الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

مقارنة بين كلورال هيدرات والميلاتونين لإحداث النوم لإنجاز تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال.

رسالة لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض العصبية عند الأطفال

(اختصاص فرعي)

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. أمل عبد القادر المسلم

بإشراف:

أ.م.د سمير بقلة

أستاذ في قسم طب الأطفال–كلية الطب البشري

جامعة دمشق

٢٠٢٤ م

تصريح

اسمي **أمل عبد القادر المسلم** أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض العصبية عند الأطفال (اختصاص فرعي)

بعنوان:

مقارنة بين كلورال هيدرات والميلاتونين لإحداث النوم لإنجاز تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال.

وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى ـ إن وجدت ـ لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ومبينة بوضوح وحصرها بين علامات تنصيص ("....") ومسندة صراحة إلى مصادرها.

..... أمل عبد القادر المسلم

شكر وتقدير

تلوح في سمائنا دوماً نجوم براقة لا يخفت بريقها عنا لحظة واحدة نترقب إضاءاتها ونسعد بلمعانها في سمائنا كل ساعة، فاستحقت وبكل فخر أن يُرفع اسمها عالياً..

كل الحروف والمعاني تعجز عن شكركم يا أصحاب العقول النيرة، والإرادات الخيرة أساتذتنا الكرام

أعضاء الهيئة التدريسية

أساتذة مشفى الأطفال كل الشكر والتقدير لكم وبارك الله جهودكم....

أساتذة جامعة دمشق الذين قدمتم علمكم ولم تنتظروا شكورا...

في نهاية هذه المرحلة أتقدم بجزيل الشكر وفائق الاحترام لهم جميعا، فلطالما قدموا لنا جل جهدهم، ومنحونا خلاصة تجاربهم في العلم والحياة، الشكر لهم جميعا.

وأخص بالشكر

إلى مثلي الأعلى علماً وخلقاً

إلى من تعجز الكلمات عن إيفائه حقه قدراً وعلماً

إلى من حباني بوسع علمه وقدم لي الملاذ الآمن لما تعلمت

إلى من شرفني بمتابعته وإشرافه على رسالتي هذه

له مني خالص الشكر والتقدير وجزاه الله كل خير

الأستاذ الدكتور سمير بقلة.

فهرس المحتويات

جدول المحتويات

تصريح ١
فهرس المحتويات ٣
الجداول ٦
الأشكال ٧
القسم التمهيدي ١
جدول1 : الإختصارات ١
الجزء التمهيدي ..... **خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.**
مصطلحات وتعاريف ((Terminology and definitions)) ٤
النوبة Seizure: ٤
الصرع Epilepsy: ٤
المتلازمة الصرعية Epileptic Syndrome: ٤
التهدئة Sedation: ٥
المقدمة ٥
الإشكالية البحثية: ٦
هدف البحث: ٦
تساؤلات البحث: ٧
أهمية البحث: ٧
مبررات البحث: ٧
محدوديات البحث: ٧
الدراسات المرجعية ٨
1- الدراسة الأولى: ٨
ملخص الدراسات المرجعية ٩
خطة عمل البحث: ١٠
الاعتبارات الأخلاقية: ١١
خلفية البحث: ١٢
خامساً- مناهج البحث وأدواته: ١٢
تصميم البحث: ١٢
معايير الإدخال: ١٣
معايير الاستبعاد: ١٣
طريقة البحث: ١٣
تحليل البيانات: ١٤

- ١. الإحصاء الوصفي Description Statistical: ١٤
- ٢. الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical: ١٤

مكونات البحث (القسم العملي من الرسالة): ١٥
الموافقة المستنيرة: ١٦
الجزء الأول..... ٢٠
(أدبيات البحث- المراجعة النظرية)..... ٢٠
الفصل الأول – المقدمة(Introduction): ٢٠
الفصل الثاني – الوبائيات(Epidemiology): ٢٠
الفصل الثالث- الصرع Epilepsy:..... ٢١
أولاً – التصنيف:..... ٢١
ثانياً- الأسباب:..... ٢٢
ثالثاً- التشخيص:..... ٢٢
رابعاً- التشخيص التفريقي:..... ٢٥
الفصل الرابع- تخطيط الدماغ الكهربائي:..... ٢٥
أولاً- المصدر الكهربائي لإشارات تخطيط الدماغ الكهربائي:..... ٢٦
ثانياً- الكترودات تخطيط الدماغ الكهربائي ومنظومات التسجيل:..... ٢٩
ثالثاً- مضخمات تخطيط الدماغ الكهربائي EEG Amplifiers: ٣٣
رابعاً- المعايرة Calibration: ٣٥
خامساً- التنسيق(المونتاج) Montages:..... ٣٧
سادساً- الطرق المحفزة التي تزيد الفائدة التشخيصية لتخطيط الدماغ الكهربائي:..... ٤٠
سابعاً- أنواع تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائيTypes of EEG Recordings : ٤١
الفصل الخامس- الأدوية المهدئة Sedation Drugs:..... ٤٢
أولاً- الميلاتونين(Melatonin):..... ٤٤
١- لمحة تاريخية: ٤٤
٢- الاصطناع الحيوي للميلاتونين وآليات عمله:..... ٤٥
٣- مستقبلات الميلاتونين:..... ٤٦
4- التأثيرات الجانبية للميلاتونين ومضادات الاستطباب: ٤٦
استخدامات الميلاتونين: ٤٦
أولاً- استخدام الميلاتونين باضطرابات النوم عند الأطفال: ٤٦
ثانياً- استخدام الميلاتونين في تخدير الأطفال:..... ٥٣
ثالثاً- استخدام الميلاتونين في الصرع والاختلاجات الحرورية: ٥٤
رابعاً- استخدام الميلاتونين في العناية بحديث الولادة:..... ٥٦
ثانياً- كلورال هيدرات (Chloral Hydrat): ٥٨
لمحة تاريخية ٥٨
الاصطناع الحيوي للكلورال هيدرات وآليات عمله: ٥٨
التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب:..... ٥٩
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه ٦١

أولاً-المقدمة: ٦١
ثانياً-الإشكالية والتساؤلات البحثية: ٦١
ثالثاً-هدف البحث وأهميته: ٦٢
رابعاً- حدود البحث: ٦٢
خامساً- مناهج البحث وأدواته: ٦٢
تصميم البحث: ٦٢
معايير الإدخال: ٦٢
معايير الاستبعاد: ٦٢
طريقة البحث: ٦٣
مهدئة قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي ٦٤
الفصل الثاني: نتائج البحث Results ٦٥
- خصائص المشاركين في البحث: ٦٥
الجنس: ٦٦
العمر: ٦٨
الوزن: ٧٠
- التطور الروحي الحركي: ٧١
- الدواء المستخدم: ٧٣
- تواتر استخدام المنوم: ٧٤
- تأثير الدواء على النوم: ٧٥
- توزع المرضى حسب الموجودات المرضية في التخطيط الدماغ الكهربائي ٧٧
- الاختلاجات: ٧٩
خصائص مجموعات الدراسة ٨١
النتائج والمناقشة ٨١
قيود هذه الدراسة ٨٣
الدراسات العالمية: ٨٤
الدراسة الأولى ٨٤
الدراسة الثانية ٨٥
الدراسة الثالثة ٨٧
مقارنة مع الدراسات العالمية ٩٠
اتفقنا مع الدراسات العالمية من ٩٠
واختلفنا: ٩٠
خلاصة البحث: ٩١
التوصيات: ٩٢
References ٩٣
Abstract ١٠٣

الجداول

جدول1 : الإختصارات. ١
جدول2 : التكرار والنسب المئوية لمجموعات البحث وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٦٥
جدول3 : التكرار والنسب المئوية لمتغير الجنس لدى مجموعة البحث. ٦٦
جدول ٤: التكرار والنسب المئوية لتوزع متغير الجنس وفقاً للمتغير المنوم المستخدم. ٦٨
جدول ٥: الإحصاء الوصفي لمتغير العمر. ٦٩
جدول ٦: المتوسط والانحراف المعياري لمتغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم ٦٩
جدول ٧: الإحصاء الوصفي لمتغير الوزن لمجموعة المشاركين في البحث. ٧٠
جدول ٨: المتوسط والانحراف المعياري لمتغير الوزن وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٠
جدول ٩: التكرار والنسب المئوية للتطور الروحي والحركي لدى مجموعة البحث. ٧١
جدول ١٠: التكرار والنسب المئوية لمتغير التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم ٧١
جدول ١١: التكرار والنسب المئوية لتأخر التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٢
جدول ١٢: التكرار والنسب المئوية للمنومات المستخدمة. ٧٣
جدول ١٣: التكرار والنسب المئوية لاستخدام المنومات. ٧٤
جدول ١٤: توزع المرضى حسب تكرار جرعات المنوم. ٧٤
جدول ١٥: الإحصاء الوصفي لمتغيرات مدة النوم وبدئه مقدراً بالدقيقة. ٧٥
جدول ١٦: المتوسط والانحراف المعياري لمدة النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٦
جدول ١٧: المتوسط والانحراف المعياري لمدة بدء النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٦
جدول ١٨: التكرار والنسب المئوية لموجودات التخطيط لدى مجموعة البحث. ٧٧
جدول ١٩: التكرار والنسب المئوية لموجودات تخطيط الدماغ وفقاً لنوع المنوم المستخدم ٧٨
جدول ٢٠: التكرار والنسب المئوية لحدوث الاختلاجات عند مجموعة المشاركين في البحث. ٧٩
جدول ٢١: التكرار والنسب المئوية لتوزع متغير حدوث الاختلاج وفقاً لنوع المنوم المستخدم... ٨٠

الأشكال

الشكل ١: تخطيط الدماغ الكهربائي..... ٢٦
الشكل ٢: إشارات تخطيط الدماغ الكهربائي. ٢٨
الشكل ٣:التوصيل الحجمي للتيارات المتولدة. ٢٨
الشكل ٤:النقاط التشريحية والطريقة المعيارية في قياس المسافات بين الالكترودات. ٣٠
الشكل ٥:توضع الالكترودات..... ٣١
الشكل6 : مضخم تخطيط الدماغ الكهربائي. ٣٤
الشكل ٧: راسم ذبذبات قنوات تخطيط الدماغ ٣٦
الشكل8 :أنواع المونتاج..... ٣٩
الشكل ٩: كلورال هيدرات ٥٨
الشكل 10: النسبة المئوية لمجموعات البحث وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٦٦
الشكل 11: النسبة المئوية لمتغير الجنس لدى مجموعة البحث..... ٦٧
الشكل 12: توزع الجنس وفقاً لمجموعات المنوم المستخدم..... ٦٨
الشكل13 : توزع متغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم..... ٦٩
الشكل 14:توزع متغير الوزن وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٠
الشكل 15: توزع المشاركين في البحث حسب التطور وفقا لنوع المنوم المستخدم. ٧٢
الشكل 16: التكرار والنسب المئوية لتأخر التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٧٣
الشكل17 : تواتر الجرعات الدوائية للمنومات المستخدمة وفقاً لنوع المنوم. ٧٥
الشكل18 : توزع مدة النوم وفقاً للمنوم المستخدم..... ٧٦
الشكل ١٩: النسبة المئوية لموجودات التخطيط لمجموعة البحث. ٧٧
الشكل 20: توزع متغير موجودات تخطيط الدماغ وفقاً لنوع المنوم المستخدم..... ٧٨
الشكل 21: النسبة المئوية لحدوث اختلاجات لدى مجموعة البحث..... ٧٩
الشكل 22: توزع حدوث الاختلاج وفقاً لنوع المنوم المستخدم. ٨٠

القسم التمهيدي

جدول1 : الاختصارات.

EEG	تخطيط الدماغ الكهربائي (Electroencephalography)
ILAE	الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (International League Against Epilepsy)
DLMO	بداية إفراز الميلاتونين المسائي في محيط تكون فيه الإضاءة خافتة (Dim Light Melatonin Onset)
DSPS	متلازمة تأخر مرحلة النوم (Delayed Sleep-Phase Syndrome)
ASPS	متلازمة مرحلة النوم المتقدمة (Advanced Sleep-Phase Syndrome)
CRR	مرجع التسجيل الشائع (Common Recording Reference)
IFCN	الاتحاد الدولي للفيزيولوجيا العصبية السريرية (International Federation of Clinical Neurophysiology)
TCE	ثلاثي كلور الإيثانول (Tri chloroethanol)
TCA	حمض ثلاثي كلورو أسيتيك (Trichloroacetic acid)
ADHD	اضطراب فرط النشاط ونقص الانتباه (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)
AEDs	الأدوية المضادة للصرع (Antiepileptic Drugs)
CNS	الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System)
EMG	تخطيط كهربية العضل (Electromyography)
PSG	دراسة النوم بتخطيط الدماغ (Polysomnography)
BIS	المؤشر ثنائي الطيف (Bi spectral Index)

الملخص

المقدمة:

يعد تخطيط كهربائية الدماغ (EEG) أداة قيمة في تشخيص الصرع. يتطلب الحصول على EEG عالي الجودة تعاون المريض وهو أمر صعب بشكل خاص عند الأطفال. تم استخدام الكلورال هيدرات كعامل مهدئ في مخطط كهربائية الدماغ ولكن لها تأثيرات ضارة خطيرة محتملة ونشاط مضاد للصرع. يستخدم الميلاتونين بشكل متزايد في الإجراءات المختلفة كبديل آمن.

الهدف:

هدف دراستنا هي مقارنة فعالية الكلورال هيدرات بالميلاتونين كعوامل مهدئة في أثناء تخطيط الدماغ الكهربائي ومعدل اكتشاف تخطيط كهربية الدماغ غير الطبيعي.

الطرائق:

هذه دراسة تداخلية مستقبلية أجريت في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق تم تضمين ١٧٤ دراسة EEG في الفترة من بداية شهر تشرين الأول حتى نهاية شهر كانون الأول من عام ٢٠٢٢، تم مقارنة المجموعتين مع اختبار Pearson's Chi-squared مع تصحيح الاستمرارية لـ Yates.

شارك في البحث ١٧٤ طفلا ممن يحققون معايير القبول في البحث، وقد قسم الأطفال إلى ٣ مجموعات وفق المنوم المستخدم:

المجموعة الأولى تلقت منوم كلورال هيدرات وعددهم ٨١ طفل بجرعة ١مل لكل ١كيلوغرام من وزن الطفل من محلول فموي.

المجموعة الثانية تلقت منوم ميلاتونين وعددهم ٨١ طفل بجرعة (٦-٢) ملغ حسب العمر بالطريق الفموي

المجموعة الثالثة تلقت جرعتي منوم كلورال هيدرات لكنها لم تستجب عليه فتلقت المنوم الثاني ميلاتونين وعددها ١٢ طفل.

النتائج:

كان معدل النجاح في التهدئة والتنويم متشابهًا بين المجموعتين.

إن هناك فروقاً ذات أهمية إحصائية في تواتر جرعات المنوم المستخدم0.05>0.001= p-value، حيث نلاحظ أن النسبة المئوية لإعادة الجرعة أكبر لدى منوم كلورال هيدرات ٢٥.٩٪ مقارنة بنسبة ٩.٩٪ من مجموعة منوم الميلاتونين.

وجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مدة النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value =0.001<0.05، حيث كان متوسط مدة النوم باستخدام كلورال هيدرات ٧٠ دقيقة وهي أكبر بكثير من متوسط مدة النوم باستخدام الميلاتونين ٣٥ دقيقة ومن متوسط استخدام كلورال هيدرات+ ميلاتونين ٥٨ دقيقة.

بالنسبة لبدء النوم لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value

ليس هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في موجودات التخطيط وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value=0.72>0.05، حيث كانت الموجودات غير الطبيعية هي الأشيع في كل المجموعات.

وكانت نسب شيوع الاختلاجات متساوية في كل من مجموعتي منوم كلورال هيدرات وميلاتونين، دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات p-value=0.47>0.05، أما المجموعة التي تلقت كلا المنومين فكان الاختلاج موجوداً لدى كل أفرادها لكن دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية.

الاستنتاجات:

الميلاتونين هو منوم فعال وآمن في تسجيل تخطيط كهربائية الدماغ لدى الأطفال ولديه معدل اكتشاف أعلى للتشوهات الكهربائية عند مقارنته بالكلورال هيدرات ولكن بدون فروق إحصائية مهمة.

الكلمات المفتاحية:
تخطيط الدماغ الكهربائي، ميلاتونين، الكلورال هيدرات، تهدئة، أطفال

Keywords: EEG, Melatonin, Chloral hydrate, Sedation, Pediatric

مصطلحات وتعاريف ((Terminology and definitions))

النوبة Seizure: نشاط انتيابي غير طبيعي متقطع وعادة ما يكون محدود ذاتياً ينجم عن شذوذ مفرط أو متزامن في وظيفة كهربائية الدماغ محدثاً (نشاطاً حركياً شاذاً- اضطراباً حسياً- اضطراباً سلوكياً- تدنياً في مستوى الوعي أو فقدانه) ويستمر من عدة ثوان إلى بضع دقائق (١, ٢)، وتصنف إلى:

- ✓ ***نوب عرضية حادة Acute symptomatic seizure:*** هي نوب تحدث بارتباط زمني وثيق مع أذية دماغية أو مرض جهازي حاد (نقص صوديوم الدم- نقص كالسيوم الدم- ارتفاع حرارة الجسم- النزف الدماغي- التهاب السحايا الجرثومي)، ولا تصنف النوبات على أنها صرعية إلاّ إذا أصبحت نوب متكررة دون علاقة مع المرض الحاد (٣, ٤).
- ✓ ***نوب غير محرضة Unprovoked seizures:*** هي نوب تحدث في غياب حالة سريرية يحتمل أن تكون مسؤولة عنها، وقد تحدث في سياق آفة دماغية موجودة مسبقاً أو في سياق اضطراب في الجهاز العصبي مترقٍ بعد انتهاء الفترة الزمنية المحددة للنوبة الحادة ذات الأعراض (٥, ٦).

الصرع Epilepsy: نوب اختلاجيه غير محرضة أو نوب انعكاسية (Reflex seizures) تحدث نتيجة محرض نوعي خارجي(الضوء) أو داخلي(الانفعالات)، إذ تتكرر هذه النوب مرتين أو أكثر بفاصل ٢٤ ساعة أو أكثر. (٧)

المتلازمة الصرعية Epileptic Syndrome: اضطراب يتميز بوجود مجموعة معينة من الأعراض والعلامات تشمل نمط اختلاج نوعي ضمن فئة عمرية معينة مع وجود شذوذات نوعية في تخطيط كهربائية الدماغ والفحص العصبي، والذي يلعب دوراً مهماً في تحديد الإنذار.(٨, ٩)

التهدئة Sedation: تعرف أنها تثبيط الوعي الناجم عن الأدوية، وهي سلسلة متواصلة من اليقظة إلى التخدير، وتساعد في إنقاص القلق والتحكم بالألم وتقليل حركات المريض أثناء إجراء الاستقصاءات.(١٠, ١١)

المقدمة

نحتاج لإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال لتعاون من قبل المريض والذي غالباً ما يرفضه الأطفال وخاصة الأطفال الذين لديهم إعاقة تطورية فإنهم لا يتحملون إجراء التخطيط.

على الرغم من أن التدريب السلوكي أظهر نجاحاً في إنجاز هذا الاستقصاء عند الأطفال دون الحاجة إلى تهدئة الطفل باستخدام أدوية منومة (١٢) إلا أن البعض من الأطفال لم يكن ناجحاً لديهم لذلك اضطررنا للبحث عن طرق أخرى كإعطاء أدوية منومة من أجل إنجاز التخطيط.

بالإضافة إلى أن النوم الطبيعي يزيد من كشف الشذوذات الصرعية في التخطيط المجرى أثناء النوم (13)

كلورال هيدرات هو هاليد عضوي (organic halide) تم تصنيعه لأول مرة من قبل Justin liebig في عام ١٨٣٢ في حين تم استخدامه كدواء منوم ومهدئ منذ عام 1869 (١٤)

المستقلب الرئيسي الفعال للكلورال هيدرات هو ثلاثي كلور الإيثانول(TCE) الذي تم اكتشافه من قبل Butler في عام 1948، أما المستقلب الآخر للكلورال هيدرات فهو Trichloroacetic acid(TCA).(١٤)

من المرجح أن كلورال هيدرات يؤثر على الجهاز العصبي عن طريق(TCE) بآلية غير معروفة .(١٤)

كلورال هيدرات كان يستخدم كدواء مهدئ ومنوم إلى أن تم استبداله في منتصف القرن العشرين بالباربيتورات والبنزوديازبينات، إلا أنه بقي الدواء المستخدم كمنوم قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لأنه واحد من الأدوية المنومة التي لا تمنع ظهور الشذوذات المرضية في التخطيط. لايزال كلورال هيدرات يستخدم كدواء مهدئ قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي على الرغم من طعمه غير السار وتأثيراته الجانبية: مثل الغثيان –الإقياء–الرنح–الهياج–التهدئة المطولة (١٥, ١٦) –حدوث توقف تنفس متأخر –تهيج المعدة. (١٧)

أما مضادات استطبابه فهي: حالات القرحة المعدية –القصور الكبدي –البورفيريا–القصور التنفسي– تناول مضادات التخثر–فرط الحساسية .(١٤) . تأثيره المنوم والمهدئ يظهر خلال (١٠_٣٠) دقيقة من تناوله ويستمر ل (٦٠_١٢٠) دقيقة. أما عمره النصفي فهو لبضع دقائق بينما العمر النصفي لمستقلاباته فهو أطول، فهو للمستقلب (TEC) يتراوح بين (٨_١٢) ساعة أما المستقلب (TCA) فهو (٦٧) ساعة. يستغرق (٦٠_١٨٠) دقيقة للوصول الى ذروة تركيزه بالمصل. (١٤)

أما الميلاتونين (5-methoxy-N-acetyltryptamine) فهو هرمون يفرز من الغدة الصنوبرية ويتم التحكم بإفرازه بواسطة عوامل خارجية من بينها الإنارة المحيطة.

