

AFEȚIUNI DEMIELINIZANTE

- SCLEROZA MULTIPLĂ
- ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ
- SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ



BOALA NEURONULUI MOTOR

Scleroză Multiplă

Scleroză?

Cicatrice!

Multiplă?

Diseminată!

Unde?

Peste tot: SNC și/sau SNP!

Aspectele patologice din Scleroza Multiplă. Corelații imunohistologice și clinico-imagistice

Macroscopic:

- (1) Ventricoli laterali lărgiți
- (2) Plăci periventriculare confluente
- (3) Plăci diseminate în substanța albă emisferială bilateral



SCLEROZA MULTIPLĂ

Sinonime: pleoscleroză, scleroză în plăci

Epidemiologie. Grupa de vârstă cea mai afectată este de 20 - 50 ani.

Pe data de 15.04.94 în RM erau înregistrați 326 de pacienți cu d-cul clinic definit, adicătelea 7,5 la 100.000 locuitori, 40% - de sex masculin și 60% - de sex feminin (*Radu Baltag, 1998*).

SCLEROZA MULTIPLĂ

Etiologie: necunoscută.

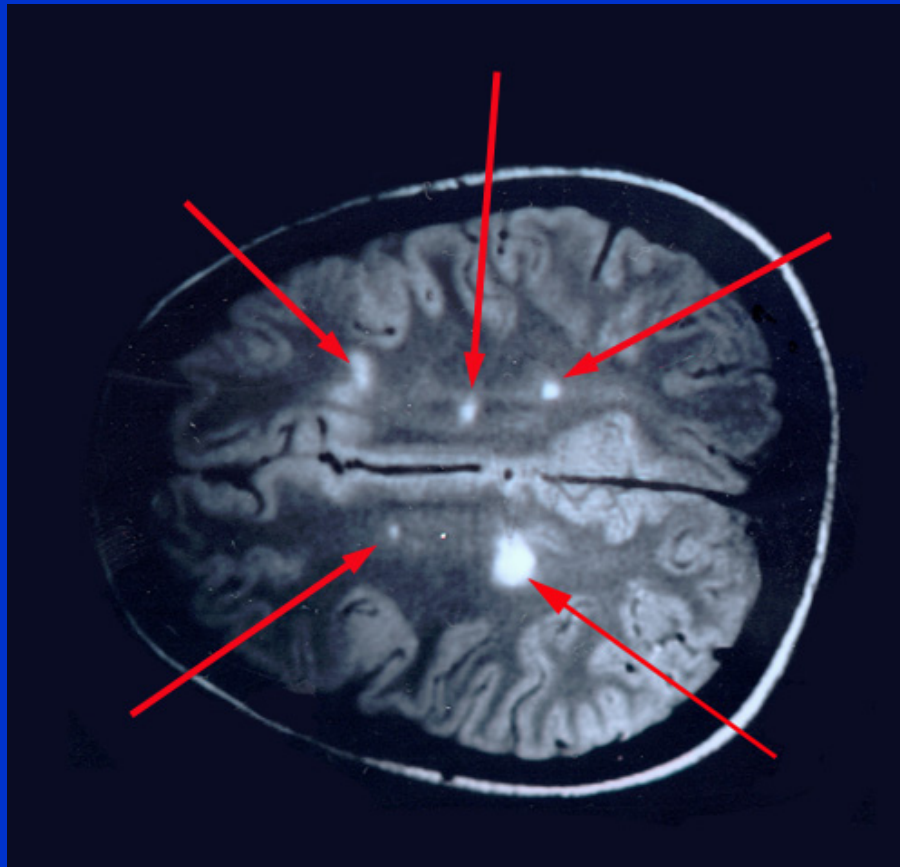
Se iau în considerație factorii:

- viral
- climatic
- etc.
- genetic
- rasial
- imun
- igienic

Morfopatologie. Numeroase zone mici de demielinizare denumite *plăci*, care se detașează în substanța albă din SNC cu predilecție în nervii optici, trunchiul cerebral, punte, cerebel, calea piramidală, fosa romboidă, cordoanele medulare posterioare, ganglionii bazali.

În jurul plăcilor e prezentă o *reacție vasculară*.

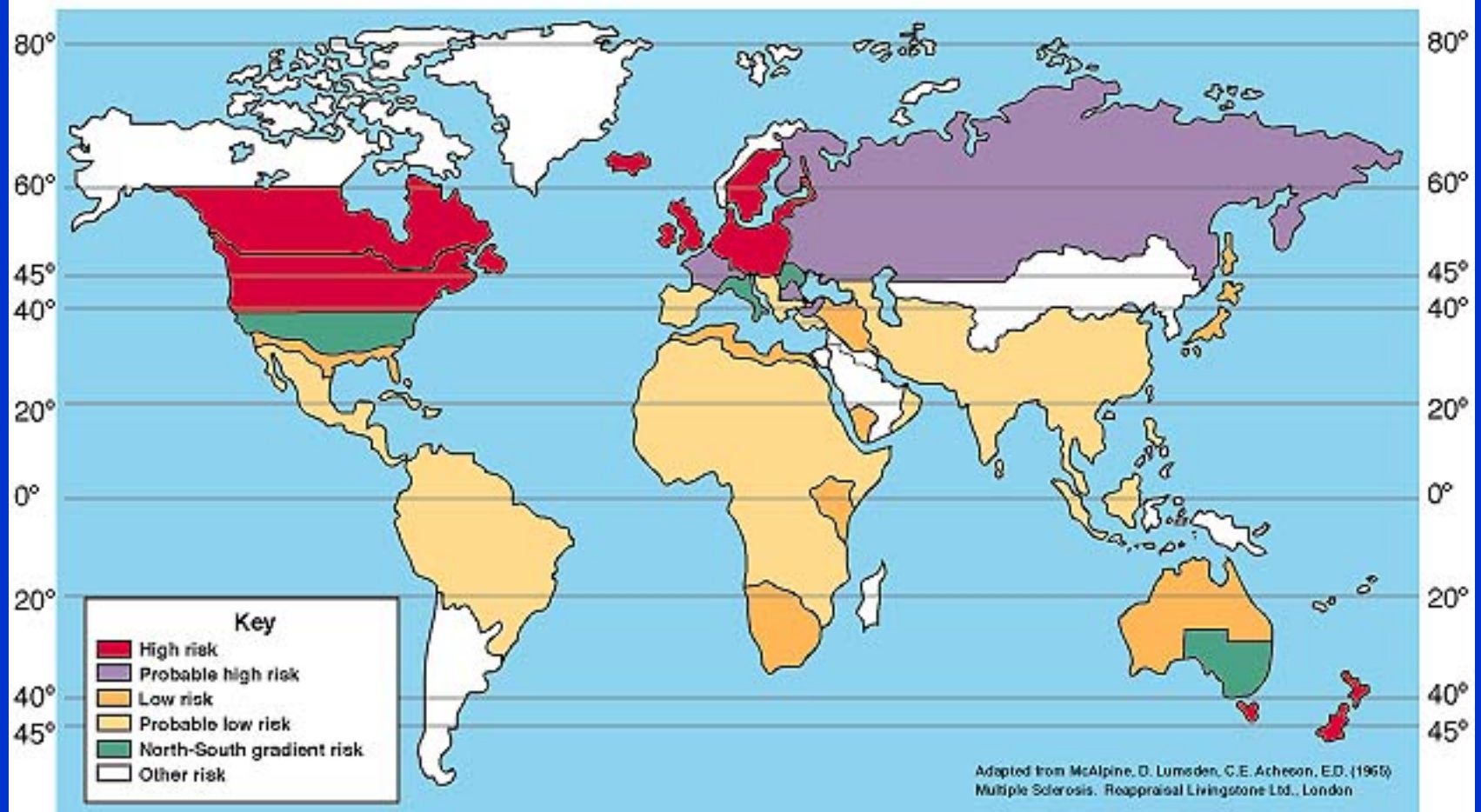
Demielinizare în emisferele cerebrale- examen prin RMN



MS: epidemiology

- Affects mainly Caucasians (N. Europe)
- Most common neurodegenerative disease of young adults (1 per 400)
- Average age at onset 28(f)/30(m) years.
- **Female : male ratio = 2:1**
- Etiology – Unknown
- Autoimmune attack (of T cells and B cells) against **oligodendrocytes**

World Distribution of Multiple Sclerosis



Mecanisme patogenice în Scleroza Multiplă

- Faza de prezentare a antigenului
 - proteina bazică mielinică
 - proteina proteolipidică
 - glicoproteina mielinică oligodendrocitică
 - proteina specifică oligodendrocitică
 - $\alpha\beta$ crystallin
- Traversarea barierii hematoencefalice de către limfocitele activate

Mecanisme patogenice în Scleroza Multiplă

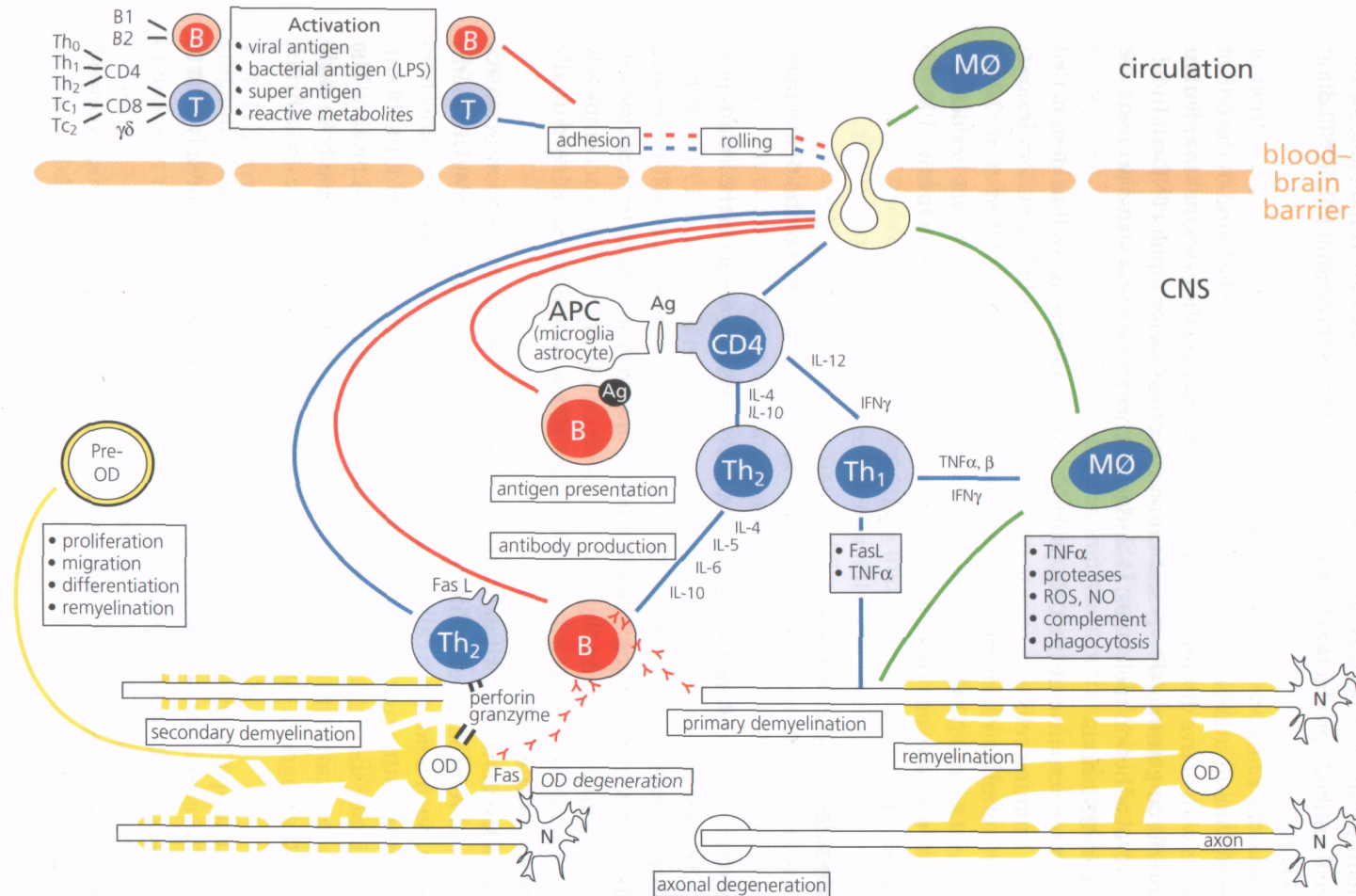
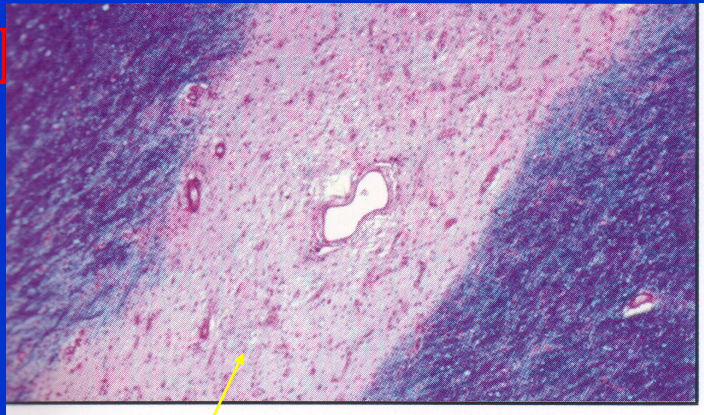
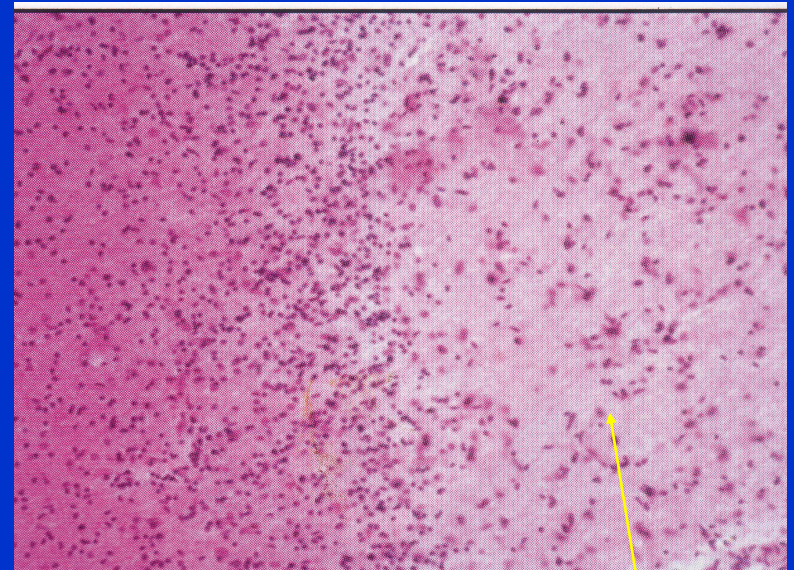


