männern können eine Hodenatrophie und bei Frauen Menstruationsprobleme vorkommen.^{61 63}

Auffallend sind eine Insulinresistenz bzw. manchmal ein Diabetes Mellitus.

Gastrointestinale Beschwerden können sich in Form von Verstopfungen, Pseudoobstruktionen, Diarrhöen und kolikartigen Schmerzen äußern. Eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes kommt in späteren Krankheitsstadien häufig vor und äußert sich in Form von Dysphagien und in weiterer Folge in Aspirationen von Nahrung.⁶¹

Die Lebenserwartung der Patienten ist herabgesetzt. Todesursache sind respiratorische und kardiale Erkrankungen. Das Risiko an einem malignen Tumor zu versterben ist erhöht.⁶³

Kongenitale Form: Tritt fast ausschließlich bei maternalen Übertragung auf. Bei der Geburt werden die Kinder häufig durch Hypotonie als "Floppy Infants" auffällig und benötigen oft neonatale kardiorespiratorische Intensivpflege. Die geistige und motorische Entwicklung ist verlangsamt und gestört, häufig leiden die Kinder an einer analen Inkontinenz, Myotonien kommen nicht vor.⁶¹

Späte asymptomatische adulte Form: Die Erkrankung manifestiert sich hier erst im späten Erwachsenenalter in Form einer Katarakt, milden myopathischen und myotonen Symptomen und bei Männern in Form einer Stirnglatze.⁶¹

4.1.1.4 Diagnostik

Im EMG sind myotone Salven mit einer Länge von bis zu 30 Sekunden und einer Frequenz von 60 Hz auffällig. Diese sind besonders in den distalen Armmuskeln und im Gesicht zu finden. Bei milderer Ausprägung sind diese Veränderungen seltener zu finden. Im Labor zeigt sich häufig eine Hypogammaglobulinämie und eine milde CK Erhöhung. Weiters ist die Gamma-GT häufig erhöht und es können Zeichen einer Insulinresistenz oder eines Diabetes Mellitus gefunden werden.⁶³

Eine Muskelbiopsie zeigt uncharakteristische myopathische Veränderungen mit einer Atrophie die eher die Muskelfasern vom Typ1 betrifft. Internalisierte Kerne und Kernreihenbildungen können ebenfalls gefunden werden.⁶¹

Bei bekannten DM1 Fällen sollten regelmäßige EKG, Blutzucker und augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden, um pathologische Veränderungen möglichst rasch zu erkennen und behandeln zu können.⁶³ Der genetische Nachweis der verlängerten Repeatanzahl erfolgt mittels Southern-Blot Analyse.⁷⁰

4.1.1.5 Therapie

Myotone Relaxationsstörungen können mit Mexiletin oder Propafenon behandelt werden. Die Muskelschwäche sollte physiotherapeutisch behandelt werden, insbesondere zu Vermeidung von Kontrakturen. Gegen die Hypersomnie könnte Modafinil hilfreich sein. Herzrhythmusstörungen und Insulinresistenz bedürfen häufig einer Therapie und sollten je nach Ausprägung den üblichen Richtlinien konform behandelt werden.⁶⁵

4.1.2 Proximale myotone Myopathie (PROMM, DM2)

4.1.2.1 Epidemiologie

Über die Häufigkeit dieser Erkrankung sind bisher keine genaueren Daten bekannt, sie dürfte jedoch gehäuft in Europa vorkommen.⁶⁹

4.1.2.2 Genetik

Bei der PROMM findet sich eine CCTG-Ternucleotidexpansion auf Chromosom 3q13.3-q24 im Intron 1 des Zink-Finger-9 Gens (ZFN-9).⁶¹ Die Anzahl der Repeats kann bei den Erkrankten zwischen 75 und 11.000 variieren.⁶⁹ Die Erkrankung wird ebenfalls autosomal dominant vererbt und es besteht ebenfalls eine Antizipation, die jedoch nicht so stark ausgeprägt ist wie bei der DM1 und bei paternaler Übertragung verstärkt auftritt⁶⁶. Kongenitale Formen sind nicht bekannt.⁶³

4.1.2.3 Klinik

Die Erkrankung kann sich in verschiedenen Lebensaltern manifestieren, meist zwischen dem 13. und 67. Lebensjahr im Durchschnitt um das 48. Lebensjahr.⁶⁷ Sie hat ein sehr ähnliches klinisches Erscheinungsbild wie die DM, nimmt aber einen milderen klinischen Verlauf.⁶¹

DM2 Patienten klagen anders als DM1 Patienten über eine eher proximal betonte Schwäche, die besonders stark in der unteren Extremität ausgeprägt sein kann.

Die Patienten leiden häufig an periodischen Schmerzen, Missempfindungen und Muskelsteifigkeit besonders in den proximalen unteren Extremitäten.

Dabei können Skelettmuskelschmerzen der Muskelatrophie um einige Zeit vorausgehen und durch verschiedene Faktoren, wie z.B. Bewegung, Temperatur und Druck ausgelöst werden.⁶⁸ Myotonien sind klinisch weniger ausgeprägt als bei der DM1, können im EMG jedoch fast immer nachgewiesen werden.⁶¹

Die Muskelschwäche betrifft die Flexoren des Halses, die Extensoren des Fußgelenks, die Beuger der tiefen Fingermuskulatur und des Daumens und besonders die Hüftstrecker und Beuger. Die Trizeps und Schultermuskulatur kann ebenfalls betroffen sein.⁶¹ Eine stärker ausgeprägte Muskelatrophie ist eher selten zu finden, die Gesichtsmuskulatur bleibt eher ausgespart. In einigen Fällen wurde eine Wadenhypertrophie beobachtet.⁶⁹

Kognitive Defizite werden, wenn, meist nur als eher leicht beschrieben. Neuroradiologisch können ähnliche Veränderungen wie bei der DM1 gefunden werden.⁶⁴

Eine Katarakt kann ebenfalls häufig gefunden werden, sie unterscheidet sich oft nicht von jener, die bei der DM1 auftritt, kann aber auch aus einer weißlichen punktförmigen Trübung der Rinde bestehen.⁶³ In zwanzig Prozent der Fälle wird von einem Hörverlust berichtet.⁶⁹

Kardiale Arrhythmien werden in etwa bei einem Drittel der Patienten gefunden.⁶⁷ In etwa zwanzig Prozent der Fälle besteht ein Diabetes Mellitus, eine Insulinresistenz in 75% der Fälle.⁶⁷

Wie bei der DM2 können Fertilitätsstörungen und eine Hodenatrophie bestehen. Die Prognose wird im Allgemeinen besser als bei der DM1 eingestuft.⁶⁴

4.1.2.4 Diagnostik

Die Creatin Kinase ist im Labor meist bis zu zehnfach erhöht, weiters findet sich häufig eine Erhöhung der Gamma GT und eine Hypogammaglobulinämie.⁶⁷

Normale bis leicht erniedrigte Testosteronwerte in Verbindung mit einem erhöhten FSH können gefunden werden.⁶¹

In der Muskelbiopsie sind im Unterschied zu DM1 vor allem Kaliberschwankungen bei Typ-2-Fasern zu finden.⁶¹ Im EMG finden sich fast immer serielle repetitive Entladungen.^{61 67} Der genetische Nachweis der verlängerten Repeatanzahl erfolgt mittels Southern-Blot Analyse und einem DM2 Repeat Assay, der eine Amplifizierung der CCTG Repeats mittels PCR beinhaltet.⁷⁰