ينظم الميلاتونين دورة النوم–الاستيقاظ من خلال تأثيره على النوى القاعدية فوق التصالب البصري(superchiasmatic) في الوطاء (٨). لذلك تم استخدامه بشكل واسع في علاج اضطراب دورة النوم–اليقظة وأظهر وعداً كبيراً في علاج اضطرابات الرحلات الجوية الطويلة وغيرها من ضغوطات النوم (١٨). كما تم استخدامه لتسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي خلال النوم عند الأطفال والبالغين.(٧) التأثير الجانبي الأساسي للميلاتونين هو النعاس، في حين لا يجب وصفه لمرضى اللوكيميا –الأمراض المناعية–الاضطرابات العقلية الشديدة. تأثيره المنوم يظهر خلال (١٠_١٢٠) دقيقة من تناوله، في حين أنه يستغرق (٢٠_١٢٠) دقيقة للوصول الى ذروة تركيزه بالمصل. (١٩)

الإشكالية البحثية:

هناك العديد من الدراسات العالمية التي أُجريت على الأدوية المهدئة لاختيار المهدئ الأمثل عند الأطفال، إلا أن الظروف الاقتصادية تحتم علينا أنواعاً محددة من الأدوية، لذلك صممت هذه الدراسة لاختيار الدواء الأمثل من ضمن الأدوية المتوفرة واعتماده.

هدف البحث:

البحث عن فارق بين الميلاتونين والكلورال هيدرات في الفعالية كأدوية منومة لإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوم وفي كشف الشذوذات المرضية في تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال، واعتماد أحد منهما لاحقاً..

تساؤلات البحث:

هل هناك فارق بين استخدام الميلاتونين وكلورال هيدرات لتنويم الأطفال قبل اجراء تخطيط الدماغ؟

أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في البحث عن فارق بين الميلاتونين وكلورال هيدرات في الفعالية كأدوية منومة عند إعطائهما قبل إجراء التخطيط الدماغي الكهربائي، واعتماد أحد منهما لاحقاً.

مبررات البحث:

الحاجة لإجراء تخطيط الدماغ أثناء النوم لأن احتمال كشف الشذوذات التخطيطية أكثر من إجرائه أثناء الصحو، ووجود صعوبة في إجرائه دون إعطاء دواء منوم لعدم تعاون الأطفال. عدم توفر بعض الأدوية أحياناً، لتحديد الدواء الأفضل وتأمينه.

محدوديات البحث:

قد نعاني أثناء جمعنا للعينات من صعوبة تأمين الأدوية.

الدراسات المرجعية

١- **الدراسة الأولى:** أجريت في إيران وأجراها الباحث محمد أشرفي وزملاؤه وكانت بعنوان:

European Journal of Paediatric Neurology (2010) 14, I—II

. 2010 May;14(3):235-8.

doi: : 10.1016/j.ejpn.2009.06.010. Epub 2009 Jul 18.

Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG

Mahmoud Reza Ashrafi, Mahmoud Mohammadi, Javad Tafarroji, Reza Shabanian, Peyman Salamati, Gholam Reza Zamani

٢- **الدراسة الثانية:**

أجريت في هون كونغ وأجراها عدة باحثين وكانت بعنوان:

Melatonin versus chloral hydrate as the sedating agent in performing electroencephalogram in pediatric patients

C.L. Yuen , W.W. Cherk , T.H. Fung , C.S. Ho , K.K. Chan , Y.W. Yu

International Journal of Epilepsy

Volume 4, Issue 1, January–June **2017**, Pages 51-54

ملخص الدراسات المرجعية

شملت الدراسة الأولى التي أجراها الباحث محمد أشرفي وزملاؤه في مشفى (Bahrami children Hospital) على ٣٤٨ طفل وتم تقسيمهم إلى مجموعتين أعطيت المجموعة الأولى كلورال هيدرات والمجموعة الثانية أعطيت ميلاتونين كأدوية منومة قبل أجراء التخطيط، كانت نتيجة الدراسة أنه لا فرق بين استخدام كل منهما كدواء منوم حيث كان متوسط سرعة إحداث النوم نفسه في كلا المجموعتين إلا أن لوحظ أن فترة النوم كانت أطول في المجموعة الأولى وكانت سرعة العودة لليقظة أقصر في المجموعة الثانية ،في حين أن الموجودات المرضية في التخطيط الدماغ الكهربائي كانت أكثر في المجموعة الأولى مقارنة بالثانية.

شملت الدراسة الثانية التي أجراها عدة باحثين في مشفى Department of Pediatrics, Kwong Wah Hospital, Hong Kong Special Administrative Region b Electrodiagnostic Unit, على ١٩٢ طفل تم تقسيمهم على مجموعتين أعطيت المجموعة الأولى ميلاتونين والمجموعة الثانية أعطيت كلورال هيدرات، وكانت النتيجة أنه لا فرق بين استخدام كل منهما كدواء منوم إلا أن الموجودات المرضية في تخطيط الدماغ الكهربائي كانت أكثر في المجموعة الأولى مقارنة بالثانية.

خطة عمل البحث:

سنقوم بدراسة تداخلية مستقبلية تضم المرضى المراجعين للإسعاف والعيادة العصبية والعيادة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الذين يحتاجون لإجراء تخطيط دماغ كهربائي أثناء النوم وتتراوح أعمارهم بين عمر الشهر والست سنوات ،في الفترة الزمنية الواقعة بين بداية شهر تشرين الأول حتى نهاية شهر كانون الأول من عام ٢٠٢٢ ،حيث طُلب من الأهل تأخير نوم هؤلاء الأطفال عن التوقيت المعتاد مدة ساعتين وإيقاظهم باكراً من الساعة السادسة صباحاً وعدم السماح لهم بالنوم حتى وقت إجراء التخطيط وذلك بعد أخذ موافقة الأهل ، حيث سيتم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات، أعطيت المجموعة الأولى كلورال هيدرات والمجموعة الثانية الميلاتونين والمجموعة الثالثة أعطيت كلا المنومين قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي، بطريقة الظرف المغلق بشكل عشوائي معمى عن الطبيب والمريض.

تم استبعاد الأطفال الذين لديهم حساسية للميلاتونين أو كلورال هيدرات، ومرضى القصور الكلوي والكبدي والقلبي، والذين يعانون من قرحة هضمية، والذين لديهم تضخم حاد باللوزتين والذين كانوا يتعالجون بأدوية لها تداخلات حرجة مع الميلاتونين أو الكلورال هيدرات.

حيث تم إعطاء كلورال هيدرات بجرعة ١مل لكل ١كيلوغرام من وزن الطفل من محلول فموي الاستخدام تركيزه ٥٪ أي ما يعادل ٥٠ملغ لكل ١كيلو غرام من وزن الطفل.

أما الميلاتونين تم إعطاؤه بجرعة (٢_٦) ملغ حسب العمر بالطريق الفموي، حيث أعطي الأطفال من عمر الشهر حتى عمر السنتين ٢ملغ كجرعة مطلقة أما الأطفال بين عمر السنتين والأربع سنوات تم إعطاؤهم ٤ملغ كجرعة مطلقة، أما الأطفال الأكبر من أربع سنوات أعطيوا ٦ملغ أيضا كجرعة مطلقة.

قبل إجراء التخطيط الدماغي ب (٣٠_٦٠) دقيقة، ثم أجري التخطيط عند حدوث النوم مباشرة في كل المجموعات لمدة ١٥ دقيقة لتوفير حالة متماثلة، باستخدام جهاز التخطيط والذي يتضمن وضع ٢١

الكترود على الفروة بطريقة النظام الدولي (١٠_٢٠) وقراءة التخطيط الدماغي بعد إنجازه لتحري الشذوذات المرضية.

أما بالنسبة لحجم العينة فسيتم حسابها من خلال معادلة:

$$n = \frac{\mathrm{N} \times \mathrm{P}(1-\mathrm{P})}{[N-1 \times (d^2 \div z^2)] + P(1-P)}$$

حيث N: حجم الجمهرة P: نسبة توفر الخاصية والمحايدة وتساوي ٠.٥٠ d: نسبة الخطأ وتساوي ٠.٠٥ Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة ٠.٩٥ وتساوي ١.٩٦

سوف تتم الدراسة من خلال إملاء الاستمارة التالية التي تتضمن الكثير من المعطيات منها:

العمر_ الوزن_ الجنس _التطور الروحي الحركي _نوع الدواء المنوم_ موجودات التخطيط الدماغي_ سرعة بدء النوم_ فترة النوم _ تأثيرات جانبية للدواء التي تحدث خلال ٢٤ ساعة التالية لإجراء التخطيط. جميع الأطفال كانت الاختلاجات هي استطباب إجراء التخطيط.

وسيتم جمع البيانات وترتيبها وتحليلها إحصائياً للتوصل للنتائج وسوف يتم عرض البيانات باستخدام الجداول والمخططات البيانية.

الاعتبارات الأخلاقية:

معلومات المرضى هي معلومات سرية تماماً، ليس هناك أي ضرر على المرضى، الدخول ضمن الدراسة ليس إجبارياً ولا يؤثر على تلقي المرضى للعلاج المناسب، ليس هناك ضرر مادي على المرضى ولا يوجد اختلاطات أو أثار جانبية خطيرة للأدوية المستخدمة، سيتم أخذ موافقة إدارة مشفى الأطفال

خلفية البحث:

تُعد الاختلاجات إحدى المشاكل الأكثر شيوعاً في طب أعصاب الأطفال، والتي تحدث لدى (٤-١٠)%من الأطفال دون ١٦ عام. يعتبر الوصف التفصيلي والموثوق للحدث أو نوبة الاختلاج من قبل شاهد العيان الجزء الأكثر أهمية في التقييم التشخيصي ولكنه قد لا يكون متوفراً، لذلك يوصى بإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لتقييم الطفل الذي يعاني من نوبته الأولى حيث يعتبر التخطيط أداة تشخيصية مفيدة في تشخيص الاختلاجات وتمييزها عن النوب المشابهة للاختلاجات (٢٢) .

بدأت المحاولات الأولى لتطبيق تخطيط الدماغ الكهربائي في بداية الستينات ١٩٦٠، على الرغم من التطورات في التصوير إلا أن تخطيط الدماغ الكهربائي لا يزال الاختبار الحاسم في تشخيص الصرع، فهو لا يؤكد فقط التشخيص وإنما له دور في توضيح نوع الصرع وله دور أيضاً في قرار إيقاف العلاج لدى المرضى الصرعيين وفي تقييم المرضى المصابين بالاعتلالات الدماغية.

يحتاج تخطيط الدماغ الكهربائي إلى تعاون المريض وعدم حركته، لذلك يفضل إجراء التخطيط أثناء النوم الطبيعي ولكن قد نحتاج عند الأطفال غير الطبيعيين لعوامل مساعدة تحث على النوم كالأدوية المهدئة (٢٣). وهذا بدوره يستدعي العديد من الدراسات لاختيار المهدئ المثالي الذي تكون بدايته سريعة ومدة تأثيره معتدلة وآثاره الجانبية قليلة أو معدومة وتكلفته منخفضة ومتوفر.

خامساً- مناهج البحث وأدواته:

تصميم البحث:

البحث عبارة عن دراسة تداخلية مستقبلية المرضى المراجعين للإسعاف والعيادة العصبية والعيادة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الذين يحتاجون لإجراء تخطيط دماغ كهربائي أثناء النوم في الفترة الزمنية الواقعة بين بداية شهر تشرين الأول من عام ٢٠٢٢ حتى نهاية شهر كانون الأول من عام ٢٠٢٢ وذلك وفق معايير الإدخال والاستبعاد الآتية:

معايير الإدخال:

جميع الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين عمر الشهر والست سنوات، حيث طُلب من الأهل تأخير نوم هؤلاء الأطفال عن التوقيت المعتاد مدة ساعتين وإيقاظهم باكراً من الساعة السادسة صباحاً وعدم السماح لهم بالنوم حتى وقت إجراء التخطيط وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة لأهل الطفل أو أوليائه.

معايير الاستبعاد:

تم استبعاد الأطفال الذين لديهم حساسية للميلاتونين أو كلورال هيدرات، ومرضى القصور الكلوي والكبدي والقلبي، والذين يعانون من قرحة هضمية، والذين لديهم تضخم حاد باللوزتين والذين كانوا يتعالجون بأدوية لها تداخلات حرجة مع الميلاتونين أو كلورال هيدرات.

طريقة البحث:

تمت متابعة الأطفال في عينة الدراسة وذلك بعد إعلام أهل الأطفال حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حيث تم إعطاء المجموعة الأولى كلورال هيدرات بجرعة ١مل لكل ١كيلوغرام من وزن الطفل من محلول فموي الاستخدام تركيزه ٥٪ أي ما يعادل ٥٠ملغ لكل ١كيلو غرام من وزن الطفل والمجموعة الثانية أعطي الأطفال فيها الميلاتونين بجرعة (٢_٦) ملغ حسب العمر بالطريق الفموي والمجموعة الثالثة أعطيوا كلا المنومين قبل إجراء التخطيط الدماغي ب (٣٠_٦٠) دقيقة، ثم أجري التخطيط عند حدوث النوم مباشرة في كلا المجموعتين لتوفير حالة متماثلة، باستخدام جهاز التخطيط والذي يتضمن وضع ٢١ الكترود على الفروة بطريقة النظام الدولي (١٠_٢٠) وقراءة التخطيط الدماغي بعد إنجازه لتحري الشذوذات المرضية. سجلت المعلومات والنتائج على استمارات خاصة بالدراسة.

تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft-Excel 2019، ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (٢٤)، وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، وتمت مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

تحليل البيانات:

- جُمعت البيانات التي دونَت في الاستبيانات وعُولجت وصُنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ودُرست إحصائيا عبر برنامج SPSS ثم قورنت النتائج التي توصلنا إليها مع النتائج العالمية. أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS وكذلك حزمة Office ٢٠١٩. واعتُبرت قيمة P value الأقل من ٠.٠٥ > P value هامة إحصائيا.

- **١. الإحصاء الوصفي Description Statistical:**

  - للمتغيرات الفئوية: اعتمدنا على النسب المئوية، والتكرار.
  - للمتغيرات المتواصلة: استُخدمت مقاييس النزعة المركزية المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال.

- **٢. الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:**

- بالنسبة للاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- • اختبار T–student test والتعبير عنه ب " T " لمقارنة المتغيرات المتواصلة بين مجموعتين.

- • اختبار chi-square والتعبير عنه ب "X^2" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

مكونات البحث (القسم العملي من الرسالة):

دراسة من تداخلية مستقبلية لدى مجموعتين يحتاجون لإجراء تخطيط دماغ كهربائي أثناء النوم:

مجموعة تم استخدام الميلاتونين كدواء منوم قبل إجراء التخطيط الدماغي

ومجموعة تم استخدام كلورال هيدرات كدواء منوم قبل إجراء التخطيط الدماغي

توزع المرضى حسب جنس الطفل

توزع المرضى حسب الوزن

توزع المرضى حسب العمر

توزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي

توزع المرضى حسب الدواء المستخدم

توزع المرضى حسب الموجودات المرضية في التخطيط الدماغ الكهربائي

الموافقة المستنيرة:

مقارنة بين كلورال هيدرات والميلاتونين لإحداث النوم لإنجاز تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال.

أنا الطبيبة امل عبد القادر المسلم في قسم الأطفال في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى المقارنة بين الكلورال هيدرات والميلاتونين لإحداث النوم لإنجاز تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال ويتضمن هذا البحث:

- ✓ أخذ قصة سريرية مفصلة.
- ✓ تطبيق أحد الدواءين قبل إجراء تخطيط الدماغ.
- ✓ إجراء تخطيط دماغ كهربائي.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة تفيد بتطوير الوسائل العلاجية والوقائية لدى مرضى الصرع.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة

الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك:

توقيع ولي الأمر:

الباب الأول: القسم النظري

الجزء الأول

(أدبيات البحث- المراجعة النظرية)

الفصل الأول – المقدمة (Introduction):

يختلف الأطفال المصابين بالصرع ولاسيما الرضع عن البالغين، ليس فقط في المظاهر السريرية لنوباتهم ولكن أيضاً في وجود أنماط نوعية لتخطيط كهربائية الدماغ ومسببات المرض وكذلك في الاستجابة للأدوية المضادة للصرع، لذلك يعد تخطيط كهربائية الدماغ من الاستقصاءات التشخيصية المهمة وإتمامه بنجاح في هذه الفئة العمرية (الأطفال) أمراً صعباً، حيث يُطلب من الطفل أن يكون قادراً على عدم الحركة أثناء إجراء الاستقصاء، ويعد تسجيله أثناء النوم أمراً مهماً لأنه يزيد من إمكانية اكتشاف الشذوذات الصرعية بين النوب، إلا أننا نجد صعوبة عند بعض الأطفال في تحقيق النوم العفوي بالرغم من استخدام إجراءات سلوكية (الحرمان من النوم) لذلك نلجأ إلى استخدام أدوية مهدئة لإتمام تخطيط كهربائية الدماغ.

الفصل الثاني – الوبائيات (Epidemiology):

تعد اضطرابات التطور العصبي عند الأطفال بشكل عام من المشاكل الشائعة وتصيب حوالي (٥-١٠) % من الأطفال [٦]. في حين نجد أن معدل حدوث الصرع يتراوح نحو ٠،٨-٨ % لكل ١٠٠٠ طفل، ما يقدر بنحو ٠،٥-١ % من الأطفال سيعانون من نوبة واحدة غير حرورية على الأقل في فترة المراهقة مع أرجحية أعلى لمعدلات الإصابة عند الذكور منها عند الإناث ولا توجد فروق عرقية كبيرة (١٧).

الفصل الثالث- الصرع Epilepsy:

أولاً – التصنيف:

تم تصنيف النوبات والصرع حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) اعتماداً على الموجودات السريرية وموجودات تخطيط كهربائية الدماغ إلى أربع مجموعات أساسية (٨, ١٨):

- النوب البؤرية (Focal Seizures): تعد الأشيع وتشكل نسبة (٥٥-٦٠) % من الاختلاجات عند مرضى الصرع، إذ تنشأ النوب البؤرية ضمن نصف كرة مخية واحد وقد تكون موضعه بشكل منفصل أو موزعة على نطاق واسع من نصف الكرة المخية، واعتماداً على درجة الوعي قد تترافق هذه النوبات مع غياب الوعي (عدم القدرة على الاستجابة بشكل طبيعي للمحفزات الخارجية) وتسمى نوبات جزئية معقدة أو يبقى الوعي محافظاً عليه وتسمى نوبات جزئية بسيطة (١٩)، كما يتم تقسيم النوبات بناء على العلامات والأعراض السريرية إلى:
  - ✓ نوب حركية: نشاط حركي بؤري (انحراف العينين-حركات شاذة بالرأس أو الجذع أو الأطراف).
  - ✓ نوب حسية: أعراض شمية- أعراض سمعية- خدر وتنميل بالأطراف- ظواهر بصرية مثل الأضواء الومضة.
  - ✓ نوب ذاتية: أعراض اضطراب في الجملة الذاتية (غثيان- إقياء- شحوب- تبدلات حدقة العين- سلس البول أو البراز).
- النوب المعممة (Generalized Seizures): تشكل نسبة ٤٠٪ من الاختلاجات عند مرضى الصرع، وهي نوب تنشأ عن انفراغات شاذة منتشرة في نصفي الكرة المخية وتشمل هذه النوب كامل الجسم، قد تترافق مع غياب الوعي والذي قد يكون هو المظهر الأولي للنوبة.
- نوب غير معروفة البدء (Unknown Seizures): هي نوب لا يمكن تحديد بدايتها بوضوح على أنها معممة أو حركية مثل نوبات التشنج الطفلي.
- نوب غير مصنفة (Unclassified Seizures): بسبب عدم كفاية المعلومات أو عدم القدرة على التصنيف.

ثانياً- الأسباب:

تم تصنيف الصرع اعتماداً على الأسباب حسب الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) إلى ٦ مجموعات وهي:

- ✓ جينية.
- ✓ بنيوية.
- ✓ استقلابية.
- ✓ مناعية.
- ✓ إنتانية.
- ✓ غير معروفة السبب.

ثالثاً- التشخيص:

- القصة السريرية: قد نجد لدى معظم الأطفال المصابين بالصرع فحص وتصوير عصبي طبيعي لذلك تلعب القصة السريرية والوصف الدقيق لحالة الطفل قبل النوبة وفي أثنائها وبعدها حجر الأساس في التشخيص، وقد يتطلب هذا تصوير الطفل فيديو في أثناء النوبة فمثلاً قد يسبق النوبة المقوية الرمعية المعممة ارتعاش قصير في جانب واحد من الوجه مع اضطراب لغوي عابر وخلل في النطق، وهذا يدعم تشخيص نوبة بؤرية في نصف كرة مخية واحد مع تعمم ثانوي وليس نوبة معممة، كذلك لوصف لون الطفل في أثناء النوبة دور في تمييز النوب الصرعية والتي يصبح فيها لون الطفل فيها أزرق عن النوب غير الصرعية حيث يجب مراعاة السبب القلبي إذا تم وصف الطفل على أنه شاحب الوجه أثناء النوبة، عادة ما تكون النوب نمطية كل نوبة تشبه سابقتها، وعشوائية يمكن ان تحدث في أي وقت من اليوم ونادراً ما تسبب تبدلات نفسية، ومع ذلك هناك استثناءات عديدة، إذ يعاني بعض الأطفال من نوبات صرع أثناء النوم وبعضهم عند الاستيقاظ من النوم، وبعضهم يتبع منبهات معينة(أصوات– وميض الضوء)، لذلك فإن الاستجواب الدقيق للمريض

ومرافقيه يساعد في الكشف عن المراحل الأولى لبداية النوبة والتي تسمى نسمة النوبة، ويساعد الطبيب في تشخيص إصابة الطفل بمتلازمة صرعية معينة وتدبيرها بعلاج محدد، بالإضافة إلى ذلك يجب الحصول على معلومات كافية عن التطور الروحي الحركي للطفل مع القصة العائلية للصرع إن وجدت، والقصة المرضية السابقة للطفل، إذا كان عانى سابقاً من مرض له علاقة بالنوبة الحالية(التهاب سحايا- رض على الرأس- اعتلال دماغي بنقص الأكسجة)، ودرجة القرابة بين الوالدين التي تساعد في تشخيص الصرع الجيني ذي النمط الجسدي السائد.

