

K PROBLEMATICE NEURODEGENERATIVNÝCH OCHORENÍ INÝ POHĽAD NA MOŽNOSTI KLASIFIKÁCIE

prof. MUDr. Pavel Varsik, DrSc., prof. MUDr. Jozef Černáček, DrSc.,
MUDr. Zoltán Goldenberg, prof. MUDr. Pavol Traubner, Ph.D.

I. neurologická klinika FN a LF UK Bratislava

Vážnym problémom súčasnej neurológie je problém tzv. degeneratívnych ochorení nervového systému. Existujú rozporné názory mnohých renomovaných odborníkov a neurologických škôl, vznikajú tendencie o ich vynechávaní ako samostatnej kapitoly nervových ochorení. Vznikajú tým i rôzne pokusy o ich klasifikáciu na základe morfológických, klinických alebo iných princípov. Jeden z ich eponymov „systémové ochorenia a atrofie nervového systému“ evokuje u niektorých autorov i možnosť ich klasifikácie na základe neurofyziológických kritérií integračných, aferentných a eferentných systémov a s nimi asociovaných klinických jednotiek.

Kľúčové slová: heredofamiliárne degeneratívne ochorenia, systémové ochorenia a atrofie.

Úvod

Jedným z rezonujúcich a neuralgických bodov súčasnej klinickej neurológie je skupina tzv. degeneratívnych ochorení, alternatívne nazývaných i ako systémové ochorenia a atrofie alebo heredofamiliárne degeneratívne ochorenia nervového systému. Zaujímavé je, že niektoré renomované učebnice neurológie doslovne ignorujú tieto eponymy a zaraďujú ochorenia v minulosti i prítomnosti označované ako degeneratívne do skupiny ochorení s poruchami pohybu, do skupiny ataxii, demencií alebo geneticky podmienených ochorení (14). Niektoré učebnice naopak zachovávajú tradičné označenie skupiny degeneratívnych ochorení nervového systému (1). Graham a Oppenheimer v roku 1969 použili termín multisystémová atrofia, Vinken a Bruyn (1975) označujú tieto ochorenia ako systémové ochorenia a atrofie, avšak Bobowick a Brody (1975) otvorene označujú túto skupinu za chaotickú a konfúznú (3, 10, 18, 19). Navyše, ak nielen súčasná medicína, ale aj neurológia pozná ako skupinu systémových ochorení napr. kolagenózy alebo metabolické a endotoxické poruchy s postihnutím viacerých orgánov (napr. kože, kardiorepiračného, gastrointestinálneho alebo cievneho systému), potom sa skutočne vynára otázka, či neexistuje určitá oprávnenosť zachovať pôvodný názov degeneratívnych ochorení nervového systému a určitým spôsobom zdôvodniť i jeho opodstatnenie.

História a súčasnosť problematiky

V súvislosti so skupinou degeneratívnych ochorení sa často spomína fenomén degenerácia nervovej bunky a degenerácia nervového systému. Podľa slovníka cudzích slov tento pojem reprezentuje: postupné oslabenie životných funkcií, biologicky nepriaznivú premenu z generácie na generáciu, v spoločnosti úpadok. Tento pojem je určite starší a dlhšie používaný, ako ho použil Waller v roku 1848 pre opísanie morfológických zmien v mechanicky poškodenom periférnom nerve. Tento pochod sa bežne odvtedy nazýva Wallerovou degeneráciou.

O degeneratívnych pochodoch prebiehajúcich v nervovom systéme sa vo všeobecnosti hovorí u etiologicky rôznych skupín ochorení. Degenerujú nervové vlákna i nervové bunky po ischemickom, zápalovom i traumatickom poškodení, pri rôznych metabolických poruchách. Degenerácia nervové-

ho systému je teda všeobecným javom, fenoménom, ktorý je typický pre akvirované, ale i pre geneticky determinované alebo kongenitálne podmienené poruchy morfológie a funkcie nervového systému. Tieto dva rôzne uhly pohľadu sú i príčinou, prečo sa z niektorých renomovaných učebníc neurológie stráca skupina degeneratívnych ochorení a postupne sa nahrádza skupinou genetických porúch. Mnohé degeneratívne ochorenia sa stávajú súčasťou kapitol o demenciách, poruchách postúry a pohybu, ataxiách, poruchách senzorických funkcií a podobne (14, 15). Sú však i autori, ktorí zotrávajú na platforme existencie skupiny degeneratívnych ochorení nervového systému v užšom zmysle slova (1).

