Elevated Cardiovascular Risk Factors in Multiple sclerosis patients

Dr. Hala Saeed*
Dr. Akram Gahgah**
Moaz Faroq Alnames***

(Received 14 / 2 / 2022. Accepted 20 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background and Purpos. Multiple sclerosis occupies the first place among the neurological diseases that cause disability in young people, as significant motor deficits occur in 30% of them within 20-25 years..
MS patients suffer from decreased physical activity and motor ability, and a sedentary lifestyle: increased risk of cardiovascular disease (CVD).
Thus it is important to know and control the cardiovascular risk factors in these patients; To improve the survival rate..

Methods The study included 68 patients with multiple sclerosis who were monitored in the Department of Neurology at Tishreen University Hospital 2019-2020.
The patients' ages ranged between 16 and 48 years, with a mean age of 32.6 ± 8.6 years.
Cardiovascular risk factors were investigated in the study patients and then compared with a control group similar in terms of age and sex, consisting of 52 healthy people.
The comparison was made between the two groups in terms of smoking, alcoholism, family history and continuous variables: systolic and diastolic pressure, BMI, total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL.
We divided patients with multiple sclerosis into two age groups, depending on the median age, which is 33 years, and then compared the previous variables between the two groups.
A comparison was made between smoking and the degree of disability in a sample of patients.

Results It was found that both hypercholesterolemia, low HDL and weight gain were statistically significantly higher in the multiple sclerosis group compared to the control group.
It was found that total cholesterol disturbance and weight gain were statistically significantly higher in the age group >33 years compared to younger patients.
The degree of disability was found to be statistically significantly higher in smoking patients.

Conclusions Dyslipidemia and weight gain are a cardiovascular risk factor in patients with multiple sclerosis
The degree of motor disability increases in patients who smoke.

Key words: Multiple sclerosis, cardiovascular risk factors.

*Assistant Professor-Neurologist-Tishren university halasaiid@gmail.com
**professor-Cardiologist-Tishreen university Akramgahgah@gmail.com
**postgraduate student –Tishreen university moaazalnames@gmail.com

ارتفاع عوامل الخطورة القلبية الوعائية لدى مرضى التصلب اللويحي

د. هالة سعيد*
د. أكرم جحجاح**
معاذ النامس***

(تاريخ الإيداع 14 / 2 / 2022. قُبِل للنشر في 20 / 7 / 2022)

□ ملخّص □

المقدمة والهدف: يحتل التصلب اللويحي المرتبة الأولى بين الأمراض العصبية المحدثة للعجز لدى الشباب، حيث يحدث عجز حركي هام لدى 30% منهم خلال 20 – 25 سنة .

يعاني مرضى الـMS من نقص الفعاليات الفيزيائية والقدرة الحركية ، و نموذجا خاملا للحياة: زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية CVD)) .

وبالتالي من المهم معرفة عوامل الخطر القلبية الوعائية لدى هؤلاء المرضى وضبطها ؛ لتحسين نسبة البقيا .

الطرائق : شملت الدراسة 68 مريضاً مصاباً بالتصلب اللويحي من المتابعين في شعبة الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي 2019 –2020

تراوحت أعمار المرضى بين 16 و 48 عاماً وبعمر وسطي 32.6 ± 8.6 عاماً .

تم تحري عوامل الخطورة القلبية الوعائية لدي مرضى الدراسة ثم المقارنة مع مجموعة شاهد متماثلة من حيث العمر والجنس ومكونة من 52 شخص (أصحاء).

تمت المقارنة ما بين المجموعتين من حيث التدخين والكحولية والسوابق العائلية والمتغيرات المستمرة: الضغط الإنقباضي والانبساطي والـBMI وقيمة الكوليسترول الكلي والشحوم الثلاثية والـHDL والـLDL .

قمنا بتقسيم مرضى التصلب اللويحي إلى مجموعتين عمريتين اعتماداً على وسيط الأعمار وهو 33 سنة ثم قارنا المتغيرات السابقة بين المجموعتين .

تمت المقارنة بين التدخين ودرجة العجز لدى عينة المرضى .

النتائج: – تبين أن كل من فرط الكوليسترول الكلي وانخفاض الـ HDL وزيادة الوزن كانت أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة التصلب اللويحي بالمقارنة مع الشاهد .

– تبين أن اضطراب الكوليسترول الكلي وزيادة الوزن كانت أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة العمر > 33 سنة بالمقارنة مع المرضى الأصغر سناً.