- دراسة جانب سريرية تخطيط الدماغ الكهربائي(EEG): يعد تخطيط الدماغ الكهربائي اختبار تشخيصي مهم في تقييم المريض المصاب بالصرع، إذ يساعد في تصنيف متلازمات الصرع الأساسية ويوجه للعلاج الأمثل[١١]، ومع ذلك فإن حساسية مخطط كهربائية الدماغ للكشف عن الانفراغات الشاذة الصرعية عند مرضى الصرع منخفضة، إذ تتراوح النسبة بين (٢٠-٥٠) % ويمكن زيادة هذه النسبة عند تسجيل التخطيط لفترة أطول أو بعد الحرمان من النوم أو إعطاء أدوية مهدئة أو عند تكرار التخطيط (٢١)، وعلى الرغم من ذلك فأن تخطيط الدماغ الكهربائي الطبيعي لا يستبعد الإصابة بالصرع حتى مع تكرار التخطيط أو استخدام تقنيات خاصة، حيث تقدر نسبة السلبية الكاذبة عند مرضى الصرع بنحو (١٠-٢٠) % أي لن يكون لديهم انفراغات شاذة صرعية في تخطيط الدماغ الكهربائي.
- متى نجري تخطيط دماغ كهربائي؟ يجب الحصول على تخطيط الدماغ الكهربائي في أسرع وقت ممكن بعد النوبة، في معظم المرضى تكون نسبة حدوث الانفراغات الصرعية الشاذة أعلى مستوى لها في أول ٢٤ ساعة بعد النوبة، مع ذلك قد نجد موجودات تخطيطية طبيعية أو تباطؤ في نظم التخطيط عند بعض الأطفال دون وجود نشاط صرعي واضح، لذلك في هذه الحالات التي يكون فيها التشخيص موضع تساؤل بعد التخطيط الكهربائي الأول للدماغ يجب إعادة التخطيط لاحقاً، حيث وجدت إحدى الدراسات أنّ احتمال أن يكون أول تخطيط يجرى بعد النوبة طبيعياً بنسبة ٤٤٪ ومع تكرار التخطيط وإجراء مناورات خاصة تم الحصول على شذوذات صرعية بنسبة ٣٥٪، لذلك

يجب بذل محاولات للحصول على تخطيط الدماغ الكهربائي المتكرر في وقت يكون فيه الطفل أكثر عرضة للنوبة، مثلاً يجب إجراء التخطيط في الصباح إذا كانت النوبات تحدث في وقت مبكر من اليوم كما في الرمع العضلي عند الشباب، وإذا كانت النوبات ليلية ينبغي النظر في تسجيل التخطيط المطول أثناء النوم في الليل كما في صرع الفص الجبهي والصرع الرولاندي السليم.

- الاستقصاءات الشعاعية: تعتمد ضرورة دراسة التصوير العصبي وتوقيتها واختيارها للمرضى الذين يشتبه في نوباتهم على الموجودات السريرية، ومن هذه الاستقصاءات الشعاعية التي نطلبها: التصوير العصبي للدماغ بالطبقي المحوري أو بالرنين المغناطيسي.
- الاستقصاءات المخبرية: هناك العديد من الفحوصات المخبرية التي يتم تحريها في البحث عن الأسباب في النوبة الحادة، ولاسيما أولئك الذين يعانون من تأخر في التطور الروحي الحركي وفحص عصبي غير طبيعي، وتتضمن هذه الفحوصات:
  - ✓ سكر الدم– كالسيوم الدم– مغنزيوم الدم– شوارد الدم– وظائف الكبد والكلى– فحص البول.
  - ✓ غازات الدم الشرياني.
  - ✓ بزل السائل الدماغي الشوكي– لاكتات السائل الدماغي الشوكي– سكر السائل الدماغي الشوكي.
  - ✓ أضداد مناعية في الدم والسائل الدماغي الشوكي مثل anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies.
  - ✓ (أمونيا– لاكتات– بيروفات) المصل في حال الشك بأفة استقلابية بالإضافة إلى رحلان حموض أمينية في الدم ورحلان حموض عضوية بالبول.
  - ✓ Chromosomal Analysis.
  - ✓ Genetic Testing.

رابعاً- التشخيص التفريقي:

يشمل التشخيص التفريقي لنوبات الصرع عند الأطفال مجموعة متنوعة من الظواهر الفيزيولوجية السليمة وكذلك بعض الحالات المرضية، وتساعد المظاهر السريرية لهذه الأحداث في تمييزها عن نوبات الصرع، وفي الحالات الصعبة المشتبه بها فإن تخطيط الدماغ الكهربائي ولا سيما التخطيط المترافق مع تصوير بالفيديو يميز بينهما.

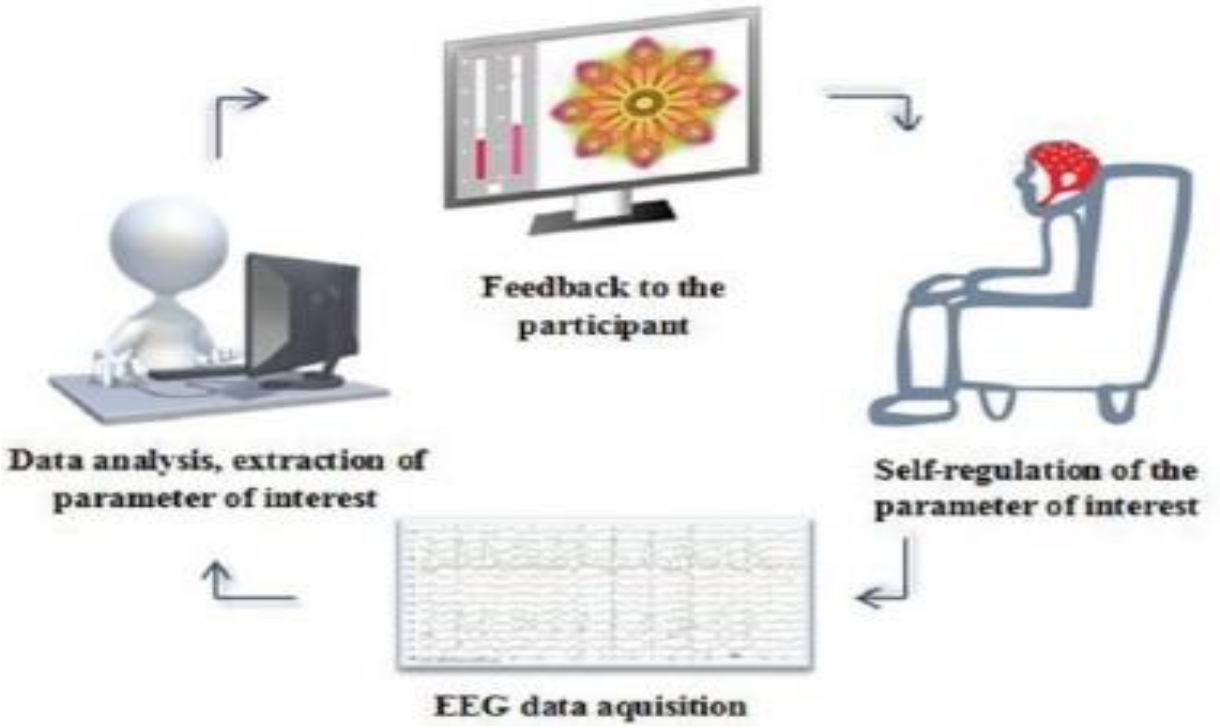
ومن هذه النوب المقلدة للاختلاجات حسب العمر نجد:

- ❖ فترة حديثي الولادة: نوب توقف التنفس- الرمع العضلي السليم الوليدي- فرط الاستثارة- النقرزة.
- ❖ فترة الرضاعة: نوب حبس النفس- الرمع العضلي السليم عند الرضيع- الصعر السليم عند الرضيع- هجمات الارتعاد.
- ❖ فترة الطفولة: نوب حبس النفس- الغشي المبهمي- الشقيقة- الدوار الانتيابي السليم.

الفصل الرابع- تخطيط الدماغ الكهربائي:

هو الأداة الأكثر استخداماً في تشخيص المرضى الذين يشتبه بوجود النوبات أو الصرع لديهم، وتأتي هذه الأهمية التشخيصية من خلال توثيق أنماط غير طبيعية لتخطيط كهربائية الدماغ عند المرضى المشتبهين (٢٥)، وعند استخدامه من قبل أيدي ماهرة فإن تخطيط الدماغ سوف يوفر معلومات فريدة وحيوية للعديد من المرضى (٢٥, ٢٦).

من الضروري أن يفهم الأطباء الذين يعالجون مرضى الصرع جميع جوانب الفيزيولوجيا الحيوية الأساسية للإشارات المتولدة وطريقة تسجيلها حتى يتمكنوا من تفسير موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي (٢٧).



الشكل ١: تخطيط الدماغ الكهربائي.

أولاً- المصدر الكهربائي لإشارات تخطيط الدماغ الكهربائي:

تتولد الإشارات الكهربائية المسجلة بتخطيط الدماغ الكهربائي من التيارات الشاردية الموجودة على غشاء تغصنات الخلايا العصبية الهرمية الموجودة في طبقات القشرة الدماغية (الرابعة والخامسة) (٢٨)، ولإن الغشاء الخلوي عازل كهربائياً فأننا لا نستطيع تسجيل التيارات داخل الخلايا باستخدام الكترودات نضعها على فروة الرأس، وبناء عليه فإن تخطيط الدماغ الكهربائي يسجل التيارات المتدفقة في الحيز خارج الخلوية، حيث تنتج هذه التيارات الموضعية من مولدات كهربائية عصبية خارج الخلايا ومن التيارات ما بعد المشبك المثبطة والمنشطة(EPSPs-IPSPs) والتي تتدفق عبر أنسجة الدماغ والجمجمة لتسجل عن طريق الالكترودات الموجودة على فروة الرأس. وتدعى هذه الظاهرة الفيزيولوجية الحيوية بظاهرة التوصيل الحجمي (Volume Conduction).

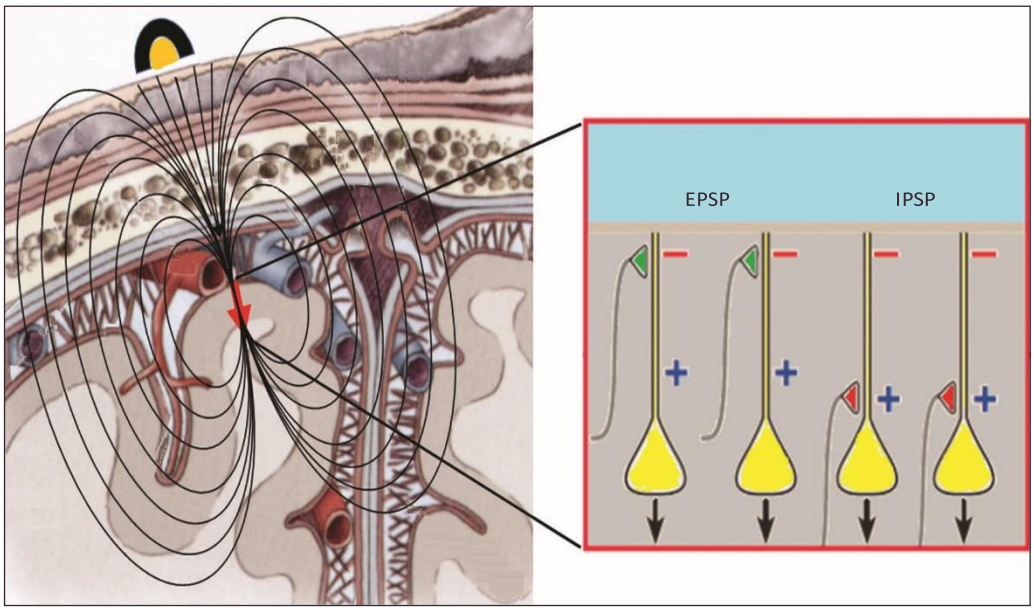
إن التفعيل الأقل نوعية للتغصنات أو الأجسام الذي ينتج إما عن التنشيط أو التثبيط يمكن أن يتزامن لإنتاج التيار الكهربائي بين المناطق القربة والبعيدة للتغصنات التي تنتج تيار ثنائي القطب.

يتم ترتيب الأجسام الخلوية للعصبونات الموجودة في الطبقات القشرية الرابعة والخامسة في حواجز متوازية مع بعضها البعض ومتعامدة مع سطح القشرة الدماغية (الشكل ٢) بينما تمتد تغصناتها إلى أكثر طبقات القشرة الدماغية سطحيةً حيث تتواجد الأماكن المنشطة بشكل رئيسي في المناطق البعيدة من هذه التغصنات بينما تتواجد الأماكن المثبطة قريباً من جسم الخلية وهذا الانفصال التشريحي بينهما يسمح بوجود قطبين متعاكسين ، عندما يتزامن عدد كبير من العصبونات فإن التيارات بعد المشبك المنشطة و المثبطة سوف تتجمع وتسجل عن طريق الالكترودات الموجودة على الفروة.

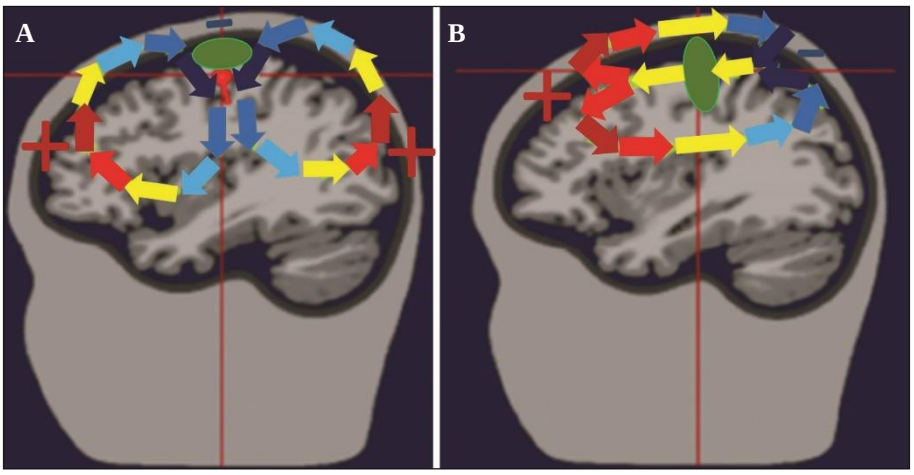
في التيارات بعد المشبك المنشطة(EPSPs) إزالة استقطاب العتبة الفرعية لأغشية التغصنات تسبب تدفق الشوارد الموجبة، وخاصة الصوديوم، إلى داخل الخلية في حين تبقى الشوارد السلبية خارج الخلية في منطقة المشبك العصبي ، وبناءً عليه فإنه يتم تعويض هذا التيار بتيار معاوض عن طريق توزع الشوارد الموجبة خارج الخلية على طول غشاء التغصنات (مصدر سلبي) في حين تكون الشوارد الكهربائية في التيارات بعد المشبك المثبطة خارج الخلية على عكس ماهي عليه في التيارات بعد المشبك المنشطة (من حيث التوضع)، حيث تتدفق الشوارد السالبة، وخاصة البوتاسيوم، إلى داخل الخلية وعليه فإن الشوارد تكون موجبة على طول غشاء التغصنات(مصدر إيجابي)، وعليه تكون التيارات المتولدة خارج الخلايا ذات توزع ثنائي القطب على طول التغصن حتى قمته.

لتسجيل نماذج تخطيط الدماغ الكهربائي مثل النظم الفا أو الانفراغات الصرعية بين النوب (spike-sharp wave) نحتاج أن يكون ١٠سم^{٢} تقريباً من القشرة الدماغية فعالاً ومتزامن في وقت واحد حيث يعتمد ذلك على درجة التزامن (٢٩)، تجميع ثنائيات القطب الصغيرة يؤدي إلى تشكيل تيارات كبيرة وقادرة على عبور الأنسجة الدماغية والوصول إلى الالكترودات الموجودة على الفروة.

تملك ثنائيات القطب المولدة للانفراغات الصرعية بين النوب اتجاه خاص حيث يكون القطب السالب قريب من طبقات القشرة الدماغية السطحية (أي بعيد عن جسم الخلية) ويكون القطب الموجب قريب من الطبقات العميقة للقشرة الدماغية (أي قريب من جسم الخلية)، والتفسير الأكثر تصديقاً لهذا الاتجاه الخاص هو التوزع المختلف للمشابك المثبطة والمنشطة على طول التغصنات القمية القشرية المولدة للانفراغات الصرعية بين النوب(الشكل٢)، وهذا التوضع والتوجه في القشرة الدماغية يولد إشارات تخطيط الدماغ الكهربائي التي تحدد التيارات الموجبة والسالبة على الفروة (الشكل٣)



الشكل ٢ : إشارات تخطيط الدماغ الكهربائي.



الشكل ٣:التوصيل الحجمي للتيارات المتولدة.

ثانياً- الكترودات تخطيط الدماغ الكهربائي ومنظومات التسجيل:

تصل الالكترودات بين المريض وجهاز تخطيط الدماغ، حيث تسجل التيار الداخل إلى جهاز التخطيط.

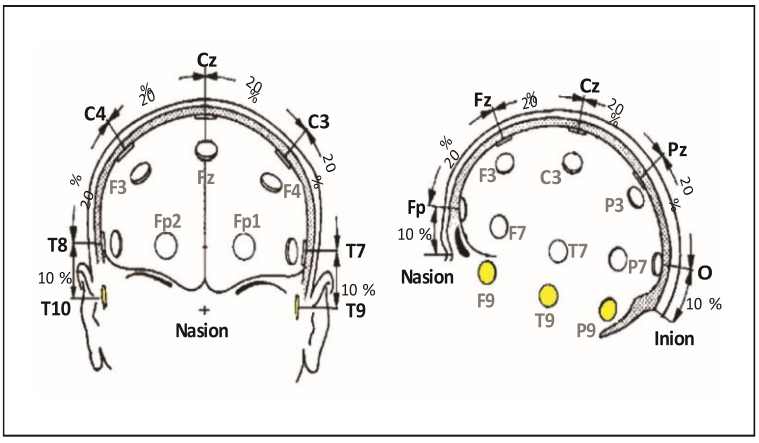
قد تزرع الالكترودات تحت الطبقة الجافية ويسمى حينها تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي كأحد الاستقصاءات الغازية(الرضية)، أما الالكترودات التي توضع على فروة الرأس فهي أكثر الأنواع استعمالاً في تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي (٣٠). حيث تصنع الالكترودات من مواد غير مستقطبة، عادة ما تصنع من الفضة أو كلوريد الفضة أو الذهب ويكون سطح التماس مع الفروة على شكل قرص يصل قطره إلى ١٠ملم ومغطى بجيل، وهذا يؤدي إلى تدفق شاردي بين طبقتين شارديتين متعاكستين قطبياً وهما السطح المعدني للالكترود والجيل الناقل للكهرباء وهذا يولد تيار الالكترود.

عند تطبيق جهد (Voltage) بين الطبقتين فإن التيار يتدفق بين الأنسجة المحيطة والالكترود وهذا التيار يعتمد على النسبة بين الجهد والمقاومة كما حددت في قانون أوم Ohm Law (V=I*R) حيث V تمثل الجهد وI تمثل التيار وR تمثل المقاومة. في حين تعكس المعاوقة Z التأثيرات المجتمعة للمقاومة والسعة وتحل محل المقاومة في التيار المتردد حسب القانون V=Z*I . يؤدي التيار المتدفق إلى استقطاب بعض المعادن مما يؤدي إلى زيادة السعة وإلى تغيير خصائص التوصيل، ولتجنب عدم استقرار الإشارة نستخدم المعادن غير المستقطبة مثل الفضة أو كلوريد الفضة أو الذهب في الالكترودات التي تسجل التخطيط. لا ينبغي على الالكترودات أن تخفف الإشارات التي تتراوح بين (٠،٥-٧٠) هرتز. أما معاوقة الالكترودات فإنها تعتمد على مقاومة البشرة للتيار الكهربائي ومقاومة سطح التماس بين البشرة والجيل الناقل للكهرباء الموجود على الالكترود. إذا كانت معاوقة الالكترود أكثر من ٥٠٠٠ أوم فإنها تسبب تشويش وتداخل للموجات ونظراً لأن معدات تخطيط الدماغ الحديثة تتمتع بمدخلات عالية المعاوقة فإن معاوقة الالكترود التي قد تصل إلى ١٠٠٠٠ أوم تعتبر مقبولة بشرط أن تكون متوازنة (٣١) في حين لا ينبغي لمعاوقة الالكترود أن تكون أقل من ١٠٠ أوم لأن هذا يشير إلى قصر المسافة بين الالكترودات الموجودة على الفروة أو ما يسمى بجسر الملح (٣٠).

هناك إجراءات لتحضير البشرة قبل وضع الالكترودات وهي إزالة الغبار أو الزيوت الموجودة على البشرة لإنقاص المعاوقة ويجب أن يكون الجيل المستخدم ذو تركيز عالي من كلوريد الصوديوم وأن يكون التماس بينه وبين الالكترود والبشرة جيداً. كما يجب فحص معاوقة الالكترود بعد وضع الالكترودات على الفروة وعند بدء التسجيل وعند نهايته.