4.1.2.5 Therapie

Gegen die häufig therapierefraktären Muskelschmerzen kann eine Therapie mit Gabapentin oder Kreatinmonohydrat hilfreich sein. Ansonsten unterscheidet sie sich nicht von der Therapie von MD I.⁶⁵

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten klinischen und diagnostischen Merkmale der DM1 und der DM2:

	DM1	Dm2
kongentiale Form	+	-
Schwäche:		
Gesicht	+	mild
Ptosis	+	mild
Sternocleidomastoideus	+	variabel
proximale UE	spät	früh
distal	+	Hände
generalisiert	+	+
Muskelschmerzen	selten	häufig
Myotonien	+	+
Waden Hypertrophie	-	+
Katarakt	+	+
Stirnglatze	+	+
kardiale Arrhythmien	+	variabel
gonadale Defekte	+	mild
Hypersomnie	+	variabel
Hyperhidrose	-	+
Kognitive Schwäche	+	mild
Hyperglykämie	+	selten
Myotonie im EMG	+	+

Tabelle 4: Merkmale der multisystemischen Myotonien (modifiziert nach <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm2>)⁶⁹

4.2 Andere Differentialdiagnosen und weiterführende Diagnostik

4.2.1 Muskeldystrophien (insbesondere Gliedergürteltyp)

Bei Muskeldystrophien können Enzymerhöhungen als Zeichen eines Membranschadens der Muskelzellen häufig stark ausgeprägt sein.

Während sich die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird (Xp21), neben der Erhöhung von muskelspezifischen Enzymen sich neurologisch schon im Kindesalter manifestiert, kann sich die MD Typ Becker- Kiener klinisch extrem unterschiedlich präsentieren und erst im Jugend oder Erwachsenenalter manifestieren. Wegen ihres X-chromosomal rezessiven Vererbungsweges manifestiert sich diese MD wie das Kennedysyndrom primär bei Männern, jedoch sind auch hier Frauen mit einer leichten Symptomatik bekannt.⁷¹

Im Vergleich zu den Dystrophinopathien haben die Gliedergürteldystrophien meist einen gutartigen und langsamer progredienten Verlauf. In Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens einer Muskelenzymerhöhung der Patienten in dem beschriebenen Fall sind in erster Linie die autosomal dominant vererbten Formen mit proximaler Schwäche von differentialdiagnostischer Relevanz, diese sind jedoch extrem selten. Bei diesen Muskelerkrankungen kann bei einigen Formen der Herzmuskel in Form einer dilatativen Kardiomyopathie mitbetroffen sein. Begleitend zu einer proximalen Schwäche und Atrophie kommt es in einigen Fällen zu einer Pseudohypertrophie der Waden.⁷²

Der Nachweis dieser Erkrankungen gelingt unter anderem anhand von Muskelbiopsien mit immunhistochemischen Färbemethoden mit Antikörpern gegen das defekte Strukturprotein, welches im Fall einer Erkrankung stark vermindert ist, dem Immunoblot und in manchen Fällen mittels molekulargenetischer Untersuchungen.⁷³ Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die autosomal dominanten Gliedergürteldystrophien:

Erkrankung	Locus	Genprodukt	Erste Symptome	Diagnostik
LGMD1A	5q31	Myotilin	Beckengürtel	Molekulargenetik
LGMD1B	1q21	Lamin A/C	proximale Muskelschwäche Beinmuskeln	Molekulargenetik
LGMD1C	3p25	Caveolin-3	proximale Muskelschwäche, Wadenhypertrophie	Molekulargenetik
LGMD1D	6q23	Unbekannt	Herzrhythmusstörung	Biopsie, Haplotypisierung
LGMD1E	7q32	Unbekannt	proximale Beinmuskeln	Biopsie, Haplotypisierung
LGMD1F	5q21	Unbekannt	Beckengürtel, Schultergürtel	Biopsie, Haplotypisierung

Tabelle 5: Autosomal dominante Gliedergürteldystrophien⁷³

4.2.2 Maligne Hyperthermie

Bei einer persistierenden familiären Erhöhung der Creatin Kinase ist die maligne Hyperthermie (MH) als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen.⁷⁴

Die MH ist eine gefürchtete, potentiell tödliche Komplikation bei Operationen, die durch verschiedene Triggersubstanzen hervorgerufen wird. Die Häufigkeit mit der die MH auftritt ist abhängig vom Alter und liegt zwischen 1: 15000 bei Kindern und 1: 62000 bei Erwachsenen. In den meisten Fällen unterliegt die MH einem autosomal dominanten Erbgang und die Prävalenz der Anlageträger beträgt ca. 1:3000.⁷⁵ Häufig ist bei den Anlageträgern eine familiäre Hyper-CKämie bekannt. Bei prädisponierten Patienten liegt meist ein Defekt im Ryanoidinrezeptor (RYR) an der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) vor, der in Verbindung mit sog. Triggersubstanzen eine unkontrollierte Kalziumfreisetzung in das Sarkoplasma bewirkt. Die Kalziumfreisetzung unterliegt einem ATP abhängigen Prozess und führt zu dauerhafter Muskelkontraktion und schwindenden ATP Reserven, die kompensatorisch zu einer Sympatikusaktivierung und letzten Endes zu einer Stoffwechsellentgleisung führt.⁷⁶

Getriggert wird die MH durch volatile Anästhetika wie Halothan, Sevofluran, Desfluran und dem depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin. Eine maligne Hyperthermie kann während einer Operation oder bis zu 24 Stunden danach auftreten.⁷⁶

Diagnostische Kriterien sind ein plötzlicher Anstieg der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration und der Körperkerntemperatur, Tachypnoe, Tachykardie, bzw. Arrhythmie, eine verstärkte Muskelrigidität und Azidose. Ein Anstieg der Creatin Kinase und Myoglobinkonzentration im Serum und Urin sind Zeichen einer Rhabdomyolyse.^{74 76}

Der häufigste Defekt, der zu einer MH führt, liegt am RYR-1 Gen auf Chromosom 19, auf dem ebenfalls der Defekt, der zur Central Core-Erkrankung führt, liegt (19q13).

Hier wurde bisher eine große Zahl verschiedener Mutationen bei MH-Patienten entdeckt, was eine primäre genetische Testung bei der Diagnosefindung relativ mühsam macht. Deshalb ist der In vitro Kontraktur-Test (IVKT) mit seiner hohen Sensitivität von 99% und Spezifität von 93,6%, trotz seiner Invasivität ein gut geeignetes Diagnoseverfahren für Risikopatienten.⁷⁶ Risikopatienten sind Verwandte mit positiver Familienanamnese und Patienten die an verschiedenen Muskelerkrankungen mit Beteiligung RYR Gens, oder persistierender familiärer Hyper-CK-ämie leiden.^{74 76} Bei Patienten die an progressiven Muskeldystrophien bzw. metabolischen Myopathien und Myotonien und Ionenkanalerkrankungen leiden, können MH ähnliche Attacken auftreten.⁷⁶