– تبين أن درجة العجز أعلى بشكل هام إحصائياً عند المرضى المدخنين.

الاستنتاجات: – اضطراب الشحوم وزيادة الوزن عامل خطر قلبي وعائي لدى مرضى التصلب اللويحي

– درجة العجز الحركي تزداد لدى المرضى المدخنين .

الكلمات المفتاحية: تصلب متعدد ، عوامل خطر قلبية وعائية .

* مدرّسة –قسم الأمراض العصبية – كلية الطب – جامعة تشرين halasaiid1962@gmail.com
**أستاذ – قسم الامراض القلبية –كلية الطب–جامعة تشرين Akramgahgah@gmail.com
***طالب دراسات عليا– قسم الامراض العصبية–كلية الطب–جامعة تشرين moaazalnames@gmail.com

مقدمة

التصلب اللويحي : داء إلتهابي متواسط بالمناعة مزمن يصيب المحاور المغمدة بالنخاعين ، مما يؤدي إلى تدمير النخاعين والمحاور في الجملة العصبية المركزية .

إنه من بين الأمراض العصبية الأكثر اهمية ، استنادا إلى تردده وإزمانه وميله إلى إصابة البالغين . إنه يأتي على شكل هجمات سريرية تتخللها فترات من الهدأة والشفاء وينتج عنه عجز حركي هام خلال (20 إلى 25) سنة ، ناتج عن هجمات غير مكتملة الشفاء أو تحولها إلى شكل مترقي .

وهو من أشيع الامراض المناعية الذاتية المزيلة للنخاعين على مستوى الجملة العصبية المركزية .

أول من وصفه (Charcot) عام 1868 م : مرض يتصف بالتبعثر الزماني (يتطور بشكل معاود وتراكمي) والتبعثر المكاني (التنوع الطبوغرافي للأعراض والعلامات السريرية).

يعاني مرضى الـ MS من نقص الفعاليات الفيزيائية والقدرة الحركية ، و نموذجا خاملا للحياة: زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية (CVD).

أهمية البحث وأهدافه

- **اهمية البحث :**

الدراسات متناقضة ولايوجد عامل خطورة واضح ومحدد يؤدي لحدوث الأمراض القلبية الوعائية لدى مرضى الMS ، مما يستدعي ضرورة التفتيش عنها في عينة الدراسة و مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسات العالمية بهدف ضبطها بشكل أولي والوقاية من حدوث الأمراض القلبية الوعائية والنشبات بشكل ثانوي وبالتالي تحسين معدل البقيا لدى مرضى التصلب اللويحي و هو الأكثر أهمية.

- **هدف البحث**

1- تحديد عوامل الخطورة القلبية الوعائية :

- ارتفاع التوتر الشرياني .
- الداء السكري .
- ارتفاع شحوم المصل .
- ارتفاع مشعر كتلة الجسم .

2- معرفة هل يوجد علاقة بين التدخين وارتفاع درجة العجز لدى المرضى .

طرائق البحث ومواده :

- **عينة البحث :**

تألّفت عيّنة البحث من مجموعتين من الأفراد:

مجموعة الحالة: مرضى التصلب اللويحي المتابعين في شعبة الامراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي 2019 – 2020 والّذين حققوا معايير الاشتمال.

مجموعة الشاهد: أصحاء ، مقاربين لمجموعة المرضى من حيث العمر والجنس

- **معايير الإدخال والإخراج :**

- شملت مرضى التصلب اللويحي المتابعين في شعبة الامراض العصبية ، والشواهد أصحاء .
- تم استبعاد المرضى اللذين حدثت لديهم هجمة سريرية في ال6 أشهر السابقة للدراسة ، وتم استبعاد أيضاً المرضى اللذين لديهم EDSS > 6 .

- **تصميم البحث:** دراسة حالة – شاهد مستقبلية (Prospective case – control study)

مكان البحث: المرضى المراجعين لشعبة الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

مدة البحث: 2019 – 2020

تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ مستقبلي (prospective) وكان جميع المشاركين في البحث على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة أو ذويهم على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ خطيرةٍ حيث أنّ قياس المستوى المصلي لسكر الدم والشحوم هو ممارسة طبية سليمة وروتينية. خضع المشاركين في البحث عند القبول لتقييم سريري ومخبري:

التقييم السريري: شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية: الجنس، العمر، مدّة الإصابة ، التدخين ، الكحول ، العلاج ، القصّة العائلية والسوابق القلبية الوعائية ، والأمراض المرافقة.