توضع الالكترودات على الفروة في أماكن محددة (الشكل ٤) وذلك حسب توجيهات الاتحاد الدولي للفيزيولوجيا العصبية السريرية (IFCN) (٣٢)، حيث يتم توزيع الالكترودات في الطريقة المعيارية للاتحاد الدولي للفيزيولوجيا العصبية السريرية حسب ما يسمي نظام (١٠-٢٠) الدولي (٣٣) ويستخدم في هذا النظام نقاط تشريحية ثابتة على الجمجمة (الشكل ٤) مثل:

- ✓ نقطة Nasion (وهي نقطة بين الجبهة والأنف).
- ✓ نقطة Inion (وهي نقطة في الجزء الخلفي للجمجمة)
- ✓ نقطة قبل كل أذن.

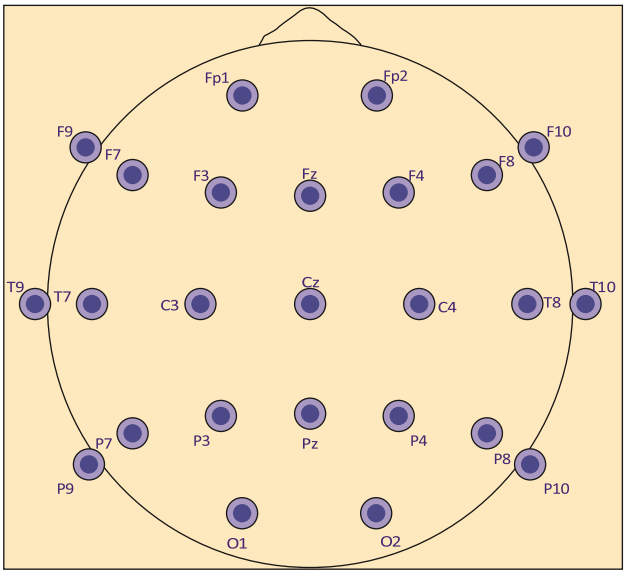


الشكل ٤:النقاط التشريحية والطريقة المعيارية في قياس المسافات بين الالكترودات.

تقاس المسافات بين النقاط المعيارية السابقة وتوضع الالكترودات وهي متباعدة بنسبة ١٠٪ أو ٢٠٪ من إجمالي المسافات بينهما (الشكل ٤). هناك أسماء موحدة لأماكن توضع الالكترودات (الشكل ٥)

وتتألف من رمزين، الرمز الأول هو اختصار لاسم المنطقة الدماغية الموافقة والرمز الثاني هو رقم يشير إلى موقعه الأكثر دقة داخل تلك المنطقة. والاختصارات هي:

- ✓ FP (Frontal Polar)
- ✓ F(Frontal)
- ✓ C (Central Sulcus)
- ✓ P(Parietal)
- ✓ O(Occipital)
- ✓ T(Temporal)



الشكل ٥:توضع الالكترودات.

أما الالكترودات المتوضعة على الخط الناصف (السهمي) يضاف لها حرف(Z) بدلاً من الرقم لتصبح (Pz-Cz-Fz). تتواجد الالكترودات ذات الأرقام الزوجية على الجانب الأيمن من الرأس، بينما على الجانب الأيسر تتواجد الالكترودات ذات الأرقام الفردية وتكون الالكترودات التي تحمل أرقام صغيرة قريبة من الخط الناصف في حين تكون الالكترودات التي تحمل أرقام كبيرة بعيدة عن الخط الناصف. الالكترودات التي تحمل الرمزين F7 و F8 لا تكون فقط قريبة من القشرة الدماغية الجبهية (وذلك حسب رموز الاختصار) وإنما تكون قريبة من الفص الصدغي، لذلك فإنها تسجل الإشارات القادمة من الفصين الجبهي والصدغي.

في الطريقة الكلاسيكية لنظام (١٠-٢٠) حسب ما تم وصفها IFCN نجد الكترودات ممتدة على السلسلة السفلية للمنطقة الصدغية (تم تلوينها بالأصفر في الشكل ٤) حيث تعتبر ضرورية لأن نظام (٢٠-١٠) لا يغطي الجزء السفلي من الفص الصدغي، حيث تزيد من الفائدة التشخيصية في التسجيلات المجراة بين النوب وتكون أدق من حيث التموضع التشريحي (٣٤, ٣٥).

تصنع الالكترودات الوتدية من أسلاك الفولاذ المقاوم للصدأ أو من أسلاك الفضة أو البلاتين، بحيث تكون نهاية هذه الأسلاك التي سوف تسجل التيارات صغيرة وعارية، تدخل هذه الأسلاك عن طريق قنية إبرة تحت القوس الوجني بحيث يتوضع الذي سوف يسجل التيارات وحشي الثقبة البيضوية. هناك اختلاطات قد ترافق إدخال هذه الالكترودات ومنها الانزعاج الموضعي في حين يكون الانتان نادر الحدوث ولكن قد يحدث قطع لفروع العصب الوجهي أو مثلث التوائم.

قرب الالكترود من الفص الصدغي والمنطقة الجبهية الحجاجية يزيد من الفائدة التشخيصية. يجب استخدام الالكترودات المعتمدة على الإبرة بحذر عند المرضى الذين لديهم أهبة للنزف وتعتبر مضاد استطباب عند المرضى الذين لديهم انتانات وخصوصاً التي تصيب الجلد. وضع هذه الالكترودات يتطلب تدريب الموظفين حيث هناك خطر لإصابة الموظفين من الإبرة نفسها، لذلك فإن الالكترودات تبقى خارج القحف والقيمة المضافة للالكترودات الوتدية مثيرة للجدل (٣٦).

يمكننا استخدام الإبر أو أسلاك كالكترودات تحت الجلد لتسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي لفترات طويلة عند المرضى المسبوتين عندما يكون تطبيق الالكترودات على الفروة غير ممكن (٣٠) وفي هذه الحالة نستخدم الكترودات ذات الاستخدام لمرة واحدة. أما الالكترودات متعددة الاستخدام فيجب تطهيرها بعد كل استخدام ويجب أن يكون هناك إجراءات تطهير خاصة يجب الالتزام بها عند التسجيل للمرضى الذين يعانون من أمراض معدية (٣٧)

يمكن أن نضع الالكترودات بطريقة أكثر كثافة من خلال توزيعهم بمسافات ١٠٪ أو ٥٪ وهنا تكون الطريقة عالية الكثافة (٣٢)، تعتبر الطريقة عالية الكثافة مفيدة بتحديد الموضع بشكل أكثر دقة لكن

إمكانية تطبيقها في التسجيلات المطولة قليلة والقيمة المضافة في التسجيلات الروتينية ليست واضحة (٢٣).

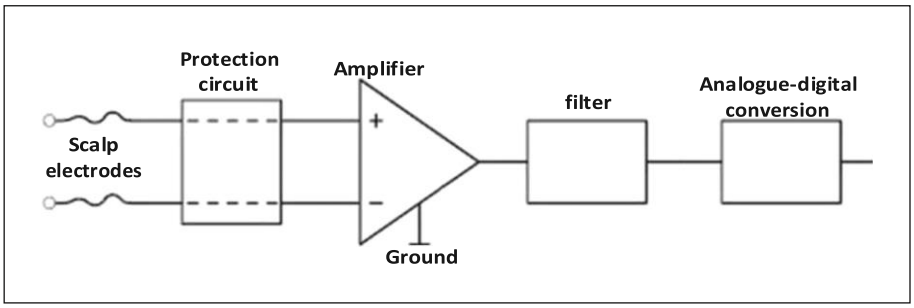
بالإضافة إلى الالكترودات التي توضع على الفروة، هناك الكترودات أرضية معزولة يجب وضعها وتوصيلها إلى صندوق المقابس.

كما هو محدد من قبل الشركة المصنعة لجهاز تخطيط الدماغ تتطلب معظم مسجلات تخطيط الدماغ الرقمية واحد أو أكثر من الالكترودات المرجعية التي توضع على الفروة بالإضافة إلى الالكترودات الأساسية التي توضع على الفروة، كما يجب إضافة قناة تخطيط القلب إلى جميع تسجيلات تخطيط الدماغ الكهربائي.

في حالات معينة، يمكن إضافة قنوات تخطيط العضلات لتسجيل الاختلاجات الحركية ويمكن إضافة أجهزة استشعار تنفسية لتسجيل أي تغير بمعدل التنفس مثل نوب توقف التنفس خاصة عند حديثي الولادة.

ثالثاً- مضخمات تخطيط الدماغ الكهربائي EEG Amplifiers:

تنتقل الإشارات الكهربائية المسجلة عن طريق الالكترودات إلى مضخمات (كما في الشكل ٦) والتي تحتوي على العديد من القنوات بحيث نجد قناة لكل الكترود فعال موجود على الفروة، تضمن دائرة أن يتدفق التيار من المريض إلى جهاز التخطيط وليس بالاتجاه المعاكس وبذلك تحمي المريض من الصدمات الكهربائية التي تنشأ من الجهاز.



الشكل6 : مضخم تخطيط الدماغ الكهربائي.

تقوم كل قناة بقياس الجهد (Voltage) وهو الفرق في التيار الكهربائي بين الكترودين و الالكترود المرجعي الفعال الذي يحول إلى المضخم الخاص بالقناة، الالكترودات المرجعية التي تستخدم في معظم أجهزة تخطيط الدماغ الرقمية الحديثة هي الكترودات إضافية تتوضع على الفروة وهذا ما يسمى مرجع التسجيل الشائع ((Common Recording Reference (CRR). على سبيل المثال، القناة التي يكون فيها الالكترود الفعال هو C3 فإن الجهد يقاس بين C3 و CRRوP3 تكون بين P3 وCRR. لاحقاً بعد التحويل الرقمي التناظري يتم إعادة ترتيب هذه القيم.

تكون سعة الإشارات القادمة من الدماغ والمسجلة عن طريق الالكترودات على الفروة صغيرة وتتأثر قيمة التيار الكهربائي المنتقل عبر هذه الالكترودات بشكل كبير بالإشارات عالية السعة والتي تنتقل بالتوصيل الحجمي إلى الفروة من أجزاء الجسم الأخرى ومع ذلك فإن هذه الإشارات توجد بكل الكترودات الفروة لذلك يتم الغائها حيث تطرح في الالكترودات المرجعية من تيار الالكترود الفعال. وهذا يتيح لقنوات تخطيط الدماغ الكهربائي أن تعكس الجهد القادم من الأعضاء تحت مستوى الدماغ. يتم تحويل الإشارات الكهربائية التناظرية لشكل رقمي حيث يتم تغييرها إلى أرقام أو إشارات افتراضية في الحاسوب. يقاس جهد هذه الإشارات الكهربائية التناظرية خلال فترة قصيرة جداً أو نوافذ زمنية متتالية ويحفظ في الحاسوب كرقم (إشارات رقمية)، ثم يقاس الجهد في النافذة الزمنية التالية وهكذا.

حيث تظهر كل قناة من قنوات التخطيط الدماغ الكهربائي تغير الجهد مع الوقت، بحيث يتم إعطاء القرار في الوقت المناسب وذلك حسب الإطار الزمني (النوافذ الزمنية المتتالية).

رابعاً- المعايرة Calibration:

يتم إجراء معايرة لتقييم دقة جهاز تخطيط الدماغ الكهربائي. حيث يتم إنشاء إشارة داخل جهاز التخطيط وثم يتم تسجيلها ويتم فحصها ضمن عدة متغيرات ضمن الجهاز نفسه وهذا ما يسمى المعايرة الداخلية.

كل قناة من قنوات تخطيط الدماغ الكهربائي تكون مشابهة لراسم الذبذبات الذي يكون فيه الوقت أفقياً من اليسار إلى اليمين ويظهر فيه الجهد عمودياً، وبذلك نشاهد تغيرات الجهد مع الوقت.

لأن معظم أنماط تخطيط الدماغ الكهربائي تؤكد أن قطب الفروة قطب سلبي فإن التيارات السلبية تتجه نحو الأعلى والتيارات الموجبة تتجه نحو الأسفل(شكل٧). عادة ما تتم مراجعة تخطيط الدماغ من خلال عروض مدتها ١٠ ثوان تسجل على شاشة جهاز الحاسوب الخاص بجهاز تخطيط الدماغ وقد تكون مدة العروض (١٥-٢٠) ثانية عندما تكون الشاشة كبيرة بحيث توافق كل ثانية ٣٠ ملم من المحور الأفقي لراسم الذبذبات وهذا ما يسمى سرعة الصفحة.

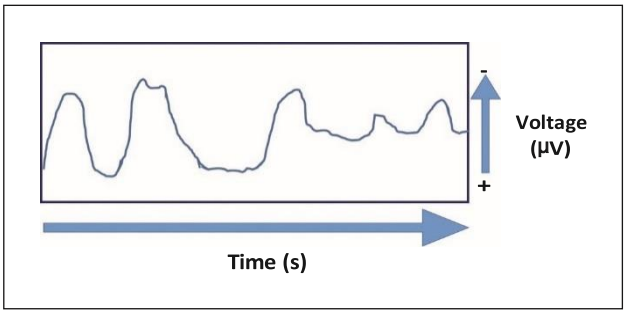
في أجهزة تخطيط الدماغ الحديثة يمكن للمراقب أن يغير سرعة الصفحة بعد إنهاء تسجيل التخطيط، وهذا يساعد في رؤية تفاصيل أكثر في التخطيط المجرى لم تكن واضحة بشكل جيد في السرعة المعيارية عندما نزيد من سرعة الصفحة حيث يتم عرض عدد أقل من الثواني على شاشة الحاسوب.

على سبيل المثال، يصبح الانتشار السريع للإشارات من منطقة دماغية إلى أخرى أكثر وضوحاً، وكذلك نجد سهولة في التمييز بين إشارات تخطيط الدماغ الكهربائي ونشاط تخطيط العضلات الذي نشاهده في الاختلاجات الحركية ومن جهة أخرى فإن جعل سرعة الورق بطيئة (أي عرض فترة زمنية طويلة على الشاشة) يساعد غي تمييز الموجات البطيئة بشكل أفضل من ماهي عليه بالسرعة المعيارية. تستخدم سرعة الورق البطيئة بشكل متكرر في تسجيل مخطط النوم وفي تسجيل تخطيط الدماغ عند حديثي الولادة، بالإضافة إلى أنها تسهل التعرف على الأحداث الدورية البطيئة.

الحساسية أو الهدف هي العلاقة بين حجم التيار الكهربائي الداخل للقناة والقياس المقابل لانحراف أثر تخطيط الدماغ الكهربائي الذي ينعكس على الشاشة من خلال حجم الإشارة المعروض فيها ويتم التعبير

عنها ب ميكرو فولط /ملم، تكون قيمة الحساسية المستخدمة بشكل شائع هي ٧ ميكرو فولط / ملم (٣٠).

عندما تكون القيمة العددية للحساسية مزدادة فإننا نحتاج إلى حجم أكبر من الجهد لصرف المنحنى بنفس المسافة وبذلك يبدو أثر تخطيط الدماغ الكهربائي أصغر. على سبيل المثال، فإن إشارة بجهد ١٠٠ ميكرو فولط تصرف المنحنى على الشاشة ١٠ ملم إذا كانت الحساسية ١٠ ميكرو فولط / ملم ونفس الإشارة تصرف المنحنى ب ٥ ملم إذا كانت الحساسية ٢٠ ميكرو فولط /ملم. وعلى العكس، فإننا عندما نقلل قيمة الحساسية فإننا نستطيع تضخيم الإشارة على الشاشة وبالتالي فإن إشارة بجهد ١٠٠ ميكرو فولط وحساسية ٥ ميكرو فولط / ملم تؤدي إلى حرف المنحنى مسافة ٢٠ ملم على الشاشة. فإننا نستطيع باستخدام المؤشر قياس القيمة الدقيقة للتغيير على الجهد وسعة الإشارة، وبالتالي فإن جهاز تخطيط الدماغ الرقمي يوفر لنا إمكانية تكبير الصورة أو تصغيرها سواء على المستوى الأفقي أو العمودي ليعطينا التصور الأمثل لأنماط تخطيط الدماغ الكهربائي.



الشكل ٧: راسم ذبذبات قنوات تخطيط الدماغ

خامساً- التنسيق(المونتاج) Montages:

يسمى ترتيب قنوات تخطيط الدماغ الكهربائي المعروضة على الشاشة والتي تم معرفتها عن طريق الالكترودات المرجعية والفعالة بالمونتاج (٣٨). الجهد المسجل بتخطيط الدماغ في كل قناة هو الفرق بالتيارات الكهربائية بين الالكترودات الفعالة والالكترودات المرجعية. تقوم آلات تخطيط الدماغ الرقمية بتسجيل الجهد باستخدام الالكترودات المرجعية المسجلة(CRR) والتي توضع عادة بين Cz و Pz (٣٠). على سبيل المثال، في القناة حيث C4 هو الالكترود الفعال فإن الجهد المقاس في هذه القناة هو(C4-CRR) والجهد المقاس في P4 هو (P4-CRR) وبعد التحويل الرقمي المتناظر يعاد ترتيب هذه القيم.

احدى مزايا تخطيط الدماغ الرقمي هي أنه يمكن عرض نفس الفترة الزمنية بترتيب مختلف بعد الانتهاء من التسجيل. حتى في إعادة الترتيب الرقمي لتخطيط الدماغ الكهربائي فإننا نحتاج إلى مرجع في كل قناة من قنوات تخطيط الدماغ. وبالاعتماد على نوع المرجع فإننا نجد نوعين من المونتاج، نوع يستخدم الكترودات الفروة كمرجع (مونتاج ثنائي القطب– مونتاج مرجعي) ونوع يستخدم القيم المحسوبة كمرجع.

في المونتاج المرجعي يكون لكل الكترودات الفروة نفس الالكترود المرجعي وعادة ما يتوضع هذا الالكترود المرجعي في Cz (شكل ٨A) أو على شحمة الأذن مثل A1 أو A2 أو A1 موصولة إلى A2. في تخطيط الدماغ الرقمي، تحسب هذه القنوات من قيم الجهد المقاسة في الكترودات الفروة باستخدام CRR

على سبيل المثال، (C4-CRR) - (Cz-CRR) = C4-CRR-Cz+CRR=C4-Cz حيث عند الطرح يتم إلغاء CRR وحذف قيمتها وتصبح C4-Cz هي نفسها كما لو كانت هذه القنوات متصلة فعلياً.

في المونتاج المرجعي يعتمد الجهد بشكل متساوٍ على الالكترودات المرجعية والفعالة. يكون الالكترود المرجعي غير فعال لذلك فإن القناة تعكس التيار في الالكترود الفعال ومع ذلك فإنه لا يوجد بالفروة أماكن غير فعالة أو محايدة كهربائياً.

Cz يسجل تيارات ضخمة خلال النوم والتي تظهر في كل القنوات مما يجعل قراءة تخطيط الدماغ الكهربائي صعبة.

A1 و A2 قريبتان للجزء القاعدي من الفص الصدغي ويسجلان التيارات الكهربائية القادمة من تلك المناطق واللذان يلوثان كل القنوات عندما يستخدمان كمرجع.

في المونتاج ثنائي القطب يتم تجميع الالكترودات اثنين في اثنين جنباً إلى جنب في الاتجاه السهمي أو الطولي (الأمامي الخلفي) أو في الاتجاه الأكليلي أو المعترض (اليمين إلى اليسار) (الشكل 8(A-C)).

في المونتاج ثنائي القطب الطولي والذي غالباً ما يشار إليه بمونتاج الموزة المزدوج نبدأ من الالكترودات الأمامية (FP1/FP2) كالكترودات فعالة وموصولة بالالكترودات المتوضعة خلفها (F3/F4) كالكترودات مرجعية وفي القناة التالية تصبح الالكترودات المرجعية (F3/F4) الكترودات فعالة والالكترودات المتوضعة خلفها(C3/C4) الكترودات مرجعية وهكذا (الشكل ٨C).

في المونتاج ثنائي القطب المعترض نبدأ من اليسار إلى اليمين كأزواج من الالكترودات (الشكل 8 B).

في تخطيط الدماغ الرقمي لا تكون أزواج الالكترودات متصلة فعلياً لكن يعاد حسابها على سبيل المثال:

Chanal 1: (FP2-CRR)- (F4-CRR) = FP2-F4

Chanal 2: (F4-CRR) – (C4-CRR) = F4-C4

وهكذا.

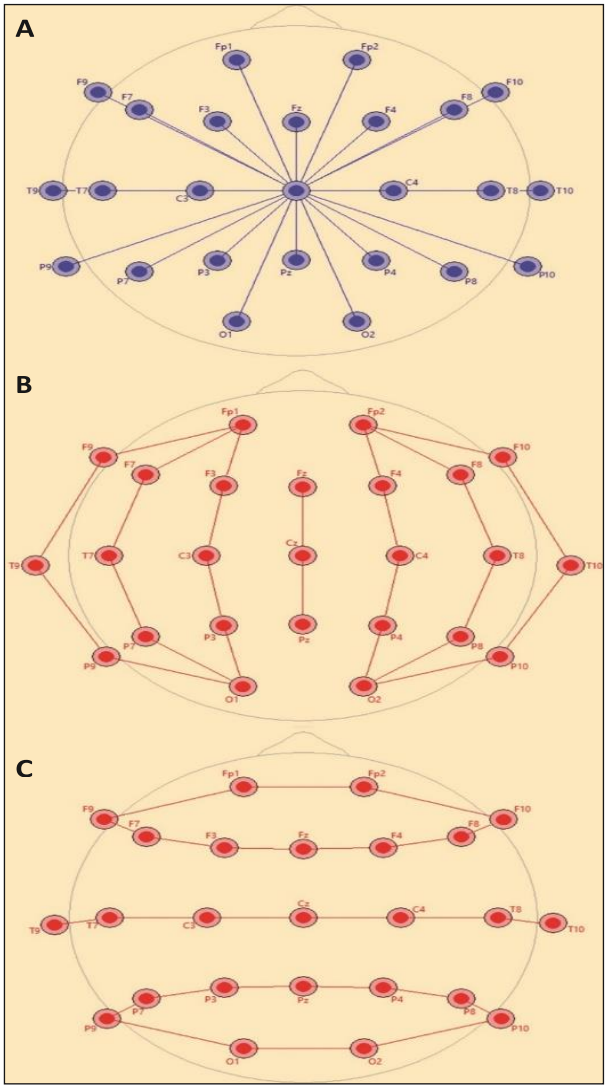
يستخدم متوسط المونتاج الشائع كمرجع، قيمة محسوبة على سبيل المثال متوسط كل الالكترودات حيث يتم تقسيم الجهد بكل الكترود على عدد الالكترودات الموجودة على الرأس وثم يتم حساب المجموع (٢٤)

$$CA=(1/n)\ (FP1-CRR) + (1/n)\ (Oz-CRR) = (1/n)\ FP1+ (1/n)\ Oz\} – (n/n)\ CRR$$

حيث CA هو قيمة المرجع المتوسط و n عدد الالكترودات على الفروة

ولتجنب تشويش رفرفة العين ذو الجهد الكبير نستبعد FP1 و FP2من المتوسط الحسابي، مع ذلك فإنه يؤدي إلى تشويه خرائط الجهد. على العكس مما هو عليه في المونتاج المرجعي حيث تستخدم الالكترودات الموجودة على الفروة كالكترودات مرجعية وتكون الإشارات التي يظهرها المتوسط العام غير معتمدة على الكترود فعال ووحيد.

