

Annariina Jantunen

KENNEDYN TAUDIN EPIDEMIOLOGIA JA TAUDINKULKU SUOMESSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Ylempi korkeakoulututkinto
Helmikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Annariina Jantunen: Kennedyn taudin epidemiologia ja taudinkulku Suomessa
Ylempi korkeakoulututkinto
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Helmikuu 2023

Kennedyn tauti on spinobulbaarinen lihasatrofiatauti (SBMA). Sen aiheuttaa muutos X-kromosomin androgeenireseptorigeenissä (AR-geeni), jossa CAG-trinukleotidin toistojakso on laajentunut. Mutatoitunut geeni johtaa androgeenireseptorin puutteelliseen toimintaan, joka edelleen johtaa motoneuronivaurioon ja lihasten rappeutumiseen. X-kromosomaalisen periytyvyyden takia tauti esiintyy miehillä. Naiset ovat oireettomia kantajia. Diagnoosi perustuu mutatoituneen AR-geenin osoittamiseen DNA-näytteestä.

Tutkimuksen tarkoituksena oli saada lisätietoa taudinkuvasta ja epidemiologiasta suomalaisväestössä, sillä Kennedyn tauti on harvinainen hermolihastauti eikä etenäkään sen epidemiologiasta ole tarkkaa tietoa Suomessa tai muualla maailmassa. Tarkoituksena oli myös selvittää CAG-toistojaksojen lukumäärän vaikutusta taudin vaikeusasteeseen.

Tutkimusaineisto on kerätty Suomessa asuvista potilaista (n=102), joilla Kennedyn tauti on varmistettu taudille tyypilliseen CAG-toistojaksojen poikkeavaan lukumäärään perustuvalla geenitestillä vuodesta 1996 vuoden 2017 loppuun mennessä. Geenitiedot on saatu Turun yliopiston lääketieteellisen biokemian ja genetiikan DNA-laboratoriosta, jonne Kennedyn taudin geneettinen diagnostiikka on keskitetty.

Vuoden 2017 lopulla Kennedyn tautia sairastavia Suomessa asuvia miehiä oli 69, joten prevalenssi oli 2,6/ 100 000. Esiintyvyys Suomessa on samaa luokkaa kuin muualla maailmassa aiempaan kirjallisuuteen verraten. Tauti painottuu vahvasti Länsi-Suomeen, sillä yli puolet tutkituista asuivat Pohjanmaalla ja lähes neljäsosa muualla Länsi-Suomen läänissä. Oireet alkoivat useimmiten 50 ikävuoden tuntumassa. Noin puolella tutkituilla ensioireena oli alaraajapainotteinen lihasheikkous. Muita yleisiä ensioireita olivat lihasten faskikulaatiot, krampit ja vapina sekä yläraajojen lihasheikkous. Myös sensoriikan häiriöt ilmaantuivat tutkituilla alkuvaiheessa. Kliinisesti havaittavat lihasatrofiat ja gynekomastia ilmaantuivat 5–10 vuotta oireiden alkamisesta. Nielemisvaikeutta ilmaantui yli kolmasosalle, keskimäärin 60 ikävuoden jälkeen. Kuitenkin vain yksi potilas joutui PEG-letkuruokintaan ja toinen tarvitsi nenämahaletkua seuranta-aikana. Hengityksen ongelmia ilmaantui vain kymmenesosalle keskimäärin noin 70 vuoden iässä. Suurimmat CAG-toistojakson lukumäärät ennustavat varhaisempaa oireiden alkamisikää ja vaikeampaa taudinkuvaa. ENMG:ssa taudille tyypillinen löydös on krooninen motoneuroneihin painottuva vaurio, mutta normaalilöydös ei poissulje varmasti Kennedyn tautia.

Avainsanat: Kennedy, epidemiologia, oireet, lihasheikkous

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

| | |
|--|-----------|
| 1. JOHDANTO | 4 |
| 1.1 Taustaa..... | 4 |
| 1.2 Tutkimuksen tarkoitus | 6 |
| 2. TUTKIMUSMENETELMÄT | 7 |
| 3. TUTKIMUSTULOKSET | 8 |
| 3.1 Taudin esiintyvyys Suomessa | 8 |
| 3.2 Taudin alkamisikä ja ikä diagnoosihetkellä | 8 |
| 3.3 Kuolinikä ja yleisimmät kuolinsyyt Suomessa | 9 |
| 3.4 Taudinkulku | 10 |
| 3.5 Toistojakson lukumäärä ja sen vaikutus taudinkuvaan | 12 |
| 3.6 EMG-, ENMG-, lihasbiopsia- ja muut laboratoriolöydökset..... | 14 |
| 3.7 Liitännäissairaudet Kennedyn tautia sairastavilla..... | 15 |
| 4. POHDINTA..... | 16 |
| 5. VIITTEET..... | 17 |

1. JOHDANTO

1.1 Taustaa

Kennedyn tauti on spinobulbaarinen lihasatrofiatauti (SBMA). Sen aiheuttaa muutos X-kromosomin androgeenireseptorigeenissä (AR-geeni), jossa CAG-trinukleotidin toistojakso on laajentunut. [1]

Androgeenireseptori on tumareseptoreihin kuuluva hormonireseptori. Ligandien, testosteronin tai dihydrotestosteronin (DHT), sitoutuessa reseptoriin androgeenireseptori dimerisoituu ja kiinnittyy DNA:n spesifiselle säätelyalueelle. Näin androgeenireseptori toimii ligandi-riippuvaisena transkriptiotekijänä, jolloin se säätelee muiden geenien luentaa. [2]

CAG-toistojakso sijaitsee AR-geenin ensimmäisessä eksonissa, lähellä geenin 5'-päättä. Toistojakso koodaa glutamiini-tähteitä androgeenireseptorin aminopäässä transkriptioaktivaatioalueen läheisyyteen. Glutamiinit eivät sijaitse reseptorin DNA:n tai hormonin sitoutumiskohdissa. CAG-toistojakson laajentuma ei siis vaikuta hormonin sitoutumiseen reseptoriin, mutta mutantin androgeenireseptorin kohdegeenin aktivaatio on heikentynyt. Tämä ilmeisesti johtaa androgeeniepäherkkyyteen ja motoneuronien tuhoutumiseen [2].

Patologinen löydös on selkäytimen ja aivorungon motoneuronien atrofia. Myös takajuuren ganglioiden tuntohermoissa on piilevää atrofiaa. [2]

Androgeeneilla on vaikutus lihasvoiman kasvuun. Ainakin osa vaikutuksesta perustuu siihen, että androgeenit edistävät liikehermosolujen toimintakykyä ja eloonjäämistä. Puutteellisesti toimiva androgeenireseptori ei välitä androgeenien vaikutuksia, joten seurauksena on motoneuronien vauriosta johtuva lihasheikkous sekä feminisaatio. Kuitenkin ensisijainen syy motoneuronivauriolle ja siitä aiheutuvalle lihasten rappeutumiselle on mutatoituneen androgeenireseptorin motoneuroneihin kohdistuva toksinen toiminta [2].

AR-geeni sisältää normaalisti 9–36 toistojaksoa, kun taas Kennedyn tautia sairastavalla toistojaksoja on 38–68 [3]. Toistojaksojen lukumäärä korreloi negatiivisesti taudin puhkeamisikään [4].

SBMA on harvinainen tauti, joka X-kromosomaalisesta periytyvyydestä johtuen esiintyy pääosin miehillä; kaikki geenivirheen saaneet miehet sairastuvat. Naiset ovat taudin kantajina yleensä oireettomia tai vähäoireisia. [1] Yhdysvalloissa 1/40 000 miehestä sairastuu Kennedyn tautiin, mutta se voi olla alidiagnosoitu väärin diagnoosien ja joillain

potilailla ilmenevien oireiden lievyyden vuoksi [5]. Kansainvälinen esiintyvyys on samaa luokkaa ja Suomessa potilaita on yli 50, mutta tarkkaa epidemiologista tietoa ei Suomesta ole. Tapaukset painottuvat Länsi-Suomeen [6].