تم قياس الضغط الشرياني الإنقباضي والإنبساطي بعد راحة لمدة 7 دقائق وبوضعية مثالية ، وقمنا بقياس الطول والوزن وحساب مشعر كتلة الجسم (BMI) ، وأيضا حساب درجة العجز لدى المرضى (EDSS) .

التقييم المخبري:

تم سحب 5 مل من الدم الوريدي لكلٍّ من عينة المرضى والشاهد وإجراء معايرة سكر المصل الصيامي والكوليستيرول الكلي والشحوم الثلاثية والبروتين الشحمي عالي ومنخفض الكثافة في المصل .

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20)و كذلك برنامج Excel 2010 تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

– للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية (Bar chart).

– للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

– اختبار ت ستودنت (t – student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.

اختبار كاي مربع (chi–square) والتعبير عنه بـ " X2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

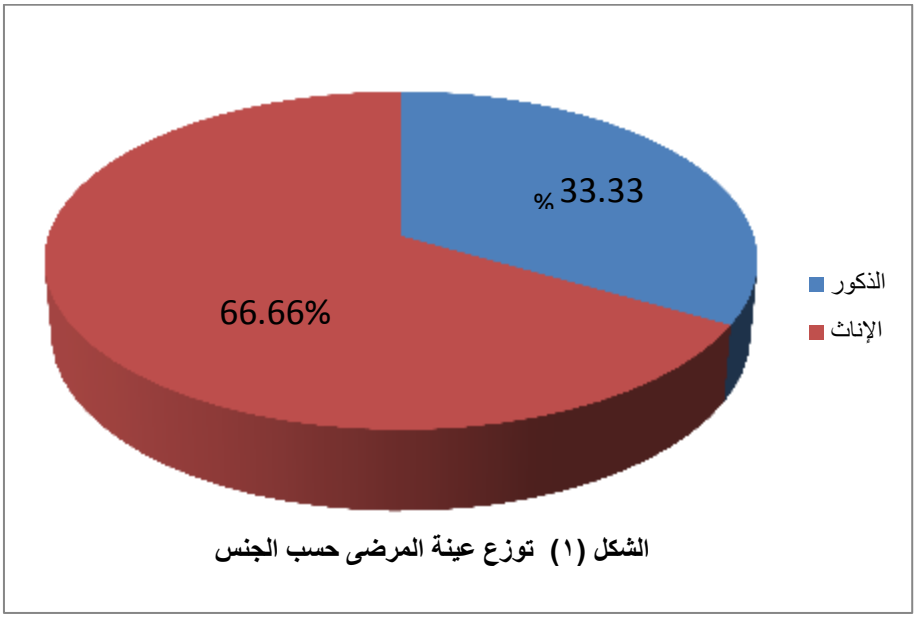
النتائج :

- **المعطيات الوبائية :**

1- **العمر** : تراوحت أعمار المرضى بين 16 و 48 عاماً وبعمر وسطي 32.6 ± 8.6 عاماً

2- **الجنس** : توزع عينة الدراسة وفقا للجنس: تضمنت الدراسة 23 ذكرا (34.3%) بينما الإناث 44 مريضة (65.7%)

اي أن نسبة الإناث إلى الذكور في عينة المرضى هي 2 : 1



الشكل (١) توزع عينة المرضى حسب الجنس

3 – توزع عينة الدراسة وفقا لنمط تطور المرض :

جميع المرضى من النمط الناكس– المعاود (RRF) بإستثناء مريض واحد من النمط المترقي منذ البدء (PRF) .

4– تقسم عينة المرضى وفقا للعلاج المستخدم من مجموعة (DMT) إلى

الجدول (1): تصنيف عينة المرضى حسب العلاج

العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
Interferon Beta (1 a, 1b)	44 %	65,7 %
Rituximab	2 %	3 %
لا علاج	21 %	31,3 %