على سبيل المثال، فإننا نجد أن كا الكترود من ال ٢٥ الكترود المصفوفين حسب الطريقة IFCN يساهم ب ٤٪ من قيمة المتوسط العام، بينما نجد أن القيمة المرجعية تعطي نصف إشارة القناة وبالتالي فإن الالكترود الواحد من الكترودات الفروة يساهم ب ٢٪ من المتوسط العام.



الشكل8 :أنواع المونتاج.

سادساً- الطرق المحفزة التي تزيد الفائدة التشخيصية لتخطيط الدماغ الكهربائي:

تعد المناورات المحفزة جزءاً من إجراءات تخطيط الدماغ الكهربائي، فرط التهوية الذي يستمر لمدة (٥-٣) دقائق (٣٩). يجب إجراءه إلا عندما يكون هناك مضاد استطباب كالنزف الحديث داخل القحف والداء الرئوي القلبي الهام وفقر الدم المنجلي وكذلك عدم قدرة أو عدم رغبة الطفل بالتعاون (٣٠). ومن ضمن فئة الموانع الاضطرابات الوعائية الدماغية العرضية التي تضم مضاعفات انسداد الأوعية التي تعود لأمراض وعائية دماغية كامنة أو التهاب أوعية مثل مويا مويا الحاد أو المزمن.

يجب أن يستمر تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي لمدة دقيقتين على الأقل بعد توقف فرط التهوية، لأنه يمكن أن تحدث تشوهات في المرحلة بعد مرحلة فرط التهوية. في كثير من الأحيان يحدث تباطؤ عام هام عند المرضى الصغار في الدقائق الأولى التالية للانتهاء فرط التهوية ويعتبر شيء طبيعي. فرط التهوية ينشط الانفراغات الصرعية عند الأطفال الذين يعانون من صرع الغياب حيث تظهر مركبات مكونة من (Spike-and- slow waves) ثنائية الجانب متزامنة وبتواتر ٣ مركب بالثانية وقد تبرز مناطق بطء فوق التشوهات البنيوية خلال فرط التهوية.

يجب ايضاً استخدام التحفيز الضوئي لتقييم الحساسية للضوء عن طريق تحريض الاستجابة الانتيابية الضوئية. وقد يستمر تأثير فرط التهوية في المرحلة بعد إيقاف فرط التهوية، لذلك يجب انجاز التحفيز الضوئي قبل فرط التهوية للفصل بين تأثير المناورتين. حيث يجرى التحفيز الضوئي في غرفة إضاءتها خافتة وباستخدام مصباح على بعد ٣٠ سم من وجه المريض (٣٠). يجب التحقق من حساسية اغلاق العينين عند المرضى والتي تُعرف على أنها تعجل الانفراغات الصرعية تبعاً لإغلاق العينين

المرضى الذين يعانون من الصرع القفوي يوصى بتقييم حساسية التثبيت(fixation-off-sensitivity) عندهم وهذا يؤدي إلى ظهور الانفراغات الصرعية الناجمة عن تثبيط الرؤية المركزية والتثبيت والتي يمكن الحصول عليها عن طريق اغلاق العين أو الظلام الكامل أو العدسات.

يمكن أن نزيد الفائدة التشخيصية لتخطيط الدماغ الكهربائي عن طريق تسجيله أثناء النوم، حيث يمكن إثارة بعض الشذوذات في تخطيط الدماغ أثناء النوم (٤٠). عند الأطفال الصغار عادة ما يتم النوم في الفترة ما بعد الأكل أو النوم الناجم عن الأدوية التي تعطى قبل إجراء التخطيط وقد يفيد الحرمان من النوم قبل تسجيل التخطيط في إتمام الإجراء أثناء النوم.

المرضى الذين يتوقع لديهم صرع رمعي عضلي شبابي وتناذر WEST يجب الاستمرار بتسجيل التخطيط لديهم لفترة بعد الاستيقاظ.

قد تكون هناك حاجة لمناورات محفزة نوعية في بعض المرضى على سبيل المثال، المرضى الذين يعانون من صرع القراءة سوف يكون تخطيط الدماغ لديهم طبيعي مالم نجري مناورة محفزة وهي القراءة (٢٤).

سابعاً- أنواع تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائيTypes of EEG Recordings:

تخطيط الدماغ الكهربائي الروتيني: يجب أن يستمر على الأقل لمدة (١٥-٢٠) دقيقة (٣٠) وبدون مشوشات وبالإضافة إلى المناورات المحفزة لأنه عندما تكون مدة تسجيل تخطيط الدماغ قصيرة فإنها سوف تقلل فرصة تسجيل الشذوذات ضمن التخطيط والتي تحدث بشكل عابر (٤١).

كما يجب أن تتضمن التسجيلات فترات تكون فيها العيون مفتوحة وفترات تكون فيها العيون مغلقة وعندما يكون المريض غير متعاون يمكن إجراء إغلاق العين وفتحها يدوياً من قبل الفني باستخدام منديل ناعم.

عادة ما يتم إجراء تسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوم للمرضى الذين لديهم تسجيل سابق طبيعي أو غير متعاونين كالرضع لذلك يوصى بإجراء تخطيط الدماغ أثناء النوم حتى عمر ٥ سنوات (١٠)، حيث يقلل النوم من التشويش الحاصل نتيجة عدم التعاون ويزودنا بمعلومات عن نضج النشاط الكهربائي للدماغ. من المهم للحصول على النوم لدى الطفال تنظيم موعد إجراء التخطيط مع وقت القيلولة المعتادة للطفل وإخبار الأبوين بتجنب النوم في الطريق إلى قسم تخطيط الدماغ أو إعطاء الطفل

أدوية مهدئة أو قد يحدث نوم بشكل عفوي عن طريق جدولته مع فترة ما بعد الرضاعة عند الرضع كما يمكن أن يكون النوم الناجم عن الحرمان الجزئي من النوم هو بحد ذاته مناورة محفزة.

تخطيط الدماغ مع مقاطع فيديو قصيرة المدة (١-٨) ساعة: يستطب عند المرضى الذين يعانون من اختلاجات متكررة بمعدل عالي (عدة مرات باليوم) حيث تم دمج معظم أنظمة تسجيل تخطيط الدماغ الرقمية الحديثة بكاميرات وهذا يسهل التسجيل من الناحية الفنية

تخطيط الدماغ مع مقاطع فيديو طويلة المدة: عادة ما يتم إنجازها داخل المشفى (في وحدة مراقبة الصرع) أو بواسطة جهاز تخطيط الدماغ المتنقل، وتكون مدتها أطول من ٢٤ ساعة ويمكن أن تستمر عدة أيام وقد تصل لأسابيع في حالات نادرة.

تخطيط الدماغ المستمر: يجرى عند مرضى العناية المشددة لتشخيص الحالات الصرعية غير التشنجية ولمراقبة زيادة خطر الاختلاجات والاحتشاء الدماغي المتأخر عند المرضى الذين يعانون من نزف تحت العنكبوتي.

أما تخطيط الدماغ الغازي فإنه يستطب لتقييم المرضى قبل الجراحة عندما لا يمكن تحديد بؤرة الصرع بدقة بواسطة الطرق غير الغازية حيث توضع الالكترودات داخل القحف إما تحت الجافية أو أعمق.

الفصل الخامس- الأدوية المهدئة Sedation Drugs:

تُعرف التهدئة أنها تثبيط الوعي الناجم عن الأدوية، وهي عبارة سلسلة متواصلة من اليقظة إلى التخدير [٥]، وتساعد في إنقاص القلق والتحكم بالألم وتقليل حركات المريض أثناء إجراء الاستقصاءات.

هناك مستويات للتهدئة تم تحديدها من قبل الجمعية الأمريكية للتخدير وهي: التهدئة الخفيفة، التهدئة المعتدلة، التهدئة العميقة (٤٢).

في التهدئة المعتدلة تعطى الأدوية المهدئة التي تخفض مستوى الوعي ولكنها تسمح للمريض بالتحكم بمجرى الهواء والأوكسجين من خلال الحفاظ على المنعكسات التي تحمي الطريق التنفسي، وهي التهدئة التي توصي بها الارشادات الحديثة لإجراءات الأطفال غير المؤلمة (٤٢).

يجب أن يكون العامل المهدئ المثالي بدايته سريعة ومدة تأثيره معتدلة وآثاره الجانبية قليلة أو معدومة وتكلفته منخفضة ليحقق تهدئة معتدلة. هناك أيضاً اعتبارات دوائية أخرى عند اختيار الدواء المهدئ لأن بعض الأدوية يمكن أن تثبط ظهور الشذوذات التخطيطية أو تثبط النشاط الكهربائي القاعدي للدماغ (مثل التخدير) ويمكن أن يؤدي البعض الأخر إلى تغيرات في النشاط الكهربائي القاعدي والتي قد تحجب الشذوذات مثل البنزوديازيبينات والباربيتورات.

العوامل المتوفرة حالياً والتي تستخدم للإجراءات غير المؤلمة هي:

- ✓ البنزديازبينات والتي تعمل عن طريق مستقبلات y-aminobutyric acide.
- ✓ هيدروكسي زين (Hydroxyzine) وهو من الجيل الأول لمضادات الهيستامين طويل المفعول والذي له دور مثبط لنشاط الجهاز العصبي المركزي.
- ✓ بروميثازين(Promethazine) وهو مضاد للإقياء ومضاد إلعاب، وله خصائص مهدئة.
- ✓ كلورال هيدرات.
- ✓ الميلاتونين.

أولاً- الميلاتونين (Melatonin):

١ - لمحة تاريخية:

تم عزل الميلاتونين للمرة الأولى وتمييزه من الغدة الصنوبرية عند الأبقار من قبل طبيب الأمراض الجلدية آرون ليرنر (Aron Lener) في عام ١٩٥٨ (٤٣).

يعتبر الهرمون الرئيسي الذي تفرزه الغدة الصنوبرية أما المصادر الثانوية للميلاتونين فهي شبكية العين، الأمعاء، الجلد، الصفيحات الدموية، نقي العظم، لكن المساهمة الجهازية للمصادر الثانوية غير نوعية (٤٤).

سبب تسمية مركب ميثوكسي إندول (N–أسيتيل –٥–ميثوكسي تريبتامين) بالميلاتونين لأنه يتركب بدءاً من السيروتونين بالإضافة إلى أنه يخفف من درجة لون جلد الضفادع عن طريق الالتصاق مع الهرمون المنبه للخلايا الميلانينية.

على الرغم من اكتشاف الميلاتونين على نطاق واسع في المملكة الحيوانية، فقد تم مؤخراً العثور عليه في هياكل مختلفة من النباتات (الأوراق – الفواكه– البذور) إلا أن مستويات الميلاتونين الموجودة فيها منخفضة للغاية لتوفير امدادات كبيرة من الميلاتونين للبشر، كما وُجِد الميلاتونين في الكائنات الحية من ضمنها البكتيريا (٤٥).

نظراً لبنيته البسيطة والتي تشتق مباشرة من حمض أميني، فإن جزيء الميلاتونين في كل مكان هو على الأرجح أحد المركبات الأولى التي ظهرت على الأرض لتنسيق بعض الأحداث الأساسية للحياة.

الوظائف الفيزيولوجية الأساسية للميلاتونين مرتبطة بالخصائص الهرمونية، على الرغم من أنه قد يظهر خصائص تأثيرية ذاتية وبالمنطقة المجاورة مثل الأمعاء وشبكية العين (٤٦).

٢- الاصطناع الحيوي للميلاتونين وآليات عمله:

يتم تصنيع الميلاتونين في الغدة الصنوبرية على عدة خطوات بدءاً من التريبتوفان المأخوذ من الأوردة الدماغية والذي يتحول إلى السيروتونين ومن ثم يتحول إلى ميلاتونين من خلال عملية مكونة من خطوتين تتطلب الأنزيمين التاليين بالتسلسل:

الأول هو السيروتونين-N-أسيتيل ترانسفيراز (NAT) وهو الأنزيم الذي يحدد تصنيع الميلاتونين، أما الثاني فهو هيدروكسي إندول-O-ميثيل ترانسفيراز (HIOMT).

يتم التعبير عن الرنا المرسال المشفر لهذين الأنزيمين بإيقاع ليل/ نهار في الغدة الصنوبرية (٤٧).

الميلاتونين هو هرمون محب للدهون، ينتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء جسم الإنسان (٤٨).

إلى الآن تم وصف أربع أليات لعمل الميلاتونين عند الثدييات على اختلافها وهي (٤٩):

- الارتباط بالبروتينات داخل الخلايا مثل ال Calmodulin.
- تأثير مضاد للأكسدة.
- الارتباط بمستقبلات الميلاتونين المتوضعة في الغشاء البلازمي.
- الارتباط بمستقبلات نووية.

أظهرت بعض التقارير أن الميلاتونين يمكن أن يتفاعل مع كالمودولين (Calmodulin)، وهو بروتين موجود داخل الخلية ويشارك في نقل المرسال الثاني، ويعادي ارتباط Ca^{+2} به مباشرة (٥٠)، حيث يمكن التوسط جزئياً في التأثيرات المضادة للتكاثر المحتملة للميلاتونين في تكاثر الخلايا السرطانية في الثدي من خلال هذا الإجراء (٥١).

٣ـ مستقبلات الميلاتونين:

تم الإبلاغ حتى الان عن فئتين متميزتين من مستقبلات الميلاتونين المتوضعة في الغشاء البلازمي، والتي يتم التعبير عنها عند البشر MT1و MT2 واللتان كانت معروفتان سابقا ب Mel1aوMel1b على التوالي (٥٢).

٤ـ التأثيرات الجانبية للميلاتونين ومضادات الاستطباب:

التأثير الجانبي الأساسي للميلاتونين هو النعاس، في حين لا يجب وصفه لمرضى اللوكيميا – الأمراض المناعية – الاضطرابات العقلية الشديدة.

تأثيره المنوم يظهر خلال دقائق من تناوله، في حين أنه يستغرق (٢٠_١٢٠) دقيقة للوصول الى ذروة تركيزه بالمصل. (٥٣)

استخدامات الميلاتونين:

أولاً- استخدام الميلاتونين باضطرابات النوم عند الأطفال:

بين أطفال المدارس الابتدائية وُجِد أن مقاومة وقت النوم (Bedtime resistance) هي أكثر مشاكل النوم انتشاراً بنسبة (٢٧٪) في حين أن تأخير البدء بالنوم شكل نسبة (١١،٣٪) وكانت نسبة الاستيقاظ ليلاً (٦،٥٪) أما مشاكل الاستيقاظ الصباحي وشكايات التعب كانت نسبة كل منهما (١٧٪) وكانتا أشيع المشاكل.

على الرغم من أن مشاكل النوم المختلفة الإمراضية من أشيع أسباب الاستشارات الطبية، إلا أنه لا يوجد دواء محدد لعلاج الأرق عند الأطفال

أوصى العديد من استشاريين الأطفال بالعلاج السلوكي في محاولة لتصحيح مشاكل النوم عند الرضع.

مع ذلك، فإن عدد متزايد من الأطباء بدء بوصف الميلاتونين كدواء بالإضافة للعلاج السلوكي لاضطرابات النوم انطلاقا من دراسة استقصائية أجراها الباحث Owens وزملائه (٤٥).

فرضية وجود علاقة بين الميلاتونين والنوم تأسست من مصادفة اعلى مستويات مصلية للميلاتونين وانخفاض درجة حرارة الجسم (٤٦) مع اقصى درجات النعاس الليلي (٤٧).

علاوة على ذلك، عند بعض الأشخاص فإن إعطاء جرعات فيزيولوجية من الميلاتونين (٠،١ –٠،٣) ملغ يعزز البدء بالنوم ويحافظ عليه، كما أنه ينقص كمون النوم ويزيد جودة النوم ووقت النوم الإجمالي (٥٤, ٥٥)

حددت الأكاديمية الأمريكية لطب النوم خلال تصنيفها الدولي لاضطرابات النوم أربع فئات:

١. اضطراب النوم (Dyssomnias)
٢. خطل النوم (Parasomnias)
٣. اضطرابات النوم المقترحة (Proposed Sleep Disorder)
٤. مشاكل النوم المترافقة مع مشاكل عصبية أو ذهنية.(٥٦)

✓ ***اضطراب النوم (Dyssomnias):*** عرفته الأكاديمية الأمريكية لطب النوم على أنه الاضطرابات التي تنتج إما عن صعوبة البدء بالنوم أو المحافظة على النوم.

يتضمن هذا القسم اضطرابات نظم النوم البيولوجية (تلك المتعلقة بتوقيت النوم خلال ال ٢٤ ساعة) ومن ضمنهم:

متلازمة تأخر مرحلة النوم (Delayed Sleep-Phase Syndrome (DSPS))

متلازمة مرحلة النوم المتقدمة (Advanced Sleep-Phase Syndrome (ASPS))

إن (DSPS) هي اضطراب يكون فيها حدوث النوم الأساسي متأخر عن توقيت النوم المطلوب مما يؤدي إلى ظهور أعراض في بداية النوم أو صعوبة في الاستيقاظ الصباحي عند التوقيت المطلوب (٥٧) ، عادة ينام مرضى المصابين بهذا الاضطراب بعد منتصف الليل بعدة ساعات ويواجهون صعوبة بالاستيقاظ صباحاً (٥٦) .

أما (ASPS) فأن حدوث النوم فيها يكون باكراً بالنسبة لتوقيت النوم المطلوب وكذلك الاستيقاظ الصباحي يكون أيضا باكراً.

إن حدوث (ASPS) نادر جداً عند الأطفال إلا أننا كثيراً ما نصادفها عند كبار السن والنساء بعد سن اليأس.

أما (DSPS) فإنها عادة ما تتطور في مرحلة الطفولة المبكرة أو المراهقة وهي أكثرا انتشاراً بين الشباب (٥٦) ، ويكون بدء إفراز الميلاتونين فيها متأخراً مقارنة بالأشخاص الأصحاء (٥٨) .

قيمت العديد من التجارب السريرية فعالية الميلاتونين في علاج (DSPS) عند البالغين (٥٨) ، أما عند الأطفال فهناك دراسة رجعية وحيدة وصفت تأثير العلاج طويل الأمد بالميلاتونين (٥-٣ ملغ باليوم) لمدة من الزمن متوسطها ٦ أشهر على ٣٣ يافع يعانون من (DSPS). حيث وُجِد تقدم في توقيت بدء النوم وزيادة في فترة النوم ولوحظ ترافقه مع انخفاض في عدد المرضى الذين يعانون من صعوبات بالمدرسة (٥٢) .

هناك أيضا علاقة بين توقيت إعطاء الميلاتونين والتغيرات المرحلية (Phase changes) عند المرضى المصابين ب (DSPS). وهذه العلاقة لوحظت في دراسة مزدوجة التعمية مع مجموعة شاهد أعطيت الدواء الوهمي أجريت على ١٣ طفل يعانون من (DSPS)، حيث أُعطِي فيها إما الميلاتونين بجرعات (٠،٣-٣) ملغ أو الدواء الوهمي ولمدة أربع أسابيع بتوقيت معين وهو قبل ارتفاع مستوى الميلاتونين المسائي في محيط تكون فيه الإضاءة خافتة

(Dim Light Melatonin Onset) ب (١،٥-٦،٥) ساعة (٥٩).

يعتبر (DLMO) علامة ممتازة عن الساعة البيولوجية للميلاتونين الذاتي المصدر والذي يمكن أن يقاس عند المريض اليقظ قبل وقت النوم (٥٨, ٥٩, ٦٠).

اضطرابات النوم المترافقة اضطرابات عصبية، عقلية، وطبية أخرى:

عادة ما ترتبط الأنماط غير المنتظمة لدورة النوم-اليقظة مع الاعتلالات العصبية (٦١).

من الأمراض العصبية التي تترافق مع هذا النوع من اضطرابات النوم الإعاقة العقلية، التخلف العقلي، تناذر ريت، اضطرابات طيف التوحد، صعوبات التعلم، التصلب الحدبي، تناذر انجلمان، الإعاقات التطورية.

التحليل التجميعي الذي أُجري مؤخراً بناء على البيانات التي تم جمعها من ٩ تجارب أجريت بشكل عشوائي مع عينة شاهد، ونشرت بين عامي ١٩٩٠-٢٠٠٨، وشملت هذه التجارب على ١٨٣ مريض يعانون من هذا النوع من الاضطرابات أظهر أن إعطاء الميلاتونين وبجرعات متفاوتة (٩-٠،٥) ملغ قد قلل من كمون النوم وزاد من الوقت الإجمالي للنوم وقلل من عدد مرات الاستيقاظ الليلية عند الأفراد الذين يعانون من إعاقة ذهنية (٦٢) .