Tauti alkaa tyypillisesti 20–50-vuotiaana, mutta alkamisajankohta vaihtelee suuresti yksilöiden välillä [7]. Oireet alkavat usein lihasten nykimisellä ja lihaskrampeilla [8] sekä posturaalisella vapinalla [9]. Lihasten surkastuminen ja lihasheikkous kehittyvät hitaasti ja tasaisesti [6]. Atrofiasta seuraa motoristen toimintojen suoritusvaikeutta, muun muassa portaiden nousussa, tavaroiden nostamisessa ja kävelyssä. Taudinkuvaan kuuluu myös nielemis-, pureskelu- ja puhevaikeutta. [8] Kasvoille kehittyy lievää toimintavajetta tyypillisesti vasta vuosikymmenen päästä raajojen lihasheikkouden ilmaantumisesta tai vielä myöhempään [1]. Kennedyn taudissa androgeenireseptorigeenin mutaation myötä todetaan androgeeniepäherkkyyttä, josta seuraa miehillä gynekomastiaa, kivesatrofiaa [8], libidon alenemaa sekä joillain potilailla hedelmättömyyttä [6].

Hermoratatutkimuksessa (ENMG) todetaan liikehermon krooninen vaurio. Lisäksi joitakin tutkimuksia on tehty, joissa potilaiden ENMG:ssa on havaittu muun muassa sensoristen hermojen aktiopotentiaalien alenemista, vaikka tuntohäiriöt eivät yleensä oirekuvaan liity [10].

Taudin oireet ovat samankaltaisia kuin monissa muissa hermoliyhassairauksissa, mikä tekee nopeasta kliinisestä diagnosoinnista vaikean. [11] Esimerkiksi amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) alkaa Kennedyn taudin tapaan keski-ikässä, tavallisesti 55–75 vuoden iässä. Myös ALS:ssa taudin alkuvaiheilla esiintyy lihasten nykimistä ja krampeja. [12] Lisäksi elektromyografia- (EMG) ja lihasbiopsialöydökset ovat molemmissa taudeissa samankaltaiset. Kennedyn taudilta puuttuu tyypilliset kliiniset oireet, minkä vuoksi virhediagnoosit ja puuttuvat diagnoosit ovat tavallisia. Tilastojen mukaan lihasheikkousoireiden alusta Kennedyn taudin diagnoosin saantiin kestää keskimäärin 5,5 vuotta. [14]

Kennedyn tautiin ei ole parantavaa hoitoa, mutta sairauden hitaan etenemisen vuoksi elinajanodote ei juuri laske. Lihassoima vähenee vain noin 2 % vuodessa, joten toimintakyky säilyy yleensä melko hyvänä sairauden loppuvaiheille asti. Pyörätuolin käyttö potilailla alkaa keskimäärin 60-vuoden iässä. Potilailla on kuitenkin kohonnut tukehtumis- ja aspiraatiokeuhkokuumeen riski, joka johtuu nielun ja kaulan lihasten atrofiasta. SBMA:n hoito keskittyy taudin komplikaatioiden ehkäisyyn ja toimintakyvyn ylläpitoon. [14] Säännöllisen liikunnan sekä fysio- ja puheterapian lisäksi annetaan oireenmukaista lääkkeellistä hoitoa muun muassa neuropaattiseen kipuun. Androgeenipitoisuuksien

vähentäminen, esimerkiksi dutasteridillä, voi auttaa, sillä sairaus liittyy androgeenireseptorin virheelliseen toimintaan [15]. Kliinisissä kokeissa ei kuitenkaan ole havaittu merkitsevää hyötyä lihasvoiman ylläpidolle [8, 15, 16].

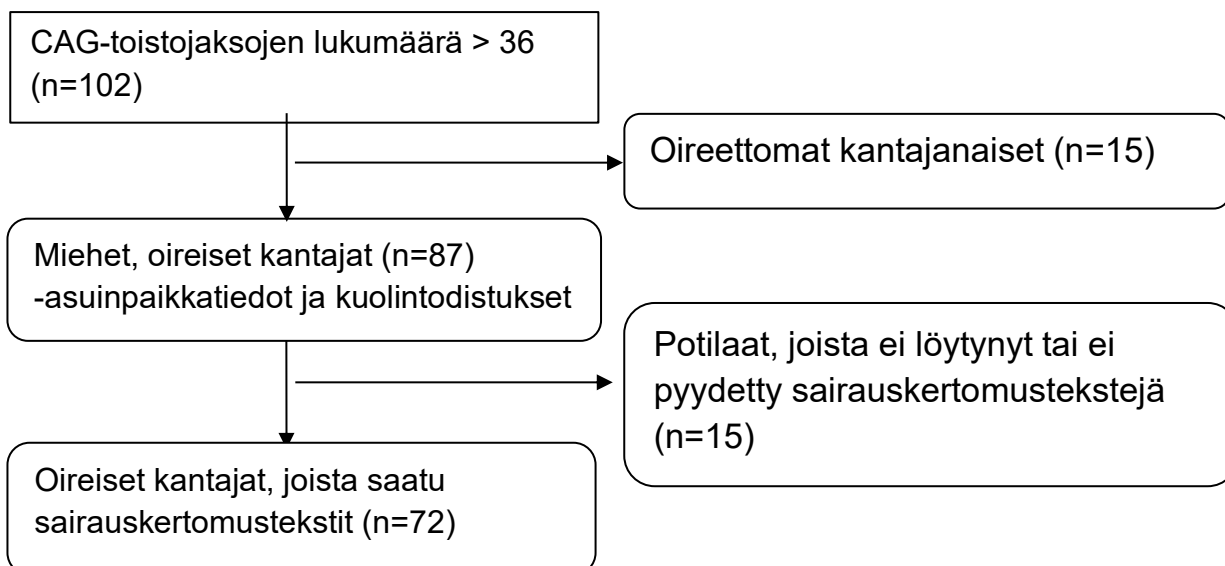
1.2 Tutkimuksen tarkoitus

Kennedyn tauti on harvinainen perinnöllinen sairaus, eikä sen epidemiologiasta ole tarkkaa tietoa Suomessa tai muualla maailmassa. Taudin puhkeaminen ja eteneminen sekä oireiden kehittyminen on vaihtelevaa, mikä kliinisestä diagnostiikasta haastavaa. Myös tieto ENMG-, lihasbiopsia- ja kuvantamislöydöksistä SBMA-potilailla on suppeaa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli hankkia lisätietoa erityisesti taudin epidemiologiasta ja oirekuvan kehityksestä Suomessa asuvilla, jotta diagnostinen viive minimoituisi. Tarkoituksena oli myös selvittää CAG-toistojaksojen lukumäärän vaikutusta oirekuvaan. Kennedyn tautia on syytä tutkia lisää taudin alidiagnosoinnin ehkäisemiseksi ja hoidon kehittämiseksi.