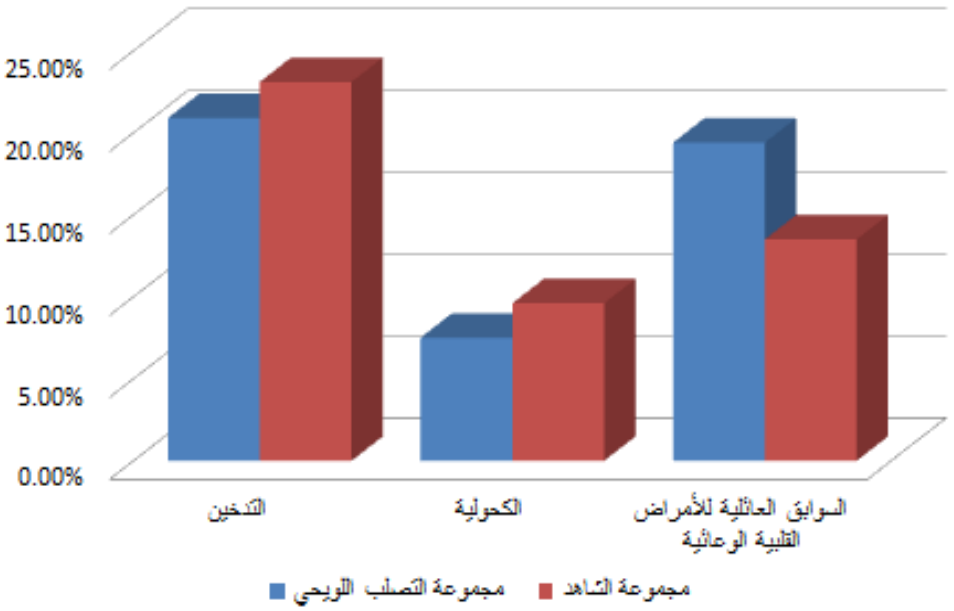
5- بمقارنة المتغيرات الديموغرافية والعادات والسوابق العائلية بين مجموعتي الحالة والشاهد :

وفق الجدول التالي ، لم تسجل دراستنا فرقا ذو دلالة إحصائية بين مجموعة المرضى والشاهد .

		مجموعة التصلب اللويحي (68)	مجموعة الشاهد (52)	P Value
الجنس	ذكور	(34%)23	(30.7%)16	(0.755%)
	إناث	(67%) 44	(69.3%)36	
العمر		32.6 ±8.6	31.2 ±7.6	0.280
التدخين		(20.9%) 14	(23.1%) 12	0.775
الكحولية		(7.5%) 5	(9.6%) 5	0.675
السوابق العائلية للأمراض القلبية الوعائية		(19.4%) 13	(13.5%) 7	0.390

الجدول (٢): مقارنة المتغيرات الديموغرافية والعادات والسوابق العائلية بين مجموعتي الحالة والشاهد

الشكل (٢): مقارنة العادات والسوابق العائلية بين مجموعتي الحالة والشاهد



6- تمت دراسة المتغيرات وفقاً للجنس وسجلت النتائج التالية :

		مجموعة التصلب اللويحي (٦٧)	P Value	مجموعة الشاهد (٥٢)	P Value
Systolic (BP) (mm.Hg)	ذكور	117.4 ± 17.5	0.018	12.4±12.3	0,011
	إناث	107.5±10.1		110±6.1	
Diastolic (BP) (mm.Hg)	ذكور	77.4±8.5	0,344	68.5± 6.9	0.127
	إناث	72.1 ±9.9		72±7.3	
Glucose (mg/dl)	ذكور	86.8±17.5	0.958	77.6 ± 8.4	0.001
	إناث	86.6±12.5		86.4±7.7	
Cholesterol (mg/dl)	ذكور	170.3 ± 21.4	0.007	162.4±22	0.221
	إناث	186.4±31.6		171.5±23	
(mg/dl) (HDL)	ذكور	46±9.5	0.031	46.3±6.1	0.031
	إناث	55.6±9.7		53.3±10.9	

		مجموعة التصلب اللويحي (68)	P Value	مجموعة الشاهد (52)	P Value
(mg/dl) LDL	ذكور	89.1±28	0.024	87.9 ± 42.3	0.189
	إناث	105 ±26.3		104.6±16.5	
(mg/dl) TG	ذكور	129 ± 93.2	0.124	91±35.3	0.833
	إناث	97 ± 34.3		93±28.5	
(kg/m) BMI	ذكور	26.2± 4.9	0.044	22.6 ± 2	0.821
	إناث	23.9 ±3.9		22.4 ±3	

الجدول (٣): مقارنة القيم الوسطية لعوامل الخطر القلبية كمتغيرات مستمرة تبعاً للجنس في كل من مجموعتي الحالة والشاهد

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيم الضغط الشرياني الانقباضي كانت أعلى عند الذكور بشكل هام إحصائياً ضمن مجموعتي الحالة والشاهد.