Fig. 1 Schematic illustration of factors potentially involved in the immune-mediated destruction in multiple sclerosis (MS) lesions. Abbreviations: Ag, antigen; APC, antigen-presenting cell; B, B cell; B1, B cell, fetal type; B2, B cell, adult type; Fas, CD95 molecule; FasL, Fas ligand; $\gamma\delta$, $\gamma\delta$ -T cell, fetal type; IFN γ , interferon-gamma; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; MØ, monocyte/macrophage; N, neuron; NO, nitric oxide radicals; OD, oligodendrocyte; ROS, reactive oxygen species; T, T cell; Tc, cytotoxic T cell; Th, T helper cell; TNF α , tumour necrosis factor-alpha.

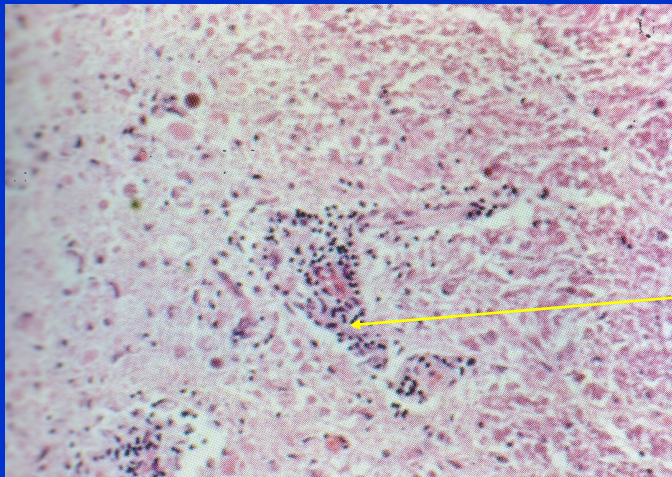
Aspectele patologice din Scleroza Multiplă. Corelații imunohistologice și clinico-imagistice



Demielinizare



Placă de demielinizare acută



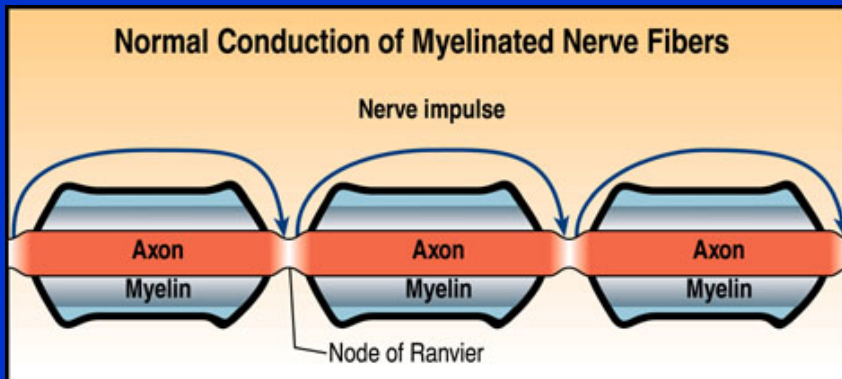
Infiltrație perivasculară inflamatorie la marginea plăcii

ROLE OF MYELIN

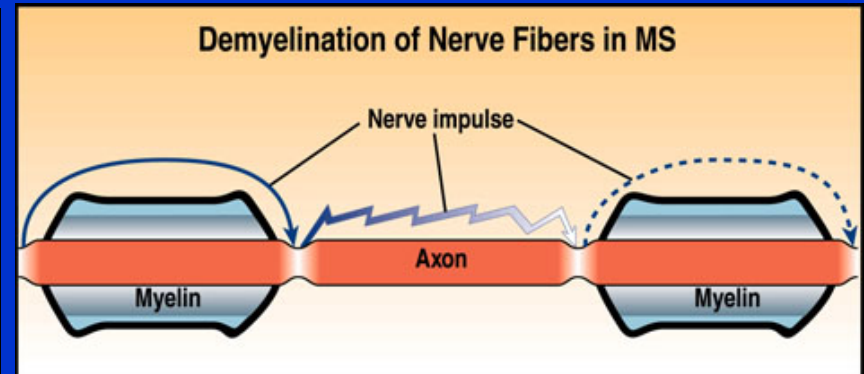
Myelin provides insulation for axons and is necessary for saltatory conduction. It is composed of tightly wrapped lipid bilayers with specialized protein constituents. Peripheral nervous system (PNS) myelin is formed by the extension of Schwann cells, and central nervous system (CNS) myelin is produced by oligodendrocytes.

ROLE OF MYELIN

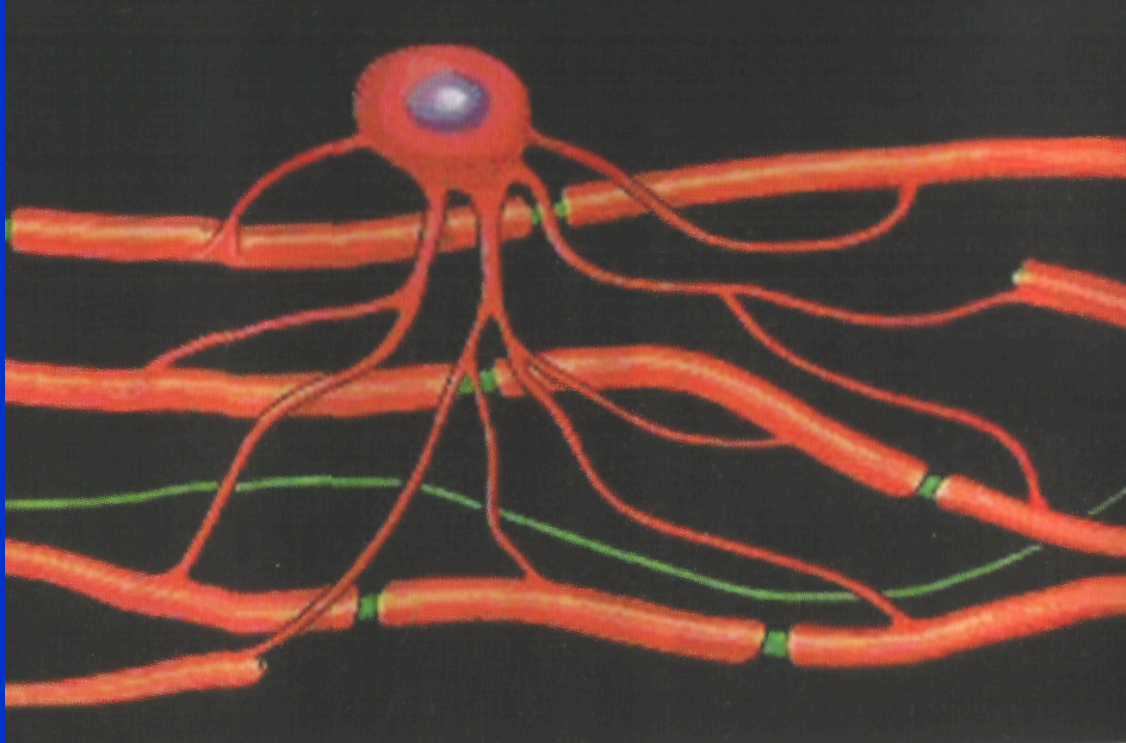
Normal conduction



Conduction with Demyelination in MS

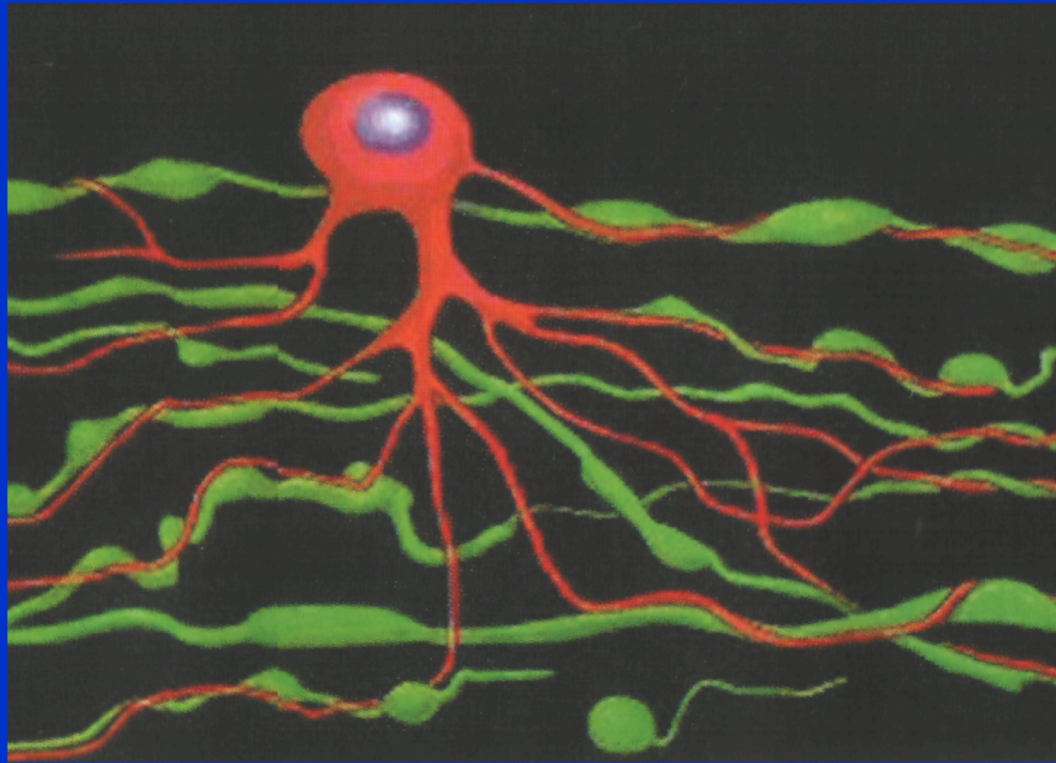


Leziunea axonală din Scleroza Multiplă



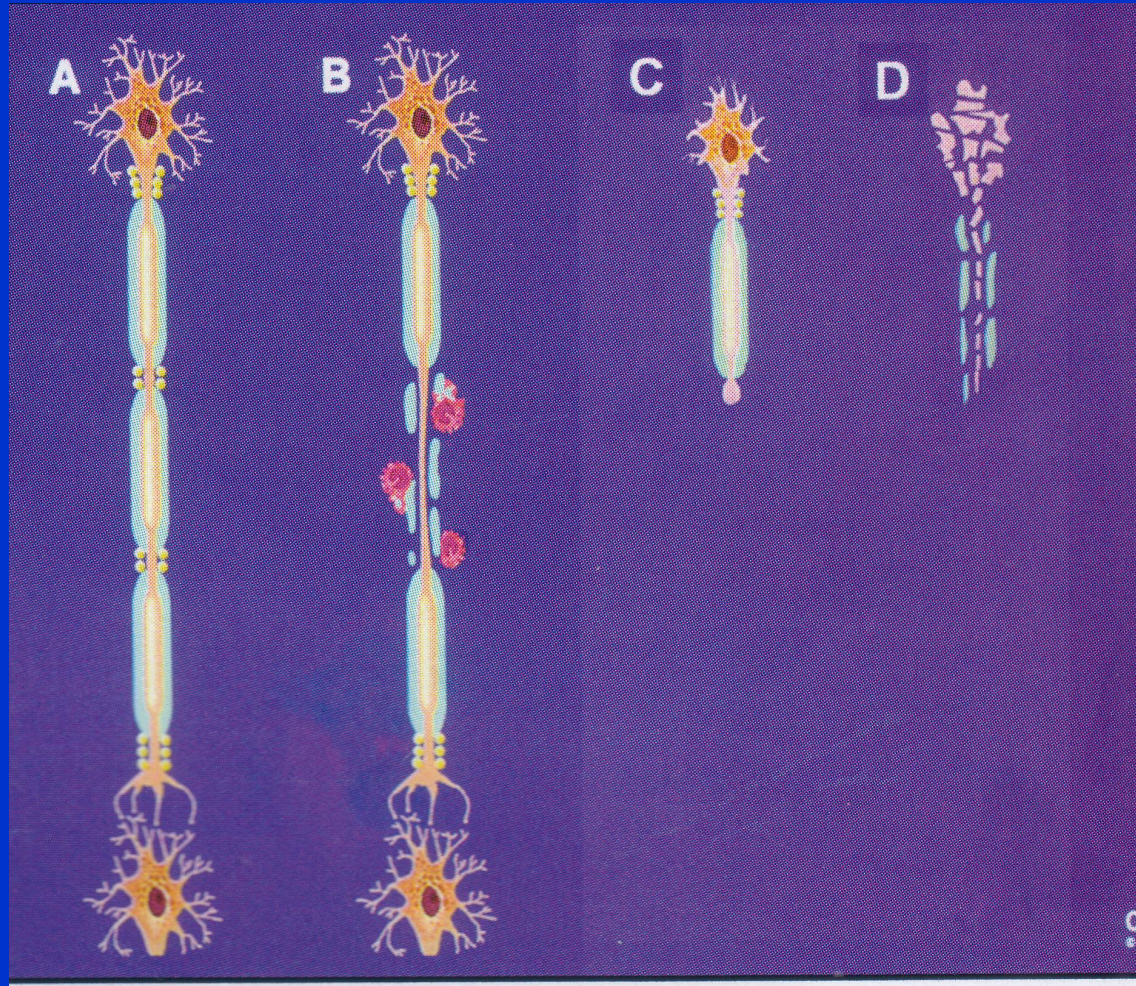
Interpretare grafică a internconexiunilor mielinizate ale oligodendrocitelor.
Trapp et al, *N Engl J Med*