4.2.3 Ideopathische Hyper-CK-ämie

Diese Bezeichnung wird für persistierende CK-Erhöhungen bei Patienten verwendet, die außer einer Enzymerhöhung keine, oder nur unspezifische klinische Symptome zeigen und bei denen durch weiterführende Untersuchungen keine Ursache dafür gefunden werden kann. Durch immer besser werdende Untersuchungsmethoden wird diese Ausschlussdiagnose immer seltener gestellt. Eine Methode, um Patienten mit einer ideopathischen CK-Erhöhung auf Muskelerkrankungen zu screenen, stellt das EMG dar. Weiterführende

Untersuchungen sind die Muskelbiopsie in Verbindung mit immunhistochemischen Färbemethoden und eine genetischen Testung.⁷⁷

Eine ideopathische CK-Erhöhung tritt in etwa der Hälfte der Fälle familiär auf und unterliegt wahrscheinlich einem autosomal dominanten Erbgang.⁷⁸

In bisher zwei familiären und zwei sporadischen Fällen wird über asymptotische Patienten mit ideopathischer HyperCKämie berichtet, bei denen eine neue Mutation im CAV-3 Gen gefunden wurde, die als mögliche Differentialdiagnose für ideopathische CK-Erhönungen in Frage kommen könnte. Mutationen in diesem Gen sind außerdem für die LGMD1C und die Rippling Erkrankung verantwortlich.^{79 80}

4.2.4 Metabolische Myopathien

Die metabolischen Myopathien sind durch eine fehlerhafte Energieproduktion im Muskel gekennzeichnet und werden durch erbliche Defekte im Lipid, Glykogen, oder mitochondrialen Stoffwechsel hervorgerufen, die sich meist schon im frühen Kindesalter klinisch manifestieren. Manifestieren sich metabolische Myopathien erst im Erwachsenenalter, ist die klinische Symptomatik oft milder. Bei den adulten Formen sind die Symptome dynamisch, wie z.B. Bewegungsintoleranz, bewegungsabhängige Muskelschmerzen, Krämpfe oder Muskelsteifigkeit und Myoglobinurien oder statisch in Form einer progressiven, meist proximal betonten Muskelschwäche. Dynamische und statische Symptome können getrennt voneinander, oder gemeinsam auftreten. Diagnostiziert werden die Myopathien mittels Muskelbiopsie und immunhistochemischen Färbemethoden.

Im Labor findet sich häufig eine Muskelenzymerhöhung, myopathische Veränderungen können im EMG gefunden werden. Diagnostisch hilfreich sind belastungsabhängige Tests und die Bestimmung des Lactat und Pyruvatspiegels. Therapeutischen Nutzen haben fettarme Diäten bei Lipidspeichererkrankungen und kohlenhydratarme bei Glykogenspeichererkrankungen gebracht. Die metabolischen Myopathien werden überwiegend autosomal rezessiv vererbt.⁸¹

4.2.5 Mitochondriale Encephalomyopathien

Unter der heterogenen Gruppe der mitochondrialen Encephalomyopathien sind über hundert Defekte bekannt, die verschiedenste Organsysteme betreffen können.

Häufig sind, wahrscheinlich auf Grund ihres hohen Energiebedarfes, Nerven und Muskelgewebe besonders stark davon betroffen. Diese Art von Erkrankungen kann kongenital, im Kindes-, oder im Erwachsenenalter auftreten, Erstsymptome sind häufig Muskelschwäche und Nachtblindheit, wegen einer Retinopathie.

Mitochondriale Enzephalopathien sind multisystemische Defekte, häufig sind Muskelschmerzen, proximale Schwäche und Müdigkeit die klinischen Symptome, es sind jedoch oft auch Sinnes- und viszerale Organe mitbetroffen. Eine Leberinsuffizienz wird ebenfalls beobachtet, sie kann aber auch subklinisch verlaufen.⁸² Es wird von Fällen berichtet, in denen primär die proximale Skelettmuskulatur betroffen ist, andere neurologische und metabolische Symptome können fehlen.⁸³

Mitochondriale DNA wird größtenteils maternal vererbt, und von der Mutter an alle Nachkommen weitergegeben.⁸⁴ Mitochondriale Myopathien können mit einer Muskelenzymerhöhung einhergehen, besonders auffällig sind jedoch die Serumlactaterhöhung und die Pyruvaterhöhung der Patienten in Ruhe und der ungewöhnliche Anstieg des Lactates in Belastungstests. Im Stunden-Harn kann die Lactatausscheidung ebenfalls erhöht sein.

In Muskelbiopsien sind besonders Ragged red Fasern, die durch die Gomori-Trichrom-Färbung dargestellt werden können, und parakristalline Einschlüsse in der elektromikroskopischen Untersuchung in den Mitochondrien auffällig. Histochemisch kann eine negative Cytochrom-c-Oxidase - Bestimmung in den Ragged-red-Fasern für mitochondriale Defekte typisch sein. Diese Merkmale sind jedoch nicht obligatorisch zu finden. Genetisch können mitochondriale DNA-Defekte häufig schon in Blutzellen nachgewiesen werden, manchmal ist dies jedoch wegen der Heteroplasmie der mtDNA nicht möglich und die DNA muss aus einem Muskelbiopsat bestimmt werden.⁸⁴ Der genetische Nachweis gestaltet sich jedoch oft als extrem schwierig, wenn die klinischen Symptome nicht einer bekannten Mitochondriopathie zugeordnet werden können.⁸³

4.2.6 Weiterführende Diagnostik bei hereditären Muskelerkrankungen

Eine umfassende und gründliche Eigen- und Familienanamnese ist bei Muskelerkrankungen unumgänglich und kann in vielen Fällen schon zu einer Verdachtsdiagnose führen.

Muskelerkrankungen gehen häufig mit Veränderungen an anderen Organen wie z.B. dem Herzen oder den Augen einher. Diese Veränderungen können differentialdiagnostisch hilfreich sein, und deren Ausschluss sollte gezielt in die klinische Untersuchung einbezogen werden.

Im Rahmen einer weiterführenden neurologischen Diagnostik ist, um myopathische Veränderungen erkennen zu können, die Durchführung von elektromyographischen Untersuchungen an den Patienten sinnvoll.

Ein erhöhter Lactat/Pyruvat Koeffizient in Belastungs- und Provokationstests kann einen Hinweis auf eine metabolische Myopathie sein.

Eine spezifische, wenn auch invasive Untersuchungsmethode, stellt in jedem Fall eine Muskelbiopsie dar. In Verbindung mit immunhistochemischen Nachweismethoden kann sie hilfreich sein, eine Diagnose stellen zu können, oder weitere Informationen über eventuelle Muskeldefekte zu erlangen. Bleibt auch diese unspezifisch, oder wenn es Indikationen dafür gibt, können zusätzlich humangenetische Untersuchungen angestellt werden.⁸⁵

5 Fallbericht

Im folgenden Fallbericht wird eine Familie beschrieben, die der neuromuskulären Ambulanz schon seit längerer Zeit bekannt ist. Bei dem ersten Patienten der untersucht wurde handelt es sich um Patient 3b, der sich mit einer unerklärlichen proximalen Schwäche präsentierte, die anamnestisch auch bei seinem Bruder seit einigen Jahren bestand.