V súčasnosti táto kontroverzná skupina nervových ochorení prechádza ďalším štádiom vývoja. Od prvých zmienok o degeneratívnych ochoreniach nervového systému od Virchowa (1855) a Eulenberg (1856), od čias prvých správ o hereditárnych neuropatiách (Duchenne 1858, Charcot 1869, 1886, Marie 1886), olivo-ponto-cerebelárnych atrofiách (Déjerine a Thomas 1900), alebo atrofiách mozgovej kôry a demenciách (Pick 1892, Alzheimer 1911), ktoré môžeme nazvať i obdobím deskripcie klinickej symptomatológie, už uplynulo takmer jeden a pol storočia.

Vývoj pohľadu na túto skupinu ochorení sa v ďalšom období niesol v znamení objasňovania morfológických zmien od čias Tretjakova, ktorý v r. 1919 opísal zmeny v substantia nigra. Snáď najprezratnejšie zmeny podmienil rozvoj elektrónovej mikroskopie a ďalších vyšetровacích biochemických, imunohistochemických a rádiografických metód. Seitelberger v roku 1975 rozdeľuje degeneratívne procesy CNS na neuronálne (akumulačné, argyofilné, lipopigmentové a atrofické) a gliálne (oligodendrogliové demyelinizačné a astrocytové transportné) dystrofie (16). Súčasná obdoba, s rozvojom molekulárnej biológie a najmä genetiky, priniesla nové poznatky o štruktúrnych zmenách buniek (bunkové organelopatie, mitochondriálne, peroxizómové, lyzozómové a ďalšie poruchy) a o poruchách biochemizmu buniek, najmä dôkazy o prítomnosti niektorých patologických substrátov, hlavne proteínov. V mnohých prípadoch dochádza i k zisteniu príčiny v podobe génovej abnormality na niektorom lokuse určitého chromozómu, a v niektorých prípadoch sa preukáže i pôvodca ochorenia, napr. neprítomný enzým alebo

Tabuľka 1. Vzťahy hereditárnych neurodegeneratívnych ochorení s vybranými genetickými ukazovateľmi

	Názov choroby	Genetický typ prenosu / typ ochorenia	Genetická chromozomálna porucha (lokus)	Protein
I.	ACH	AD	21 pter – q21	APP
		AD	14q24.3	Presenilin I.
		AD	1q	Presenilin II.
			19q13.2	APOE
			12p11–12	α 2makroglobulín
II. a	PCH-FTD asociované demencie	S	17	
		F		
		F		
		S		
II. a	PSSA	AR I–III	5q11–q13	SMN, NAIP ?
	Hex. PSSA	AR		
	HBP	X	Xq11–12	
	ALS	F		
		AD	21q21	
		AR	2 q33–35	
	HSP	AD	14q, 15q, 2p	
		X	Xq28, Xq22	
		homozygot.	16q24.3	paraplegin
II. b	PCH	AD–P1	4q21–q22	α -synuklein
		AR–P2	6q25–q27	parkin
	HCH	AD	4p16.3	huntingtin
	HPD-DRD		14q22.1	
	ITD	AD I.	9q34.1	torsin A
		X III.	Xq13.1	
		AD V.	14q22.1	
		AD VI.	8p21–q22	
		AD VIII.	2q33–q35	
		AD XII.	19q	
	ET	F	2p, 3q	
III. a	SCA	ADCA I. – SCA 1	6p22–p23	ataxin 1
		– SCA 2	12q24.1	ataxin 2
		– SCA 3	14q32.1	ataxin 3
		– SCA 4	16q, 13q	ataxin 4
		ADCA II. – SCA 7	3p21.1–p12	ataxin 7
		ADCA III. – SCA 5	11 cent.	
		– SCA 6	19p13	
		– SCA 8	19p13 (3'VTR)	CACNA1A- α 1A-Ca ²⁺ kanál
		– SCA 10	22q13.3	
		– SCA 12	5p31–p 31	E46
				PPP2R-2B-PP2AB _p
				atrofin 1
	DRPLA	AD	12p12	KCNA 1
	EA1	AD	12p	CACNA 1A
	EA2	AD	19p	
	EA3	AD	1p	
	SA-FCH	AR	9p13	frataxin
	AT	AR	11p	
	FEVD	AR	8q	α -tokoferol transportný proteín
III. b	HMSN (CHMTCH)	AD–I.	1q21.1–q23.3, 17p12–p11.1	duplikácia PMP 22
			10q21	EGR 2
	HMSN-TO	AD	17p11.2–p12	chýbanie PMP 22
	HMSN	AD–II.	1p36.3q13–22.7	
	HMSN-DSCH	AD–III.	1q	MPZ (P ₀)
			17p	PMP 22
			10q21	EGR 2
		AR	8q13–21.1	
		X	Xq13	konexin 32 (Cx 32)
	HMSN-RP	X–VII.	Xp22.2–Xq26	
	FAN	AD I.–III.	18q11.2–q12.1	transtyrelin
		IV.		apoprotein A _i
		V.		gelsonin
	HSAN	AD I.		
		AR II.–IV.	9q31–q33	
III. c	HIOH (Shy-Dragerov syndrom) I			
	MSA			
	PCH+HSAN			
	MJCU			