كذلك الأمر بالنسبة للـ HDL كانت قيمه أقل بشكل هام إحصائياً عند الذكور في كل من مجموعتي الحالة والشاهد .

الكوليسترول الكلي أعلى بشكل هام عند الإناث ضمن مجموعة الحالة دون الشاهد.

أما الـ: BMI ارتفاع قيمه لدى الذكور (MS) بشكل نوعي إحصائيا، و لم يسجل ذلك لدى الشاهد.

تمت مقارنة القيم الوسطية لعوامل الخطر القلبية كمتغيرات مستمرة بين مجموعتي الحالة والشاهد .

7- بمقارنة القيم الوسطية لعوامل الخطر القلبية الوعائية كمتغيرات مستمرة بين مجموعتي الحالة والشاهد :

	عينة المرضى (68)	مجموعة الشاهد (52)	P Value
(mm.Hg) Systolic (BP)	110.9 ± 13.8	113.2 ±9.2	0.330
(mm.Hg) Diastolic (BP)	72.9 ±9.4	71.2 ±7.3	0.274
(mg/dl) Glucose	86.6 ±14.2	84.6 ±11.9	0.415
(mg/dl) Cholesterol	180.9±28.2	166.4±22.5	0,003
(mg/dl) HDL	52±10.1	51.6 ±10.3	0.886
(mg/dl) LDL	99.6 ±27.7	100.4±25.9	0.865
(mg/dl) TG	108.9±62.4	93±30.8	0.099
(Kg/m) BMI	24.7± 4.4	22.4 ±2.7	0.001>

الجدول (٤): مقارنة القيم الوسطية لعوامل الخطر القلبية كمتغيرات مستمرة بين مجموعتي الحالة والشاهد

من الجدول السابق نلاحظ أنه لكل من الكوليسترول الكلي والـ BMI دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي الحالة والشاهد حيث كانت أعلى في مجموعة المرضى .

8- بمقارنة عوامل الخطر القلبية الوعائية بين مجموعتي الحالة والشاهد ، كانت النتائج :

	مجموعة التصلب اللويحي (٦٧)	مجموعة الشاهد (٥٢)	P Value
فرط التوتر الشرياني	9 (13.4%)	4 (7.7%)	0.319
ارتفاع سكر الدم الصيامي	5 (7.5%)	2 (3.8%)	0.406
اضطراب شحوم المصل	28 (41.8%)	11(21.2%)	0.017
اضطراب الكوليسترول الكلي	12 (17.9%)	3 (5.8%)	0.045
اضطراب LDL	6 (9%)	4 (7.7%)	0.805
اضطراب HDL	12 (17.9%)	3(5.8%)	0.045
اضطراب الشحوم الثلاثية	10(14.9%)	5(9.6%)	0.387
زيادة الوزن	30(44.8%)	5(9.6%)	0.001>

الجدول (٥): مقارنة عوامل الخطر القلبية بين مجموعتي الحالة والشاهد

من الجدول السابق نلاحظ أن كل من فرط الكوليسترول الكلي وانخفاض الـ HDL وزيادة الوزن كانت أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة التصلب اللويحي بالمقارنة مع الشاهد .

- بدراسة العلاقة بين التدخين ودرجة العجز لدى المرضى ، تراوحت قيم EDSS عند المرضى بين 1 و 6 وبقيمة وسطية 2.96 ± 1.40 وفق الجدول التالي

	مرضى التصلب اللويحي المدخنين (١٤)	مرضى التصلب اللويحي غير المدخنين (٥٣)	P Value
EDSS	٣.٥٧ ± ١.٠٢	٢.٨٠ ± ١.٤٦	٠.٠٣٢

جدول (٦) مقارنة درجة العجز بين المدخنين وغير المدخنين من المرضى

-

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

- لمْ تُبدِ الدراسة الإحصائية نتائج ذات دلالة نوعية فيما يخص ارتفاع التوتر الشرياني سواء لمرضى الMS أو عينة الشاهد . هذا يتفق مع الدراسة التي أجراها (Zohara sternberg et al) في الولايات المتحدة الأمريكية (2011) ، ويتعارض مع الدراسة التي أجراها (Charly keystman et al) في بلجيكا (2017) ، و مع الدراسة التي أجراها (Paola saroufim et al) في الولايات المتحدة الأمريكية (2006 –2013).