Leziunea axonală din Scleroza Multiplă



Interpretare grafică a oligodendrocitelor observate în SM. Lipsește mielina de pe axonii de conexiune Trapp et al, *N Engl J Med*

Variante imunopatologice în Scleroza Multiplă Acută

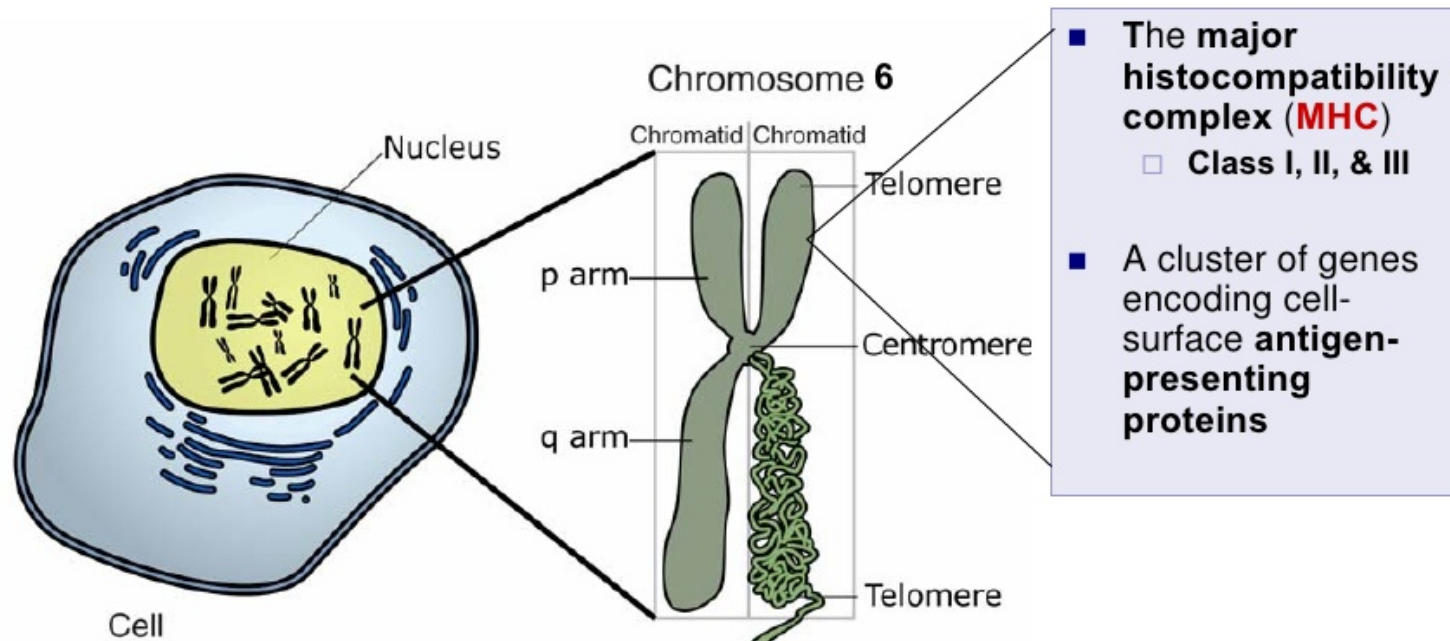


Leziune axonală ireversibilă în cadrul demielinizării inflamatorii

PATOPHYSIOLOGY

MS is characterized by perivenular infiltration of lymphocytes and macrophages in the parenchyma of the brain, brain stem, optic nerves, and spinal cord. Expression of adhesion molecules on the surface seems to underlie the ability of these inflammatory cells to penetrate the blood-brain barrier. The elevated immunoglobulin G (IgG) level in the cerebrospinal fluid (CSF), which can be demonstrated by an oligoclonal band pattern on electrophoresis, suggests an important humoral (ie, B cell activation) component to MS. In fact, variable degrees of antibody-producing plasma cell infiltration have been demonstrated in MS lesions

PATOPHYSIOLOGY



The major histocompatibility complex (MHC)

- Plays pivotal role in the immune system
- Contains **140** genes coding for **class I, II, and III** proteins
- Found on antigen-presenting cells (**APCs**)
- They display an **epitope** of a foreign antigen to T cells, via the T cell receptors (TCRs)
- T cells should ignore **self peptides** while reacting appropriately to the **foreign peptides**
- **A subset of genes in MHC region implicated in MS**

MHC Class II

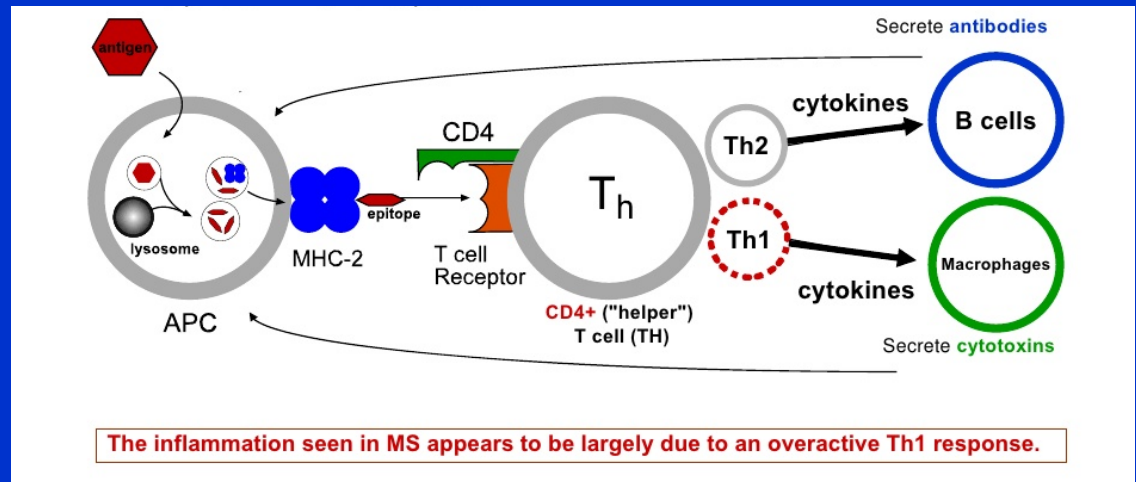
Found on specialized antigen-presenting cells (APCs) - **macrophages**

Interact with **CD4+** ("helper") T cells (Th).

Antigen is digested in lysosomes

An epitope is displayed by MHC-II

Th cells divide rapidly and secrete small proteins called **cytokines** that "help" the immune response



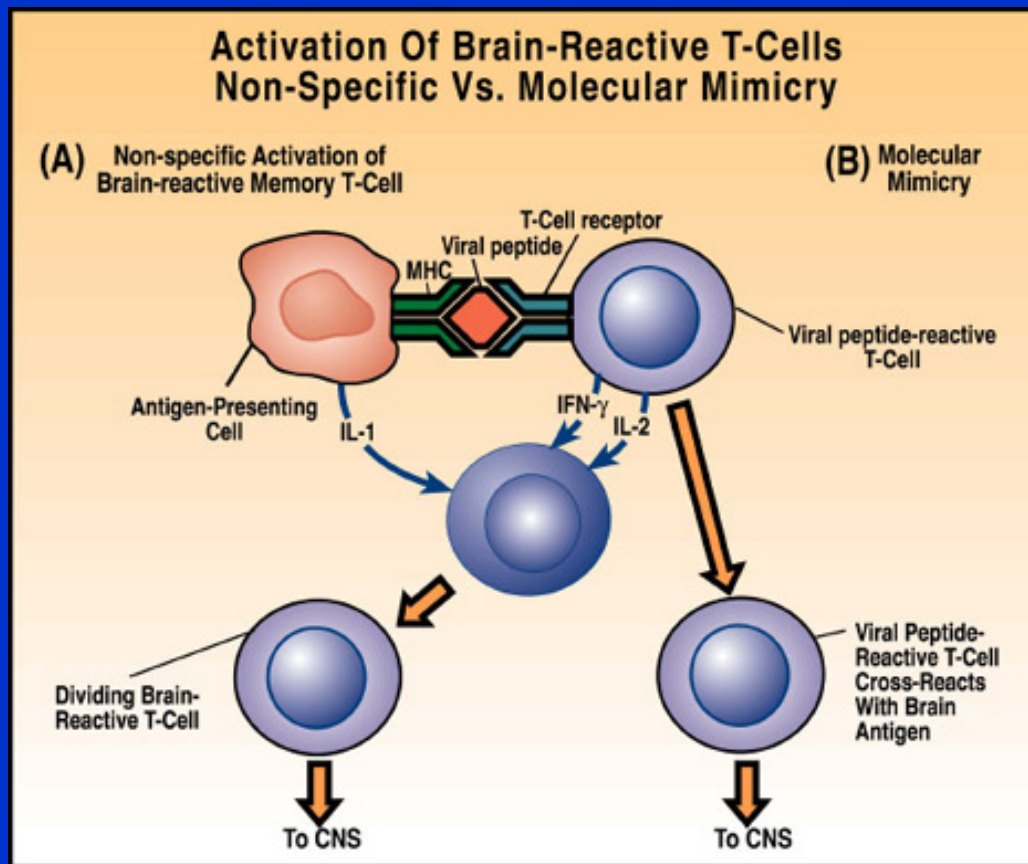
Immunologic abnormalities in CSF, whole blood and serum in MS patients:

<u>CSF</u>	<u>Serum</u>	<u>Blood</u>
↑IFN-gamma	↑IFN-gamma	↑IFN-gamma
↑IgG & oligoclonal bands	↑TNF	↑IL-2
↑TNF	↑IL-2	↑IL-4
↑activated CD4+ cells	↑IL-2 receptors	↑IL-1
	↓PGE-2 release by macrophages	
	↓CD8+ cells	

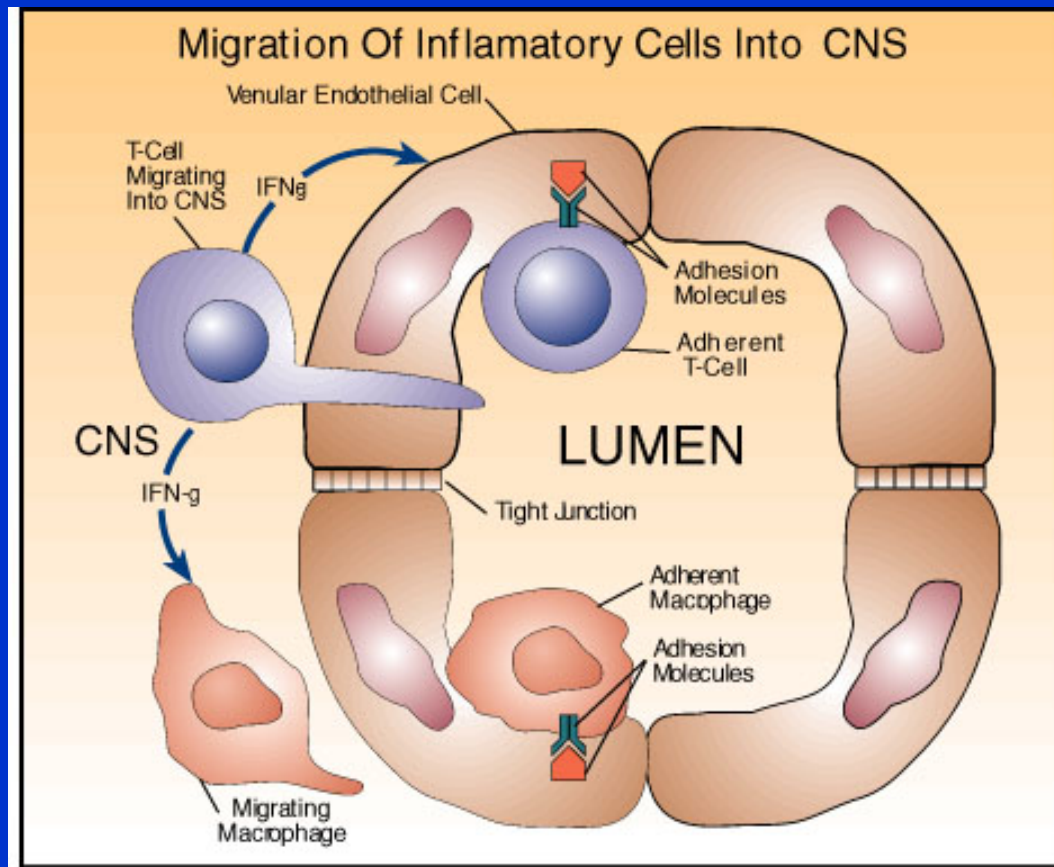
Abbreviations:

- IFN-gamma - *interferon gamma*
- IgG - *immunoglobulin G*
- TNF – *Tumor necrosis factor alpha or alpha & beta*
- CD4+ - *Major Histocompatibility Complex Class II restricted T-cells*
- CD8+ - *Major Histocompatibility Complex Class I restricted T-cells*
- IL-2, IL-4, IL-1 - *interleukins*
- PGE-2 - *prostaglandin E*

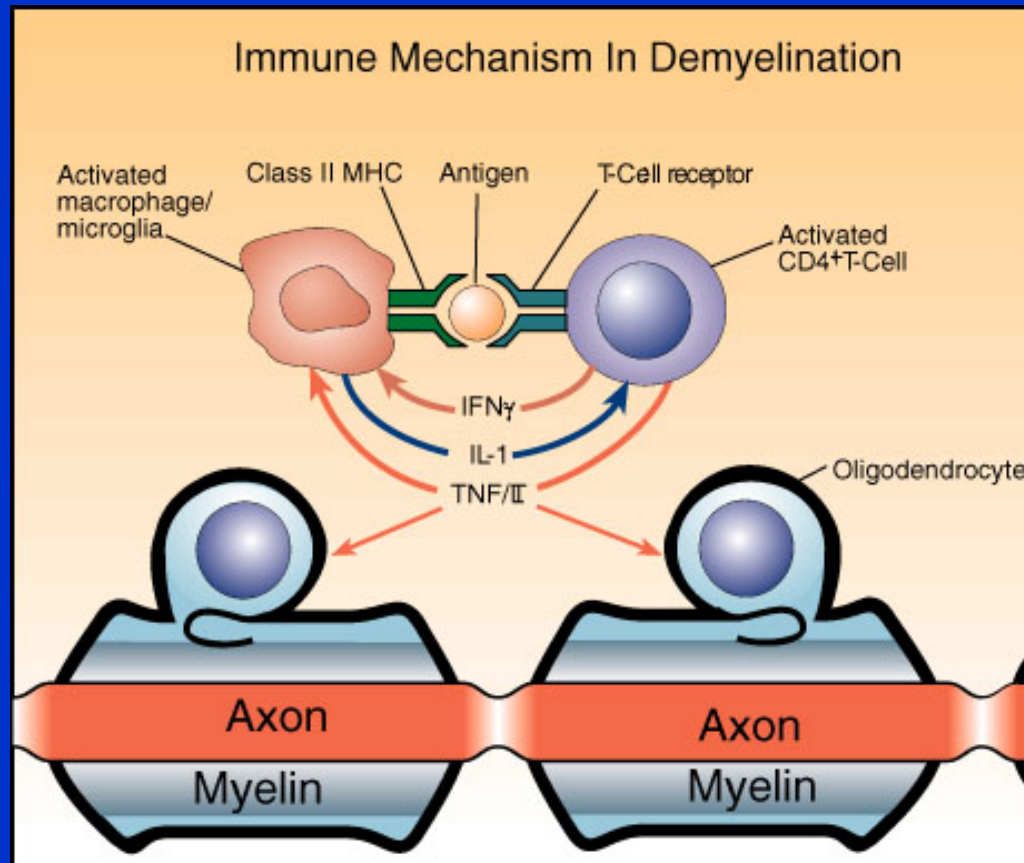
Possible Etiologic Mechanisms of Demyelination in CNS - T-cell Activation



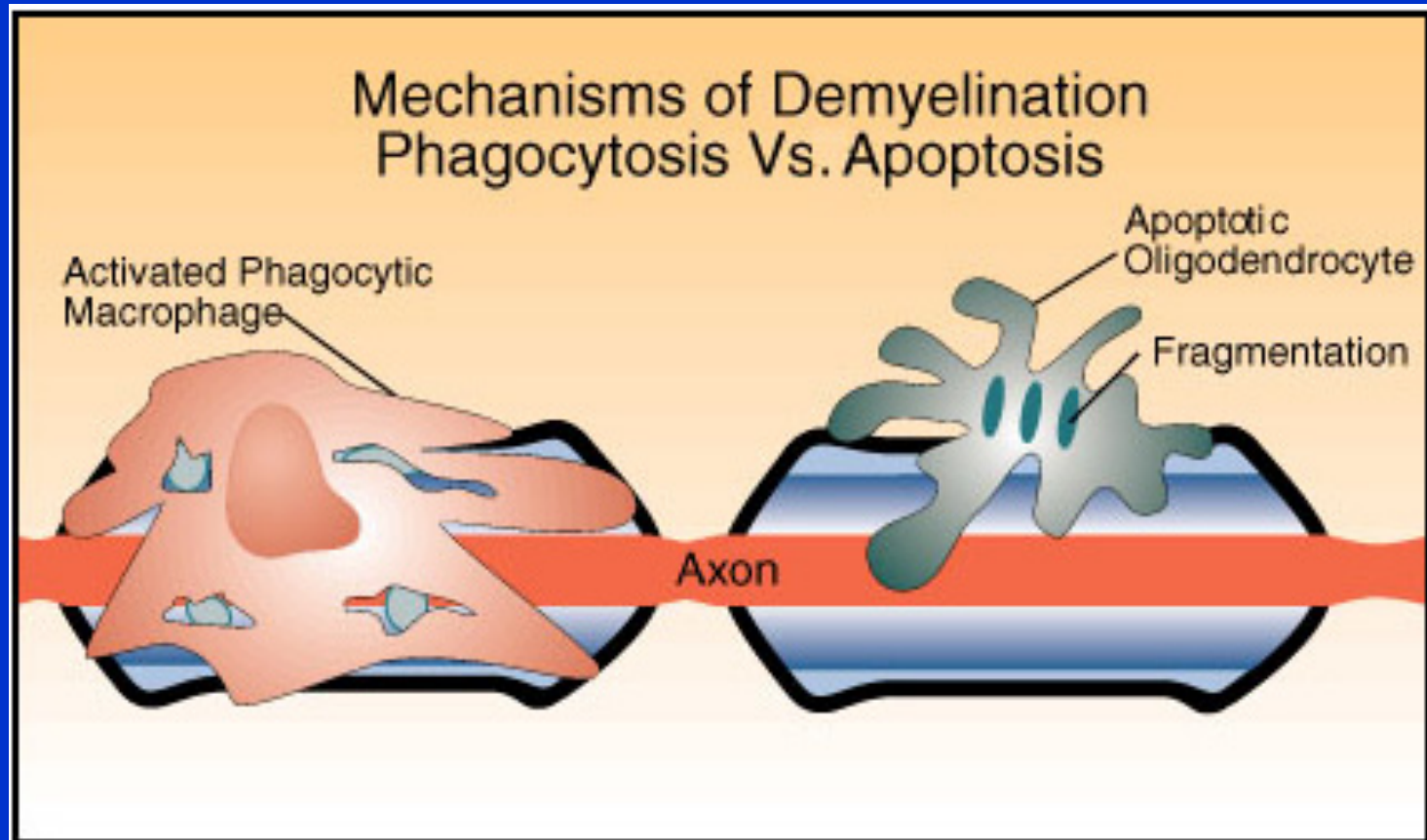
Possible Etiologic Mechanisms of Demyelination in CNS - Inflammation



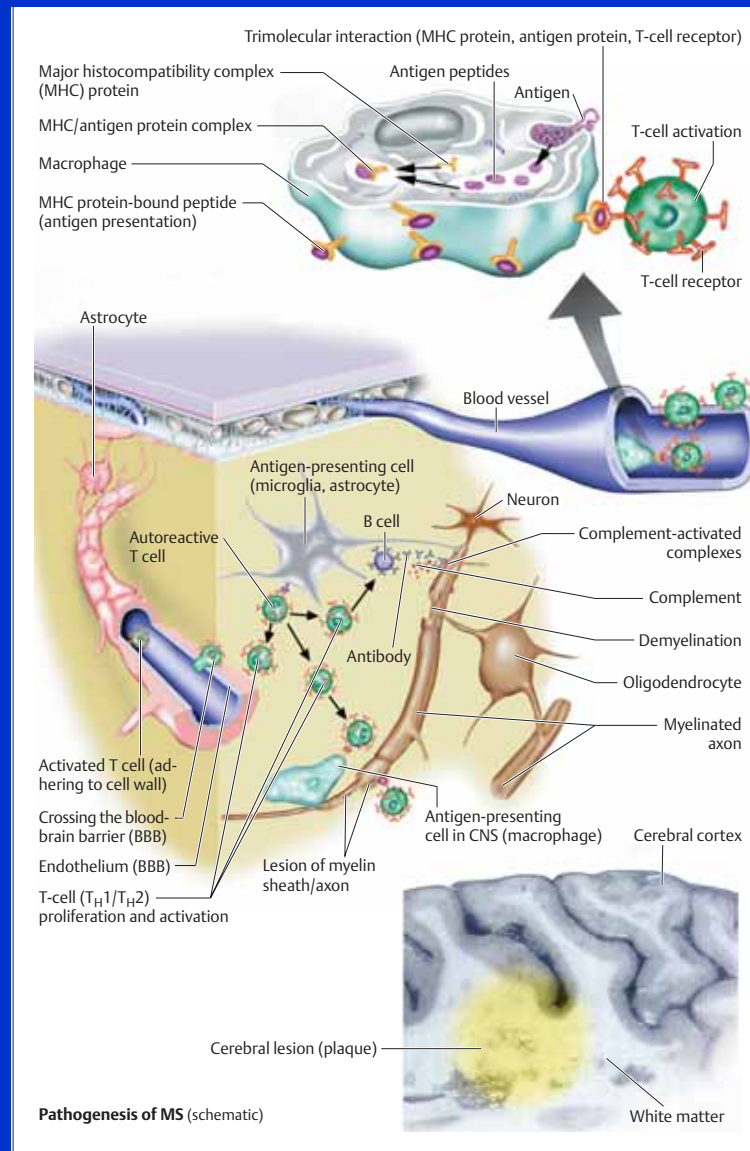
Possible Mechanisms of Demyelination in CNS - Immune Cell Activation



Possible Mechanisms of Demyelination - Phagocytosis Apoptosis

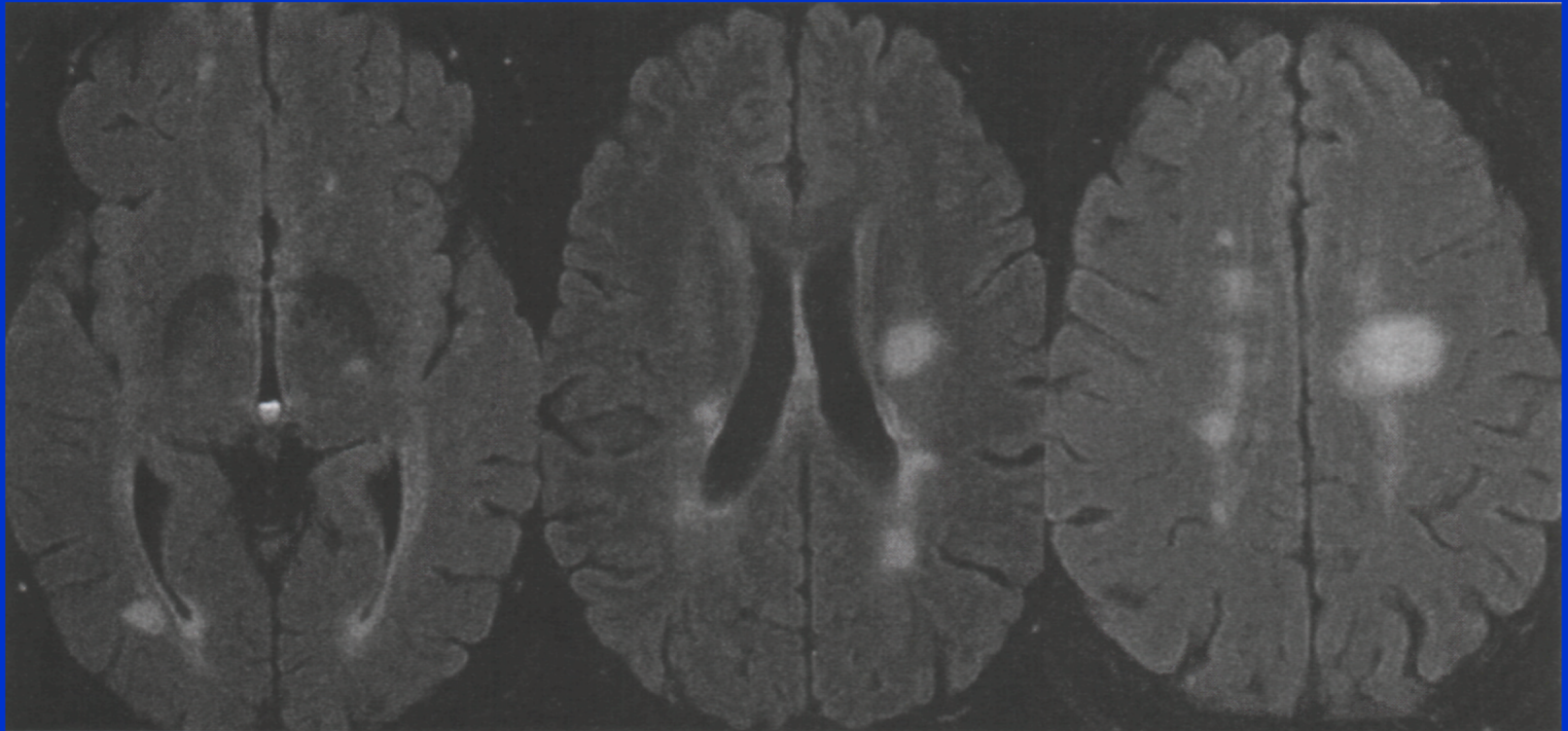


Multiple Sclerosis



Pathogenesis of MS (schematic)