	Názov choroby	Genetický typ prenosu / typ ochorenia	Genetická chromozomálna porucha (lokus)	Protein
IV. a	HPH-PKVA – samostatné – asociované			
IV. b	HPS-OA – DAO – ARKOA	AD AR X	3q28q29	
	HPS-RP – RP – KA – nesystémové dominantné RP	AD AR X AD	3q21q–24 17p 7q, 8q, 11q21, 17p, 19q13.4	

Vysvetlivky: názvy ochorení sú uvedené v klasifikácii v texte; AD – autozomálne dominantný, AR – autozomálne recesívny, F – familiárny, S – sporadická forma, APP – amyloid precursor protein, APOE – apolipoprotein E, SMN – survival motor neuron gene, NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein, PMP – peripheral myelin protein, MPZ – myelin protein zero, CX 32 – konexin 32, EGR – early growth response gene, KA – kongenitálna amauroza

systém enzýmov, ktorý spôsobuje morfológickú a funkčnú poruchu.

Už v minulosti sa táto skupina označovala ako hereditárna, geneticky podmienená. V roku 1932 Vessie vo svojej štúdii o Huntingtonovej chorobe vo východnej časti USA preukázal genealogickou štúdiou, že prakticky všetky prípady tohto ochorenia sú descendanti 6 emigrantov z anglického Suffolku z roku 1630 (1). Genetické štúdie v súčasnosti umožňujú na základe DNA štúdií a analýz diferencovanie početných autozomálne dominantných a recesívnych skupín spinocerebelárnych degenerácií (7).

Pojem dystrofie a degenerácie sa v tejto súvislosti často spomína spolu s pojmom „abiotrofického syndrómu neurónu a glie“, a často s eponymom „apoptózy“ – naprogramovanej bunkovej smrti. V tejto súvislosti sa teda vynára proces geneticky naprogramovaných mechanizmov spojených s poruchami membránového transportu, oxidačným stresom a energetickým deficitom nervovej bunky s úbytkom metabotropných receptorov. Tieto aspekty umožňujú i niektoré nové pohľady na možnosti klasifikácie a rozdelenia tejto skupiny ochorení (tau-patie, alfasynukleopatie, polyglutaminopatie, organelopatie a pod.) (17).

Rozvoj molekulárnej biológie a genetiky umožňuje teda pomerne presné klasifikovanie geneticky podmienených štrukturálnych a funkčných porúch bunky. V tejto skupine ochorení geneticky podmienených však existuje veľká skupina molekulárne-biologických porúch postihujúcich všetky orgány (alebo niektoré ďalšie orgány, napr. svaly, parenchymatózne orgány, retikuloendoteliálny systém) okrem tkaniva nervového systému. A naopak, sú ochorenia, kde je postihnutý poruchou výlučne nervový systém. Práve táto skupina ochorení by mala byť predmetom záujmu neurológov o jej zatriedenie v hierarchii nervových ochorení.