وهناك أيضا العديد من التجارب السريرية لم تدخل ضمن التحليل التجميعي السابق ومنها، الدراسة التي أجراها الباحث جان وزملائه (٦٣) والتي شملت على ١٥ طفل يعانون من مشاكل عصبية مختلفة مترافقة مع اضطرابات بالنوم مزمنة وشديدة ولم تستجيب على التدابير التقليدية، عند إعطاءهم الميلاتونين بجرعات تراوحت بين (٢-١٠) ملغ لوحظ وجود تحسن واضح في نومهم ومشاكلهم السلوكية.

وبشكل مشابه نجد أن الباحث Zhdanova وزملائه (٦٤) وصلوا لنتيجة من خلال دراستهم أن إعطاء الميلاتونين بجرعة (٠،٣) ملغ قد حسن من نوعية النوم لدى الأطفال المشخص لديهم تناذر جتلمان، بينما وجد الباحث Pillar وزملائه (٦٥)

أن إعطاء الميلاتونين بجرعة (٣) ملغ باليوم قد حسن من جودة النوم أثناء الليل ومدته بشكل ملحوظ وقلل من النوم خلال النهار عند الأطفال المصابين بتأخر التطور الروحي الحركي الشديد المترافق مع اضطراب في دورة النوم- اليقظة.

من الاضطرابات العصبية والذهنية التي تترافق مع مشاكل بالنوم والتي أُخذ تطبيق الميلاتونين كعلاج بعين الاعتبار نجد اضطرابات طيف التوحد وفرط النشاط – نقص الانتباه وتناذر سانفيليبو (Sanfilippo syndrome)

اضطرابات طيف التوحدAutism Spectrum Disorder:

الأرق هو قلق النوم السائد عند الأطفال الذين يعانون من اضطرابات طيف التوحد وغالبا آلية حدوثه متعددة العوامل من ضمنها العوامل الكيميائية العصبية مثل الخلل في انتقال السيروتونين او بمستوى الميلاتونين.

هناك عدة دراسات اقترحت دور الميلاتونين كمسبب للاضطرابات النوم عند الأطفال المصابين بطيف التوحد (٦٦, ٦٧).

حيث أظهر الأطفال المصابين باضطرابات طيف التوحد مستويات منخفضة من الميلاتونين بالمصل عند مقارنتهم بالأطفال الأصحاء (٦٨) ، وقد يكون السبب في ذلك وجود عيب بدئي في أحد الأنزيمين التاليين أو كلاهما وهما:

AA-NAT(Aralkylamine-N-Acetyltransferase)

ASMT(Acetylserotonin-O-Metheltransferase) المسؤولين عن تحويل N–أسيتيل سيروتونين إلى ميلاتونين،

المرضى المصابين باضطرابات طيف التوحد عادة ما يحدث لديهم طفرة في الجين المشفر للأنزيم ASMT (٦٩, ٧٠).

كما درست الطفرات الممكنة في الجينات المشفرة لمستقبلات الميلاتونين عن هؤلاء المرضى لكن لم تكن النتائج قاطعة (٧١).

كما أجريت دراسة على ١٥ طفل تراوحت أعمارهم بين (٦–١٧) سنة ومشخص لديهم تناذر أسبرجر والذي يعتبر شكل من أشكال اضطرابات طيف التوحد، حيث أُعطي هؤلاء الأطفال ميلاتونين بجرعة (٣) ملغ باليوم ولمدة ١٤ يوم، لوحظ عند هؤلاء الأطفال تحسن بالسلوك والنوم (٧٢).

تم تأكيد هذه النتيجة من خلال دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مع عينة شاهد أعطيت الدواء الوهمي أجريت على ١١طفل مشخص لديهم اضطرابات طيف التوحد، أعطي هؤلاء الأطفال إما

ميلاتونين بجرعة (٥) ملغ أو الدواء الوهمي ولمدة ٤ أسابيع ثم أتبعت هذه المدة بفترة نقاهة لمدة أسبوع ثم أعيد إعطاء الميلاتونين أو الدواء الوهمي لمدة ٤ أسابيع، بالرغم من أن ٧ أطفال فقط أتموا خطوات الدراسة إلا أن النتائج أظهرت تحسن في مدة النوم الكلية ومن كمون النوم وقللت من اليقظة خلال الليل (٧٣) .

أما الدراسة التي أجراها الباحث Andersen وزملائه (٧٤) فقد شملت على أكبر عدد من المرضى، حيث كان عددهم ١٠٧ طفل تراوحت أعمارهم بين (٢-١٨) سنة ومشخص لديهم اضطرابات طيف التوحد، وتم إعطائهم ميلاتونين بجرعات تراوحت بين (٠،٧٥-٦) ملغ باليوم، لوحظ أن ٢٥٪ من المرضى، بناءً على تقارير الأبوين، قد اختفت لديهم مشاكل النوم، بينما لوحظ لدى أغلبية المرضى (٦٠٪) تحسن في النوم بالرغم من استمرار بعض مشاكل النوم، في حين أنه لم يلاحظ أي تحسن في نوعية النوم لدى ١٤ طفل فقط لكن طفل واحد ساء النوم لديه.

حيث كان الاستنتاج أن الميلاتونين يعتبر دواء فعال وآمن، وجيد التحمل لعلاج الأرق عند الأطفال المشخص لديهم اضطرابات طيف التوحد.

اضطراب فرط النشاط – نقص الانتباه Attention Deficit-Hyperactivity Disorder:

سُجلت مشاكل النوم (تأخر البدء بالنوم- النوم خلال النهار- صعوبة الالتزام بوقت معين للنوم- التعب لفترات طويلة عند الاستيقاظ) لدى (٢٥-٥٠) % من الأطفال المشخص لديهم اضطراب فرط نشاط – نقص الانتباه (٧٥) .

هناك دراستان ركزتا على الدور المحتمل للميلاتونين في علاج اضطرابات النوم لدى هؤلاء المرضى.

الدراسة الأولى كانت مزدوجة التعمية مع عينة شاهد أعطيت الدواء الوهمي، شملت هذه الدراسة على ٢٧ طفل مشخص لديهم اضطراب فرط نشاط – نقص الانتباه وقيد العلاج بالمنشطات، وكانت مدة

الدراسة ٣٠ يوم، تراوحت أعمارهم بين (٤-١٦) سنة، الأطفال غير مستجيبين لإرشادات النوم الصحية تم إعطائهم إما ميلاتونين بجرعة ٥ ملغ باليوم أو الدواء الوهمي قبل دخول وقت النوم ب ٢٠ دقيقة.

لوحظ أدى الأطفال الذين تلقوا الميلاتونين انخفاض مهم في كمون بداية النوم مقارنة بالأطفال الذين تلقوا الدواء الوهمي.

وتم الحصول على نتائج أفضل عند مشاركة الإرشادات الصحية للنوم مع الميلاتونين (٧٦).

أما الدراسة الثانية فقد كانت أيضاً مزدوجة التعمية مع عينة شاهد أعطيت الدواء الوهمي، شملت على ١٠٥ طفل مشخص لديهم اضطراب فرط نشاط – نقص الانتباه ويعانون من أرق بداية النوم المزمن، ولا يتلقون أي علاج دوائي، وتراوحت أعمارهم بين (٦-١٢) سنة، أُعطي الأطفال إما ميلاتونين بجرعة تراوحت بين (٣-٦) ملغ أو الدواء الوهمي لمدة أربع أسابيع. لوحظ لدى الأطفال الذين تلقوا ميلاتونين تحسن نوعي في بدء النوم ومدته الكلية مقارنة بالأطفال الذين تلقوا الدواء الوهمي، دون ملاحظة أي تحسن مهم في السلوك والمعرفة أو نوعية الحياة (٧٧).

أما الدراسة الأحدث في هذا المجال فقد أجراها الباحث Hoebert وزملائه (٧٨)، قيمت هذه الدراسة فعالية وسلامة العلاج طويل الأمد بالميلاتونين (كان متوسط مدة العلاج ٣،٧ سنة) لدى الأطفال المشخص لديه اضطراب فرط نشاط – نقص الانتباه ويعانون من أرق بداية النوم المزمن، وذلك من خلال ملء الاستبيانات من قبل الأبوين.

من المثير للاهتمام أن العلاج طويل الأمد بالميلاتونين كان فعال ضد مشاكل النوم لدى ٨٨٪ من الأطفال، في حين أنه حسن من اضطرابات السلوك لدى ٧١٪ من الأطفال، في حين أنه لم تسجل أي تأثيرات جانبية خطيرة.

ثانياً- استخدام الميلاتونين في تخدير الأطفال:

تأثير الميلاتونين كمهدئ، مضاد للقلق، مضاد التهاب، منوم، دعم إمكانية استخدامه في مراحل التخدير المختلفة كالتمهيد للتخدير، التحريض على التخدير العام أو تسكين ما بعد الجراحة (٧٩).

تم مقارنة الميلاتونين مقابل الميدازولام كدواء ممهد للتخدير عند الأطفال في دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مع عينة شاهد أعطيت الدواء الوهمي، ضمت هذه الدراسة سبع مجموعات مكونة كل منها من ١٥ طفل تلقوا أحد الأدوية الممهدة للتخدير إما الميدازولام بجرعات (٠،٠٥-٠،٢٥-٠،١) ملغ اكغ، أو ميلاتونين بجرعات (٠،٠٥-٠،٢٥-٠،١) ملغاكغ، أو الدواء الوهمي.

كان التمهيد للتخدير باستخدام الميلاتونين أو الميدازولام فعالاً بنفس الفعالية في تخفيف القلق، على الرغم من أن استخدام الميلاتونين قد خفض من معدل حدوث الهياج في العشر دقائق التالية للجراحة وخفض أيضا من حدوث اضطرابات النوم في الأسبوعين التاليين للجراحة مقارنة بالميدازولام (٨٠).

في حين سجلت دراسات أخرى أن الميدازولام بجرعة (٠،٥) ملغاكغ كان أكثر فعالية من الميلاتونين بجرعات (٠،٠٥-٠،٤) ملغاكغ في إنقاص القلق عند الأطفال، إلا أن حدوث الهذيان كان أقل عند الأطفال الذين تلقوا الميلاتونين (٨١).

هناك استقصاءات تشخيصية عند الأطفال تتطلب لإتمامها إما تهدئة الطفل أو قد تحتاج إلى تخدير الطفل تخدير عام ومن هذه الاستقصاءات (تخطيط جذع الدماغ، المرنان المغناطيسي للدماغ، تخطيط الدماغ الكهربائي).

وفي هذا الضوء نجد دراسة (٨٢) أجريت على الأطفال الذين احتاجوا لإجراء تخطيط جذع دماغ، الذي يعتبر دليل تشخيصي هام لتقييم السمع، ضمت هذه الدراسة نحو ٢٥٠ طفل (١٤٢ ذكر و١٠٨ أنثى)، حيث لوحظ فيها أن النوم الناتج عن إعطاء الميلاتونين سمح بإكمال هذا الاستقصاء لدى (٧٤٪-٧٨) من الأطفال، كما لوحظ أن استخدام الميلاتونين وخاصة عند الأطفال الأصغر من ٣ سنوات قد خفض وبشكل مهم عدد الأطفال الذين احتاجوا للتخدير العام لإتمام تخطيط جذع الدماغ.

وهناك دراسة (٨٣) أجريت على الأطفال الذين احتاجوا لإجراء تصوير مرنان دماغ مغناطيسي، ضمت هذه الدراسة ٤٠ طفل جميعهم أعطوا ميلاتونين بجرعة (١٠) ملغ قبل التوقيت المقرر لإجراء التصوير ب ٣٠ دقيقة، مجموعة من هؤلاء الأطفال تم حرمهم من النوم في الليلة السابقة للتصوير، لاحظ الباحثين أن الأطفال وخاصة الذين تم حرمهم من النوم قد أتموا التصوير دون الحاجة للتخدير العام.

ثالثاً- استخدام الميلاتونين في الصرع والاختلاجات الحرورية:

في الحقيقة، إن حدوث اختلاجات شديدة بعد استئصال الغدة الصنوبرية عند فئران مجرى لهم سابقاً استئصال جارات درق، وملاحظة التأثيرات المحدثة للاختلاج للأجسام المضادة للميلاتونين عند إعطاءها وريدياً عند الفئران، كانتا السبب في اقترح وجود رابط بين الميلاتونين والصرع (٨٤, ٨٥).

في نفس السياق، أظهرت الدراسات التجريبية أن تثبيط الميلاتونين، عن طريق استئصال الغدة الصنوبرية، زاد من تخرب الدماغ بعد الاختلاجات المحرضة عند الفئران، وهذا يقترح أن للميلاتونين دور حامي للنسيج العصبي (٨٦).

عند مقارنة مستويات الميلاتونين بين الأطفال الأصحاء والأطفال المصابين بالصرع، لوحظ أن مستوى المصلي للميلاتونين كان منخفض عند الأطفال المصابين بالصرع، في حين لوحظ ارتفاع مستواه بمقدار ثلاثة أضعاف بعد الاختلاج (٨٧). في حين لاحظ باحثين آخرين تغير في نظم افراز الميلاتونين عند الأطفال المصابين بالصرع (٨٨, ٨٩).

كما لوحظ في الدراسات الحديثة التي أجريت على الأطفال الذين يعانون من اختلاجات حرورية انخفاض بمستويات الميلاتونين لديهم عند مقارنتهم بالأطفال الأصحاء (٩٠, ٩١).

يمكن للميلاتونين السيطرة على نوب الاختلاج عن طريق العمل على إما مستقبلات الغلوتامات أو مستقبلات (Y-aminobutyric ،GABA) (٨٨, ٨٩).

التجارب الأولى حول الفائدة المحتملة للميلاتونين في علاج الصرع أُجريت على الأطفال المصابين بالصرع والمعندين على العلاجات التقليدية والتي أعطي فيها الميلاتونين بجرعة واحدة مسائية (٥-١٠) ملغ، إلا أنه تم تسجيل انخفاض في تواتر نوب الاختلاج لدى هؤلاء الأطفال (٩٢, ٩٣).

في حين أن معظم الدراسات ركزت على إعطاء الميلاتونين بالتزامن مع مضادات الاختلاج التقليدية (فالبروات-فينوباربيتال-فيغاباترين-وغيرهم ...).

حيث نشرت حالة لطفلة مشخص لديها صرع رمعي عضلي شديد، بدأت لديها الاختلاجات من عمر الشهر ووصلت لمرحلة تعنيد على العلاج بعمر ٢٩شهر، لوحظ لديها أنه بعد إضافة الميلاتونين إلى العلاج التقليدي(فينوباربيتال) بشهر ولمدة عام بعد ذلك، أن الاختلاجات كانت تحت السيطرة (٩٣).

في حين أجريت دراسة (٩٤, ٩٥) على الأطفال الذين يعانون من اختلاجات شديدة، وأعطي الأطفال ضمنها ميلاتونين بجرعة وحيدة (٣) ملغ قبل موعد النوم بالتزامن مع أدوية الاختلاج ولمدة ثلاثة أشهر، لوحظ لدى هؤلاء الأطفال تحسن سريري هام في نشاط الاختلاجات، وخاصة أثناء الليل، خلال مدة المعالجة.

النتيجة السلبية الوحيدة التي سجلت حول دور الميلاتونين في علاج الصرع كانت لدراسة (٩٦) أجريت على ست أطفال أُعطي فيها الميلاتونين بجرعة وحيدة (٥) ملغ عند وقت النوم، بالرغم من أن الميلاتونين كان له تأثير إيجابي على اضطرابات النوم لديهم إلا أنه لوحظ لدى أربعة أطفال ارتفاع في النشاط الاختلاجي بعد إضافة الميلاتونين.

إلا أن هذه الدراسة فيها نقاط ضعف جدية، وهي صغر حجم العينة وعدم وجود تجانس بين الأطفال من حيث الآفات العصبية المسبب للاختلاج ومن حيث العمر (حيث تراوحت أعمارهم من عمر ٩ أشهر إلى ١٨ سنة) حيث أن المقارنة بين استجابة حديث ولادة والرضيع واليافع للعلاج بنفس الجرعة من الميلاتونين غير مناسب.

هناك دور آخر للميلاتونين يفيد مرضى الصرع وهو دور وقائي ضد الأكسدة ومنع تلف الخلايا العصبية المرافق للصرع،

في هذا السياق نجد العديد من التجارب السريرية التي ركزت على تقييم حالة الأكسدة عند مرضى الصرع الذين تم علاجهم إما بالميلاتونين لوحده أو بالميلاتونين مع مضادات الاختلاج ومن هذه التجارب نجد دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مع عينة شاهد أعطيت الدواء الوهمي، شملت هذه الدراسة مجموعتين متوازيتين، ضمت كل مجموعة ٣١ طفل يعانون من الصرع، كان العلاج في المجموعة الأولى علاج أحادي وهو كاربامازبين (٩٧)، في حين كان في المجموعة الثانية فالبروات (٩٨, ٩٩) حيث كان لإضافة الميلاتونين بجرعات(٦-٩) ملغ باليوم ولمدة ١٤ يوم تأثير على الانزيمات المضادة للأكسدة مثل

Glutathione Peroxidas و Glutathione Reductase ، وهذا أظهر أن للميلاتونين دور حامي للنسيج العصبي في الحالات التي يحدث فيها أكسدة ناتجة عن الشدة(stress) كما يحدث في الصرع.

على الرغم من الخصائص المضادة للصرع لل Ramelteon (الناهض الانتقائي لمستقبلات الميلاتونين الذي حصل على براءة اختراع مؤخراً) الذي وصف للفئران الذين يعانون من الصرع المزمن (١٠٠)، إلا أن التجارب السريرية حول فعالية هذا الدواء عند البشر لم تدرس.

رابعاً- استخدام الميلاتونين في العناية بحديث الولادة:

حديثي الولادة وخاصة الخدج، الذين ولدوا قبل الأوان، تكون قدرتهم على الحماية ضد الأكسدة منخفضة ويكونون سريعي التأثر بالجذور المؤكسدة المخربة، فبالتالي فإن الميلاتونين، بسبب خصائصه المضادة للأكسدة، قد يكون مفيداً في تخفيض الأكسدة الناتجة عن تعرض حديث الولادة للشدة كما في حالات الانتان، نقص الأكسجة، الشدة التنفسية، الشدة الجراحية(١٠١).

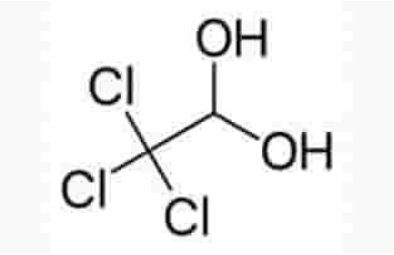
تم استغلال هذه الإمكانات في التجارب السريرية المختلفة التي أجريت في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة في معهد طب الأطفال بجامعة ميسينا (إيطاليا)، ومن هذه الدراسات هناك دراسة أجريت بطريقة

عشوائية ضمت ٣٠ طفل منهم ٢٠ طفل مشخص لديهم نقص أكسجة حول الولادة خلال الساعات الستة الأولى من الحياة و١٠ أطفال سليمين صحياً.

تم إعطاء الميلاتونين ل ١٠ أطفال ممن شُخص نقص أكسجة حول الولادة لديهم بجرعة (٨٠ ملغ مقسمة على ٨ جرعات بكل جرعة ١٠ ملغ وبفاصل زمني ٢ ساعة بين الجرعات). كانت النتيجة أن ٣ أطفال من الأطفال المشخص لديهم نقص أكسجة حول الولادة ولم يتلقوا الميلاتونين قد توفوا خلال ٧٢ ساعة التالية للولادة، في حين إن الأطفال المشخص لديهم الذين نقص أكسجة حول الولادة وتلقوا الميلاتونين لم يتوفى أي منهم، كما لوحظ لديهم نقص هام في مستويات Malondialdehyde ونتريتانترات في الساعة ١٢ والساعة ٢٤ التالية للولادة وهذا يدعم تأثير الميلاتونين المضاد للأكسدة.

وهناك دراسة عشوائية (١٠٢) أخرى متوازية مع عينة شاهد قيمت الفائدة من الميلاتونين كعلاج مساعد عند حديثي الولادة الذين لديهم إنتان، حيث ضمت هذه الدراسة ٢٠ طفل مشخص لديهم إنتان دموي ، أعطي ١٠ أطفال منهم ميلاتونين بجرعة(٢٠ ملغ مقسمة على جرعتين بكل جرعة ١٠ ملغ وبفاصل زمني ساعة بينهما خلال (١٢) ساعة الأولى التالية للتشخيص ولم يعط الأطفال ال١٠ الباقين ميلاتونين، فكانت النتائج أن توفي ٣ أطفال من الأطفال الذين لم يتلقوا ميلاتونين، أما الذين تلقوا ميلاتونين فقد توفي طفل واحد منهم كما لوحظ لديهم انخفاض بمستويات Oxidation stress– Peroxidatation والتي تعتبر مشعر هام عن أكسدة الشدة عند مقارنتهم مع الأطفال الذين لم يتلقوا ميلاتونين.

ثانياً- كلورال هيدرات (Chloral Hydrat):



الشكل ٩: كلورال هيدرات

لمحة تاريخية

تم اكتشاف الكلورال هيدرات عام ١٨٣٢م لذلك يعتبر أقدم دواء مهدئ(١٠٣).

كلورال هيدرات هو هاليد عضوي (organic halide) تم تصنيعه لأول مرة من قبل

Justin liebig في عام ١٨٣٢ في حين تم استخدامه كدواء منوم ومهدئ منذ عام1869.(١٠٤)

الاصطناع الحيوي للكلورال هيدرات وآليات عمله:

المستقلب الرئيسي الفعال للكلورال هيدرات هو ثلاثي كلور الإيثانول (TCE) الذي تم اكتشافه من قبل Butler في عام ١٩٤٨، أما المستقلب الآخر للكلورال هيدرات فهو Trichloroacetic acid (TCA).