Bei der klinischen Untersuchung wurde die Verdachtsdiagnose „Kennedy Syndrom“ gestellt und durch eine genetische Untersuchung bei den Patienten 3a und 3b bestätigt. Anamnestisch soll schon der Großvater ab dem Alter von etwa fünfzig Jahren an einer fortschreitenden Muskelschwäche gelitten haben. Einige Jahre später wurden auch männliche Nachkommen der Patientin 3c, der Cousine von Patient 3b mit klinischen Symptomen wie Faszikulationen und Schwäche auf der neuromuskulären Ambulanz vorstellig. Im Labor wurde eine Erhöhung muskelspezifischer Enzyme und der Transaminasen festgestellt und kurze Zeit später bei drei männlichen Nachkommen der Patientin 3c und bei der Patientin selbst ein Kennedysyndrom diagnostiziert. Bei zwei Söhnen und zwei Töchtern, bei denen ebenfalls eine ständige Erhöhung der Creatin Kinase, eine Belastungsintoleranz und eine allgemeine Schwäche mit proximaler Betonung aufgefallen waren, konnte ein Kennedysyndrom jedoch durch genetische Tests ausgeschlossen werden. Eine genaue klinische Untersuchung inklusive Muskelbiopsie bei der Patientin 3c, die nach einer Tumoroperation wegen proximalen Paresen auf der neurologischen Universitätsklinik in Behandlung war, ergab keine weiteren diagnostischen Hinweise. Eine darauf folgende klinisch neurologische Untersuchung des Patienten 3d, bei dem es sich um den Familienvater handelt, ergab den dringenden Verdacht einer myotonen Muskeldystrophie vom Typ II, der durch genetische Untersuchungen bestätigt werden konnte.

5.1 Stammbaum

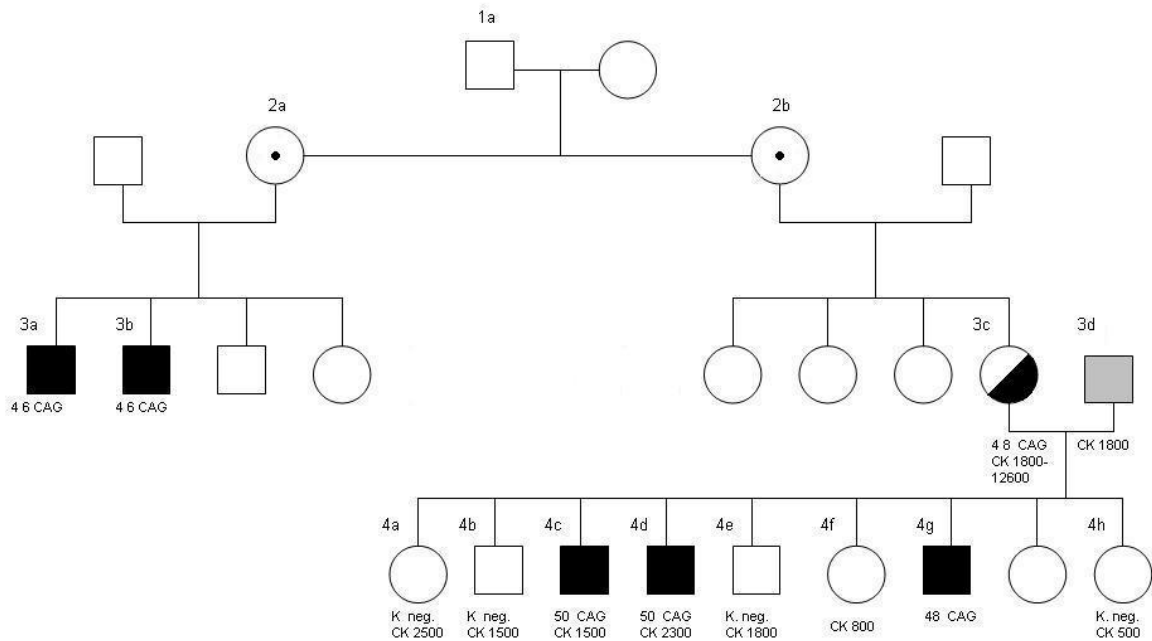


Abbildung 2: Schema des Familienstammbaums

(Anmerkung des Autors: Aus Gründen des Datenschutzes wurde die Anzahl und das Geschlecht der nicht beschriebenen Personen verändert um eine Anonymisierung gewährleisten zu können.)

Patient(in)	Geschlecht	CK	SBMA/ CAG-Repeats	PROMM
3a	m	unbekannt	Ja / 46	
3b	m	2000 U/l	Ja / 46	
3c	w	1800-12600 U/l	Konduktorin / 48	
3d	m	1800 U/l	Nein	Ja
4a	w	2500 U/l	Nein	
4b	m	1500 U/l	Nein	
4c	m	1500 U/l	Ja / 50	
4d	m	2300 U/l	Ja / 50	
4e	m	1800 U/l	Nein	
4f	w	800 U/l	Unbekannt	
4g	m	unbekannt	Ja / 48	
4h	w	500 U/l	Nein	

Tabelle 6: Übersicht der Gesamt-CK Werte

5.2 Erläuterungen zu einzelnen Patienten

Der Patient 1a litt anamnestisch seit seinem fünfzigsten Lebensjahr an Muskelschwund unbekannter Ursache. Aus dem Stammbaum geht hervor, dass die Patientinnen 2a und 2b Konduktorinnen des Kennedysyndroms sein müssen. Über die Familienangehörigen ohne Index sind uns keine Daten bekannt.

Patient 3b

Es handelt sich um einen Patienten, der erstmals bei seinem Hausarzt vorstellig wurde. Damals litt er unter einer Muskelschwäche, die nach dem Aufstehen in der Früh besonders stark ausgeprägt war. Er klagte darüber, dass er seine Arme nur mehr erschwert heben konnte und über eine schnellere Ermüdung beim Treppensteigen. Weiters hatte er Muskelschmerzen und ein Taubheitsgefühl des 4. und 5. Fingers beidseits. Sein älterer Bruder (Patient 3a) war anamnestisch an einer Muskeldystrophie Becker-Kiener erkrankt, wobei sich im Nachhinein herausstellte, dass er ebenfalls an SBMA erkrankt war, und sein Großvater (Patient 1a) soll seit seinem fünfzigsten Lebensjahr an Muskelschwund gelitten haben. Während eines stationären Aufenthalts auf der neurologischen Universitätsklinik wurde die Verdachtsdiagnose SBMA gestellt und durch eine genetische Untersuchung (46 CAG-Repeats im Exon1 des Androgenrezeptorgens) bestätigt. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Progredienz der Erkrankung.

Periorales Muskelwogen und Faszikulationen waren am Kinn besonders prominent. Die Zunge war atrophiert und Faszikulationen waren deutlich sichtbar. Anamnestisch traten Schluckstörungen auf, die Sprache war heiser. Das Muskelrelief war mit proximaler Betonung atrophiert, besonders ausgeprägt in Hüfte und Schultergürtelmuskulatur. Obere und untere Extremitäten zeigten Paresen mit einem Kraftgrad von 4 nach MRC-Skala. Der Patient klagte über Missempfinden in beiden Händen und Unterarmen, das Vibrationsempfinden war herabgesetzt. In einer anschließenden Laboruntersuchung wurde beim Patienten ein CK-Wert von über 2000 U/l gemessen.

