

## BOLESTI MOTONEURONA

Bolesti motoneurona (BMN) predstavljaju u etiološkom smislu heterogenu grupu bolesti za koje je karakteristično postojanje mišićne slabosti koja nastaje usled selektivnog oštećenja i nestajanja motornih neurona. U zavisnosti od toga da li postoji progresivna degeneracija motoneurona korteksa i/ili motornih jedara moždanog stabla i motoneurona prednjih rogovak i meninge, izdvajaju se bolesti centralnog i/ili perifernog motoneurona (Slika 1).

### BOLESTI I CENTRALNOG I PERIFERNOG MOTONEURONA

#### AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativno oboljenje progresivnog toka koje se klinički prezentuje znacima udruženosti lezije centralnog i perifernog motoneurona. Naziv potiče od Charcota (1869) koji je prvi opisao i dao ime bolesti - amiotrofična (mišićna atrofija); lateralna skleroza (degeneracija lateralnog kortikospinalnog trakta). ALS predstavlja najtežu i najčešću bolest motoneurona. Sa današnjeg stanovišta ALS je klinički sindrom. I dalje je aktuelna klasifikacija na sporadičnu ALS (Charcotova bolest), koju čini 90-95% svih slučajeva i familijarnu ALS sa učestalošću od 5-10%. Unutar obe ove grupe izdvajaju se različite forme koje su prikazane na Tabeli 1.

Godišnja incidenca ALS iznosi 1.5 -2.7 na 100 000 stanovnika, raste sa starošću i dostiže maksimum između 65 i 75 godine života. Godišnja prevalenca je 4-10 na 100 000 stanovnika. Bolest je češća kod muškaraca (1.35:1).

Etiologija bolesti nije poznata. Postojeće hipoteze oštećenje motoneurona objašnjava se povećanjem koncentracije ekstraćelijskog glutamata i njegovim ekscitotoksičnim efektom, ekscitativnim stvaranjem slobodnih radikala, nagomilavanjem neurofilamenata, poremećajem funkcije mitohondrija, poligeničkim nasleđivanjem ili kombinacijom genetskih faktora i faktora spoljne sredine. Svi pomenuti mehanizmi mogu pojedinačno ili zajedno indukovati smrt motoneurona ali sam proces i molekularni mehanizam nisu poznati.

Patološke promene kod ALS posledica su degeneracije motoneurona u cerebralnom korteksu, moždanom stablu i kičmenoj moždini. Pored gubitka Betzovih i drugih piramidalnih neurona lamina V motornog korteksa sa konsekutivnom degeneracijom piramidnog puta, gubitak neurona motornih jedara V, VII, IX, X i XII kranijalnog nerva, najveće oštećenje je u nivou prednjih rogovak i meninge, prednjih i bočnih snopova cervikalne i lumbalne intumescencije kičmene moždine. Gubitak perifernih motoneurona u moždanom stablu i kičmenoj moždini dovodi do denervacije sa nastankom neurogene mišićne atrofije. U okviru motornog sistema postoji izvesna selektivnost. Oštećeni su motoneuroni okulogira kao što je i slučaj sa parasimpatičkim sakralnim jedrom (Onufovo jedro) koje inervira sfinktere anusa i uretre.

Klinički simptomi i znaci - Bolest može početi znacima oštećenja i perifernog i centralnog motoneurona. Prvi simptomi i znaci bolesti su najčešće fokalna slabost i hipotrofija distalnih grupa mišića ekstremiteta (ruke ili stopala) ali mogu biti i asimetrična slabost i hipotrofija proksimalne muskulature ekstremiteta, slabost mišića vrata, spastična parapareza. Pomenuti simptomi i znaci sreću u 75% ALS bolesnika i označavaju se kao spinalni početak ALS. U 25% bolesnika postoji bulbarni početak bolesti kada su disfagija i disartrija prve manifestacije bolesti. Vrlo značajni prateći znak bolesti su fascikulacije, nevoljne kontrakcije grupe mišićnih vlakana koje bolesnici opisuju kao titraje mišića. Najbolje se uočavaju osvetljavanjem ramena, natkolenica, površine jezika. Pored fascikulacija javljaju se i krampi u mišićima zadnje lože potkolenica, nadlaktica, mastikatornoj muskulaturi. Fascikulacije i krampi često su prisutni i pre nastanka slabosti mišića (Slike 1,2,3).