Pri tomto pohľade na možnosti klasifikácie skupiny neurodegeneratívnych ochorení sťažujú situáciu i problémy samotného spektra klinických príznakov diagnostikovaných intravítálne, resp. až postmortálne. Ich výskyt v populácii rodinného spektra alebo spektra ostatnej populácie s možnosťou ich sporadického výskytu. Mnohí autori preto hovoria o spektre niektorých ochorení v populácii a pri-

rovnávajú ich k množinám symptomatických alebo asymptomatických, primárnych alebo sekundárnych prípadov (3), alebo o vzájomnom prieniku viacerých množín tvorených určitými klinickými jednotkami (10, 13). Zdá sa, že i pre túto skutočnosť niektoré klasifikácie neurodegeneratívnych ochorení bývajú nepresné, chaotické, čo i niektorí autori vopred konštatujú (3, 18, 19). Klinický obraz dominujúcich symptómov sa často dopĺňa asociovanými príznakmi alebo skupinami príznakov. Vznikajú i nové zoskupenia klinických syndrómov a znakov, zaraďovaných už do samostatných skupín alebo jednotiek, vznikajú i nové eponymy, napr. multisystémové atrofie (MSA) (12).

Adams a Victor (1993) rozdeľujú skupinu degeneratívnych ochorení nervového systému na demencie, demencie kombinované s inými poruchami, poruchy postúry a pohybu, ataxie, svalové slabosti a atrofie, poruchy zraku a neurosenzorické poruchy sluchu a označujú ich prívlastkom „progresívny“.

Z tohto pohľadu klinickej symptomatológie je zaujímavé konštatovanie, že táto skupina má určité typické klinické charakteristiky:

1. postupný začiatok, obvykle v určitom veku, s postupným a progresívnym priebehom pokračujúcim roky i desaťročia
2. familiárny výskyt (preukázané väčšinou genetické väzby)
3. obvykle symetrický klinický obraz (s anatomickými léziami a poruchami určitých fyziologických funkcií).

Keďže možnosti intravítálnej klinickej klasifikácie majú svoje hranice (pre morfológickú klasifikáciu je to značný únik prípadov bez možnosti biopsického alebo nekropsického vyšetrenia, genetický dôkaz je nutne vždy korelovať s klinickou symptomatológiou), potom skutočne najschodnejšou cestou pre klasifikovanie tejto skupiny zostáva klinický obraz a poruchy funkcií určitých systémov nervového tkaniva.

Ak zohľadníme neurofyziologické aspekty a princípy aferentných a eferentných systémov spolu s funkciou nervového systému charakteru integračného, asociačného, motorického, senzitivného alebo senzorického typu, možno túto skupinu ochorení rozdeliť alebo klasifikovať i z iné-

ho ako čisto morfológického, genetického alebo klinického symptomatologicko-syndromologického hľadiska.

Cieľom tejto štúdie bolo teda poukázať i na túto možnosť rozdelenia a klasifikácie neurodegeneratívnych ochorení.

Návrh klasifikácie neurodegeneratívnych ochorení z funkčného (neurofyziologicko-klinického) hľadiska:

I. Poruchy integrálnych funkcií nervového systému a vyššej mozgovej činnosti (poruchy integrálnych, asociálnych dráh - klinický syndróm demencie)

- Alzheimerova choroba (ACH)
- Pickova choroba - fronto-temporálna demencia (PCH-FTD) a iné demencie klinicky identické s ACH a morfológicky odlišné - kortikobazálna ganglionárna degenerácia, familiárna progresívna subkortikálna glióza, demencia s Lewyho telieskami, mezolimbokortikálna a talamická demencia
- asociované demencie s inými neurologickými a psychiatrickými chorobami (Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, progresívna supranukleárna obrna, amyotrofická laterálna skleróza, olivo-ponto-cerebellárna atrofia, depresia, schizofrénia).

II. Poruchy eferentných systémov (motorických priamych a nepriamych dráh)

- a) poruchy periférneho a centrálného motoneurónu
 - amyotrofická laterálna skleróza (ALS)
- b) poruchy periférneho motoneurónu
 - progresívne spinálne svalové atrofie (PSSA): Werdnig - Hoffmannova PSSA, Kugelberg - Welanderovej PSSA (adolescentná a dospelá klinická forma), hexozamini-dázová PSSA
 - hereditárna bulbárna paralýza (HBP), HBP s hluchotou (Brown-Vialetto-Van Leareov syndróm), HBP bez hluchoty v detskom veku (Fazio-Londeho choroba)
- c) porucha centrálného motoneurónu (pyramidovej dráhy)
 - hereditárna spastická paraplégia (HSP)
- d) poruchy tzv. nepriamych extrapyramidových motorických dráh (poruchy regulácie postúry, svalového tonusu a hybnosti)
 - Parkinsonova choroba (PCH)
 - Huntingtonova choroba (HCH)
 - benigná hereditárna chorea (BHCH), chronická juvenilná hereditárna chorea, idiopatická torzná dystonia (ITD) a lokálne-fokálne dystonicko - dyskinetické syndrómy (torticollis spastica, orofaciálny dyskinetický syndróm, blefarospazmus, hemispazmus, atď.), hereditárna progresívna dystonia (HPD) s diurnálnou fluktuáciou alebo DOPA-responzívna dystonia (DRD).