Patientin 3c

Die Patientin ist bekannte Konduktorin des Kennedy Syndroms mit 48 CAG-Repeats im Androgenrezeptorgen. Weiters war ein Diabetes Mellitus Typ 2 bekannt. Sie klagte schon seit einiger Zeit über eine Muskelschwäche beim Gehen, die sich besonders stark beim Stiegensteigen äußerte. Nach einer Tumoroperation hatte diese Schwäche zugenommen. Seitdem war das Heben der Arme und der Beine nicht mehr möglich. Die neurologische Untersuchung ergab keine Beeinträchtigung der Hirnnerven. Die Sprache war normal und es bestanden keine Schluckbeschwerden. Im Gesichtsbereich und an der Zunge wurden keine Faszikulationen oder Atrophien beobachtet.

Die Motorik, der Muskeltonus, die Trophik und die motorische Spontanaktivität waren an allen vier Extremitäten proximal betont herabgesetzt, während die distale Kraft nicht herabgesetzt war. Die Muskeleigenreflexe waren an den oberen Extremitäten beidseits nur schwach auslösbar, an den unteren Extremitäten gar nicht. Es wurden keine Pyramidenbahnzeichen gefunden. Die Sensibilität war allseits normal vorhanden. Im Labor war besonders die stark erhöhte Creatin Kinase zwischen 1800 bis zu 12600 U/l auffällig. Zusätzlich hatte die Patientin ein erhöhtes Myoglobin von >3000 ng/ml, ein LDH von 1000 U/l und erhöhte Leberenzyme (AST 300 U/l, ALT 650 U/l).

Eine Muskelbiopsie, die vom M. vastus lateralis dext. durchgeführt wurde, ergab deutliche Kaliberschwankungen der Myozyten mit einigen diffus verteilten teilatrophen oder atrophen Muskelfasern. Einige Muskelfasern zeigten Kernreihenbildungen und einige internalisierte Zellkerne, kleinherdig fanden sich atypische Kontraktionsbänder. Im Endomysium waren herdförmige lymphozytäre Infiltrate sichtbar, mehrheitlich jedoch Monozyten und Makrophagen. Es fanden sich vereinzelte Muskelfasernekrosen und keine basophilen Regenerationsfasern. Die Morphologie sprach laut pathologischem Befund am ehesten für einen gewebstoxischen Prozess oder ein paraneoplastisches Syndrom.

In einer elektroneurographischen Untersuchung hatte die Patientin allseits eine normale Nervenleitgeschwindigkeit, mit geringgradig reduzierten Amplituden einer Ableitung und es konnte kein Hinweis auf eine Polyneuropathie festgestellt werden

Patient 3d:

Es handelt sich um einen Patienten (im Stammbaum grau hinterlegt), der sich aufgrund einer fraglichen neuromuskulären Erkrankung seiner Kinder neurologisch untersuchen ließ.

Anamnestisch waren eine Herzschrittmacheroperation und eine Kataraktoperation bekannt. Der Patient fühlte sich subjektiv beschwerdefrei und gibt an, an keinen neuromuskulären Beschwerden zu leiden. Er habe bis zu seiner Berentung stets schwer körperlich gearbeitet. Bei der klinisch neurologischen Untersuchung waren eine Facies myopathica und eine verzögerte Faustöffnungsreaktion auffällig, eine proximale Schwäche zeigte sich nicht.

Der übrige neurologische Status war unauffällig. Im Labor waren eine CK Erhöhung von 1766 U/l, und eine Aldolaseerhöhung von 10.4 U/ml auffällig. Weiters waren die Transaminasen (ALT: 85 U/l und AST: 74 U/l), sowie die Laktatdehydrogenase (477 U/l) erhöht. In der Serumelektrophorese zeigte sich eine monoklonale Gammopathie. In der NLG kann eine erniedrigte Amplitude des N. peroneus beidseits, bei ansonsten regelrechten Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden festgestellt werden. In den EMG – Ableitungen aus dem M. tibialis anterior und dem M. vastus lateralis ergaben sich myotone Entladungen und teilweise komplexe repetitive Entladungen. Zusammenfassend ergaben die Untersuchungsergebnisse den Verdacht, dass eine myotone Muskeldystrophie vom Typ II vorliegen könnte. Durch eine humangenetische Untersuchung wurde dieser in der Folge bestätigt.

Patienten 4a - 4h

Bei den Patienten handelt sich es um die Kinder von Patientin 3c und Patient 3d. Alle Patienten hatten in Laboruntersuchungen auffällig hohe CK- Werte. Bei den Patienten 4c, 4d und 4g konnte ein Kennedysyndrom festgestellt werden. Bei den Patientinnen 4a, und 4h, sowie bei den Patienten 4b und 4e konnte ein Kennedysyndrom genetisch ausgeschlossen werden.

Patientin 4a

Es handelt sich um eine Patientin bei der ein Konduktorinnenstatus der SBMA ausgeschlossen werden konnte. Die Patientin gab an, an zunehmender Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit zu leiden. Eine Schwäche wurde in den proximalen Extremitäten angegeben. Weiters habe sie intermittierende Kopfschmerzen. Die Patientin klagte über Schmerzen in beiden Schultergelenken bei Elevation und im rechten Kniegelenk bei Flexion, sowie intermittierenden stechenden Schmerzen im linken Sprunggelenk und starken Juckreiz am gesamten Körper. Im Labor ist die Patientin seit dem 21. Lebensjahr durch eine erhöhte CK (intermittierend erhöht zwischen 1000 und 3000 U/l, CK-MB 49 U/l, LDH 303 U/l) auffällig. Ebenfalls erhöht waren die Leberenzyme, (AST 62 U/l, ALT 80 U/l) die Triglyceride, sowie die Harnsäure. Bei einer endokrinologischen Untersuchung, wurde anamnestisch über eine in letzter Zeit vermehrte Körperbehaarung berichtet. Bei der adipösen Patientin bestanden ein Hyperinsulinismus und ein erniedrigter Cortisolspiegel.

Auffällig war auch ein erhöhter Gesamttestosteronspiegel (0,9 ng/ml). Zum Ausschluss einer Polymyositis wurde eine Muskelbiopsie durchgeführt. Dabei waren lichtmikroskopisch keine pathologischen Veränderungen zu finden. In der elektronenmikroskopischen Untersuchung zeigte sich eine über weite Strecken regelrechte Ultrastruktur. Mittels der modifizierten Gomori-Trichrom Färbung waren keine pathologischen fuchsinophilen Ablagerungen erkennbar, sowie keine ragged red fibers nachweisbar. Nach Untersuchung mit der NADPH-T-Reduktase zeigte sich keine auffällige mitochondriale Enzymaktivität. Auffällig waren einzelne vergrößerte Mitochondrien. In einer elektronenmikroskopischen Untersuchung konnten in einer Muskelfaser parakristalline Einschlüsse innerhalb zahlreicher Mitochondrien gefunden werden. Gelegentlich fand sich ein Z-Band-Strömen.

Patient 4b:

Ein Patient, der im Labor durch eine Gesamt CK-Erhöhung von bis zu 1500 U/l auffällig wurde. Bei dem Patienten bestanden Neuralgien, die einer spondylogenen Ursache zugeordnet wurden. Ein Kennedysyndrom konnte genetisch ausgeschlossen werden. Daneben leidet der Patient an IDDM,

Adipositas per magna und an einem Schlafapnoesyndrom. Aus der Anamnese ging hervor, dass der Patient Statine (Simvastatin) einnimmt.