Bez obzira na početne simptome i znake, progresijom bolesti dolazi do manifestacija udružene lezije centralnog i perifernog motornog neurona sa postojanjem izražene slabosti ekstremiteta, asimetrične hipotrofije /atrofije predominantno distalnih mišića ekstremiteta, naročito ruku, brojnih fascikulacije u oštećenim mišićima, hiperefleksije, klonusa, patoloških refleksa, spasticiteta, predominantno na nogama. Istovremeno dolazi do manifestacija bulbarne i pseudobulbarne paralize sa dizartrijom do anartrije, disfagijom do afagije, slabosti i hipotrofijom jezične muskulature sa fascikulacijama, pojačanim mandibularnim, palatinalnim i faringealnim refleksima, afektivnom inkontinencijom (Sl.1,2). Kardinalni znak progresije bolesti su znaci slabosti respiratorne muskulature sa razvojem respiratorne insuficijencije. U oko 25% bolesnika postoje blaži kognitivni poremećaji koji su odraz disfunkcije frontalnog rečnja. Demencija je vrlo retka. Za ALS bolesnike nije karakteristično postojanje poremećaja funkcije ekstraokularnih mišića, objektivnog oštećenja senzibiliteta i sfinkterijalne disfunkcije.

Prognoza - U periodu od dve do tri godine od početka bolesti većina ALS bolesnika je vezana ili za invalidska kolica ili za postelju. Kod bolesnika sa bulbarnim početkom bolesti u periodu od godinu do dve dolazi do razvoja izražene disfagije što dovodi do gubitka telesne težine, aspiracione pneumonije. Smrt najčešće nastaje usled respiratorne insuficijencije, u proseku dve do četiri godine od nastanka prvih simptoma.

Dijagnoza- Bazični kriterijumi za dijagnozu ALS su: 1) kliničkim pregledom utvrđeno oštećenje perifernog motornog neurona; 2) kliničkim pregledom utvrđeno oštećenje centralnog motornog neurona; 3) progresija bolesti ; 4) Isključenje svih drugih bolesti koje imaju pomenute kliničke karakteristike.

Elektromiografija je jedina dijagnostička procedura kojom se može postaviti dijagnoza u ranoj fazi bolesti kada klinički postoje samo fokalni znaci oštećenja perifernog motoneurona. Elektromiografijom kod ovih bolesnika registruje se neurogena lezija u većini ispitivanih mišića sa znacima aktivne i hronične denervacije. Senzitivne i motorne brzine provođenja su uredne.

Rezultati dopunskih ispitivanja ? Citobiohemijski nalaz likvora je uredan ili može postojati blaga hiperproteinorahija. U okviru biohemijskih analiza, kreatin fosfokinaze može biti lako povišena.

Magnetna rezonanca endokranijuma, kičme- ova vrsta ispitivanja sprovodi se u cilju isključenja drugih bolesti koje mogu asociirati na ALS.

Motorni evocirani potencijali (MEP)- metoda koja se kao dopuna u dijagnostici u ranoj fazi bolesti kada klinički ne postoje sasvim jasni znaci lezije centralnog motoneurona.

Diferencijalna dijagnoza - Važno je isključiti druga oboljenja kod kojih postoje znaci oštećenja i perifernog i centralnog motoneurona, kod kojih se može primeniti odgovarajuća terapija. To su najčešće diskus hernije cervikalne kičme sa mijelopatijom ili diskus hernije lumbalne kičme sa kompresijom već korenova, tumori u predelu foramina magna, tumori kičmene moždine. Kada postoje znaci lezije samo perifernog motornog neurona treba isključiti progresivnu mišićnu atrofiju, spinalnu mišićnu atrofiju, bulbospinalnu mišićnu atrofiju, motorne neuropatije. Hipertireoza, hiperparatireoidizam, limfoproliferativna oboljenja, paraneoplastični sindromi, različita hereditarna oboljenja sa znacima oštećenja i centralnog i perifernog nervnog sistema kao što je Tay-Sachs, intoksikacije živom i olovom, takođe mogu nalaziti ALS.