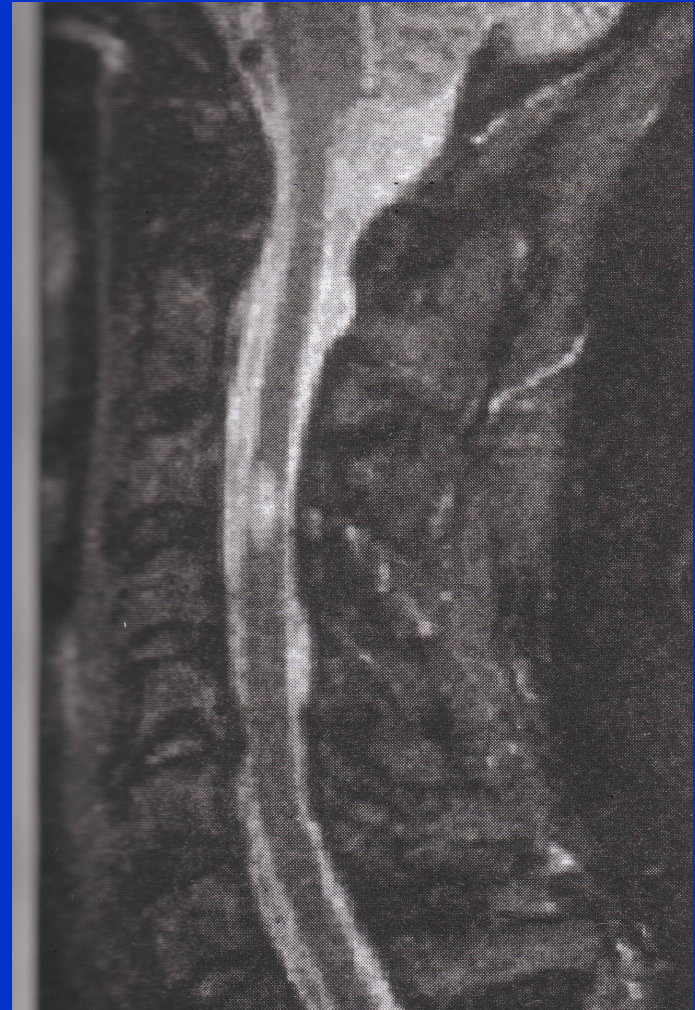
Aspectele imagistice cerebrale sugestive pentru diagnosticul de SM la RMN clasic ar fi:



FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery sequence). Leziuni periventriculare cu o delimitare clară de lichidul ventricular și subarahnoidal

Creșterea fiabilității aparaturii RMN și a intensității câmpului magnetic au permis:

Leziune T2 hiperintensă în cadrul măduvei spinale

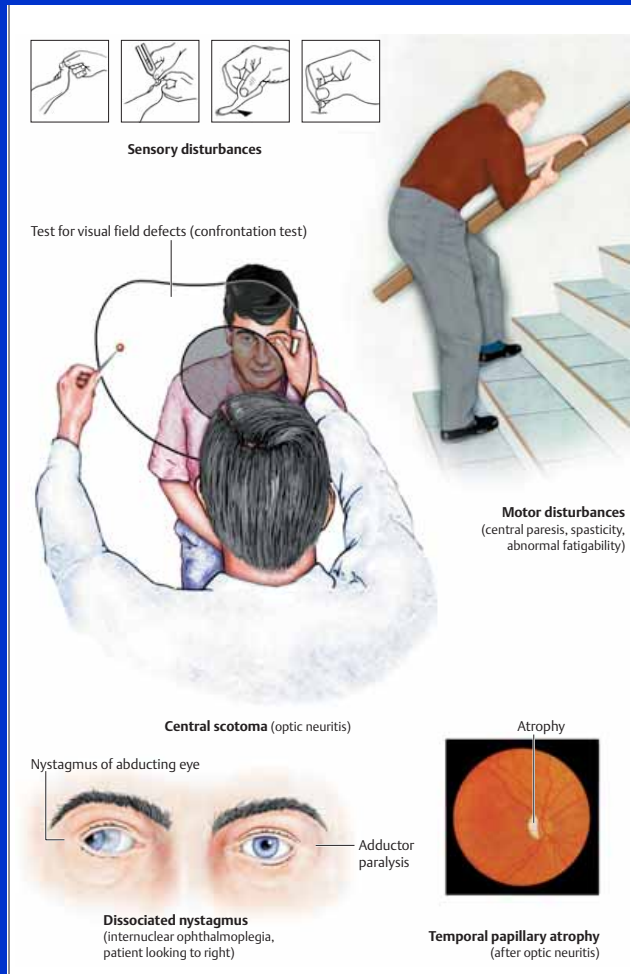


SCLEROZA MULTIPLĂ

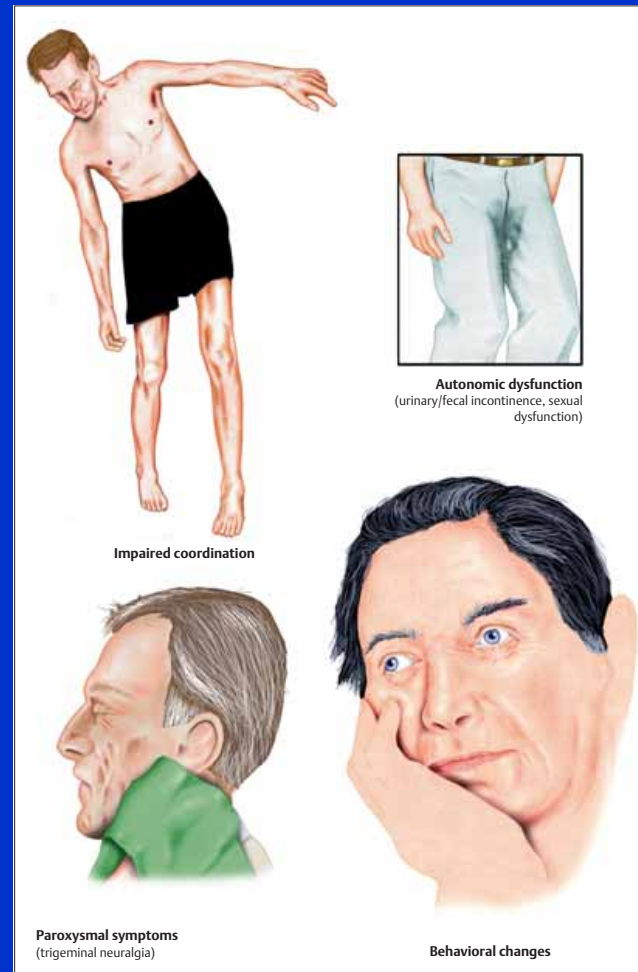
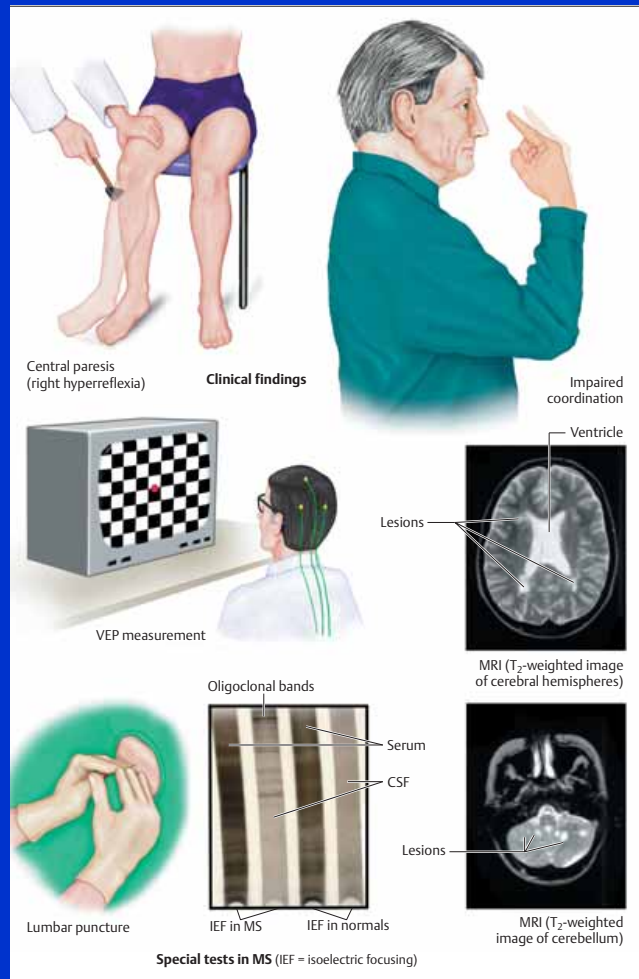
Manifestări clinice.

- **Diplopie** (*N. abducens, N. trochlearis, N. oculomotorius*) .
- **Pierdere a acuității vizuale** (Neuritis *N. optici*) parțială, totală, unilaterală.
- **Pareze centrale**
- **Tulburări de sensibilitate de tip segmentar și/sau conductiv.**
- **Tulburări sfincteriene de tip central (frecvent) sau periferic (mai rar)**
- **Tulburări cerebeloase (tremurătură intenționată, nistagmus, vorbire sacadată, ataxie, abazie, adiadocochinezie).**

SYMPTOMS



SYMPTOMS



Clinical Tools for measurement of mobility related abnormalities

- Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS)
 - Primary clinical outcome measure
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) – includes clinical dimensions of arm, leg and cognitive function

SCLEROZA MULTIPLĂ

Manifestări clinice.

- **Tulburări psihice și de intelect (euforie, lipsa atitudinii critice față de suferință, demență).**

Forme clinice:

- **Cerebrală**
- **Spinală**
- **Cerebro-spinală**

Triada Charcot

- 1. Nistagmus**
- 2. Tremurătură intenționată**
- 3. Vorbiresacadată**

Triada Marburg

- 1. Pailiditatea papilei n. optic**
- 2. Lipsa reflexelor abdominale**
- 3. Pareze spastice**

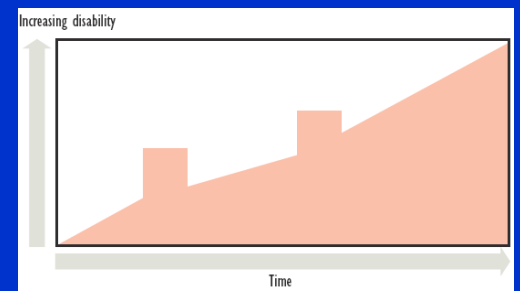
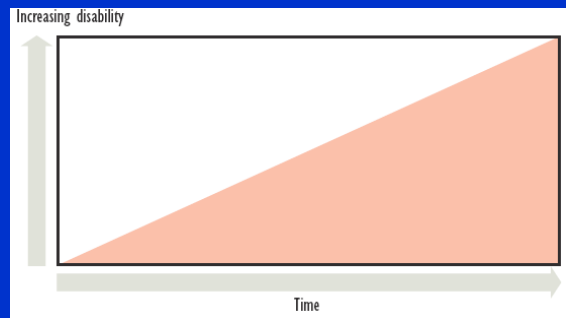
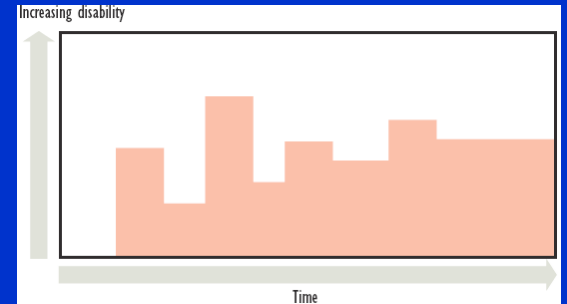
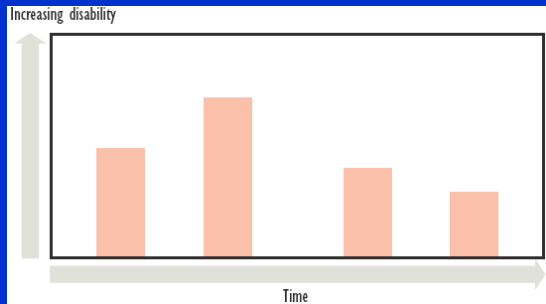
SCLEROZA MULTIPLĂ

Evoluție.