2. TUTKIMUSMENETELMÄT

Tämän retrospektiivisen rekisteritutkimuksen aineisto kerätty kaikista Suomessa asuvista potilaista (n=102), joilla Kennedyn tauti on varmistettu taudille tyypilliseen CAG-toistojaksojen poikkeavaan lukumäärään perustuvalla geenitestillä vuodesta 1996 vuoden 2017 loppuun mennessä. Geenitiedot on saatu Turun yliopiston lääketieteellisen biokemian ja genetiikan DNA-laboratoriosta, jonne Kennedyn taudin geneettinen diagnostiikka on keskitetty. Myös kyseisenä aikavälinä kuolleet potilaat on otettu mukaan aineistoon. Vähäoireiset kantajat, naiset (n=15), on jätetty tutkimuksen ulkopuolelle [Kaavio 1]. Turun genetiikan laboratoriosta on saatu myös potilaista lyhyet lähetetekstit, joiden perusteella on selvitetty potilaiden oletettavat asuinpaikungit ja -maakunnat. Asuinkuntien keskussairaaloista on pyydetty potilaiden neurologian, lihastautien, radiologian ja kliinisen neurofysiologian sairauskertomusmerkinnät. Ahvenanmaalla (n=3), Keski- ja Pohjois-Pohjanmaalla (n=2) ja Kymenlaaksossa (n=1) asuvista potilaista ei ole pyydetty sairauskertomustekstejä. Lisäksi kahden potilaan asuinpaikka ei selvinnyt Turun genetiikan lähetelistan perusteella ja seitsemän potilaan sairauskertomustekstejä ei löytynyt asuinkunnan keskussairaalaista. Edellä mainitut potilaat (n=15), joista sairaskertomustekstejä ei ollut saatavilla, ovat sisällytetty ainoastaan esiintyvyy-, CAG-lukumäärän keskiarvon sekä kuolinikään ja -syihin liittyviin laskelmiin [Kaavio 1]. Sairauskertomuksista on haettu tietoa potilaiden iästä taudin puhjetessa ja diagnoosihetkellä sekä taudin ensioireista ja oireiden etenemisestä. Lisäksi teksteistä on pyritty selvittämään laboratoriokokeiden tulokset, ENMG- ja lihasbiopsialöydökset, mahdolliset liitännäissairaudet ja lääkitykset. Kuolintodistukset on haettu kuolintodistusarkistosta, jonne on lähetetty lista geenitestillä varmistetuista Kennedyn tautia sairastavista miespotilaista. Kuolintodistuksista on saatu tieto kuolleiden määrästä sekä kuolinajoista ja -syistä.

Kaavio 1. Tutkimukseen otettujen potilaiden profiili



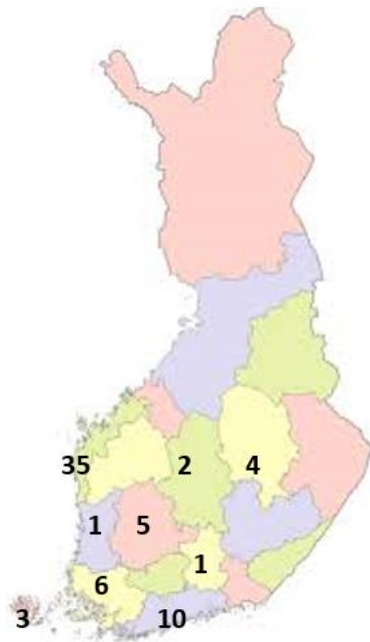
3. TUTKIMUSTULOKSET

3.1 Taudin esiintyvyys Suomessa

Turun genetiikan laboratoriossa vuoden 2017 loppuun mennessä on varmennettu 102 Suomessa asuvaa Kennedyn tautia sairastavaa potilasta, joista 87 ovat miehiä eli oireisia taudinkantajia. 18 miestä kuoli kyseisenä aikavälinä, joten 2017 lopulla Kennedyn taudin prevalenssi miehillä oli 2,6/ 100 000. Enemmistö, 48 potilasta, asuvat Pohjanmaalla, joten Kennedyn tauti painottuu Suomen länsirannikolle [Kuva 1].

Ilmaantuvuus 3/vuosi. Insidenssi 1/1 000 000 miestä/ vuosi (välillä 90-luvun loppu -> 2017 loppu).

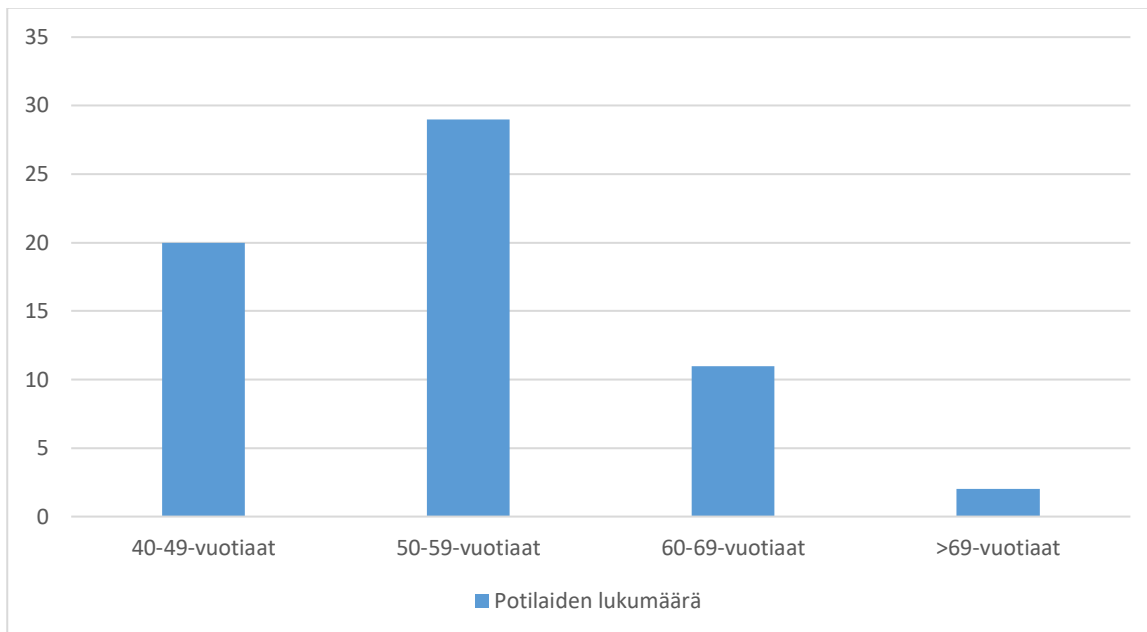
Kuva 1. Kennedyn tautia sairastavien miesten määrä vuoden 2017 lopussa



3.2 Taudin alkamisikä ja ikä diagnoosihetkellä

Yhteensä 62 laboratoriotutkimuksin varmennetusta Kennedyn tautia sairastavasta miehestä löytyi tietoa oireiden alkamisikästä. Oireet ovat alkaneet aineiston potilailla 40–71 vuoden iässä [Kaavio 2]. Oireet alkoivat keskimäärin 52,4 vuoden iässä. Taudin puhkeaminen painottuu selvästi 50 ikävuoden ympärille, sillä 38 potilaalla oireet alkoivat 45–55-vuotiaana ja 12:lla näistä 50-vuotiaana. Seitsemän potilasta alkoi oireilla ennen 45 ikävuotta ja kahdeksan potilasta vasta yli 60 vuoden ikäisenä.

Kaavio 2. Taudin alkamisiän yleisyys eri ikäryhmissä



57 potilaalla löytyi tieto sekä oireiden alkamisiästä että iästä Kennedyn taudin diagnosoituhetkellä (geenitestillä varmistettu). Tauti diagnosoitiin näillä potilailla keskiarvolta 59,9 vuoden iässä, joten viive taudin diagnosoisiin oli keskimäärin 7,5 vuotta.

3.3 Kuolinikä ja yleisimmät kuolinsyyt

Vuonna 1996-2017 todetuista Kennedyn tautia sairastavista miespotilaista (n=87) samana aikavälinä kuoli 18 potilasta. Kuoliniän keskiarvo näillä potilailla oli 71,4 vuotta [Taulukko 1].

Selvästi yleisin välitön kuolinsyy oli keuhkokuume, johon kuoli kahdeksan potilasta. Keuhkokuumeeseen menehtyneiden keskimääräinen kuolinikä oli 72,8 vuotta. Näistä potilaista Kennedyn tauti mainittiin peruskuolinsyyksi neljällä, jotka kaikki kärsivät nielemisvaikeuksista.