#### *OSTALE FORME AMIOTROFIČNE LATERALNE SKLEROZE*

Kliničke varijante sporadične ALS

- Primarna lateralna skleroza - Klinički postoje znaci centralnog motornog neurona- spastična parapareza ili kvadripareza uz postojanje znakova pseudobulbarne paralize. Bolest je sporo

progresivnog toka sa preživljavanjem i do 20-godina ukoliko ne dođe do progresije sa klasičnom slikom ALS. Dijagnoza se postavlja isključenjem svih ostalih bolesti sa kliničkom prezentacijom bolesti gornjeg motoneurona. EMG-skim pregledom treba isključiti postojanje oštećenja perifernog motoneurona.

- Progresivna mišićna atrofija - Klinički postoje znaci oštećenja perifernog motoneurona - fokalna asimetrična slabost sa hipotenzijom distalnog rasporeda i na rukama i nogama.

Ukoliko se ne razvije u klasičnu ALS preživljavanje je između 3 i 14 godina. Dijagnoza se postavlja isključenjem ostalih bolesti perifernog motornog neurona.

- Progresivna bulbarna paraliza - Klinički postoje znaci bulbarne i psuedobulbarne paralize sa dizatrijom, disfagijom, slabostima i fascikulacijama jezika, hiposalivacijom. Tok bolesti je determinisan stepenom progresije bulbarne slabosti. I kod ove forme bolesti moguće je progresija u ALS. Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih bolesti sa primarnom lokalizacijom u moždanom stablu.

- ALS sa demencijom- U manje od 5% ALS bolesnika može se razviti frontalna ili fronto-temporalna demencija ili parkinsonizam. Posebna forma ALS udružena sa demencijom i parkinsonizmom vezana je i za područje Guamskih ostrva.

#### FAMILIJARNA ALS

Familijarna ALS (FALS) je genetski heterogena bolest. Nasljeđivanje FALS je najčešće autozomno dominantno (AD), vrlo retko autozomno recesivno (AR) a izuzetno retko je vezano za X hromozom. Samo u 20% bolesnika sa familijarnom ALS utvrđen je defekt na na 21 hromozomu na genu za superoksid dismutazu (SOD), glavni enzim antioksidativne odbrane ćelije. Do sada je utvrđeno više od 100 mutacija gena za SOD1. Nakon otkrića mutacija na genu za SOD1, otkriveni su i drugi lokusi i mutacije drugih gena ali kod manje od 1% FALS bolesnika (Tabela 1). Kod ostalih bolesnika sa familijarnim ispoljavanjem bolesti nije utvrđen genski defekt. Sporadična i familijarna ALS se vrlo teško klinički razlikuju. Unutar grupe familijarnih ALS takođe ne postoji značajna razlika na osnovu koje bi mogli izdvojiti bolesnike sa poznatim genskim defektom. Kod najvećeg broja FALS bolesnika prvi simptomi bolesti javljaju se u adultnom dobu, u proseku 5-10 godina ranije u odnosu na sporadičnu ALS. Tok bolesti je različit čak i unutar samih porodica sa prosečnom dužinom trajanja bolesti u rasponu od 1-5 godina.

Dijagnoza ? Postavlja se na osnovu pomenutih kriterijuma za ALS, podataka o postojanju bolesti u porodici, genetskih ispitivanja .

Terapija: Ne postoji prava terapija ALS. Aktuelni koncept lečenja bazira se primeni neuroprotektivne i simptomatske terapije. Neuroprotektivna terapija ima za cilj pokušaj zaštite neoštećenih motornih neurona radi usporenja progresije bolesti.

Riluzol je jedini lek za koji je na osnovu brojnih kliničkih studija pokazano da usporava progresiju bolesti. Spada u grupu glutamatnih antagonista. Zbog vrlo skromnog efekta riluzola, za koji je pokazano da može produčiti život ALS bolesnika za samo nekoliko meseci osnovni oslonac je simptomatska terapija kojom se pokušava da se poboljšava kvalitet života ovih bolesnika. Od medikamenata najčešće se koriste: antiholinergici, triciklični antidepresivi i transdermalni skopolamin za prekomernu salivaciju, benzodiazepini i baklofen za smanjenje spasticiteta, za emocionalnu inkontinenciju-fluoksetin i triciklični antidepresivi, za mišićne krampe- kinin sulfat, karbamazepin. Kod bolesnika sa izraženom disfagijom koju prati veliki gubitak telesne težine od naročite pomoći je plasiranje perkutane gastrostome. Sa nastankom respiratorne insuficijencije terapija izbora je primena aparata za neinvazivnu ventilaciju koji se mogu koristiti u kućnim uslovima. U poboljšanja kvaliteta života ovih bolesnika veliki udeo imaju fizijatri, logopedi i psihoterapeuti kao multidisciplinarni tim.