- 1. În pusee.**
- 2. În pusee cu progresie ulterioară.**
- 3. Progresivă.**

***Puseu* (episod, atac, exacerbare) - apariția simptomului/simptoamelor neurologice cu sau fără confirmare obiectivă cu durată de peste 24 de ore.**

***Remisiune* - involuția evidentă a simptomului/simptoamelor neurologice pe parcursul nu mai puțin de 24 de ore, esențială fiind cea care durează nu mai puțin de 1 lună.**



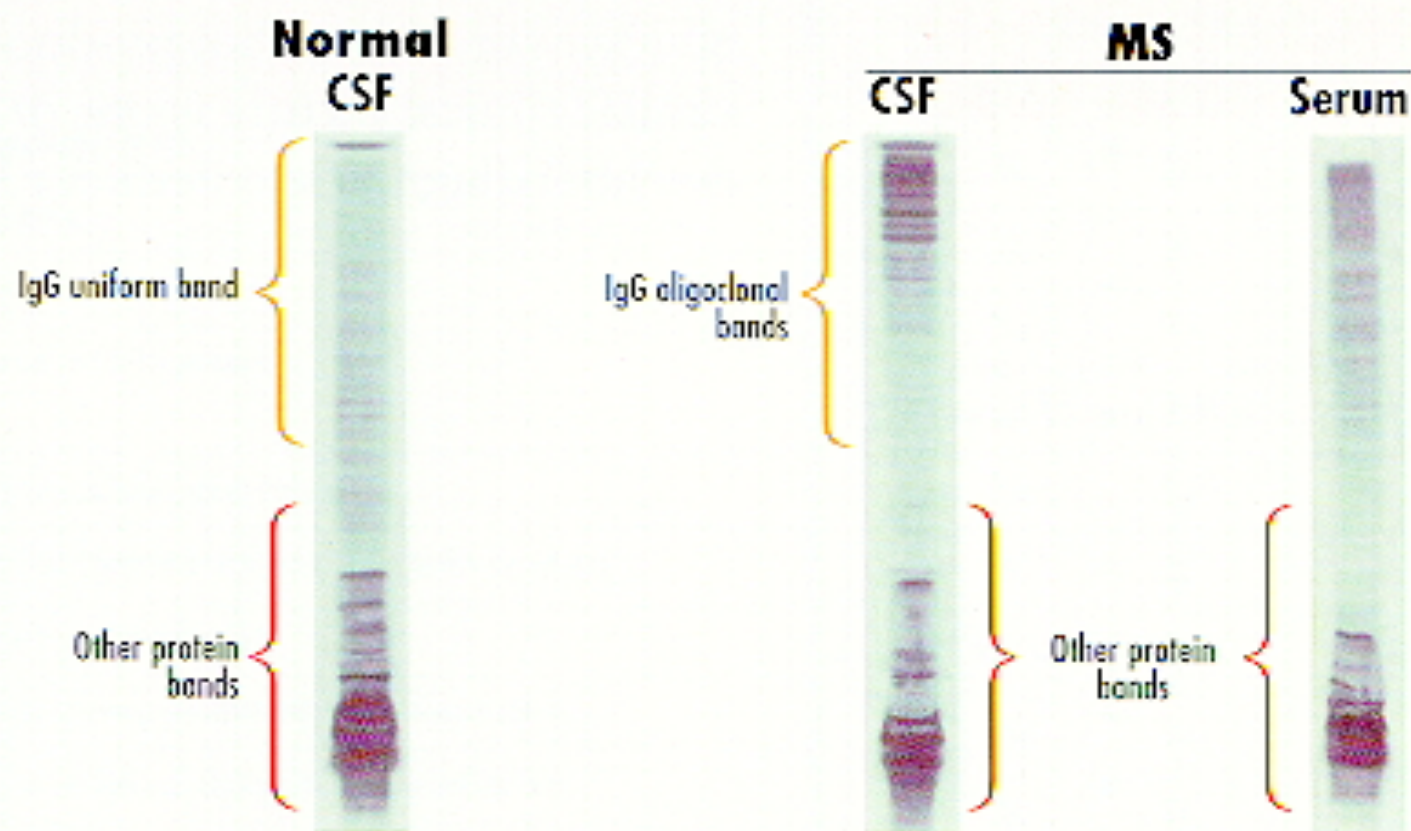
Clinically isolated syndrome (CIS)

- is a term that describes a first and single neurologic episode of inflammation or demyelination (loss of the myelin that covers the nerve cells) in the central nervous system (CNS) lasting at least 24 hours.

SCLEROZA MULTIPLĂ

Investigații suplimentare.

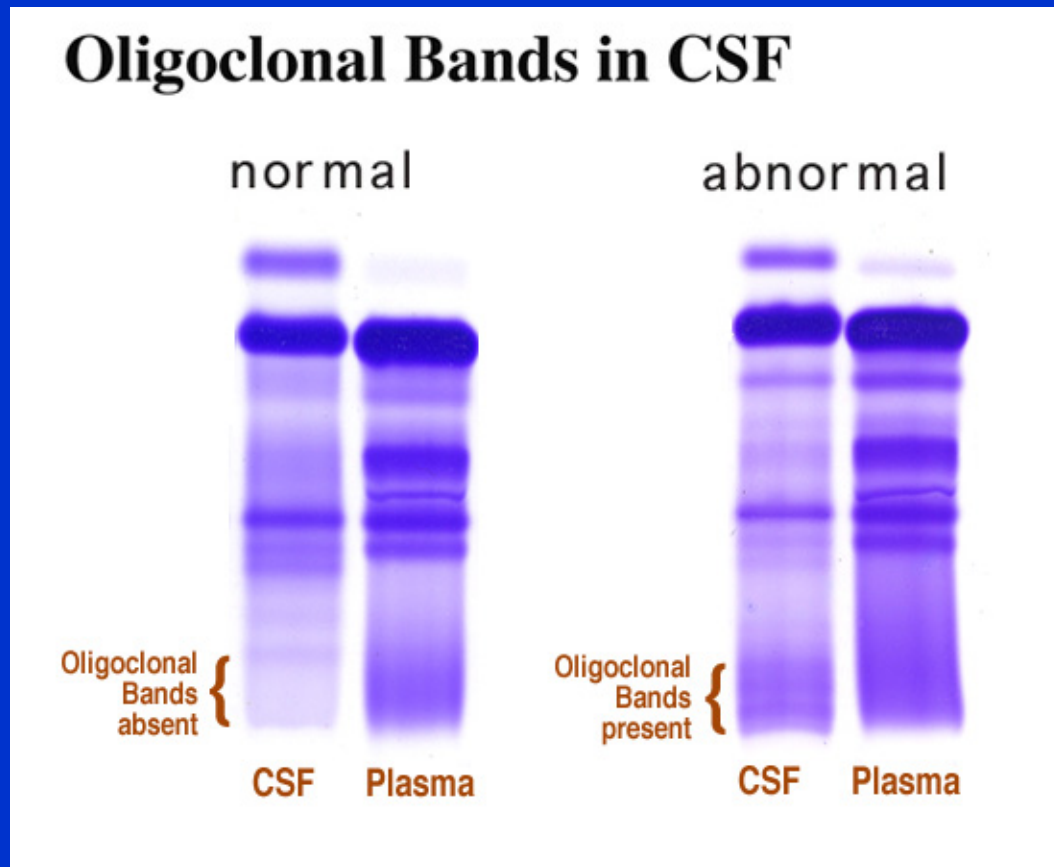
- **Examenul fundului de ochi** (decolorare papilară, preponderent a jumătății temporale)
- **Examenul LCR** în 3/4 cazuri denotă modificări patologice care constau în creșterea numărului de limfocite de la 10-20 până la 30 și a proteinei totale la 0,6 - 0,8 g/l, în special din contul IgM. Electroforeza în LCR arată o fracționare într-un număr limitat de benzi (oligoclonale), care corespund anticorpilor dirijați împotriva mai multor antigene.



Used with the permission of Prof. S. Poser.

Scleroza Multiplă: electroforeza LCR în benzi oligoclonale

Oligoclonal Bands in CSF in a Patient with Multiple Sclerosis



SCLEROZA MULTIPLĂ

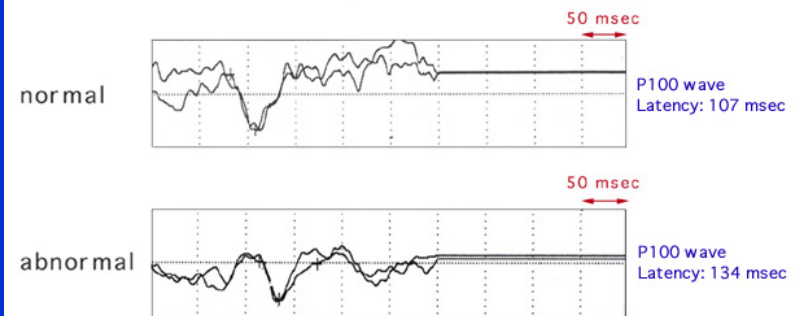
Investigații suplimentare.

- **Potențiale evocate vizuale, auditive, somato-senzoriale, motorii detectă creșterea timpului de latență și modificarea parametrilor de durată și amplitudine**
- **CT axială cerebrală în aprox. 25% cazuri arată leziuni de mică densitate în substanța albă în regiunile paraventriculare sau subcorticale. Uneori - atrofie corticală.**
- **RMN în 90% cazuri arată leziuni multifocale ale substanței albe în regimul T2-ponderat.**

Visual Evoked Potentials in a Patient with Multiple Sclerosis

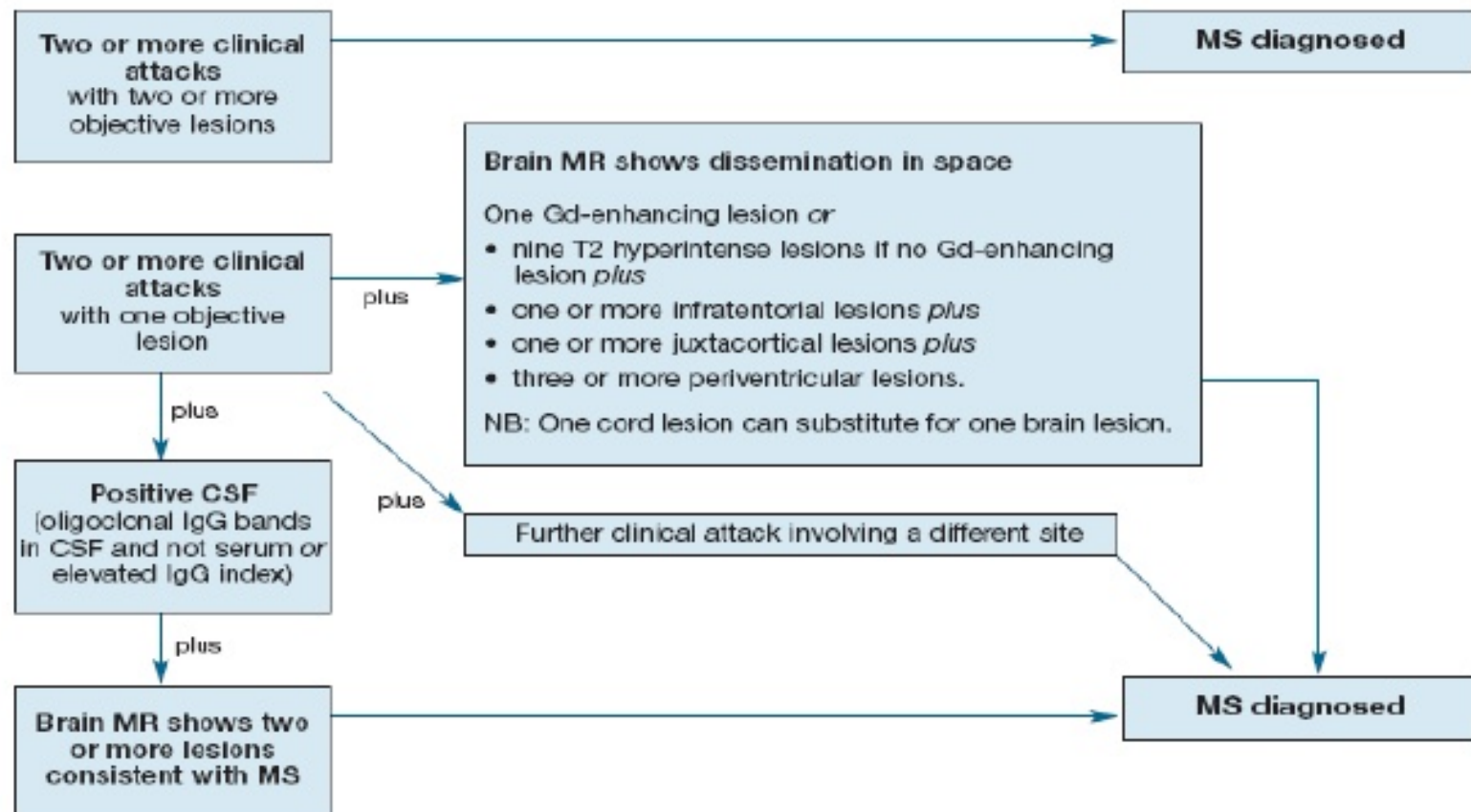


Visual Evoked Potentials



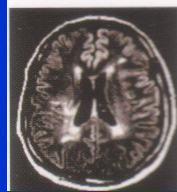
McDonald Criteria for MS Diagnosis

Diagnostic criteria for suspected MS (two or more attacks)