Patient 4c

Es handelt sich um einen SBMA Patienten, der durch Faszikulieren an Zunge und Muskeln im Alter von achtundzwanzig Jahren klinisch auffällig geworden ist. Ein stationärer Aufenthalt auf der neurologischen Universitätsklinik erfolgte wegen wochenlang anhaltender Kopfschmerzen, die sich bei Anstrengung verstärkten. Neben einem diskreten Halte- und Intensionstremor leidet er an zunehmender Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit. Ansonsten war der Patient zum Untersuchungszeitpunkt neurologisch unauffällig. Er leidet an diskreter Adipositas, wobei er anamnestisch von einem gewollten Gewichtsverlust von dreißig Kg berichtete. Im Labor waren neben den erhöhten Muskelfermenten (CK 1.490 U/l, CK-MB 61 U/l, Myoglobin 207,6 ng/ml) erhöhte Leberenzyme (Gamma-GT 155 U/l, 145 U/l und ALT 256 U/l) und eine erhöhte LDH (295 U/l). Daneben bestanden eine Hypercholesterinämie und eine Hypertriglyceridämie. Der Patient hatte einen normalen Gesamttestosteronspiegel bei einem erhöhten FSH-Spiegel.

Patient 4d

Ein SBMA Patient, der seit dem fünfundzwanzigsten Lebensjahr an Müdigkeit und Mattigkeit litt. Neurologisch auffällig wurde der Patient durch ubiquitäre Faszikulationen. Im Labor zeigen sich erhöhte Muskelfermente (CK 2280 U/l, CK-MB 64 U/l, LDH 305 U/l) und Leberparameter (AST 74 U/l, ALT 93 U/l). Weiters leidet der Patient an Adipositas, Hyperinsulinismus, Hyperurikämie und Hypertriglyceridämie.

Der Patient hat ebenfalls einen normalen Gesamttestosteronspiegel mit erhöhten FSH- Werten.

6 Diskussion

6.1 Interpretation der Untersuchungsergebnisse

In dem Familienstammbaum sind fünf männliche Träger der Mutation bekannt, die zum Kennedysyndrom führen, wobei alle entweder klinisch (Patienten 3a, 3b, 4c, 4d) oder durch genetische Tests auffällig geworden sind (Patient 4g). Bei ihnen lassen sich die dem Alter entsprechende Ausprägung der neurologischen Symptomatik und die im Labor auffällige Erhöhung der Creatin Kinase durch die Erkrankung SBMA erklären.

Besonders auffällig war die starke neurologische Symptomatik, die sich durch eine proximale Schwäche in allen vier Extremitäten äußerte und die Erhöhung der Creatin Kinase bei Patientin 3c, die nachweislich eine heterozygote Trägerin der SBMA-Mutation war.

Das Kennedysyndrom wird X-chromosomal rezessiv vererbt, Frauen gelten als Überträgerinnen und als größtenteils asymptomatisch. Durch eine genetische Untersuchung kann die Diagnose Kennedy-Syndrom gestellt werden, bzw. ein Trägerstatus sicher ausgeschlossen werden.⁴⁸

In der Literatur sind symptomatische Konduktorinnen des Kennedysyndroms mit einer CK Erhöhung bekannt, jedoch ist in diesen Fällen die Ausprägung der neurologischen Symptomatik und die Höhe der CK nicht mit jener von Patientin 3c zu vergleichen.^{7 12 46 47} Eine mögliche Erklärung dafür wäre, nach Interpretation einer Muskelbiopsie, ein akut gewebstoxischer oder paraneoplastischer Prozess im Rahmen einer Tumorerkrankung.

Dies erklärt jedoch nicht die Erhöhung der Creatin Kinase und der Enzyme AST, ALT und LDH der Patientinnen und Patienten, bei denen ein Kennedysyndrom ausgeschlossen werden konnte.

Eine Erhöhung der Creatin Kinase im Serum kann bei Muskelerkrankungen vorkommen, häufig ist bei einer Muskelerkrankung auch der Übertritt anderer muskelspezifischer Enzyme wie z.B. der AST, der ALT und der LDH in das Blut erhöht.⁵⁸

Endokrinologische Störungen, insbesondere eine Hyperthyreose, die zu einer CK-Erhöhung führen könnten, wurden durch Laboruntersuchungen weitgehend

ausgeschlossen. Bei einem der Patienten, bei denen ein Kennedysyndrom ausgeschlossen wurde, geht aus der Anamnese die Einnahme von Statinen hervor, die als mögliche Ursache einer CK-Erhöhung in Frage kommen könnte.

Einige Familienangehörige mussten sich operativen Eingriffen in Allgemeinnarkose unterziehen, dabei kam es laut Anamnese und Krankengeschichte zu keinen Narkosezwischenfällen, im Sinne einer malignen Hyperthermie.

Neben der Erhöhung der Laborparameter hatten die Patienten relativ unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Kopfschmerzen. Eine allgemeine Muskelschwäche wurde von einigen Patienten als am ehesten proximal betont beschrieben. Weiters ist eine familiäre Neigung zu Adipositas und Hyperinsulinismus bzw. Diabetes Mellitus auffällig gewesen.

Die bei der Patientin 4a durchgeführte Muskelbiopsie war weitgehend asymptomatisch, und der Verdacht einer Polymyositis konnte sich nicht bestätigen.

Die Tatsache, dass alle untersuchten Nachfahren der Patientin 3c im Labor durch eine Erhöhung von muskelspezifischen Enzymen auffällig wurden, führte zur Vermutung, dass diese Enzymerhöhung in Verbindung mit der neurologischen Symptomatik einem hereditären Prozess unterliegen musste.

Mögliche Differentialdiagnosen waren die myotonen Dystrophien, Gliedergürteldystrophien, Mitochondriopathien, maligne Hyperthermie und metabolische Myopathien.

Um diese auszuschließen ließ sich Patient 3d neurologisch und genetisch untersuchen, dabei wurde eine myotone Dystrophie vom Typ II (PROMM) festgestellt. Der Patient war zwar subjektiv beschwerdefrei, hatte in der neurologischen Untersuchung jedoch typische Symptome der Erkrankung PROMM.

SBMA und PROMM manifestieren sich erst im Erwachsenenalter, wobei beide Erkrankungen einen langsam progredienten Verlauf haben und beide anfangs mit einer relativ unspezifischen Symptomatik einhergehen können.^{41 61} Beide Erkrankungen verursachen teilweise ähnliche multisystemische Symptome wie eine herabgesetzte Fertilität und Hyperinsulinismus bzw. Diabetes Mellitus.^{41 61}

In klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen sprechen Fibrillationen bzw. Faszikulationen für die SBMA und Myotonien für PROMM.^{38 61} Eine sichere Diagnose wird in beiden Fällen jedoch nur genetisch gestellt.^{48 70}

Wahrscheinlich können auch Symptome der Patienten, bei denen kein Kennedysyndrom diagnostiziert wurde auf PROMM zurückgeführt werden. Myotonien waren bei den Patienten klinisch nicht vorhanden, oder wurden subjektiv von den Patienten nicht als störend empfunden, wohl aber eine proximal betonte Schwäche, Müdigkeit, Belastungsintoleranz und Hyperinsulinismus, wobei es sich dabei um Symptome handelt, die sowohl bei der SBMA, als auch bei PROMM vorkommen können.

In diesem Fall wäre es auch möglich, dass Patienten im Familienstammbaum an beiden hereditären Erkrankungen leiden könnten, was jedoch erst genetisch verifiziert werden muss.