## **BOLESTI CENTRALNOG MOTONEURONA**

Hereditarna spasti?na parapareza (HSP)

Hereditarne spasti?ne parapareze (HSP) ?ine genetski heterogena grupu bolesti kod kojih postoji degeneracija kortikospinalnog puta ispod piramidne dekusacije. Pored o?ete?enja kortikospinalnog puta kod ve?ine bolesnika zapa?a se i manji stepen o?ete?enja i dorzalnih kolumni. Bolest se u 70-85% nasle?uje po autozomno dominantnom tipu ali nasle?ivanje mo?e biti i autozomno recesivno ili je vezano za X hromozom. U poslednjih deset godina otkriveno je ukupno 20 hromozomskih lokusa i identifikovano ukupno 8 gena kod HSP.

Klini?ki simptomi i znaci - Prvi simptomi HSP u mogu nastati do 35 ili posle 35.godine ?ivota. U obe grupe bolesnika na po?etku dominiraju znaci spasti?ne parapreze na donjim ekstremitetima, hiperefleksija sa pozitivnim refleksom Babinskog. Sa du?inom trajanja bolesti javlja se i spasti?nost na gornjim ekstremitetima, o?ete?enje vibracionog senzibiliteta na donjim ekstremitetima. U zavisnosti da li kod bolesnika postoji samo klini?ka slika spasti?ne parapareze ili je ona udru?ene sa znacima o?ete?enja drugih sistema izvr?ena je klasifikacija na tzv. "?iste" i "komplikovane" HSP. Naj?e?e su u ovoj grupi bolesti prisutni udru?enost sa atrofijom optikusa, ekstrapiramidni znaci, demencija, cerebelarana ataksija, polineuropatija. Sa otkri?em novih mutacija gena kod razli?itih formi i ?istih i komplikovanih HSP sve je manje odr?iva pomenuta klasifikacija.

Prognoza-Tok bolesti je sporo progresivan za ve?inu obolelih sa HSP.

Dijagnoza- Postavlja se na osnovu anamneze, neurolo?kog nalaza, dopunskih ispitivanja kojima se mogu isklju?iti drugi uzroci nastanka spasti?ne parapreze. Najbolji pristup je molekularna dijagnostika HSP. Naj?e?e se dijagnostikuju mutacije na genima za spastin u 40-50% svih dominantnih HSP i paraplegin kod autozomno recesivnih HSP.

Terapija- Simptomatska, primena spazmolitika, fizikalnog tretmana, razli?ite vrste ortopedskih pomagala.

## **BOLESTI PERIFERNOG MOTONEURONA**

Bolesti perifernog motoneurona mogu se podeliti na sporadi?ne i nasledne, a u odnosu na klini?ki tok, akutne i hroni?ne(Tabela 2).

Akutni poliomijelitis

Prototip bolesti sa akutnom disfunkcijom donjeg motoneurona (Tabela 2). Uzro?nik je poliovirus koji pripada enterovirusima iz grupe pikorna virusa i ima naro?iti afinitet za neurone prednjih rogova ki?mene mo?dine. Zahvalju?i sistematskoj vakcinaciji bolest se izuzetno retko sre?e u zemljama Evrope i Amerike.

Klini?ki simptomi i znaci - Kod vrlo malog broj bolesnika u endemskim regionima, nekoliko dana nakon infekcija poliovirusom dolazi do razvoja tzv. paraliti?ne faze bolesti koju karakteri?u postojanje mialgija, fascikulacija, i nagli nastanak naj?e?e asimetri?nih fokalnih paraliza mi?i?a nogu, ruku, respiratorne muskulature. U 80% bolesnika oporavak je ubrzan u prvih ?est meseci ali se mo?e o?ekivati i u periodu od 18-24 meseca.

Progresivna postpoliomijelitisna mi?i?na atrofija (PPMA)

Progresivnu postpoliomijelitisnu mi?i?nu atrofiju sre?emo kod izvesnog broja bolesnika vi?e decenija posle nakon oporavka posle prele?anog akutnog poliomijelitisa (Tabela 2). Etiologija progresivne postpoliomijelitisne mi?i?ne atrofije nije poznata.