MRI criteria for dissemination in space

1 gadolinium-enhancing lesion

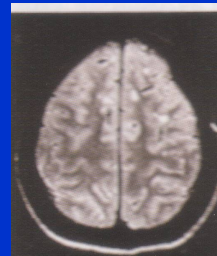


or

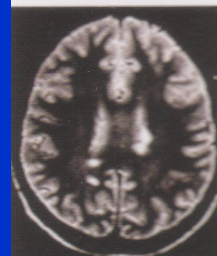


9 hyperintense T2 - lesion

1 juxtacortical lesion



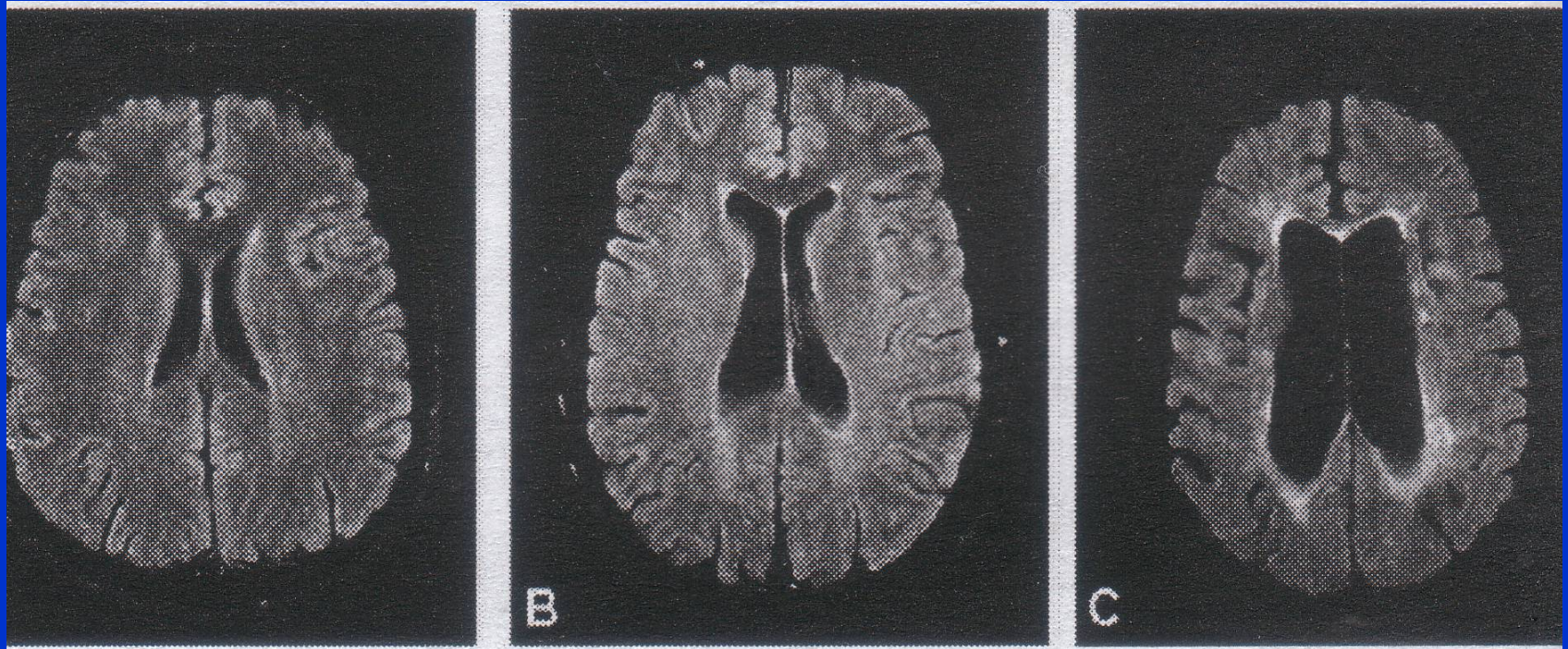
3 periventricular lesions



1 infratentorial lesion



Creșterea fiabilității aparaturii RMN și a intensității
câmpului magnetic au permis:



Atrofie cerebrală în scleroza multiplă. **A** – persoană
sănătoasă. **B** – femeie de 36 ani cu formă recurent-remitentă
de SM. **C** – femeie în vârstă de 43 ani cu SM, formă secundar
progresivă (19 ani de evoluție)

SCLEROZA MULTIPLĂ

Diagnosticul clinic.

SM certă clinic (clinic definită)

- *anamneza să relateze cel puțin două episoade de remisiune și exacerbare;*
- *obiectiv să fie prezente cel puțin două regiuni lezate ale SNC;*
- *lezarea predominantă a substanței albe;*
- *vârsta bolnavului între 10 și 50 ani;*
- *evoluția de cel puțin 1 an.*

SM clinic probabilă

- *un episod sugestiv de SM*
- *evidența a cel puțin două leziuni distincte ale SNC*

Diagnosticul diferențial al Sclerozei Multiple

Se necesită diagnosticul diferențial imagistic cu:

Afecțiuni vasculare cerebrale, mai ales micro-angiopatii

Afecțiuni autoimune (colagenoze majore, sarcoidoză, Sindrom Sjörgen)

Alte afecțiuni însoțite de demielinizare (encefalo-mielită acută diseminată, leucodistrofii, leucoencefalopatii multifocală progresivă, mielinoliză centrală pontină)

Encefalopatii toxice, post iradiere, hipoxice

Parazitoze cerebrale

Panencefalita subacută sclerozantă

Unele tumori ale SNC, limfoame cerebrale

SCLEROZA MULTIPLĂ

Diagnostic clinic.

SM clinic posibilă

- *un singur episod evocator de SM ;*
- *lipsa semnelor de leziune a SNC sau prezența unei singure asemenea leziuni;*
- *neuropatie optică izolată.*

Diagnostic diferențial.

SM va fi exclusă dacă toate semnele și simptomele vor fi explicate printr-o singură leziune

SCLEROZA MULTIPLĂ

Tratament.

1. Ameliorarea stării bolnavului în timpul puseelor.

2. Prevenirea recăderilor și progresiunii bolii.

3. Simptomatic (de ameliorare a simptomelor).

Medicație imunosupresivă

- **Corticosteroizi.** În cazul puseelor:

metilprednisolon în doză de 500-1000 mg/zi perfuzie i/v timp de 5 zile, continuând cu prednison 60 mg/zi timp de 3-5 zile.

- **Azothioprine** (imuran, imurel) în doză de 2,5-3 mg/kg corp/zi în 2-3 prize timp de 2 -3 ani

- **Cyclophosphamida** (endoxan) 4-8 g i/v 10-15 zile sau în doze mai mici timp îndelungat

SCLEROZA MULTIPLĂ

Medicație imunosupresivă.

- **Plasmafereza**
- **Limfocitofereza**
- **Anticorpi monoclonali**
- **Iradierea țesutului limfatic cu raze X**
- **Timectomia**

Medicație de desensibilizare

- **Proteină bazică mielinică**
- **Copolimerul I (COP I, Copaxone)**

Medicație imunostimulatorie

- **interferonul *alfa***
- **interferonul *beta***

Tratament simptomatic, recuperare socială

Table 1: Approved Disease-modifying Agents and their Indications

Drug	Manufacturer	Dosage and administration	Indication
Betaseron® (INF β-1 b)	Berlex Laboratories	250µg via SC injection every other day	Relapsing forms
Avonex® (INF β-1 a)	Biogen IDEC	30µg via IM injection weekly	Relapsing forms First clinical episode and MRI consistent with MS
Copaxone® (glatiramer acetate for injection)	Teva Neuroscience	20mg via SC injection daily	RR MS
Rebif® (INF β-1 a)	Serono/Pfizer	22µg or 44µg via SC injection three times weekly	Relapsing forms
Novantrone® (mitoxantrone)	Serono	12mg/m ² via intravenous infusion every three months (lifetime maximum of 140mg/m ²)	SPMS, PRMS and worsening RRMS

IM = Intramuscular, SC = subcutaneous

COPAXONE

NDC 68546-317-30 Rx only

SINGLE-USE PRE-FILLED SYRINGES

COPAXONE[®]
(glatiramer acetate injection)

*Contains 30 single-use PRE-FILLED Syringes
and 33 Alcohol Preps (Swabs)*

STORAGE CONDITIONS:
KEEP REFRIGERATED (36°-46°F/ 2°-8°C)
AND PROTECTED FROM LIGHT

TEVA
Pharmaceutical Industries Ltd.

U.S. Patent Nos. 5981589, 6054430, 6342476, 6362161, 6620847, 6939539, 7199098.
Manufactured in Israel by TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Kfar-Saba 44102, Israel.
Manufactured for: TEVA Neuroscience, Inc., Kansas City, MO 64131

FOR SUBCUTANEOUS INJECTION ONLY



TREATMENT

Modifying the disease course (FDA-approved)

Injectable medications	Oral medications	Infused medications
Avonex (interferon beta-1a)	Aubagio (teriflunomide)	Lemtrada (teriflunomide)
Betaseron (interferon beta-1b)	Gilenya (fingolimod)	Novantrone (mitoxantrone)
Copaxone (glatiramer acetate)	Tecfidera (dimethyl fumarate)	Tysabri (natalizumab)
Extavia (interferon beta-1b)		
Glatopa (glatiramer acetate – generic equivalent of Copaxone 20 mg dose)		
Plegridy (peginterferon beta 1a)		
Rebif (interferon beta-1a)		

TREATMENT

Treatment of symptoms

Education of patients is an important first step. The second intervention should be to avoid drugs that cause symptoms such as fatigue, weakness, or confusion. Some symptoms are primary--from CNS inflammation and damage, others are secondary--social disruption, muscle deconditioning, and drug side effects.

TREATMENT

Treatment of symptoms

Fatigue. *The most common complaint in multiple sclerosis is fatigue. Sleep problems, limitation of mobility and spasticity, pain, deconditioning, depression, infections, drugs, other medical disorders (anemia, hypothyroidism), pain, deconditioning, and depression cause “secondary fatigue” (Krupp and Christodoulou 2001).*

TREATMENT

Exercise

Appropriate exercise program is very beneficial for the patients with Multiple Sclerosis. Simple exercises such as normal walking, swimming, using exercise bike may be of considerable value to the patients. All patients should be strongly advised against overheating (saunas, hot tubs, sunbathing, etc.) to prevent declines in neurologic function. Exercising in a cool, well aerated environment is strongly encouraged.

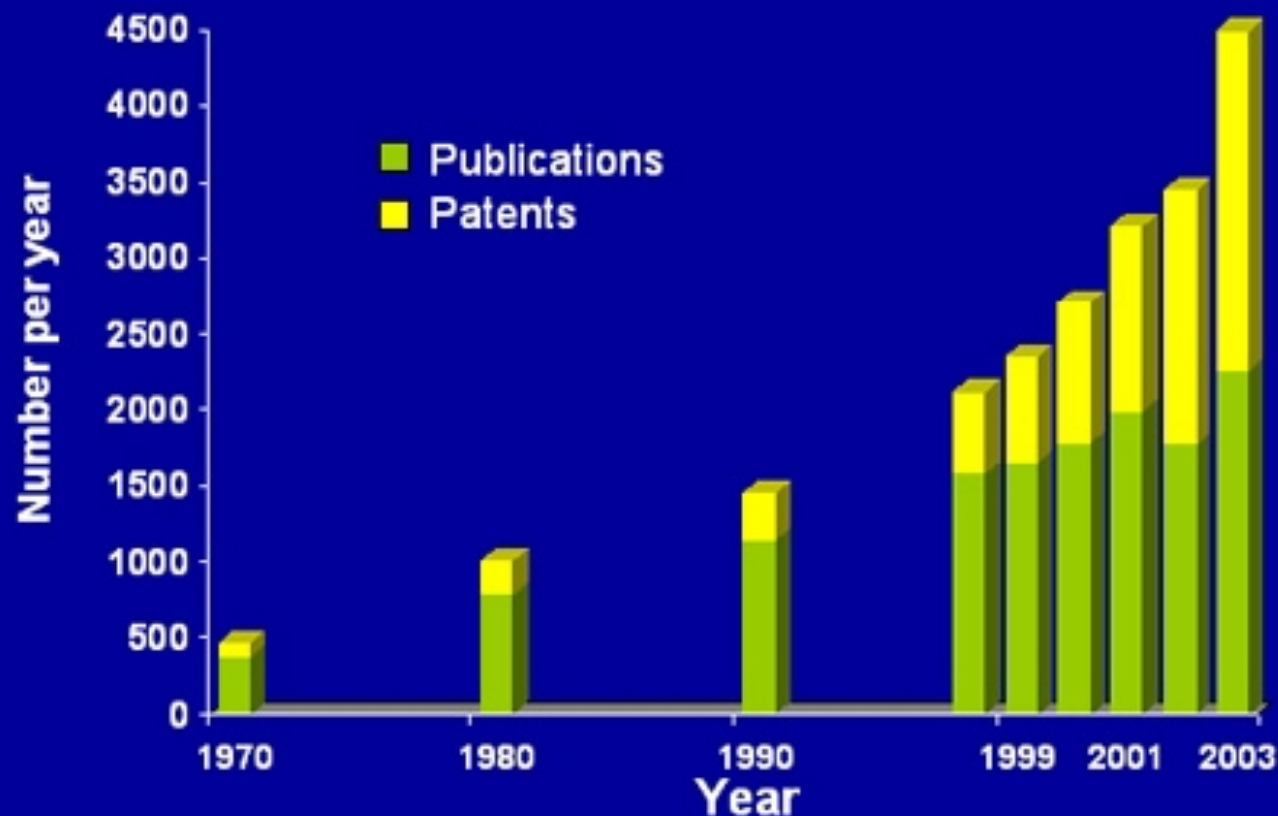
NUTRITION

- Multiple Sclerosis Society recommends the low fat, low cholesterol diet adopted by American Heart Association.
- Balanced diet is important in patients with MS.
- Some patients with medullary lesions and difficulty swallowing may require feeding tubes to prevent aspiration and resulting pneumonia.