من المرجح أن كلورال هيدرات يؤثر على الجهاز العصبي عن طريق (TCE) بآلية غير معروفة.(١٠٤) كلورال هيدرات كان يستخدم كدواء مهدئ ومنوم إلى أن تم استبداله في منتصف القرن العشرين بالباربيتورات والبنزوديازبينات (١٠٥)، إلا أنه بقي الدواء المستخدم كمنوم قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لأنه واحد من الأدوية المنومة التي لا تمنع ظهور الشذوذات المرضية في التخطيط.

التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب:

لايزال كلورال هيدرات يستخدم كدواء مهدئ قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي على الرغم من طعمه غير السار وتأثيراته الجانبية: مثل الغثيان –الإقياء–الرنح–الهياج–التهدئة المطول (١٠٦)–حدوث توقف تنفس متأخر–تهيج المعدة.

أما مضادات استطبابه فهي: حالات القرحة المعدية –القصور الكبدي –البورفيريا– القصور التنفسي– تناول مضادات التخثر–فرط الحساسية. (١٠٤)

تأثيره المنوم والمهدئ يظهر خلال دقائق(١٠ دقائق) من تناوله ويستمر ل (٦٠_١٢٠) دقيقة (١٠٦).

أما عمره النصفي فهو لبضع دقائق بينما العمر النصفي لمستقلاباته فهو أطول، فهو للمستقلب (TEC) يتراوح بين (٨_١٢) ساعة أما المستقلب (TCA) فهو (٦٧) ساعة. يستغرق (٦٠_١٨٠) دقيقة للوصول الى ذروة تركيزه بالمصل (١٠٤)

يتم امتصاصه بشكل جيد عن طريق الفم وكذلك عن طريق المستقيم ويتم استقلابه بسرعة إلى المستقلب النشط ثلاثي كلور ايثانول وهو المؤول عن آثاره المنومة والمهدئة (١٥).

الجزء العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

أولاً-المقدمة:

تُعد الاختلاجات إحدى المشاكل الأكثر شيوعاً في طب أعصاب الأطفال، والتي تحدث لدى (٤-١٠)%من الأطفال دون ١٦ عام. يعتبر الوصف التفصيلي والموثوق للحدث أو نوبة الاختلاج من قبل شاهد العيان الجزء الأكثر أهمية في التقييم التشخيصي ولكنه قد لا يكون متوفراً، لذلك يوصى بإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لتقييم الطفل الذي يعاني من نوبته الأولى حيث يعتبر التخطيط أداة تشخيصية مفيدة في تشخيص الاختلاجات وتمييزها عن النوب المشابهة للاختلاجات (٢٢) .

بدأت المحاولات الأولى لتطبيق تخطيط الدماغ الكهربائي في بداية الستينات ١٩٦٠، على الرغم من التطورات في التصوير إلا أن تخطيط الدماغ الكهربائي لا يزال الاختبار الحاسم في تشخيص الصرع، فهولا يؤكد فقط التشخيص وإنما له دور في توضيح نوع الصرع وله دور أيضاً في قرار إيقاف العلاج لدى المرضى الصرعيين وفي تقييم المرضى المصابين بالاعتلالات الدماغية.

يحتاج تخطيط الدماغ الكهربائي إلى تعاون المريض وعدم حركته، لذلك يفضل إجراء التخطيط أثناء النوم الطبيعي ولكن قد نحتاج عند الأطفال غير الطبيعيين لعوامل مساعدة تحث على النوم كالأدوية المهدئة (٢٣). وهذا بدوره يستدعي العديد من الدراسات لاختيار المهدئ المثالي الذي تكون بدايته سريعة ومدة تأثيره معتدلة وآثاره الجانبية قليلة أو معدومة وتكلفته منخفضة ومتوفر.

ثانياً-الإشكالية والتساؤلات البحثية:

هناك العديد من الدراسات العالمية التي أُجريت على الأدوية المهدئة لاختيار المهدئ الأمثل عند الأطفال، إلا أن الظروف الاقتصادية تحتم علينا أنواعاً محددة من الأدوية، لذلك صممت هذه الدراسة لاختيار الدواء الأمثل من ضمن الأدوية المتوفرة واعتماده.

ثالثاً-هدف البحث وأهميته:

البحث عن فارق بين الميلاتونين والكلورال هيدرات في الفعالية كأدوية منومة لإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوم وفي كشف الشذوذات المرضية في تخطيط الدماغ الكهربائي عند الأطفال، واعتماد أحد منهما لاحقاً..

رابعاً- حدود البحث:

قد نعاني أثناء جمعنا للعينات من صعوبة تأمين الأدوية.

خامساً- مناهج البحث وأدواته:

تصميم البحث:

البحث عبارة عن دراسة تداخلية مستقبلية ضمت المرضى المراجعين للإسعاف والعيادة العصبية والعيادة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الذين يحتاجون لإجراء تخطيط دماغ كهربائي أثناء النوم في الفترة الزمنية الواقعة بين بداية شهر تشرين الأول من عام ٢٠٢٢ حتى نهاية شهر كانون الأول من عام ٢٠٢٢ وذلك وفق معايير الإدخال والاستبعاد الآتية:

معايير الإدخال:

جميع الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين عمر الشهر والست سنوات، حيث طُلب من الأهل تأخير نوم هؤلاء الأطفال عن التوقيت المعتاد مدة ساعتين وإيقاظهم باكراً من الساعة السادسة صباحاً وعدم السماح لهم بالنوم حتى وقت إجراء التخطيط وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة لأهل الطفل أو أوليائه.

معايير الاستبعاد:

تم استبعاد الأطفال الذين لديهم حساسية للميلاتونين أو كلورال هيدرات، ومرضى القصور الكلوي والكبدي والقلبي، والذين يعانون من قرحة هضمية، والذين لديهم

تضخم حاد باللوزتين والذين كانوا يتعالجون بأدوية لها تداخلات حرجة مع الميلاتونين أو كلورال هيدرات.

طريقة البحث:

تمت متابعة الأطفال في عينة الدراسة وذلك بعد إعلام أهل الأطفال حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حيث تم إعطاء المجموعة الأولى كلورال هيدرات بجرعة ١مل لكل ١كيلوغرام من وزن الطفل من محلول فموي الاستخدام تركيزه ٥٪ أي ما يعادل ٥٠ملغ لكل ١كيلو غرام من وزن الطفل والمجموعة الثانية أعطي الأطفال فيها الميلاتونين بجرعة (٢_٦) ملغ حسب العمر بالطريق الفموي والمجموعة الثالثة كلا المنومين قبل إجراء التخطيط الدماغي ب (٣٠_٦٠) دقيقة، ثم أجري التخطيط عند حدوث النوم مباشرة في كلا المجموعتين لتوفير حالة متماثلة، باستخدام جهاز التخطيط والذي يتضمن وضع ٢١ الكترود على الفروة بطريقة النظام الدولي (١٠_٢٠) وقراءة التخطيط الدماغي بعد إنجازه لتحري الشذوذات المرضية. سجلت المعلومات والنتائج على استمارات خاصة بالدراسة.

تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft-Excel 2019، ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (٢٤)، وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، وتمت مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

استمارة بحث للأدوية المهدئة قبل إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي

- ✓ رقم الاستمارة .....
- ✓ العمر ..... الوزن .....
- ✓ الجنس.....
- ✓ التطور الروحي الحركي.....
- ✓ نوع الدواء المنوم.....
- ✓ موجودات التخطيط الدماغي .....
- ✓ سرعة بدء النوم .....
- ✓ فترة النوم .....
- ✓ التأثيرات الجانبية للدواء التي تحدث خلال ٢٤ ساعة التالية لإجراء تخطيط الدماغي الكهربائي

.....

الفصل الثاني: نتائج البحث Results

- خصائص المشاركين في البحث:

شارك في البحث ١٧٤ طفلا ممن يحققون معايير القبول في البحث، وقد قسم الأطفال إلى ٣ مجموعات وفق المنوم المستخدم:

١- المجموعة الأولى تلقت منوم كلورال هيدرات وعددهم ٨١ طفل

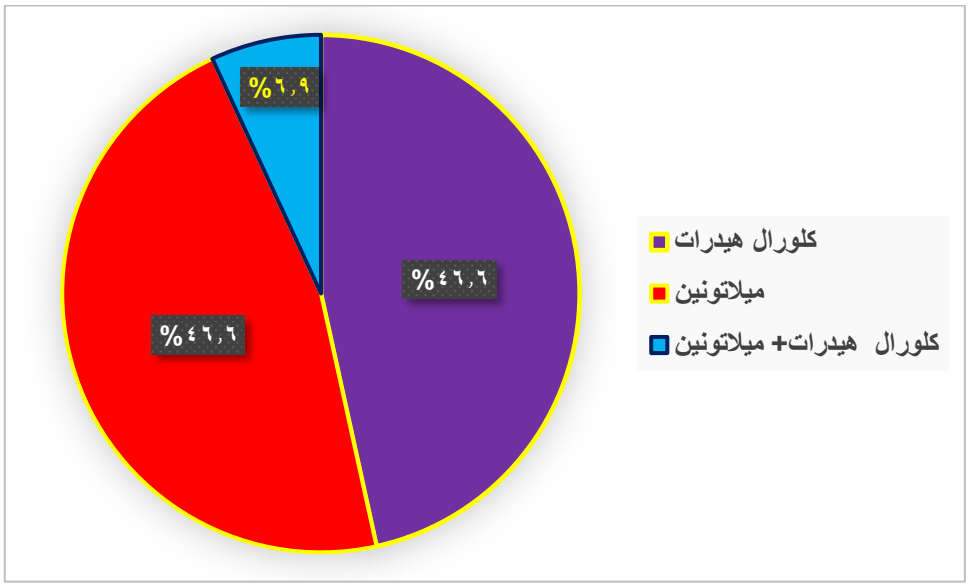
٢- المجموعة الثانية تلقت منوم ميلانوتين وعددهم ٨١ طفل

٣- المجموعة الثالثة تلقت جرعتي منوم كلورال هيدرات لكنها لم تستجب عليه فتلقت المنوم الثاني ميلانوتين وعددها ١٢ طفل.

يُبين (**جدول2**) و(**الشكل 10**) النسب التي تشكلها كل مجموعة من مجموعة البحث.

جدول2 : التكرار والنسب المئوية لمجموعات البحث وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

المنوم المستخدم	النسبة المئوية	التكرار
كلورال هيدرات	%46.6	81
ميلاتونين	%46.6	81
كلورال هيدرات + ميلاتونين	%6.9	12
المجموع	100.0	174



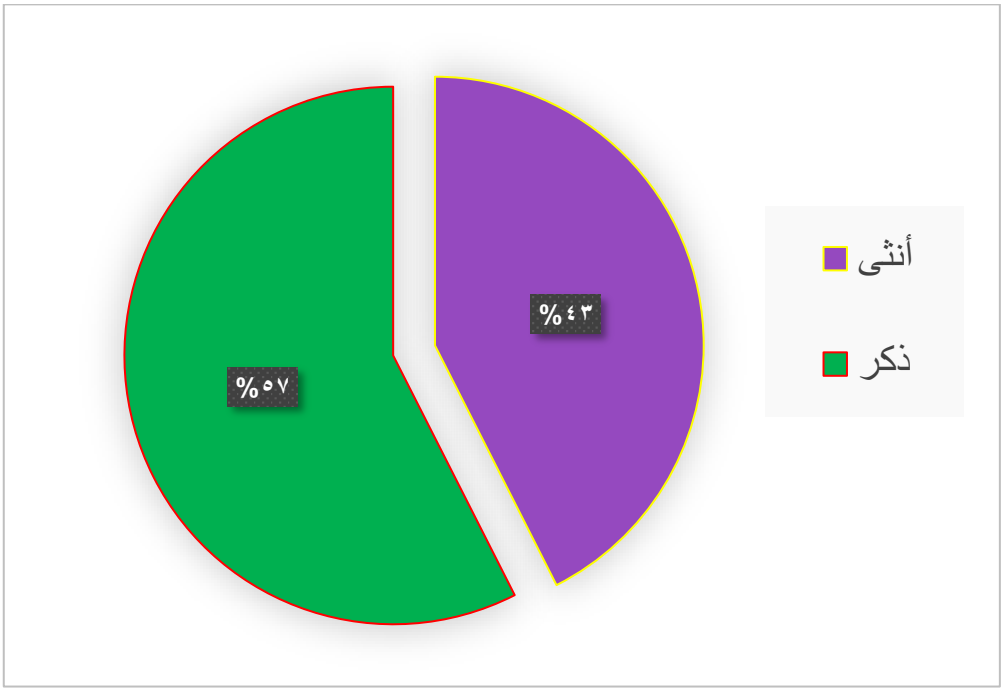
الشكل 10: النسبة المئوية لمجموعات البحث وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

الجنس:

يُبين **(جدول3 : التكرار والنسب المئوية لمتغير الجنس لدى مجموعة البحث.جدول3)** و **(الشكل 11)** أن الذكور هم الفئة الأشيع في مجموعة البحث بنسبة 57.5% مقارنة بالإناث 42.5%.

جدول3 : التكرار والنسب المئوية لمتغير الجنس لدى مجموعة البحث.

الجنس	تكرار	نسبة مئوية
الإناث	74	%42.5
الذكور	100	%57.5
المجموع	174	%100

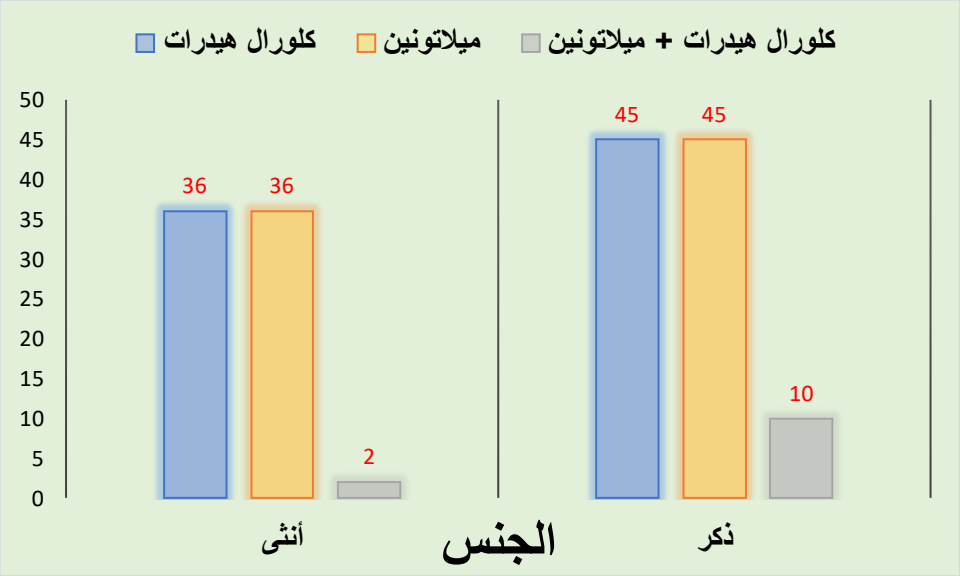


الشكل 11: النسبة المئوية لمتغير الجنس لدى مجموعة البحث.

بينما يُبين (**جدول2**) و(الشكل 12) توزع متغير الجنس وفقاً لمجموعات البحث، حيث كان تساوى عدد المشاركين من كل جنس في كلا من مجموعتي المنوم (44.4% إناث و55.6 ذكور)، أما بالنسبة للمجموعة التي تلقت كلا المنومين فكانت نسبة الإناث 16.7%، ولم يكن هناك أية فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات بالنسبة لمتغير الجنس p-value =0.17>0.05.

جدول ٤: التكرار والنسب المئوية لتوزع متغير الجنس وفقاً للمتغير المنوم المستخدم.

الجنس	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
أنثى	36	44.4	36	44.4	2	16.7	74	42.5	0.17
ذكر	45	55.6	45	55.6	10	83.3	100	57.5	
المجموع	81	100	81	100	12	100	174	100	



الشكل 12: توزع الجنس وفقاً لمجموعات المنوم المستخدم.

العمر:

يُبين (

جدول ٥) الإحصاء الوصفي لمتغير العمر، حيث بلغ متوسط عمر الأطفال 2.8±1.7 سنة،

وأصغر عمر شهرين أما أكبر عمر فكان 6 سنوات.

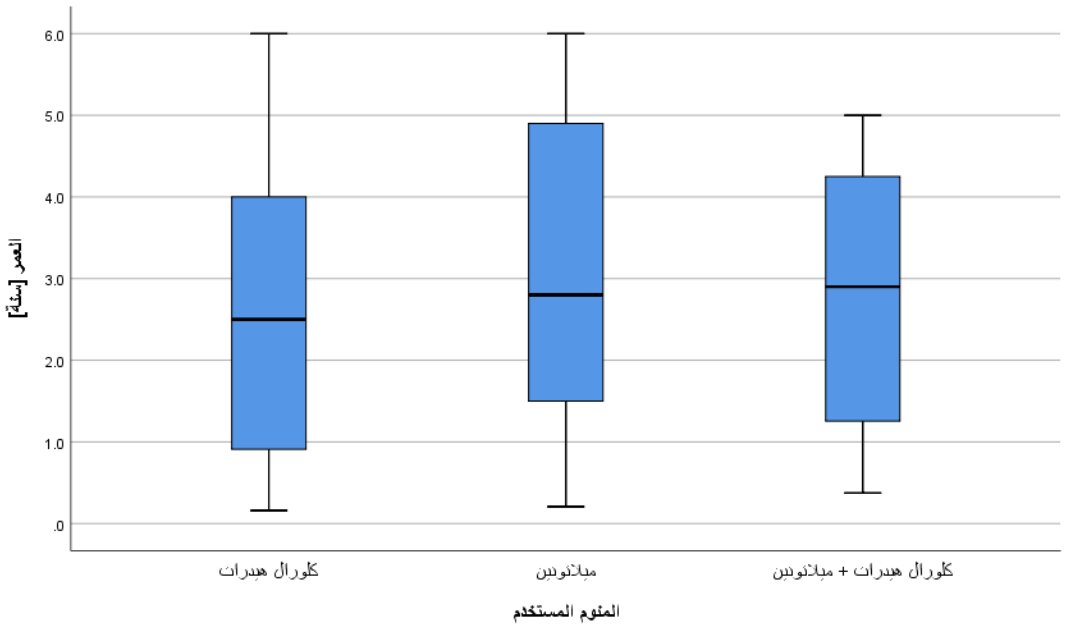
جدول ٥: الإحصاء الوصفي لمتغير العمر.

المتغير	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط	الانحراف المعياري
العمر [سنة]	174	0.16	6	2.8	1.7

يُبين (جدول ٦) و (**الشكل13**) أنه لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في متغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value=0.47>0.05.

جدول ٦: المتوسط والانحراف المعياري لمتغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم

المنوم المستخدم	العمر [سنة]		p-value
	المتوسط	الانحراف المعياري	
كلورال هيدرات	2.7	1.9	0.42
ميلاتونين	3.0	1.8	
كلورال هيدرات+ ميلاتونين	2.7	1.6	
المجموع	2.8	1.8	



الشكل13 : توزع متغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

الوزن:

بلغ متوسط وزن الأطفال المشاركين في البحث 12.15±4.57 kg، حيث كان أقل وزن 2.6 kg وأكبر وزن 25kg كما هو مبين في (**جدول ٧**).

جدول ٧: الإحصاء الوصفي لمتغير الوزن لمجموعة المشاركين في البحث.

المتغير	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط	الانحراف المعياري
الوزن [كغ]	174	2.6	25.0	٥12.1	4.57

يُبين (**جدول ٨**

المنوم المستخدم	الوزن [كغ]		p-value
	المتوسط	الانحراف المعياري	
كلورال هيدرات	11.3	4.5	0.083
ميلاتونين	13.0	4.6	
كلورال هيدرات+ ميلاتونين	12.4	3.4	
المجموع	12.1	4.6	

) و(الشكل 14) غياب الفروقات ذات الأهمية الإحصائية في متغير الوزن وفقاً لعلاقته بنوع المنوم المستخدم p-value =0.083>0.05.

جدول ٨: المتوسط والانحراف المعياري لمتغير الوزن وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

المنوم المستخدم	الوزن [كغ]		p-value
	المتوسط	الانحراف المعياري	
كلورال هيدرات	11.3	4.5	0.083
ميلاتونين	13.0	4.6	
كلورال هيدرات+ ميلاتونين	12.4	3.4	
المجموع	12.1	4.6	

الشكل 14:توزع متغير الوزن وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

- التطور الروحي الحركي:

كان التطور طبيعياً عند 63.8% من الأطفال وغير طبيعي عند البقية، وكان تأخر التطور الروحي والحركي هو الأشيع بين الحالات غير الطبيعية بنسبة 32.2% في حين كان التأخر الحركي أقلها شيوعاً بمعدل حالتين فقط. **(جدول ٩)**

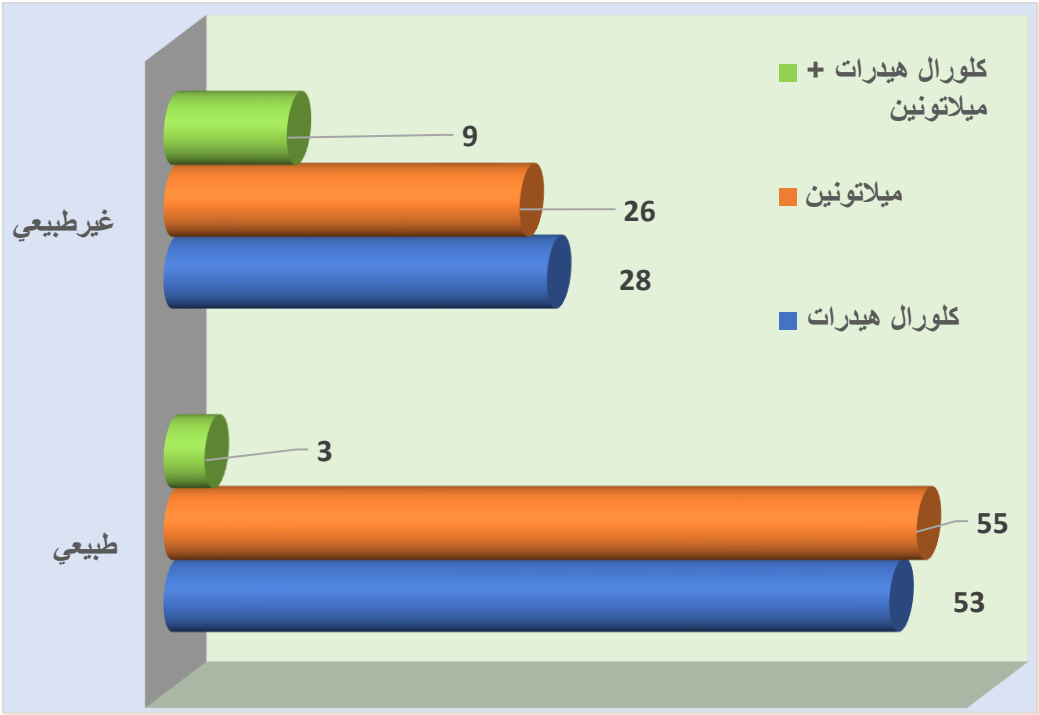
جدول ٩: التكرار والنسب المئوية للتطور الروحي والحركي لدى مجموعة البحث.