Toiseksi yleisin kuolinsyy oli sydäninfarkti. Näistä potilaista kahdella oli kuolintodistuksessa Kennedyn tauti myötävaikuttavana tekijänä. Sydäninfarktiin menehtyneiden potilaiden keskimääräinen kuolinikä oli 78,0 vuotta.

Muita mainittuja kuolinsyitä olivat keuhkoembolia, Alzheimerin taudin loppuvaihe, sepelvaltimotauti, keuhkofibroosi, melanooman etäpesäkkeet ja kardiomegalia. Yhtään

traumaattista kuolemaa ei todettu. Alle 70-vuotiaana kuoli neljä potilasta, joista kahdella kuolinsyynä oli syöpä. Kahdella muulla peruskuolinsyynä oli sydänsairaus (kardiomegalia ja sepelvaltimotauti) ja myötävaikuttavana tekijänä Kennedyn tauti.

Kaiken kaikkiaan Kennedyn tauti mainittiin peruskuolinsyynä kuudella potilaalla ja myötävaikuttavana tekijänä viidellä potilaalla (yht. 11/18 potilasta, 61 %). Näiden potilaiden keskimääräinen kuolinikä oli 71,0 vuotta.

Taulukko 1. Välittömät kuolinsyyt ja Kennedyn taudin osuus peruskuolinsyynä tai myötävaikuttavana tekijänä

| Välitön kuolinsyy | Potilaiden lukumäärä | Kuoliniän keskiarvo (vuotta) | Kennedyn tauti peruskuolinsyynä tai myötävaikuttavana tekijänä (lkm, %) |
|-------------------|----------------------|------------------------------|---|
| Keuhkokuume | 8 | 72,8 | 6, 75,0 % |
| Sydäninfarkti | 4 | 78,0 | 2, 50,0 % |
| Muut | 6 | 67,7 | 3, 50,0 % |
| | Yht. 18 | 71,4 | 11, 61,1 % |

3.4 Taudinkulku

Taudinkulun analyysiin on sisällytetty kaikki Kennedyn tautia sairastavat miespotilaat, joista löytyi/saatiin sairauskertomusmerkinnät (n=72) [Kaavio 1]. Taudin ensioireista löytyy tietoa 65 potilaalta. Selvästi yleisin ensioire oli alaraajapainotteinen lihasheikkous, jota raportoitiin 32 (49,2 %) potilaalla taudin puhkeamisvaiheessa. Seuraavaksi yleisimpiä ensioireita olivat lihaskrampit, faskikulaatiot ja/tai vapina, joita esiintyi 19 (29,2 %) potilaalla. Yläraajapainotteista tai yleistä lihasheikkoutta taudin alussa oli 11:llä (16,9 %) Kennedy-potilaalla. Sensoriikan häiriöt olivat myös yleisiä ensioireita. Puutumista tai tunnon alenemaa raportoitiin taudin alkuvaiheessa kahdeksalla (13,6 %) potilaalla ja TULE-tyyppistä kipua kolmella potilaalla. Bulbaarialueen heikkoutta (kasvolihashheikkous, nielemisvaikeus, puhevaikeus) todettiin taudin alkuvaiheessa yhteensä viidellä potilaalla (6,9 %).

Suurimmalla osalla potilaista (87,5 %) ilmaantui seuranta-aikana alaraajojen lihashheikkoutta. Myös yläraajojen (52,8 %) ja kasvojen (15,2 %) alueen lihashheikkous oli tavallista. 31 (43,1 %) potilaalla mainittiin kävelykepin, kyynärsauvojen tai rollaattorin käyttöönotosta. Ikä edellä mainitun apuvälineen käyttöönotossa oli keskimäärin 65,4

vuotta. Näistä potilaista 18 (58 %) otti apuvälineen käyttöön alle 70 vuoden iässä, joista yhdeksän ennen 60 ikävuotta. Kuudella (8,3 %) potilaalla mainittiin lisäksi pyörätuolin käytöstä, ja käyttöönottoikä oli keskimäärin 71,7 vuotta.

Kliinisesti havaittavia lihasatrofioita todettiin 55 potilaalla, keskimäärin 58,1 vuoden iässä. Lihasatrofiat esiintyivät pääosin ylä- ja alaraajoissa proksimaalisesti painottuen, hartiaseudussa sekä kielessä. Kahdeksalla potilaalla havaittiin myös kasvolihasten atrofiaa.

Faskikulaatioita ja/tai lihaskramppeja ilmaantui seuranta-aikana 67 potilaalle, joista 24:llä oli myös vapinaa. Yhdellä potilaalla oli vapinaa ilman näkyvää faskikulaatiota.

Lihasnnykinöitä esiintyi vaihtelevasti kasvojen alueella, vartalolla ja raajoissa. Vapina painottui pään alueelle ja käsiin.

Nielemisvaikeutta ilmaantui sairauskertomustekstien mukaan yhteensä 28 potilaalle seuranta-aikana. 25 potilaan kohdalla löytyi tieto nielemisvaikeuden alkamisiästä, joka vaihteli 46–87 ikävuoden välillä. Keskiarvolta nielemisvaikeus alkoi näillä potilailla 63,2 vuoden iässä. Vähintään 70-vuotiaiksi seuratuista potilaista 22:lla oli nielemisvaikeuksia, kun taas 18 potilasta selvisi ilman nielemisvaikeuksia 70 ikävuoteen asti. Yksi potilas joutui PEG-letkuruokintaan, 74-vuotiaana, nielemistoiminnan alenemisen vuoksi seuranta-aikana. Toiselle potilaalle laitettiin nenämahaletku 78-vuotiaana samasta syystä.

Dysartriaa ilmaantui 24 potilaalle. Heistä 22 potilaalla löytyi tietoa dysartrian alkamisiästä, joka oli keskiarvolta 63,8 vuotta. Kahdestatoista impotenssista kärsineestä potilaasta kymmenellä löytyi tietoa alkamisiästä, joka oli keskiarvolta 60,3 vuotta. Yksi potilaista oli alkoholin suurkuluttaja, mikä oli potilaalla osatekijänä impotenssin synnyssä. Seitsemällä potilaalla mainittiin hengityksen ongelmista (hengitysvaikeus, hengitysvajaus ja/tai hengenahdistus). Heistä yhdellä potilaalla oli diagnosoitu astma, joka saattoi olla hengitysvaikeuden taustalla. Gynekomastia ilmaantui 32 potilaalle seuranta-aikana. Tieto ilmaantumisiästä löytyi 29 potilaalta, joilla gynekomastia ilmaantui keskiarvolta 59,2 vuoden iässä.

Tuki- ja liikuntaelimestön kiputiloja esiintyi 14 potilaalla. Heistä viidellä kipu oli rasituksessa ilmaantuvaa lihaskipua, painottuen alaraajoihin. Puutumis- ja pistelytuntemuksia esiintyi yhdeksällä potilaalla, samoin kuin tuntoaistin alenemaa.