Ob die Adipositas der Patienten einen pathophysiologischen Hintergrund hat, oder lebensstilbedingt ist, wurde bisher noch nicht geklärt.

6.2 Gemeinsames Auftreten von SBMA und PROMM?

Ein Fall mit gemeinsamem Auftreten dieser beiden Erkrankungen ist uns nicht bekannt. In der Literatur gibt es einen beschriebenen Fall von gemeinsamem Auftreten von SBMA und myotoner Dystrophie vom Typ I (Jinnai 2003).⁸⁶

Die Prävalenz des Kennedysyndroms wird maximal auf 1:40000 geschätzt,⁸ über PROMM gibt es keine genaueren epidemiologischen Daten, sie dürfte jedoch vermehrt in Europa vorkommen, mit einer unterschiedlichen regionalen Häufung.⁶⁹

Die Wahrscheinlichkeit, dass in einem Familienstammbaum beide Erkrankungen vorkommen, bzw. die Wahrscheinlichkeit an beiden Erkrankungen gleichzeitig zu leiden, ist als äußerst gering anzusehen. In diesem Fall gehen wir davon aus, dass dieses Zusammentreffen durch einen Zufall bedingt ist. Verantwortlich für das Zusammentreffen dieser Erkrankungen könnte auch ein regional gehäuftes Auftreten sein, welches uns jedoch nicht bekannt ist.

6.3 Schlussfolgerung

Bei diesem Fall handelt es sich um eine Familie, in der zufällig zwei Polynucleotid-repeat- Erkrankungen vorkommen, was als extrem selten anzusehen ist. Die Symptome konnten zwar bei einem Teil der Patienten dem Kennedysyndrom zugeordnet werden, bei den anderen Patienten waren sie relativ unspezifisch und nicht die Folge dieser neuromuskulären Erkrankung.

Klinisch präsentierten sich diese Patienten mit einer Erhöhung muskelspezifischer Enzyme, allgemeiner Schwäche und Belastungsintoleranz, sowie einem Hyperinsulinismus. Eine Muskelschwäche wurde mit proximaler Betonung angegeben. Eine neurologisch, genetische Untersuchung des Index Patienten 3d ergab die Diagnose PROMM, die wahrscheinlich auch für die Beschwerden eines Teils seiner Kinder verantwortlich ist. Einige Patienten könnten an SBMA und PROMM gleichzeitig leiden, um dies herausfinden bedarf es weiterer genetischer Untersuchungen.

Beide Erkrankungen sind bisher nicht kausal behandelbar. Eine genetische Testung aller Patienten ist, jedoch um präventive Maßnahmen ergreifen zu können äußerst wichtig und wurde in diesem Fall auch veranlasst. Zu therapeutischen und präventiven Maßnahmen im Fall der DM2 gehören regelmäßige EKG und ophthalmologische Untersuchungen und in beiden Fällen genetische Beratungen sowie physiotherapeutische und symptomatische Behandlungen.^{52 65}

6.4 Ausblick

Ähnlich wie in diesem Fall können mittlerweile Muskelerkrankungen, die bis vor einigen Jahren rein klinisch diagnostiziert wurden, durch weiterführende genetische Tests nachgewiesen werden. Immer bessere und automatisierte genetische Nachweisverfahren erlauben es, seltene Muskelerkrankungen zu diagnostizieren oder neue Mutationen zu entdecken. Humangenetische Untersuchungen haben jedenfalls einen wichtigen Stellenwert in der Diagnose von Muskelerkrankungen erreicht und angesichts der ständig wachsenden Zahl an

bekannten genetischen Defekten ,die für muskuläre Erkrankungen verantwortlich sind, wird dieser in Zukunft immer höher werden.

Eine gezielte neurologische Untersuchung beim Verdacht einer Muskelerkrankung, um die Differentialdiagnosen minimieren zu können, bleibt gerade deshalb unerlässlich. Häufig hat die Diagnose einer hereditären Muskelerkrankung keine therapeutische Konsequenz, ihre Erfassung ist jedoch in Hinblick auf eine humangenetische Beratung und mögliche zukünftige therapeutischen Optionen wichtig. Neben der therapeutischen Konsequenz sollte auch das Bestreben der Patienten, eine Diagnose erstellt zu bekommen, im Vordergrund stehen.

7 Literaturverzeichnis

¹ La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991 Jul 4;352(6330):77-9.

² Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology*. 1968 Jul;18(7):671-80.

³ Dejager S, Bry-Gaillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, LeGuern E, et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3893-901.

⁴ Lee JH, Shin JH, Park KP, Kim IJ, Kim CM, Lim JG, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jul;112(1):57-63.

⁵ W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz, Pathologie. 2. Auflage. München: Urban&Fischer; 2004. S. 333-43.

⁶ Berlit P, *Klinische Neurologie*, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 541-61.

⁷ <http://neuromuscular.wustl.edu/synmot.html#bsma>

⁸ Katsuno M, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Spinal and bulbar muscular atrophy: ligand-dependent pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Mol Med*. 2004 May;82(5):298-307.

⁹ Lund A, Udd B, Juvonen V, Andersen PM, Cederquist K, Davis M, et al. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jun;9(6):431-6.

¹⁰ Lund A, Udd B, Juvonen V, Andersen PM, Cederquist K, Ronnevi LO, et al. Founder effect in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) in Scandinavia. *Eur J Hum Genet.* 2000 Aug;8(8):631-6

¹¹ Tanaka F, Doyu M, Ito Y, Matsumoto M, Mitsuma T, Abe K, et al. Founder effect in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Hum Mol Genet.* 1996 Sep;5(9):1253-7.

¹² Katsuno M, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Spinal andbulbar muscular atrophy: igand-dependent pathogenesisand therapeutic perspectives. *J Mol Med* 2004; 82: 298–307.

¹³ Fischbeck KH, Lieberman A, Bailey CK, Abel A, Merry DE. Androgen receptor mutation in Kennedy's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999 Jun 29;354(1386):1075-8.

¹⁴ Katsuno M, Adachi H, Inukai A, Sobue G. Transgenic mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Cytogenet Genome Res.* 2003;100(1-4):243-51.

¹⁵ Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain.* 2006 Jun;129(Pt 6):1446-55.

¹⁶ La Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet.* 1992 Dec;2(4):301-4.

¹⁷ Palazzolo I, Gliozzi A, Rusmini P, Sau D, Crippa V, Simonini F, et al. The role of the polyglutamine tract in androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):245-53.

¹⁸ Berlit P, Klinische Neurologie, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006; S. 63,4.

¹⁹ Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. Hum Mol Genet. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R115-23.

²⁰ Fischbeck KH. Kennedy disease. J Inherit Metab Dis. 1997 Jun;20(2):152-8.

²¹ Fischbeck KH. Polyglutamine expansion neurodegenerative disease. Brain Res Bull. 2001 Oct-Nov 1;56(3-4):161-3.

²² Bauer, P.O. and N. Nukina, The pathogenic mechanisms of polyglutamine diseases and current therapeutic strategies. J Neurochem, 2009. 110(6): p. 1737-65.

²³ Igarashi S, Tanno Y, Onodera O, Yamazaki M, Sato S, Ishikawa A, et al. 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. 1992 Dec;42(12):2300-2.

²⁴ Greenland KJ, Zajac JD. Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. Intern Med J. 2004 May;34(5):279-86.

²⁵ Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. Hum Mol Genet. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R115-23.