III. Poruchy eferentných i aferentných systémov (motoricko - senzitivných) a tzv. systémové-multisystémové ochorenia

- a) poruchy mozoka a jeho eferentných a aferentných dráh
 - spinálne ataxie (SA)
 - Friedreichova choroba (FCH)
 - hereditárna spastická ataxia
 - spinocerebellárne ataxie (SCA)
 - autozomálne dominantná cerebellárna ataxia (ADCA): ADCA I.-III. typu (SCA 1-12), dentato-rubro-

pallido-luysialna atrofia (DPRLA), epizodické ataxie (EA), olivo-ponto-cerebellárna atrofia (OPCA)

- autozomálne recesívne cerebellárne atrofie (ARCA): varianty OPCA, dentato-rubrálna degenerácia (Ramsay-Huntova, tzv. baltický myoklonus), ataxia teleangiectasia (AT), familiárne vitamín E deficientné ataxie (FEVD)
 - b) poruchy periférneho a autonómneho nervového systému
 - hereditárne motoricko - senzitivné neuropatie (HMSN), 1.-7. typu podľa Dycka (Charcot-Marie-Toothovej choroby, progresívna hypertrofická neuropatia Déjerine-Sottasova choroba - HMSN-CHMTCH a HMSN-DSCH), familiárna amyloidná neuropatia (FAN), HMSN s útlakovými prejavmi (HMSN-TP), HMSN so spastickou paraplégiou (HMSN-SP)
 - hereditárne senzitivné a autonómne neuropatie (HSAN): familiárna dysautómia Riley-Dayov syndróm, kongenitálna senzitivná neuropatia s anhidrózou a s univerzálnou stratou bolesti, hereditárna ortostatická hypotenzia - Shy-Dragerov syndróm (HIOH)
 - c) multisystémová atrofia (MSA) - postihnutie viacerých systémov
 - klinický obraz zahŕňa symptomatológiu parkinsonovho syndrómu, mozočkovú symptomatológiu s autonómnou dysfunkciou (niekedy i pyramidovú symptomatológiu)
 - Parkinsonova choroba a autonómna dysfunkcia (PCH+HSAN)
 - Machado-Josephova choroba (MJCH) alebo OPCA.
- ### **IV. Poruchy aferentných senzitivných systémov (samostatné a asociované jednotky)**
- a) hereditárna progresívna hluchota (HPH), progresívna kochleovestibulárna atrofia (PKVA)
 - samostatná HPH
 - asociovaná HPH (so somatickými poruchami, s ochorením retiny a zrakového nervu a s postihnutím CNS)
 - b) hereditárna progresívna slepota (HPS)
 - HPS s optickou atrofiou (HPS-OA)
 - dominantná optická atrofia Kjaerrovho typu (DOA), autozomálne recesívna kongenitálna optická atrofia (ARKOA) a na X-chromozóm viazaná optická atrofia detského veku
 - asociované optické atrofie (Bohrov syndróm a Wolframov syndróm)
 - HPS s retinitis pigmentosa (HPS-RP) - tapetoretinálna degenerácia
 - primárna RP
 - asociované RP s inými poruchami somatickými a CNS (väčšinou AD, menej často AR alebo na X-chromozóm viazané poruchy).

Záver

Predložený je návrh klasifikácie ochorení nervového systému, ktoré sú charakterizované procesom degenerácie buniek nervového systému, úbytkom počtu funkčných elementov - neurónov, degradáciou neuronálnych funkcií, a samozrejme tým i určitými klinickými prejavmi. Za *dominujúci princíp* tohoto pohľadu na klasifikáciu ne-

urodegenerativných ochorení sme *povýšili funkčné prejav* *vy nervového systému v korelácii s klinickou symptomatológiou*. Rozvoj molekulárnej biológie a genetiky sľubuje ďalšie možnosti postupného vyčleňovania niektorých jednotiek a tiež nové možné pohľady na klasifikáciu tejto skupiny ochorení.

Ako teda ďalej?