Taulukko 2. Kennedyn taudin oireiden yleisyys Suomessa asuvilla Kennedy tautia sairastavilla potilailla

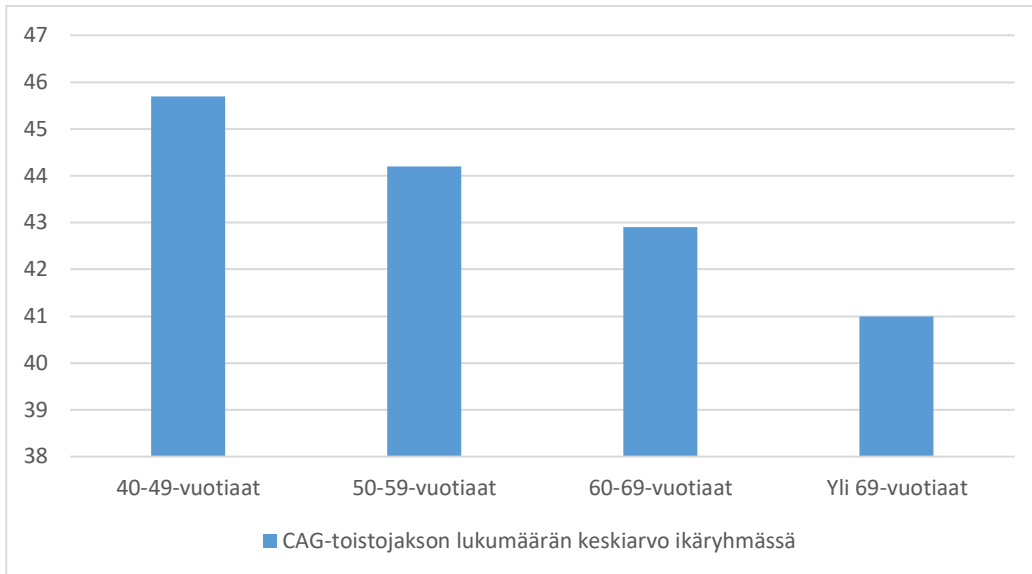
| Oire | Yleisyys (lkm, %) | Alkamisikä (vuotta) |
|---|----------------------|------------------------|
| Alaraajojen lihasheikkous | 63, 87,5 % | 55,2 |
| Yläraajojen lihasheikkous | 38, 52,8 % | 55,9 |
| Kasvojen lihasheikkous | 11, 15,2 % | 53,0 |
| Faskikulaatiot ja/tai lihaskrampit | 67, 93,1 % | 56,9 |
| -Raajat | | 58,6 |
| -Kasvot | | 56,4 |
| -Kieli | | 59,6 |
| Kliiniset lihasatrofiat | 55, 76,4 % | 58,1 |
| Gynekomastia | 32, 44,4 % | 59,2 |
| Nielemisvaikeus | 28, 38,9 % | 63,2 |
| Dysartria | 24, 33,3 % | 63,8 |
| Sensoriikan häiriö (pl. kipu) | 21, 29,2 % | 54,8 |
| Impotenssi | 12, 16,7 % | 60,3 |
| Hengitysvaikeus, hengenahdistus, hengitysvajaus | 7, 9,7 % | 69,2 |

3.5 Toistojaksojen lukumäärä ja sen vaikutus taudinkuvaan

CAG-toistojakson lukumäärä vaihtelee suomalaisväestössä välillä 40–53. 87:stä laboratorionkokein varmennetun Kennedy-potilaan toistojakson lukumäärästä saatu keskiarvo on 44,3. Moodi ja mediaani molemmat ovat 44 toistojaksoa.

Vertasimme CAG-lukumäärän vaikutusta taudin oireiden alkamisikäen. Nuoremmalla iällä oireilevien potilaiden CAG-lukumäärä oli keskimäärin suurempi kuin niiden, joilla oireet ovat alkaneet iäkkäämpänä [Kaavio 3]. Potilailla, joilla oireet ovat alkaneet 40–49 vuoden iässä, CAG-lukumäärä on keskimäärin 45,7. Kahdella aineiston potilaalla oireet ovat alkaneet 70–71 vuoden iässä, ja näillä toistojakson lukumäärän keskiarvo on 41.

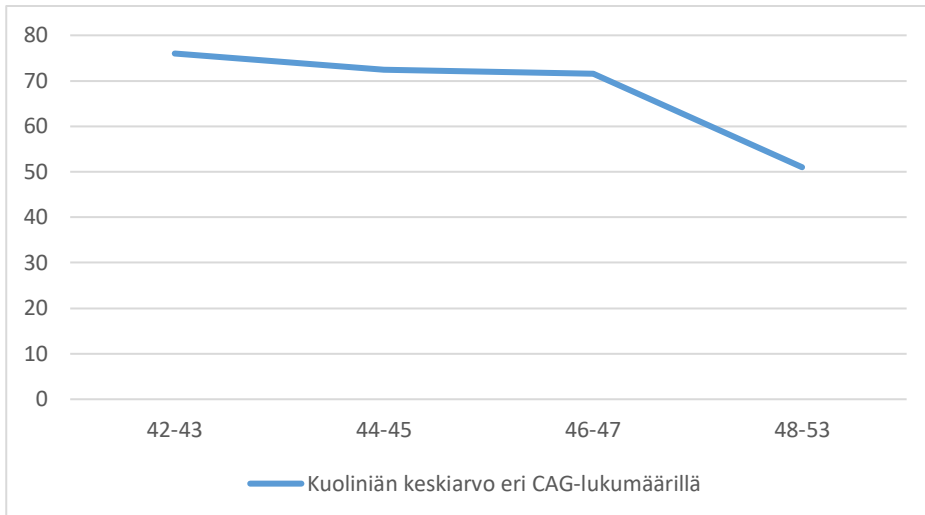
Kaavio 3. CAG-toistojakson lukumäärän yhteys oireiden alkamisikäen



CAG-lukumäärän vaikutusta verrattiin myös apuvälineiden käyttöönottoikäen. Alle 70-vuotiaana liikkumisen apuvälineen käyttöön ottaneiden potilaiden (n=18) CAG-toistojakson lukumäärä oli keskimäärin 45,8. Vähintään 70-vuotiaana apuvälineen otti käyttöön 13 potilasta, ja heillä CAG-lukumäärän keskiarvo oli 44,4. Poikkeuksellisen nuorena, alle 60-vuotiaana apuvälineen tarvinneilla CAG-toistojaksoja oli keskimäärin 46,3.

Tutkimuksessa selvitettiin CAG-toistojakson lukumäärän yhteyttä kuolinikään. Kaaviossa 4 esitetään Kennedy-potilaiden kuolinikä eri CAG-toistojaksoilla. Seuranta-aikana kuolleista potilaista vain yhdellä CAG-lukumäärä oli yli 47. Potilas kuoli selvästi muita nuorempana, ja kuolinsyynä oli sepelvaltimotauti. Hän liikkui rollaattorilla, mutta muuten Kennedyn tauti ei ollut poikkeuksellisen vaikea-asteinen viimeisinä elinvuosina.

Kaavio 4. Kuoliniän keskiarvo eri CAG-lukumäärillä



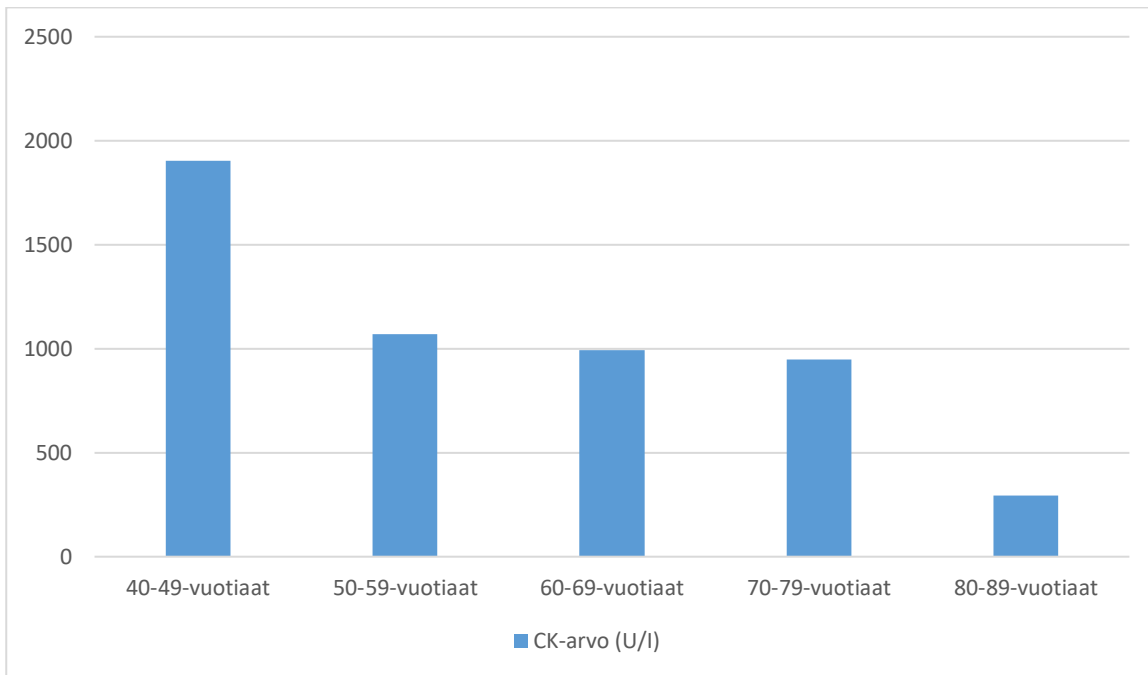
3.6 EMG-, ENMG-, lihasbiopsia- ja laboratoriolöydökset