- لايوجد دلالات هامة إحصائيا لارتفاع سكر الدم لدى عينة كلا المجموعتين المرضى والشاهد ، وهذا يتفق مع الدراسة التي أجراها (Charly keystman et al) في بلجيكا (2017) و مع دراسة (Paola saroufim et al al)) (2006 –2013) و مع دراسة (Zohara sternberg et al) في الولايات المتحدة الأمريكية (2011) .

- لايوجد فرق هام إحصائيا في قيم الشحوم الثلاثية وال LDL بين عينة المرضى والشاهد ، وهذا يتفق مع الدراسة التي أجراها (Charly keystman et al) في بلجيكا (2017) و أيضاً يتفق مع دراسة (Paola saroufim et al) (2006 –2013) ودراسة (Zohara sternberg et al) في الولايات المتحدة الأمريكية .(2011)

- لوحظ لدى عينة المرضى بالمقارنة مع الشاهد تواترا ذو دلالة إحصائية فيما يخص:

1 – **فرط الكوليستيرول الكلي** .

2 – **انخفاض ال HDL** .

هذا يتوافق مع دراسة (Zohara sternberg et al) في الولايات المتحدة الأمريكية .2011 ويتعارض مع دراسة كل من : (Charly keystman et al) في بلجيكا 2017 و (Paola saroufim al) في الولايات المتحدة الأمريكية (2006 –2013) .

- نلاحظ أن ال BMI يرتفع بشكل هام إحصائيا لدى المرضى بالمقارنة مع الشاهد وهذا يتوافق مع الدراسة التي أجراها (Charly keystman et al) في بلجيكا 2017 .ويتعارض مع دراسة ((Paola saroufim et al 2013– 2006)) ودراسة (Zohara sternberg et al) في الولايات المتحدة الأمريكية (2011) .

- لوحظ أن درجة العجز (EDSS) ترتفع بشكل هام إحصائياً لدى المرضى المدخنين ، وهذا يتفق مع دراسة (Silvia Messina et al) في بريطانيا (2017 –2019) .

التوصيات

- نقترح أن تُجرى متابعة دورية ومنتظمة لمرضى الMS بهدف الكشف عن ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري خلال سير المرض، نظرا لحاجتهم للعلاج النبضي بالستيروئيدات القشرية / تستدعي مراقبة مشددة لما ذكر أعلاه / عند تعرضهم للهجمات.

- يُنصح مرضى الMS باتباع نظام غذائي يجنبهم البدانة .
- تشجيع المرضى على المشي والرياضة وإنقاص الوزن.
- الكشف عن اضطراب شحوم الدم وعلاجه إن وُجد.
- التقييم القلبي الدوري .

Reference

1. Stuifbergen AK. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs 1997; 29: 238–243.*
2. Ng AV and Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 517–523.*
3. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, et al. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler 2008; 14: 140–142.*
4. Pietilainen KH, Kaprio J, Borg P, et al. Physical inactivity and obesity: A vicious circle. *Obesity (Silver Spring) 2008; 16: 409–414.*
5. Haapanen-Niemi N, Miilunpalo S, Pasanen M, et al. Body mass index, physical inactivity and low level of physical fitness as determinants of all-cause and cardiovascular disease mortality – 16 y follow-up of middle-aged and elderly men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1465–1474.*
6. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: Relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev 2010; 11: 202–221.*
7. Prasad DS and Das BC. Physical inactivity: A cardiovascular risk factor. *Indian J Med Sci 2009; 63: 33–42.*
8. Arsenault BJ, Rana JS, Lemieux I, et al. Physical inactivity, abdominal obesity and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women. *Int J Obes (Lond) 2010; 34: 340–347.*
9. Kokkinos P, Sheriff H and Kheirbek R. Physical inactivity and mortality risk. *Cardiol Res Pract 2011; 2011: 924945.*
10. Dubbert PM, Carithers T, Sumner AE, et al. Obesity, physical inactivity, and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci 2002; 324: 116–126.*
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes 1988; 37: 1595–1607.*
12. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: e19–e24.*
13. Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) Online referencing, http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (2009, accessed 1 August 2013).
14. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N and Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain 2004; 127: 844–850.*
15. Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H and Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: Results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 56–59*
16. Adams and Victor's principles of neurology 2014(Allan H. Ropper, MDl Martin A. Samuels, MDl Joshua P. Klein, MD, PhD
17 Merritt,s Neurology2015 (Elan D.Louis l Stephan A.Mayer lLewis P.Roland) .