PREGNANCY and MOTHERHOOD

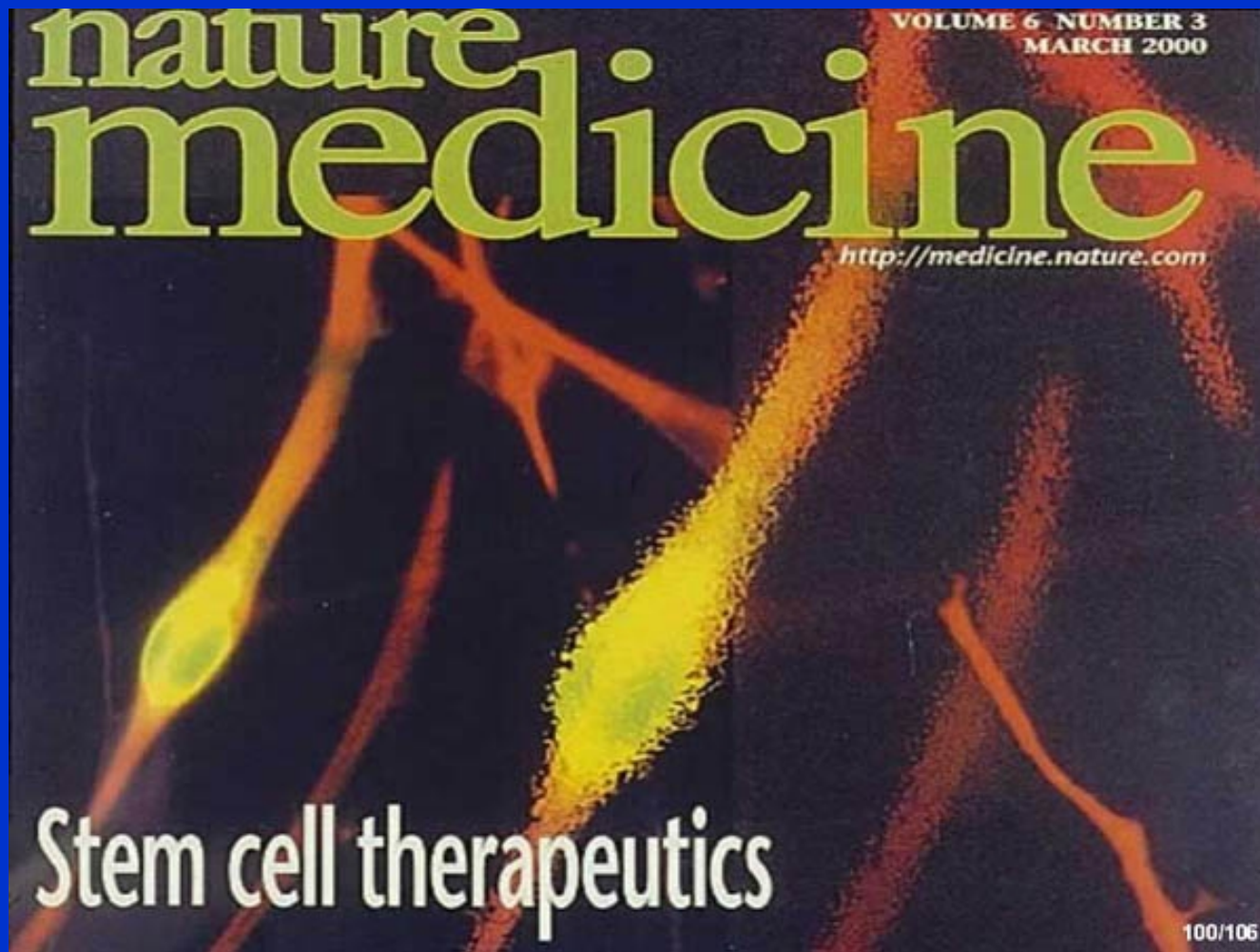
- The risk of exacerbation(s) during pregnancy itself is reduced due to increased immune tolerance.
- There is an increased risk of exacerbation(s) in the first several month postpartum due to return to normal "pre pregnancy" immune tolerance.
- According to numerous studies, overall long term disability does not appear to be changed by pregnancy.
- Female patients in childbearing age need to be aware of problems related to infant or child care due to potential disease-related disability.
- All of these issues should be addressed before the patient reaches her decision about pregnancy and motherhood.

Growth in MS Scientific Publications and Patents



Sources: Medline, Embase, World Patent Index

Noi strategii de tratament



ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ

Definiție. Encefalită sau mielită monofazică cu debut brutal determinată de leziunile predominante în substanța albă.

Etiologie. Virus filtrant. A fost descrisă după vaccinare antirabică și antivariolică (encefalomielită postvaccinală).

Morfopatologie. Demielinizare difuză cu infiltrări limfocitare perivascularare.

Semne clinice.

Manifestări generale:

- Febră
- Crize comițiale.
- Redoare occipitală.
- Letargie sau stare comatoasă.
- Cefalee, delir

ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ

Semne clinice. Leziune în focar:

- Tetraplegie flască.
- Monopareză.
- Tulburări variabile ale sensibilității.
- Paralizii oculare.
- Hemiplegie.
- ROT exagerate în continuare
- Semne cerebeloase.
- Tulburări sfincteriene

Evoluție. Mortalitatea este de 20% și 1/2 din supraviețuitori rămân cu deficite reziduale.

Investigații suplimentare

LCR: sindrom meningitic (proteine 0,5-1,0 g/l, hiperlimfocitoză)

RMN: afectare difuză a substanței albe.

Tratament. Glucocorticoizi în doze forte.
Antiepileptice. Antiedemice.

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ **(BOALA LUI CHARCOT, BOALA NEURONULUI** **MOTOR)**

Epidemiologie. Apare în jurul vârstei de 40-55 ani mai frecvent la bărbați.

Etiologie și patogenie.

- Leziuni structurale.
- Intoxicații, agenți fizici.
- Paraneoplasie
- Tulburări biochimice ereditare
- Infecții.
- Mecanisme imunologice
- Tulburări metabolice

Morfopatologie. Pierdere progresivă de motoneuroni. Celulele lezate diminuează în volum cu o acumulare excesivă de *lipofuscină*. Dispariția axonilor lungi și a tecii lor de mielină. Glioză fibrilară.

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Simptomatologie clinică.

- **sindromul de neuron motor periferic**
 - **debut la musculatura extremității distale a membrelor superioare cu evoluție ascendentă la braț și antebraț cu adâncirea spațiilor interosoase, aplatizarea reliefului tenar și hipotenar («mână simiană»)**
 - **lezarea nucleilor motori ai nervilor cranieni XII, XI, X, IX cu atrofie bilaterală a limbii, vălului palatin, faringelui și laringelui; tulburări de masticăție, fonație, deglutiție**
 - **prezența fasciculațiilor și lipsa tulburărilor de sensibilitate**

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Simptomatologie clinică.

- sindromul de neuron motor central
 - reflexe osteotendinoase vii, exagerate în teritoriile cu atrofii musculare
 - hipertonie musculară spastică
 - semnul lui Babinski
 - semnul palmomentonier Marinescu-Radovici

Simptomatologie electrofiziologică.

- fibrilații și fasciculații în mâini și picioare, precum și în extremitatea cefalică
- reducerea numărului și creșterea amplitudinii și duratei PUM
- excitabilitate electrică normală a fibrelor nervilor senzitivi periferici
- creșterea timpului central de conducere motorie

SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

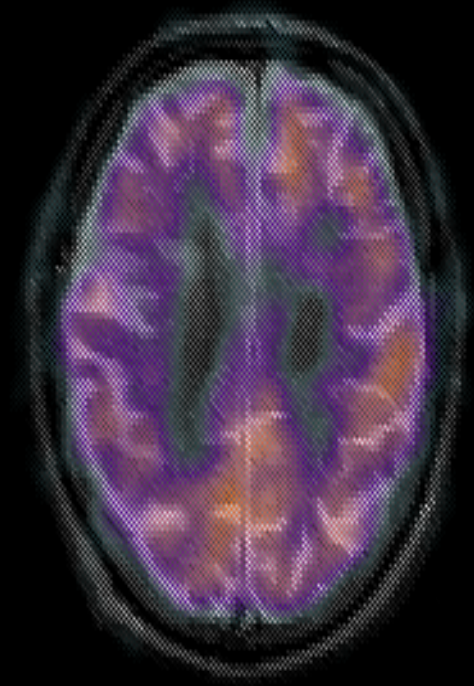
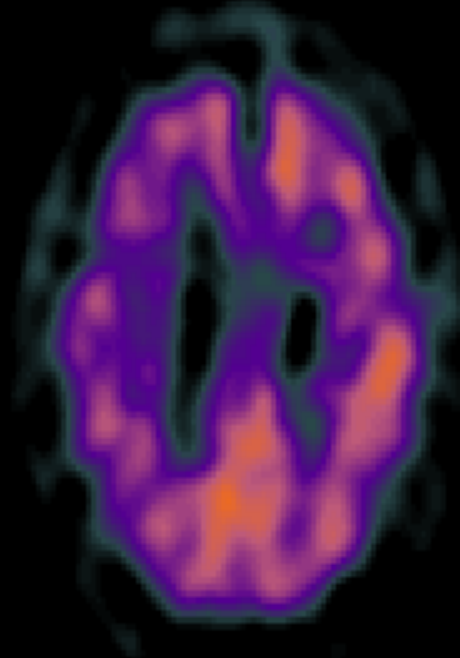
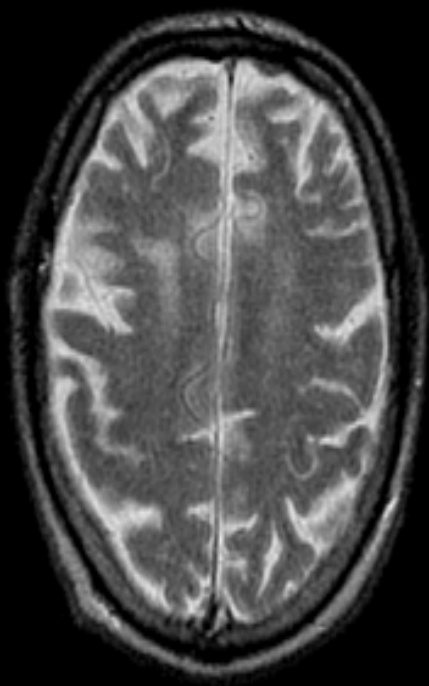
Simptomatologie imagistică.

- RMN (țintită reieșind din manifestările clinice):
 - relevă o implicare extensivă a tractului corticospinal cu lezarea substanței albe la nivel de scoarță, capsula internă, trunchi cerebral și măduvă.

Evoluție negativă cu sfârșit letal în decurs de 3-5 ani de la debutul maladiei.

Tratament eficient nu există. Se fac încercări de:

- Imunoterapie
- Vitaminoterapie și terapie împotriva radicalilor liberi
- Modificatori ai transmiterii glutaminergice
- Miscellaneous (chelating agents, Thyrotropin releasing hormone, Levodopa, Amantadine, Guanidine, Naloxone, Cytosine arabinoside, etc.)



Scleroză Laterală Amiotrofică:

image RMN
T2-ponderată

Tomografie cu emisie de:
pozitroni (PET)

fotoni (SPET)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1. Gherman D.G. (sub redacția) CURS DE NEUROLOGIE, «Știința», Chișinău, 1993**
- 2. Popa C. NEUROLOGIE, Editura Național, București, 1997**
- 3. Cezar Ionel. COMPENDIUM DE NEUROLOGIE, Editura 100+1 Gramar, București, 1997**
- 4. Câmpeanu E. et al. NEUROLOGIE CLINICĂ, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1980**
- 5. Гусев Е.И. и др. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ, Москва, «Медицина», 1988**
- 6. Пулатов А.М., Никифоров А.С. НЕВРОЛОГИЯ, «Маориф», Душанбе, 1990**
- 7. Михеев В.В., Мельничук П.В. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ, Москва, «Медицина», 1981**
- 8. Самуэльс М. (под ред.). НЕВРОЛОГИЯ (перевод с англ.), Москва, «Практика», 1997**
- 9. Poesch K. NEUROLOGIE (Lehrbuch), Springer-Verlag, Berlin, 1994**