Potilaskertomusten mukaan ENMG-tutkimus oli jossakin vaiheessa tehty 62 (86,1 %) potilaalle. Kennedyn tauti vaurioittaa ensisijaisesti motorisia hermosäikeitä, mutta ENMG-löydöksissä 33 (53,2 %) potilaalla oli mainintaa lisäksi sensorisesta vauriosta. ENMG tehtiin pääasiassa diagnoosivaiheessa, mutta osalla potilaista tutkimus uusittiin taudin seurantavaiheessa. Uusintatutkimuksen löydökset olivat samanlaiset, mutta vaikeasteisemmat. Osalla potilaista sensorinen vaurio ENMG:ssa ilmaantui vasta myöhemmin taudin edetessä. Kuudella (9,7 %) potilaalla diagnostiikkavaiheen ENMG-tutkimustulos oli normaali. EMG-tutkimus tehtiin aina ENMG:n yhteydessä.

Lihاسبiopsia otettiin 26 potilaalta taudin diagnostiikkavaiheessa tai diagnoosin jälkeen. Kolmella potilaalla (11,5 %) biopsialöydös oli normaali, ja nämä lihasbiopsiat oli otettu ennen Kennedyn taudin lopullista diagnoosia. Yhdellä potilaalla oli nekrotisoivaan myopatiaan viittaava löydös ja lopuilla neurogeeninen lihasatrofia Kennedyn tautiin sopien. Lihasten magneettitutkimus tehtiin 12 potilaalle, joista yhdellätoista oli löydöksenä Kennedyn tautiin sopivaa lihaskatoa ja rasvoittumaa.

Kreatiinikinaasiarvoja on otettu potilastekstien perusteella ainakin 53 potilaalta. Yleisimmin CK-arvo on tutkittu diagnostiikkavaiheessa, mutta 11 potilaalta arvo on kontrolloitu tai otettu vasta Kennedyn taudin diagnoosin jälkeen. Tutkimuksen potilailla CK-arvo oli keskiarvolta 1287,2, kun keskiarvo laskettiin potilaiden ensimmäisistä CK-arvoista. Kahdeksalla potilaalla CK-arvo oli viiterajoissa. CK-arvoa verrattiin eri ikäluokissa [Kaavio 5]. Arvot ovat korkeammat nuoremmassa ikäluokissa ja näyttävät laskevan iän myötä.

Kaavio 5. Kreatiinikinaasin keskiarvo eri ikäryhmissä



3.7 Liitännäissairaudet Kennedyn tautia sairastavilla

Yleisin liitännäissairaus Kennedyn tautia sairastavilla potilailla oli verenpainetauti, jota esiintyi 21 potilaalla (29,2 %). Seuraavaksi yleisimmät liitännäissairaudet olivat sepelvaltimotauti (18,1 %) ja diabetes (16,7 %)

4. POHDINTA

Tämä retrospektiivinen rekisteritutkimus antoi tärkeää/ keskeistä tietoa sairauden esiintyvyydestä, oireiden puhkeamisesta ja taudinkulusta suomalaisväestössä.

Tutkimuksen perusteella taudin esiintyvyys Suomessa on samaa luokkaa kuin muualla maailmassa, noin 1/38 000 [5]. Tässä tutkimuksessa on todennäköisesti löydetty kaikki geenidiagnosoidut potilaat Suomessa, mutta on mahdollista, että joidenkin Suomessa asuvien Kennedyn tautia sairastavien potilaiden geenitutkimukset on tehty ulkomaisessa laboratoriossa. Tämä vääristää tulosta korkeintaan hyvin vähän. Suomessa Kennedyn tauti painottuu vahvasti Länsi-Suomeen, Pohjanmaalle. Pohjanmaan yliedustus voi johtua Ison Vihan aikaan tapahtuneesta pullonkaulailmiöstä, kun pahasti poltettu maakunta melkein autioitui. Iso osa Ruotsiin paenneesta väestöstä muutti rauhan jälkeen takaisin asuttamaan autioituneita taloja. Kennedyn taudin geeniperimä on mahdollisesti kulkeutunut muuttoaallossa Pohjanmaalle.

Tutkimuksen potilailla taudin puhkeamisikä oli keskimäärin 52,4 vuotta. Kenelläkään oireet eivät alkaneet ennen 40 vuoden ikää. Tulokset viittaavat siihen, että tauti puhkeaa suomalaisväestössä myöhemmällä iällä kuin muualla maailmassa. Taudin keskimääräinen puhkeamisikä oli eteläkoreaalaistutkimuksessa (17) 45,3 vuotta, japanilaistutkimuksessa (18) 45,4 vuotta ja brittitutkimuksessa (19) 43,4 vuotta. Ero voi osittain selittyä sillä, että toistojakson pituudella näyttäisi olevan käänteinen yhteys taudin alkamisiän kanssa [Kaavio 3]. Suomalaisväestössä CAG-toistojaksopidentymä on melko vakio eikä hyvin suuria, yli 50 CAG-toistojakson geenituloksia, löytynyt kuin yhdeltä potilaalta (CAG-lukumäärä 53). Keskimääräinen toistojakson pituus oli suomalaisväestössä 44,3, kun se oli eteläkoreaalaistutkimuksessa 46,3, japanilaistutkimuksessa 46,6 ja brittitutkimuksessa 45,5. Edellä mainituissa tutkimuksissa pisimmät toistojaksot olivat myös suurempia (koreaalaistutkimuksessa 60, japanilaistutkimuksessa 57 ja brittitutkimuksessa 53). [17, 18, 19]

Suomalaisväestössä selvästi tavallisin ensioire oli alaraajapainotteinen lihasheikkous.

Lihasten faskikulaatiot, vapina ja/tai krampit olivat seuraavaksi yleisimpiä oireita.

Yläraajaheikkous oli myös yleinen ensioire. Tulokset eroavat eteläkorealais- ja japanilaistutkimuksista, joissa molemmissa yleisimpänä ensioireena oli käsien vapina ja tämän jälkeen alaraajojen lihasheikkous. Tutkimusten tulosten perusteella ensioireet näyttäisivät kuitenkin selvästi painottuvan motorisiin oireisiin raajoissa. Tutkimuksemme potilaista 70,8 %:lla tauti alkoi ylä- tai alaraajojen motorisella oireella. Suurimmalle osalle,

87,5 %:lle, tutkimuksemme potilaista kehittyi jossain vaiheessa alaraajapainotteista lihasheikkoutta, keskimäärin 55,2 vuoden iässä. Tulos on linjassa aiempiin Kennedyn taudin epidemiologisiin tutkimuksiin, joissa esiintyi alaraajaheikkoutta eteläkorealaisväestössä 96,5 %:lla ja brittiläisillä 86,7 %:lla. Eteläkorealaisilla alaraajaheikkous ilmaantui keskimäärin 45,6 vuoden iässä. Japanilais- ja brittitutkimuksissa ei ollut erikseen analysoitu ylä- ja alaraajaheikkousoireen alkamisikää, mutta raajaheikkous ilmaantui keskimäärin 44 ja 43 vuoden iässä. Tulokset viittaavat siihen, että Suomessa asuvilla SBMA-potilailla raajaheikkous ilmaantuu myöhemmin kuin muualla maailmassa.