²⁶ Adachi H, Waza M, Katsuno M, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007 Apr;33(2):135-51.

-
- ²⁷ Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):659-70.
- ²⁸ Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol*. 1998 Dec;21(3):235-57.
- ²⁹ MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Spinal and bulbar muscular atrophy: androgen receptor dysfunction caused by a trinucleotide repeat expansion. *J Neurol Sci*. 1996 Feb;135(2):149-57.
- ³⁰ Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jun 20;179(1-2):105-9.
1012-9.
- ³¹ Greenland KJ, Zajac JD. Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern Med J*. 2004 May;34(5):279-86.
- ³² Ntais C, Polycarpou A, Tsatsoulis A. Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):469-77.
- ³³ Kobayashi Y, Miwa S, Merry DE, Kume A, Mei L, Doyu M, et al. Caspase-3 cleaves the expanded androgen receptor protein of spinal and bulbar muscular atrophy in a polyglutamine repeat length-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Nov 9;252(1):145-50.
- ³⁴ Katsuno M, Adachi H, Inukai A, Sobue G. Transgenic mouse models of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Cytogenet Genome Res*. 2003;100(1-4):243-51.
- ³⁵ Greenland KJ, Zajac JD. Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern Med J*. 2004 May;34(5):279-86.

-
- ³⁶ Li M, Chevalier-Larsen ES, Merry DE, Diamond MI. Soluble androgen receptor oligomers underlie pathology in a mouse model of spinobulbar muscular atrophy. *J Biol Chem*. 2007 Feb 2;282(5):3157-64.
- ³⁷ Ranganathan S, Harmison GG, Meyertholen K, Pennuto M, Burnett BG, Fischbeck KH. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2009 Jan 1;18(1):27-42.
- ³⁸ Kuhlenbaumer G, Bocchicchio M, Kress W, Young P, Oberwittler C, Stogbauer F. [X-chromosomal recessive spinobulbar muscular atrophy (Kennedy type). Description of a family, clinical aspects, molecular genetics, differential diagnosis and therapy]. *Nervenarzt*. 1998 Aug;69(8):660-5.
- ³⁹ Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, et al. 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*. 2000 Aug;10(6):391-7.
- ⁴⁰ Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):1012-9.
- ⁴¹ Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Haussler J, Ludolph AC, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1921-6.
- ⁴² Lee JH, Shin JH, Park KP, Kim IJ, Kim CM, Lim JG, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jul;112(1):57-63.

⁴³ Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006 Jun;129(Pt 6):1446-55.

⁴⁴ Sinclair R, Greenland KJ, Egmond S, Hoedemaker C, Chapman A, Zajac JD. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):290-4.

⁴⁵ Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgenreceptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord* 2000;10:391–397.

⁴⁶ Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, Spriggs EL. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):770-2.

⁴⁷ Meriggioli MN, Rowin J, Sanders DB. Distinguishing clinical and electrodiagnostic features of X-linked bulbospinal neuronopathy. *Muscle Nerve*. 1999 Dec;22(12):1693-7.

⁴⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=kennedy>

⁴⁹ Suzuki, K., M. Katsuno, et al. (2008). "Cag repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in sbma." *Brain* 131(Pt 1): 229-39.

⁵⁰ Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld AD. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1209-12.

⁵¹ Hamano T, Mutoh T, Hirayama M, Kawamura Y, Nagata M, Fujiyama J, et al. Muscle MRI findings of X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Sci*. 2004 Jul 15;222(1-2):93-7.

⁵² Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

⁵³ Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):140-50.

⁵⁴ Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F, et al. Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Nov 15;102(46):16801-6.

⁵⁵ Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int J Mol Sci*. 2009 Mar;10(3):1000-12.

⁵⁶ Berlit P., *Klinische Neurologie*, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S.232-76.

⁵⁷ Stein W. *Labor und Diagnose*, 6. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books; 2008. p. 89-97.

⁵⁸ Wallesch, C. W., *Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*, 1. Auflage. München: Urban&Fischer; 2005; S.122-123

⁵⁹ Berlit P. , *Basiswissen Neurologie*, 5. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007 S. 35

⁶⁰ Zierz S., Jerusalem F., Muskelerkrankungen, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; S. 69.

⁶¹ Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. Muscle Nerve. 2005 Jul;32(1):1-18.

⁶² Kaliman P, Llagostera E. Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. Cell Signal. 2008 Nov;20(11):1935-41.

⁶³ Zierz S., Jerusalem F., Muskelerkrankungen, 3.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; S. 173-9.

⁶⁴ D'Angelo, M. G. and N. Bresolin (2006). "Cognitive impairment in neuromuscular disorders." Muscle Nerve 34(1): 16-33.

⁶⁵ Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

⁶⁶ Schneider C, Ziegler A, Ricker K, Grimm T, Kress W, Reimers CD, et al. Proximal myotonic myopathy: evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. Neurology 2000;55:383–388.

⁶⁷ Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology. 2003 Feb 25;60(4):657-64.

⁶⁸ George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. Arch Neurol. 2004 Dec;61(12):1938-42.

⁶⁹ <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#myd>

⁷⁰ Udd, B., G. Meola, et al. (2003). "Report of the 115th enmc workshop: Dm2/promm and other myotonic dystrophies. 3rd workshop, 14-16 february 2003, naarden, the netherlands." *Neuromuscul Disord* 13(7-8): 589-96.

⁷¹ Schara U, Mortier W. [Neuromuscular diseases 2: muscular dystrophies (MD)]. *Nervenarzt*. 2005 Feb;76(2):219-37; quiz 38-9.

⁷² Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmuller H, Bushby K. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1305-12.

⁷³ Finsterer J. [Limb girdle muscular dystrophies]. *Nervenarzt*. 2004 Dec;75(12):1153-66.

⁷⁴ Zierz S., Jerusalem F., *Muskelerkrankungen*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003;S. 255-7.

⁷⁵ <http://neuromuscular.wustl.edu/msys/myoglob.html#mh>

⁷⁶ Ruffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D. [Malignant hyperthermia. The ugly]. *Anaesthesist*. 2007 Sep;56(9):923-9.

⁷⁷ Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002 Mar;249(3):305-11.

⁷⁸ Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, Scarciolla O, Pace M, Stuppia L, et al. Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve*. 2006 Jun;33(6):760-5.

⁷⁹ Merlini L, Carbone I, Capanni C, Sabatelli P, Tortorelli S, Sotgia F, et al. Familial isolated hyperCKaemia associated with a new mutation in the caveolin-3 (CAV-3) gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jul;73(1):65-7.

⁸⁰ Vorgerd M, Ricker K, Ziemssen F, Kress W, Goebel HH, Nix WA, et al. A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2273-7

⁸¹ Benatar M., *Neuromuscular disease*. 1st ed Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006. p. 397-419.

⁸² Muravchick S. Clinical implications of mitochondrial disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Oct-Nov;60(13-14):1553-60.

⁸³ Zierz S., Jerusalem F., *Muskelerkrankungen*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; S. 260-73.

⁸⁴ McFarland R, Turnbull DM. Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease. *J Intern Med*. 2009 Feb;265(2):210-28.

⁸⁵ Bayas A, Gold R. [Diagnostic principles in myopathies]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003 Feb;71(2):61-6.

⁸⁶ Jinnai K, Nishimoto K, Itoh K, Hashimoto K, Takahashi K. Association of spinal and bulbar muscular atrophy with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2004 May;29(5):729-33.