1. Rešpektovať moderné trendy v medicíne, akceptovať v etiologickom rozdelení ochorenia akvirované i ochorenia geneticky podmienené.
2. Za degeneratívne ochorenia v neurológii je treba považovať tie ochorenia, u ktorých genetický kód spôsobuje menejcennosť funkčnej zdatnosti nervovej bunky a postupne môže viesť k jej smrti.

Literatúra

1. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. Fifth edition. New York: McGraw-Hill, Inc. Health professions division, 1993: 1394.
2. Berg BO, ed. Principles of Child Neurology. New York: McGraw-Hill, Health professions division, 1996: 1799.
3. Bobowick AR, Brody JA. Epidemiology of Neurodegenerative Disorders. In: Vinken PJ and Bruyn GW eds. Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 21, Part I, Amsterdam: North-Holland Publ Comp 1975: 636.
4. Bonduelle M. Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Vinken PJ and Bruyn GW eds. Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 22, Part II, Amsterdam: North-Holland Publ Comp 1975: 281–338.
5. Debakan AS. Neurological Disorders Associated with Congenital Blindness. In: Vinken PJ and Bruyn GW eds. Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 22, Part II, Amsterdam: North-Holland Publ Comp 1975: 527–544.
6. Donaghy M. Classification and Clinical Feature of Motor Neurone Diseases and Motor Neuropathies in Adults. J Neurol 1999; 246: 331–333.
7. Eng-King Tan, Tetsuo Ashizawa. Genetic Testing in Spinocerebellar Ataxia. Defining a Clinical Role. Arch Neurol 2001; Vol.58, Feb. 191–195.
8. Harding AE. The Hereditary Ataxias and Related Disorders. New York: Churchill Livingstone 1984.
9. Horteaga Del Rio P. Microglia. In: Penfield W. ed. Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System 1932; Vol. II, 483–543.
10. Kaňovský P, Halačková J, Bareš M, Kuba R, Pospíšilová D. Multisystémové atrofie – nový nosologický koncept. Čes a slov Neurol Neurochir 1996; 59/92, 3–10.
11. Ludin HP, Tackmann W, eds. Polyneuropathien. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1984: 434.
12. Quinn N. Multiple System Atrophy – The Nature of the Beast, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Special Suppl 1989: 78–89.
13. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz ER, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Third edition. New York: Churchill Livingstone 1996: 2937.
14. Rowland LP. Merrit's Textbook of Neurology. Ninth edition. Williams and Wilkins, Baltimore: A Waverley Company, 1995: 1058.
15. Rowland LP. Merrit's Textbook of Neurology. Tenth edition, Williams and Wilkins, Baltimore: A Waverley Company 2000: 1002.
16. Seitelberger F. General Pathology of the Degenerative Disease of Central Nervous System. In: Vinken PJ and Bruyn GW (eds.). Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 21, Part I, Amsterdam: North-Holland Publ Comp 1975: 43–72.
17. Urbánek K. Koncept molekulárně patologické klasifikace neurodegenerativních onemocnění. Trendy v medicíně, 2000; 2, 5: 53–56.
18. Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 21, Part I, Amsterdam: North-Holland Publ Comp 1975: 636.
19. Vinken PJ, Bruyn GW. eds. Handbook of Clinical Neurology, System Disorders and Atrophies, Vol. 22, Part II, Amsterdam: North-Holland Publ. Comp 1975: 586.
20. Williams AC, ed. Motor Neurone Disease, London: Chapman and Hall Medical 1994: 775.
3. Za racionálne považujeme, ak sa ohraničí skupina neurodegeneratívnych ochorení s postihnutím bunkových štruktúr všetkých (alebo viacerých) orgánov a skupina neurodegeneratívnych ochorení v užšom zmysle slova, kde ide o výlučné postihnutie štruktúr nervového systému (alebo aspoň nie je bezpečne známe postihnutie i iných orgánov).
4. Priblížiť možnosti diagnostiky vo všeobecnej rovine podľa symptomatológie a základných neurofyziológických aspektov porúch vyššej mozgovej činnosti – asociatívnej a integračnej funkcie nervového systému, motorických, senzitivných a senzoričných funkcií.
5. Diagnostika genetickej poruchy je rovnako náročná ako možnosti klasifikovania z tohto aspektu, a rovnako náročná je i možnosť klasifikácie ochorení tejto skupiny podľa typu molekulárne-biologickej poruchy.