Vastaavasti liikkumisen apuvälineiden käyttöönottoikä oli tutkimuksemme potilailla myöhäisempi kuin ulkomaalaistutkimuksissa. Tutkimuksemme potilailla kävelykepin, kyynärsauvojen tai rollaattorin tarve oli yleistä, sillä 43,1 % tarvitsi kyseistä apuvälinettä, keskimäärin 65,4 vuoden iästä alkaen. Vain yksi potilas tarvitsi liikkumisen apuvälineen ennen 50 vuoden ikää, 49-vuotiaana. 8,3 % tutkituista tarvitsi liikkumisen tueksi myös pyörätuolia, keskimäärin 71,7 vuoden iästä alkaen. Suomalaisväestössä lihasheikkous näyttäisi etenevän hitaasti ja aiheuttavan merkittäviä arjen toimintakyvyn haasteita vasta vuosikymmenten jälkeen oireiden alusta. CAG-toistojakson lukumäärä oli keskimäärin 1,4 jaksoa pidempi potilailla, jotka tarvitsivat liikkumisen apuvälinettä alle 70 vuoden iässä verrattuna niihin potilaisiin, joilla apuvälineen tarve ilmaantui vasta täytettyään 70 vuotta. Hyvin nuorena apuvälinettä tarvinneilla toistojakson lukumäärät olivat selvästi suuremmat. Tulos viittaa siihen, että suurempi CAG-lukumäärä ennustaa liikkumisen apuvälineen tarvetta nuoremmalla iällä.

Gynekomastia oli varsin yleistä, sillä sitä ilmaantui noin 44 %:lle tutkittavista. Oire havaittiin keskimäärin 60 ikävuoden tuntumassa, ja ensioireena se oli harvinainen. Gynekomastian yleisyyttä voi nostaa muiden etiologisten tekijöiden, mm. alkoholin suurkulutuksen ja lihavuuden, esiintyminen tutkimuspopulaatiossa. Oireen epäspesifiyden vuoksi gynekomastia ei ole yhtä merkittävä diagnostinen vihje kuin esimerkiksi alaraajojen lihasheikkous ja lihasten faskikulaatiot.

Bulbaarioireet olivat aineistomme potilailla ensioireena melko harvinaisia. Taudin edetessä nielemisvaikeutta, puhevaikeutta ja/tai kasvolihashheikkoutta tai -faskikulaatiota ilmaantui 55 potilaalle (76,4 %). Bulbaarioireita erikseen tarkasteltuna nielemis- ja puhevaikeudet ilmaantuivat keskimäärin 63 ikävuoden jälkeen, kun taas kasvolihashheikkous ilmaantui taudin alkuvaiheessa, keskimäärin 53 vuoden iässä. Kasvolihashheikkoutta lukuun ottamatta bulbaarioireet näyttäisivät kehittyvän vasta taudin edetessä pidemmälle.

Oireiden kehityskulku on linjassa ulkomaalaistutkimuksiin, joissa oireet ilmaantuivat kuitenkin kymmenisen vuotta aiemmin kuin Suomessa asuvilla SBMA-potilailla.

Hengitysongelmia ilmaantui noin 10 %:lle tutkituista, keskimäärin 69,2 vuoden iässä.

Japanilaistutkimuksessa dyspneaa ilmaantui 34,4 %:lle keskimäärin 51,3 vuoden iässä.

Tutkimuksemme perusteella hengityksen ongelmat ovat aiempaa tietoa harvinaisempia ja ilmaantuvat myöhemmällä iällä. [17, 18, 19]

Tämän tutkimuksen perusteella Kennedyn tauti näyttäisi olevan vain vähäinen vaikutus.

Seuranta-aikana Kennedyn tautia sairastavien kuolleiden miesten elinikä oli keskimäärin 71,4 vuotta, kun taas suomalaisväestössä vuonna 2017 kuolleiden miesten keskimääräinen kuolinikä oli 74,8 vuotta [20]. Kuolintodistuksissa Kennedyn tauti oli peruskuolinsyynä tai myötävaikuttavana tekijänä yhteensä 61,1 %:lla tutkitulla, ja keuhkokuumeeseen kuolleista potilaista Kennedyn tauti oli peruskuolinsyynä tai myötävaikuttavana tekijänä 75 %:lla.

Kennedyn tauti lisää aspiraatiopneumonian riskiä nielemisfunktion heikentymisen myötä, mikä on luultavasti merkittävin elinikää laskeva tekijä. Lihaskuumeeseen lisää kaatumisriskiä, mutta tutkimuksen potilaista yhdelläkään ei todettu tapaturmaista kuolemaa.

Hengityslihasten surkastuminen ikääntyessä heikentää Kennedyn tautia sairastavien potilaiden toipumista akuutissa sairaudessa. Yhdellä potilaalla mainittiin hengitysvajauksesta elämän loppuvaiheessa. Tämä potilas kuitenkin sairasti sepelvaltimotautia ja kuoli sydäninfarktiin 72-vuotiaana. Yksikään potilas ei seuranta-aikana joutunut hengityslaittehoitoon eikä yhdelläkään keuhkokuumeeseen menehtyneellä potilaalla mainittu hengitysvajauksesta elinaikana. Seuranta-aikana menehtyneistä suurimman CAG-lukumäärän omaava potilas kuoli poikkeuksellisen nuorena. Kyseinen henkilö kuitenkin kuoli sydäninfarktiin, eikä Kennedyn tauti ollut erityisen pitkälle edennyt. Tutkimustulosten perusteella ei voi siis päätellä, ennustaako hyvin suuri CAG-toistojakson pituus lyhyempää elinikää Kennedyn tautia sairastavilla.

CK-arvo tutkimuksemme potilailla oli keskiarvolta 1287,2 IU/L, joka on hieman korkeampi verrattuna kansainvälisiin tutkimuksiin. CK-arvot ovat olleet kahdessa

vertailututkimuksessa keskimäärin 872,2 IU/L [17] ja 863,5 IU/L [18]. Normaaleja CK-

arvoja oli aineiston potilailla yhteensä kahdeksalla potilaalla jakautuen tasaisesti eri ikäryhmiin. Tämän perusteella normaali CK-arvo ei poissulje Kennedyn taudin

mahdollisuutta missään ikäryhmässä. CK-arvot näyttäisivät tutkimuksen perusteella

keskimäärin laskevan iän myötä ikäryhmittäin tarkasteltuna. Tämä voi osittain selittyä sillä,

että oireiden alkaessa vanhemmalla iällä taudinkuva oli tutkimuksen potilailla keskimäärin lievempi. Vanhemmiten myös lihasmassa pienenee, mikä laskee CK-arvoa.

Yleisin lisätutkimus oli ENMG-tutkimus, joka otettiin lähes 90 %:lta tutkituista. Suurimmalla osalla oli löydöksenä krooninen neurogeeninen vaurio motoneuroneihin painottuen. Noin kymmenesosalla tutkituista ei näkynyt motoneuronivauriota alkuvaiheen ENMG-tutkimuksessa. Normaalilöydös ei siis poissulje Kennedyn taudin mahdollisuutta. Lihasbiopsia oli myös yleinen lisätutkimus, jossa noin 85 %:lla oli löydöksenä neurogeeninen lihasatrofia Kennedyn tautiin sopien. Kuudesosalta tutkituista oli otettu lihasten MRI, joista vain yhdellä ei näkynyt Kennedyn tautiin viittaavaa lihaskatoa ja rasvoittumaa. ENMG, lihasbiopsia ja lihasten MRI ovat kaikki varsin sensitiivisiä tutkimuksia Kennedyn taudin diagnostiikassa, mutta erityisesti oireiden alkuvaiheessa löydökset saattavat jäädä negatiivisiksi tautia sairastavilla.