Klini?ki simptomi i znaci- Kod ovih bolesnika dolazi do nastanka progresivne slabosti i bolovi u mi?i?ima prvobitno o?ete?enih u akutnoj fazi poliomijelitisa. Objektivno postoji asimetri?na fokalna slabost sa atrofijom mi?i?a, fascikulacije

Dijagnoza- Postavlja se na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza i EMG-skog pregleda.

Prognoza- Tok bolesti je sporo progresivan

Terapija- Simptomatska: 1) primena nesteroidnih antireumatika zbog bolova u mišićima; 2) precizno planiran fizikalni tretman.

### SPINALNA MIŠIČNA ATROFIJA (SMA)

Spinalna mišićna atrofiya (SMA) predstavlja klinički i genetski heterogenu grupu neurodegenerativnih oboljenja kod koje simptomi i znaci bolesti nastaju kao posledica degeneracije motoneurona kičmene moždine i motornih jedara bulbarnih mišića.

Klasifikacija SMA izvršena je na SMA sa početkom detinjstvu i juvenilnom periodu i SMA sa početkom u adultnom dobu (Tabela 2).

SMA sa početkom u detinjstvu i juvenilnom periodu čine ukupno 96% svih SMA sa početkom od 1: 10 000 novorođene dece. Najčešća su tri tipa SMA (SMA I,II,III), za koje je karakteristično da se nasleđuju najčešće autozomno recesivno, vrlo retko autozomno dominantno. Kod ovih bolesnika utvrđeni su defekti dva gena koja su locirana na 5 hromozomu, SMN gena bitnog za preživljavanje motoneurona i NAIP gena- neuronalnog inhibitora apoptoze.

Spinalna mišićna atrofiya sa početkom u detinjstvu i juvenilnom periodu (I-III)

- SMA tip I (Werdnig Hoffmanova bolest) je najteža forma bolesti sa početkom do šestog meseca života, premda bolest može poći intrauterino. Incidenca SMA je u rasponu od 1 na 25 000 novorođenadi. Ova deca imaju izrazitu hipotoniju (mlitavo dete) i slabost najpre proksimalnih potom i distalnih mišića ekstremiteta, mišića vrata, trupa, interkostalnih mišića. Gutanje i sisanje su jako otežani zbog slabosti bulbarne muskulature. Prisutna je arefleksija. Obolela deca nikada ne stiču sposobnost sedenja, obično umiru do druge godine života zbog respiratorne insuficijencije i aspiracionih pneumonija.

- SMA tip II - intermedijarni oblik je najređa forma bolesti. Prvi simptomi se najčešće javljaju između šestog i osmanaestog meseca života. Najpre se zapažaju slabost sa hipotrofijom proksimalne muskulature predominantno donjih ekstremiteta, potom je slabost generalizovana, prisutne su fascikulacije, hipotonija, arefleksija. Kod ovih bolesnika registruje se i fini brzi sitan tremor ruku poznatiji kao minipolimioklonus, koji je analog fascikulacijama. Sa dužinom trajanja bolesti, dolazi do razvoja deformiteta kičme i grudnog koša, koji dovode do razvoja respiratornih i kardioloških smetnji. Oboleli mogu samostalno da sede ali retko stiču sposobnost samostalnog hoda bez tuđe pomoći. Zahvaljujući primeni neinvazivne ventilacije ovi bolesnici mogu doživeti odraslo doba.

- SMA tip III (Wohlfart-Kugelberg-Welanderova bolest)- je najčešći oblik SMA, sa početkom bolesti između 2 i 15. godine života. Kod najvećeg broja bolesnika dolazi do razvoja slabosti i hipotrofije proksimalne muskulature ekstremiteta, predominantno pelvifemoralne muskulature. Fascikulacije se češće sreću u odnosu na druge tipove SMA. Prisutan je i minipolimioklonus. Mišićni refleksi su po pravilu sniženi. Sa dužinom trajanja bolesti bolesnici imaju teškoće pri hodanju, penjanju, pri podizanju ruku. Ovo je forma bolesti sa najboljom prognozom.ivotni vek nije skraćen i većina bolesnika je sposobna za samostalno kretanje i više decenija od početka bolesti.