Tutkimuksen heikkoutena on taudin harvinaisuus ja siitä johtuva pieni otoskoko.

Otoskokoa pienentää myös se, että kaikista potilaista ei löytynyt sairauskertomustekstejä oletetun kotikunnan keskussairaaloista. Sairauskertomustekstejä ei myöskään pyydetty niiden paikkakuntien sairaaloista, joissa oli vain yksi Kennedyn tautia sairastava potilas. Kennedyn tauti on hitaasti etenevä eikä parantavaa hoitoa ole. Suurinta osaa potilaista ei siis ole seurattu tiiviisti erikoissairaanhoidossa, minkä vuoksi taudinkulusta ei ole kattavaa potilaskohtaista tietoa. Tämä vaikuttaa keskimääräiseen taudin puhkeamisikään ja oireiden alkamisikään, liitännäissairauksien esiintyvyyteen sekä diagnostisten apuvälineiden (EMG, ENMG, lihasbiopsia, CK-arvo) käytön yleisyyteen.

Kennedyn taudin esiintyvyys on Suomessa samaa luokkaa kuin muualla maailmassa.

Oireet alkavat Suomessa asuvilla vasta keski-ikäen jälkeen ja etenevät hitaasti. Liikuntakyky heikkenee pikkuhiljaa lihasten surkastuessa, mikä aiheuttaa mm. varhaisempaa työkyvyttömyyttä, harrastusten poisjäämistä ja arjen toimintakyvyn, esim. kauppaoستosten hoitamisen, haasteita. Suurimmalla osalla arjen omatoimisuus kuitenkin säilyy elämän loppuvaiheille asti. Kennedyn tauti näyttäisi alentavan elinikää vain hieman, pääasiassa lisäämällä aspiraatiokeuhkokuumeen riskiä. Diagnostisia vihjeitä taudin jäljille ovat erityisesti alaraajapainotteinen lihasheikkous ja lihasten faskikulaatiot. ENMG:ssa havaittava krooninen neurogeeninen vaurio vahvistaa epäilyä hermolihassairaudesta. Suurimmat CAG-toistojakson lukumäärät ennustavat varhaisempaa oireiden alkamisikää ja vaikeampaa taudinkuvaa.

5. VIITTEET

1. William F. Brown, Charles F. Bolton & Michael J. Aminoff (2002) Neuromuscular function and disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects. Motor neuron diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company
2. Kenneth H. Fischbeck, Andrew Lieberman, Christine K. Bailey, Annette Abel & Diane E. Merry (1999) Androgen receptor mutation in Kennedy's disease. Philosophical Transaction B, The Royal Society Publishing 354: 1075–1078
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1692603/pdf/10434308.pdf> haettu 12.9.2019
3. João L. O. Madeira, Alexandre B. C. Souza, Flavia S. Cunha, Rafael L. Batista, Nathalia L. Gomes, Andresa S. Rodrigues, Frederico Mennucci de Haidar Jorge, Gerson Chadi, Dagoberto Callegaro, Berenice B. Mendonca, Elaine M. F. Costa & Sorahia Domenice (2017) A severe phenotype of Kennedy disease associated with a very large CAG repeat expansion. Muscle and nerve, Wiley Online Library
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.25952> Haettu 1.2.2019
4. John H. J. Wokke, Pieter A. van Doorn, Jessica E. Hoogendijk & Marianne de Visser (2013) Neuromuscular Disease: A-Case Based Approach. New York: Cambridge University Press
<https://ebookcentral.proquest.com/lib/tampere/reader.action?docID=1139545#> haettu 12.9.2019
5. Paul E Barkhaus (2016) Kennedy Disease. Medscape
<https://emedicine.medscape.com/article/1172604-overview#a6> haettu 22.2.2019
6. Kennedyn tauti. Suomen aivosäätiö <https://www.aivosaatio.fi/kennedyn-tauti/> haettu 22.2.2019
7. Julia R. Dahlqvist, Freja Fornander, Josefine de Stricker Borch, Sofie T. Oestergaard, Nanna S. Poulsen & John Vissing (2018) Disease Progression and Outcome Measures in Spinobulbar Muscular Atrophy. Annals of neurology, Wiley Online Library <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25345> haettu 19.2.2019
8. Cynthia L Jordan & Andrew P Lieberman (2008) Spinal and bulbar muscular atrophy: a motoneuron or muscle disease? ScienceDirect https://ac.els-cdn.com/S1471489208001264/1-s2.0-S1471489208001264-main.pdf?_tid=0064a53c-a4ed-4927-b04e-

[ce6c9fd844ce&acdnat=1550569753_79562b6b97023a1d1b3016b166d3efb4](#)

haettu 26.2.2019

9. Josef H. Finsterer (2010) Perspectives of Kennedy's disease. Journal of Neurological Science, ScienceDirect
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X10003928> haettu 26.2.2019
10. João Aris KouyoumdjianI, Maria da Penha Ananias Moritall, Rogério Gayer Machado de Araújo (2005) X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) with long-term electrophysiological evaluation: case report, SciELO
<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n1/23616.pdf> haettu 11.4.2019
11. Yating Chen, Peng Luo, Zhongli Li, Hengping Hu, Duobin Wu, Tingting Xu, Xingzuo Wang & Haiting Xie (2017) Kennedy disease with difficulty in differential diagnosis. Medicine, Wolters Kluwer <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428589/> haettu 17.3.2019
12. Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS). Lihastautiliitto ry
<https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/motoneuronitaudit/amyotrofinen-lateraaliskleroosi-als/> haettu 8.9.2019
13. Motoneuronitaudit. Lihastautiliitto ry
<https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/motoneuronitaudit/sma-tyyppi-2/> haettu 6.9.2019
14. Marianthi Breza & Georgios Koutsis (2018) Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. Journal of Neurology, Springer Link <https://link-springer-com.libproxy.tuni.fi/article/10.1007/s00415-018-8968-7> haettu 17.3.2019
15. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy. Revue Neurologique
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378716304222#sec0055> haettu 18.3.2019
16. Kenneth H. Fischbeck (2013) A role for androgen reduction treatment in kennedy disease? Muscle and nerve
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.23814> haettu 18.3.2019
17. Hee-Jin Cho, Jin-Hong Shin, Young-Eun Park, Eunhee Sohn, Tai-Seung Nam, Min-Gu Kang, Jin-Mo Park, Donghwi Park8 and Jin-Sung Park (2022) Characteristics of spinal and bulbar muscular atrophy in South Korea: a cross-sectional study of 157 patients [file:///C:/Users/Omistaja/Downloads/awac198%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Omistaja/Downloads/awac198%20(1).pdf) haettu 17.1.2023

18. Naoki Atsuta, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Haruhiko Banno, Keisuke Suzuki, Masahisa Katsuno, Fumiaki Tanaka, Akiko Tamakoshi and Gen Sobue (2006) Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients <file:///C:/Users/Omistaja/Downloads/japanin%20kennedy.pdf> haettu 17.1.2023
19. Pietro Fratta, Niranjanan, Luc Masset, Iwona Skorupinska, Toby Collins, Andrea Cortese, Sally Pemble, Andrea Malaspina, Elizabeth M.C. Fisher, Linda Greensmith, Michael G. Hanna (2014) Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy <file:///C:/Users/Omistaja/Downloads/Kennedy%20UK.pdf> haettu 17.1.2023
20. Kuolleet 2017. Tilastokeskus (2018) https://www.stat.fi/til/kuol/2017/kuol_2017_2018-04-27_fi.pdf haettu 13.2.2023