Spinalna mišićna atrofiya adultnog doba

- SMA tip IV (SMA adultnog doba) predstavlja heterogenu grupu bolesti. Kod 70% bolesnika nasleđivanje je autozomno recesivno dok je kod ostalih 30% nasleđivanje autozomno dominantno. Prvi simptomi bolesti javljaju se posle 20. godine, najčešće posle 30.godine života. Za ovu grupu SMA nije još uvek utvrđen genski defekt. Kod najvećeg broja bolesnika dolazi do razvoja slabosti i hipotrofije proksimalne muskulature ekstremiteta,

predominanto pelvifemoralne muskulature kao i kod SMA tipa III. Fascikulacije su prisutne u oko 50-75% bolesnika. Vrlo retko kod SMA odraslih višamo distalni, facioskapuloperonealni ili skapuloperonalni raspored slabosti i hipotorfije.

- Bulbospinalna mišićna atrofija (Morbus Kennedy) je redak sporo progresivni oblik adultne SMA sa X recesivnim tipom nasleđivanja. Kod obolelih postoji defekt gena za androgeni receptor. Bolest počinje između druge i treće decenije. U kliničkoj slici dominiraju znaci slabosti i hipotorfije predominantno proksimalne muskulature na nogama i rukama, sporo progresivna slabost mišićne i bulbarne muskulature, fascikulacije, dizartrija blažeg stepena, disfagija, ginekomastija i testikularna atrofija.

Dijagnoza - Pored kliničkog pregleda za dijagnostiku svih oblika SMA vrlo je značajan EMG-ski pregled. U cilju postavljanja dijagnoze može se uraditi i mišićna biopsija. Rezultati laboratorijskih analiza mogu ukazati na povišene vrednosti kreatin fosfokinaze, kod bolesnika sa SMA tip II i III kao i kod adultne forme SMA. Molekularna dijagnostika je najbolji način za potvrdu SMA I, II i III. Genetsko savetovanje je od velikog značaja za ove tipove SMA, obzirom da je moguća je prenatalna dijagnostika. Molekularna ispitivanja kod bolesnika sa BSMA registruje se postojanje ekspanzija trinuklotidnih (CAG) ponovaka u kodirajućem genu za androgeni receptor.

Diferencijalna dijagnoza- SMA tip I- kongenitalne miopatije, kongenitalni mijastenični sindromi, kongenitalne mišićne distrofije. SMA tipovi II i III- mišićne distrofije, inflamatorne, metaboličke, endokrine miopatije, mijastenija gravis. SMA odraslih- pelvifemoralne distrofije sa adultnim početkom, progresivna mišićna atrofija (varijanta amiotrofične lateralne skleroze), hronična inflamatorna demijelizaciona polineuropatija (CIDP), hereditarne motorne neuropatije.

Terapija ? Ne postoji specifična terapija. Od naročito je značaja kod SMA tipa II i III sprečavanje nastanka deformiteta kičme, kontraktura ekstremiteta, primenom odgovarajućeg fizikalnog tretmana. U slučaju razvoja respiratorne insuficijencije kod SMA tipa II koriste se aparati za neinvazivnu asistiranu ventilaciju.

#### *Tabela 1. Klasifikacija amiotrofične lateralne skleroze*

1.SPORADIČNA AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (SALS)a) Amiotrofična lateralna skleroza

- b) Primarna lateralna skleroza
- c) Progresivna mišićna atrofija
- d) Progresivna bulbarna paraliza
- e) SALS sa demencijom/ekstrapiramidnim znacima

2.FAMILIJARNA AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (FALS)

Tip FALS

Lokus

Gen

Nasleđivanje

Početak bolesti

FALS 1

21q22.1

SOD1

AD

Adultni

FALS2  
2q33-q35  
alsin  
AR  
Juvenilni

FALS3  
18q21  
nepozat  
AD  
Adultni

FALS4  
9q34  
senotaxin  
AD  
Juvenilni

*Tabela 2. Klasifikacija bolesti perifernog motoneurona*  
AKUTNE BOLESTI PERIFERNOG MOTONEURONA

-Akutni poliomijelitis

HRONIŠNE BOLESTI PERIFERNOG MOTONEURONA

Sporadišne

-Progresivna postpoliomijelitisna mišićna atrofija (PPMA)

Nasledne

Spinalna mišićna atrofija SMA sa početkom u detinjstvu i juvenilnom dobu

- SMA tip I (Werdning Hoffmanova bolest),
- SMA tip II (Dubowitzova bolest)-
- SMA tip III (Wohlfart-Kugeleberg-Welanderova bolest) SMA adultnog doba
- SMA tip IV
- Bulbospinalna mišićna atrofija (Morbus Kennedy)