التطور	التكرار	النسبة المئوية
طبيعي	111	63.8
تأخر تطور روحي وحركي	56	32.2
تأخر روحي	5	2.9
تأخر حركي	2	1.1
المجموع	174	100.0

يُبين **(جدول ١٠)** أن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية p-value=0.014<0.05 بين التطور ونوع المنوم المستخدم، كان استخدام كلا المنومين (كلورال هيدرات أكثر شيوعاً عند الحالات المرضية مقارنة بالطبيعية **(الشكل 15)**

جدول ١٠: التكرار والنسب المئوية لمتغير التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم

التطور	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
طبيعي	53	65.4	55	67.9	3	25.0	111	63.8	0.014
غير طبيعي	28	34.6	26	32.1	9	75.0	63	36.2	
المجموع	81	100	81	100	12	100	174	100	

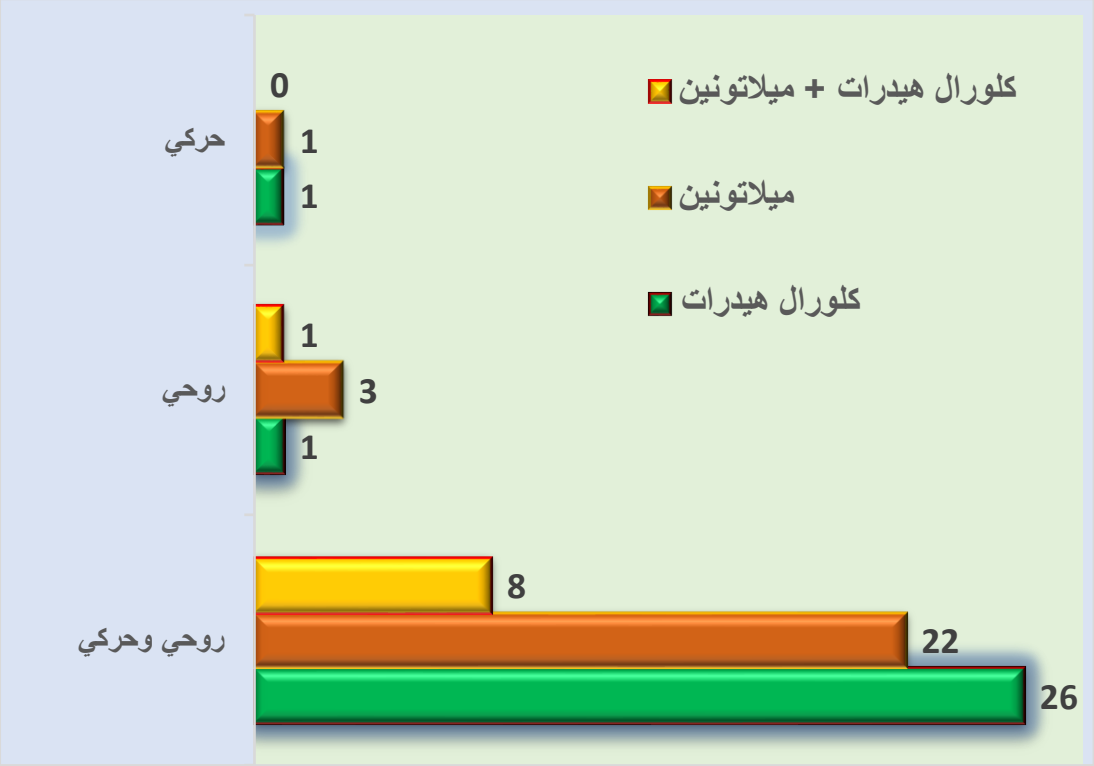


الشكل 15: توزع المشاركين في البحث حسب التطور وفقا لنوع المنوم المستخدم.

بينما كان توزع الحالات المرضية للتطور وفقاً لمجموعات البحث مبيناً في (**جدول ١١**)، حيث لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في علاقة نوع تأخر التطور ونوع المنوم المستخدم -p value=0.82>0.05، رغم أن استخدام الميلاتونين أكثر استخداماً في حالات التأخر الروحي (٣ حالات من أصل ٥). (الشكل ١٦)

جدول ١١: التكرار والنسب المئوية لتأخر التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

تأخر التطور	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
روحي وحركي	26	92.9	22	84.6	8	66.7	56	88.9	0.82
روحي	1	3.6	3	11.5	1	8.3	5	7.9	
حركي	1	3.6	1	3.8	0	0	2	3.2	
المجموع	28	100.0	26	100	9		63	100	



الشكل 16: التكرار والنسب المئوية لتأخر التطور وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

- الدواء المستخدم:

استخدم الكلورال هيدرات لدى 93 مشارك كمنوم أول، وكذلك استخدم منوم ميلاتونين كمنوم لدى ٩٣ شخص منهم ١٢ شخص تلقوا منوم كلورال هيدرات مرتين من قبل ولم يستجيبوا له.

(جدول ١٢)

جدول ١٢: التكرار والنسب المئوية للمنومات المستخدمة

المنوم المستخدم		التكرار	النسبة المئوية
كلورال هيدرات	نعم	93	53.4
	لا	81	46.6
	المجموع	174	100.0
ميلا تونين	نعم	93	53.4
	لا	81	46.6
	المجموع	174	100.0

- تواتر استخدام المنوم:

يُبين (**جدول ١٣**) تواتر استخدام المنوم، حيث نلاحظ أن المنوم كلورال هيدرات احتاج في 17.8% من الحالات التي تلقته لتكرار استخدامه لأكثر من مرة منها ١٢ حالة أعطيت منوم ميلاتونين بعد عدم استجابتها حتى للجرعة الثانية بالمقابل احتاج 5.2% من حالات استخدام منوم الميلاتونين لجرعة ثانية.

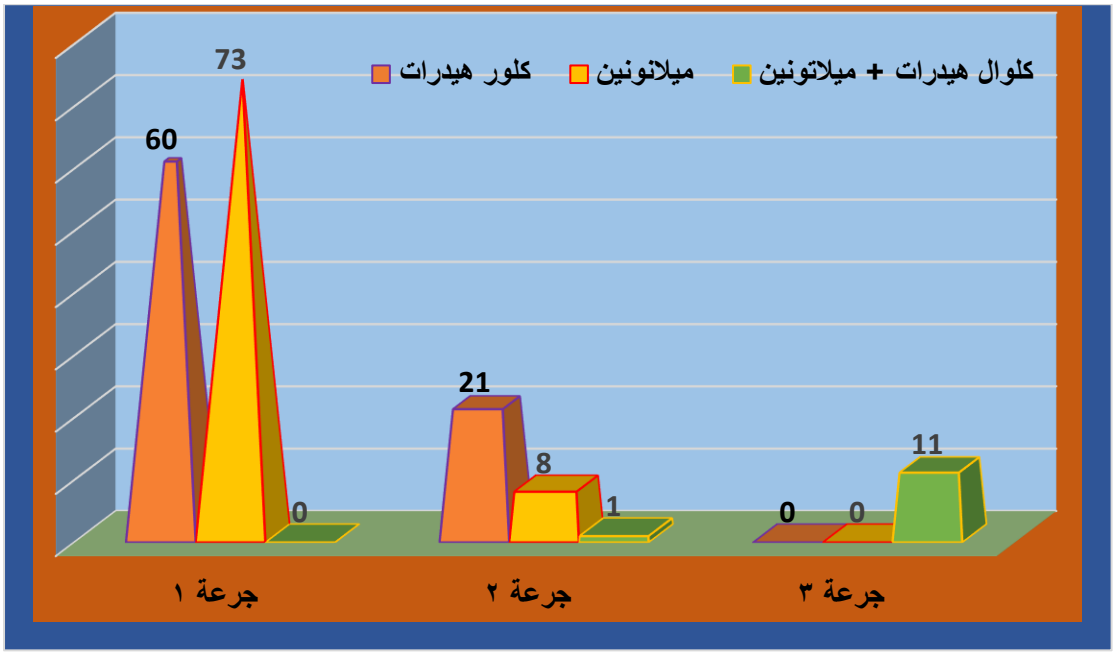
جدول ١٣: التكرار والنسب المئوية لاستخدام المنومات.

تواتر استخدام المنوم		التكرار	النسبة المئوية
منوم كلورال هيدرات	لم يستخدم	81	46.6
	1	62	35.6
	2	31	17.8
	المجموع	174	100.0
منوم ميلا تونين	لم يستخدم	81	46.6
	1	84	48.3
	2	9	5.2
	المجموع	174	100.0

يُظهر الجدول (**جدول ١٤**) أن هناك فروقاً ذات أهمية إحصائية في تواتر جرعات المنوم المستخدمp-value =0.001<0.05، حيث نلاحظ أن النسبة المئوية لإعادة الجرعة أكبر لدى منوم كلورال هيدرات 9.25% مقارنة بنسبة 9.9% من مجموعة منوم الميلاتونين، أما مجموعة كلورال هيدرات + ميلاتونين فهي مجموعة المرضى الذين تلقوا على الأقل جرعة واحدة من منوم كلورال هيدرات ثم تلقوا جرعة ثانية من منوم ميلاتونين (حالة واحدة) أو تلقوا جرعتين من منوم كلورال هيدرات ثم جرعة من منوم الميلاتونين (**الشكل17**)

جدول ١٤: توزع المرضى حسب تكرار جرعات المنوم.

تواتر جرعات المنوم	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
1	60	74.1	73	90.1	0	0.0	133	76.4	0.001
2	21	25.9	8	9.9	1	8.3	30	17.2	
3	0	٠	0	0	11	92	11	6.3	
المجموع	81	100	81	100	12	١٠٠	174	100	



الشكل17 : تواتر الجرعات الدوائية للمنومات المستخدمة وفقاً لنوع المنوم.

- تأثير الدواء على النوم:

يُبين **(جدول ١٥)** الإحصاء الوصفي لمدة النوم والمدة حتى بدء النوم لدى كل المشاركين في البحث، حيث كان متوسط مدة النوم 38.7±52.8 دقيقة، في حين كان متوسط المدة اللازمة لبدء النوم 7.4±14.8 دقيقة.

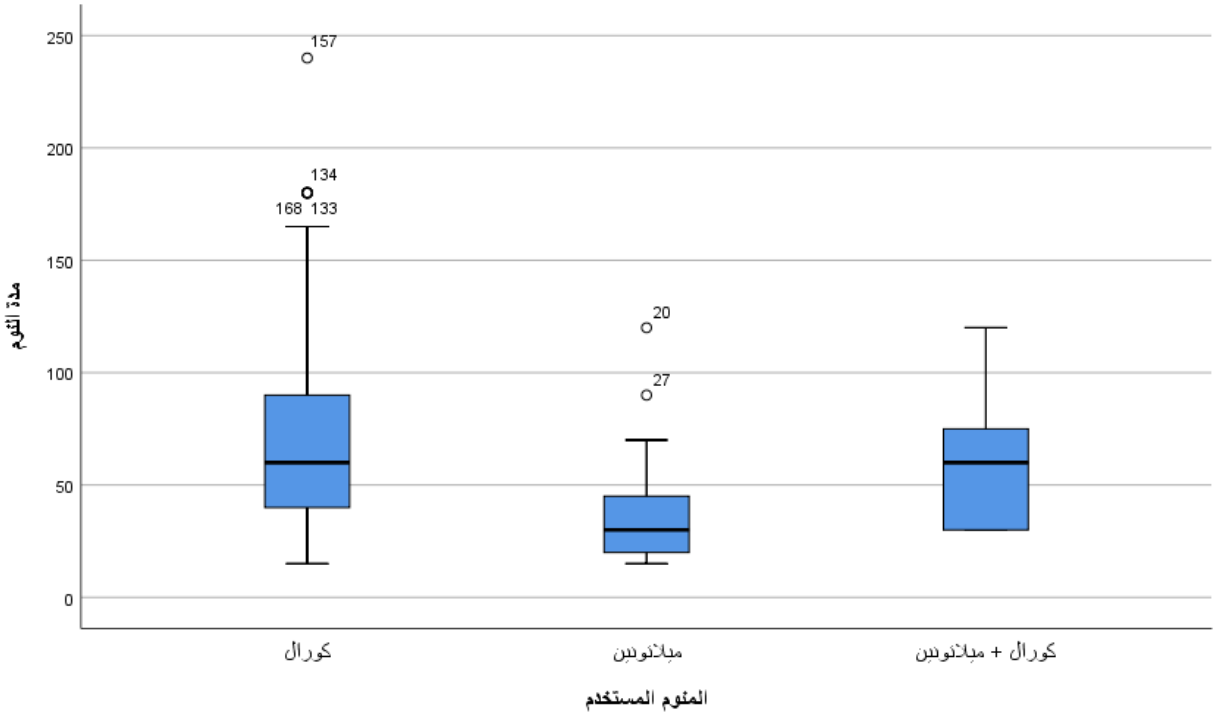
جدول ١٥: الإحصاء الوصفي لمتغيرات مدة النوم وبدئه مقدراً بالدقيقة.

المتغير	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط	الانحراف المعياري
مدة النوم بالدقيقة	174	15	240	52.8	38.7
بدء النوم بالدقيقة	174	5	45	14.8	7.4

يُبين **(جدول ١٦)** وجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مدة النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value =0.001<0.05، حيث كان متوسط مدة النوم باستخدام كلورال هيدرات 70 دقيقة وهي أكبر بكثير من متوسط مدة النوم باستخدام الميلاتونين 35 دقيقة ومن متوسط استخدام كلورال هيدرات+ ميلاتونين 58 دقيقة. **(الشكل18)**

جدول ١٦: المتوسط والانحراف المعياري لمدة النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

المنوم المستخدم	مدة النوم		p-value
	المتوسط	الانحراف المعياري	
كلورال هيدرات	70	47	0.001
ميلاتونين	35	18	
كلورال هيدرات + ميلاتونين	58	30	
المجموع	53	39	



الشكل18 : توزع مدة النوم وفقاً للمنوم المستخدم.

بالنسبة لبدء النوم لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية وفقاً لنوع المنوم المستخدم p– value =0.5>0.05. (جدول ١٧)

جدول ١٧: المتوسط والانحراف المعياري لمدة بدء النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم

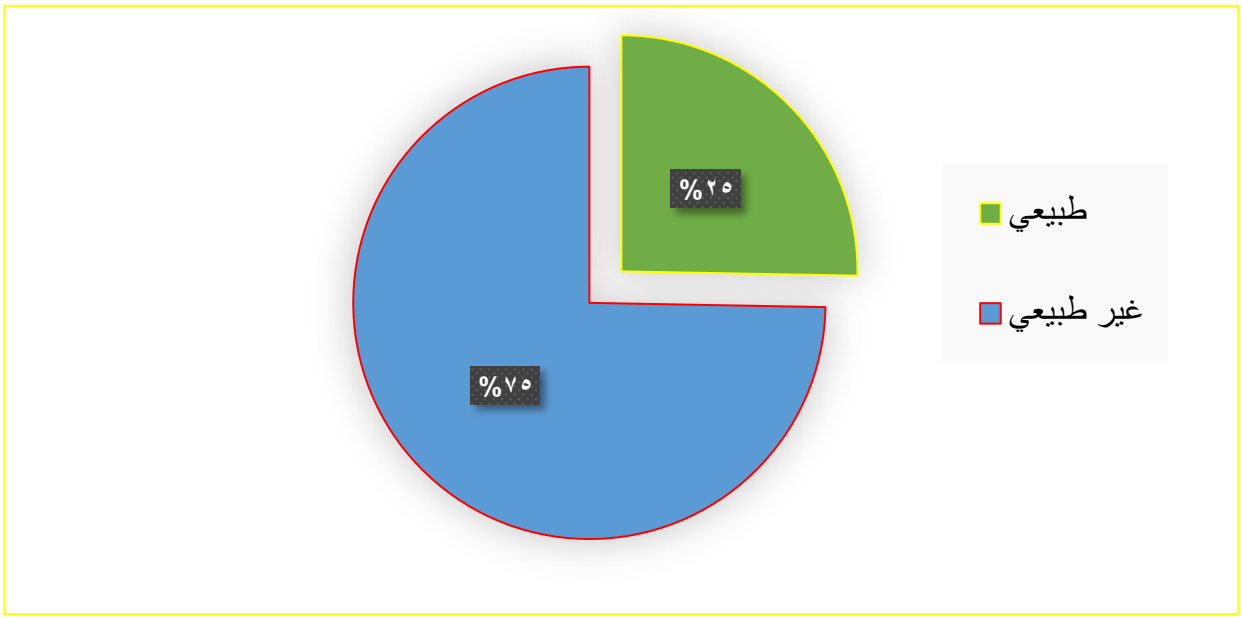
المنوم المستخدم	بدء النوم		p-value
	المتوسط	الانحراف المعياري	
كلورال هيدرات	15	8	0.5
ميلاتونين	14	6	
كلورال هيدرات + ميلاتونين	17	10	
المجموع	15	7	

- توزع المرضى حسب الموجودات المرضية في التخطيط الدماغ الكهربائي

يُبين (**جدول ١٨**) والشكل (١٩) أن 25.3% من موجودات التخطيط كانت طبيعية في حين كانت النسبة المتبقية مرضية.

جدول ١٨: التكرار والنسب المئوية لموجودات التخطيط لدى مجموعة البحث.

موجودات التخطيط	التكرار	النسبة المئوية
طبيعي	44	25.3
غير طبيعي	130	74.7
المجموع	174	100.0

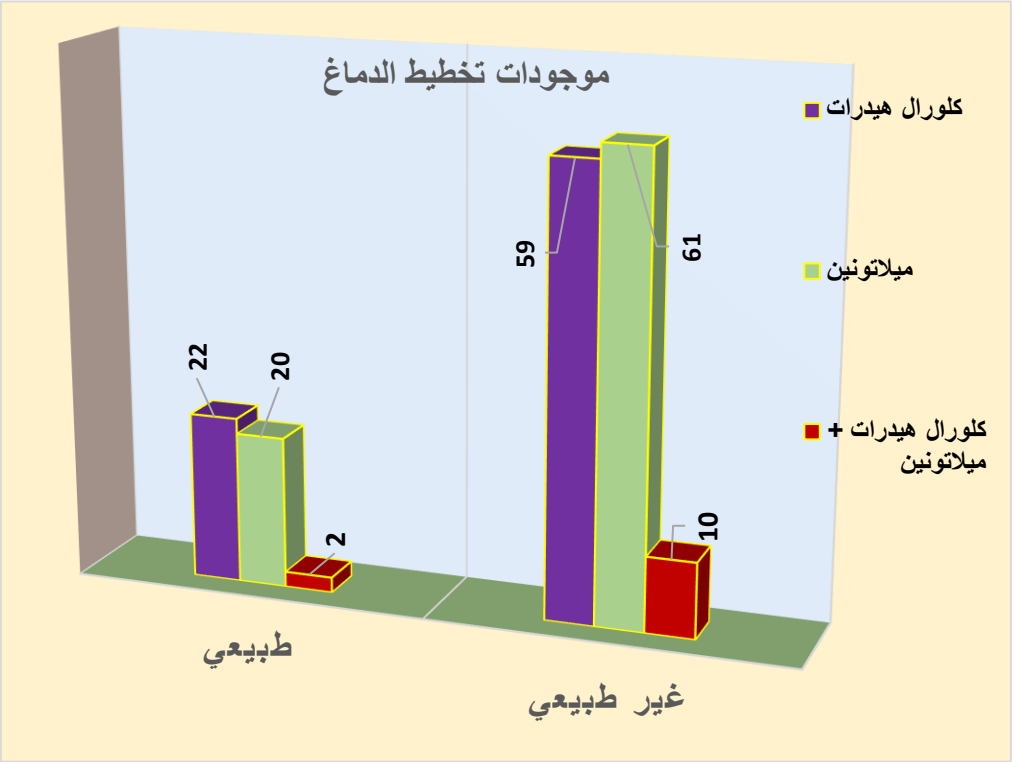


الشكل ١٩: النسبة المئوية لموجودات التخطيط لمجموعة البحث.

يُبين الجدول (**جدول ١٩**) أنه ليس هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في موجودات التخطيط وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value=0.72>0.05، حيث كانت الموجودات غير الطبيعية هي الأشيع في كل المجموعات. (**الشكل 20**)

جدول ١٩: التكرار والنسب المئوية لموجودات تخطيط الدماغ وفقاً لنوع المنوم المستخدم

موجودات التخطيط	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
طبيعي	22	27.2	20	24.7	2	16.7	44	25.3	0.72
غير طبيعي	59	72.8	61	75.3	10	83.3	130	74.7	
المجموع	81	100	81	100	12	100	174	100	



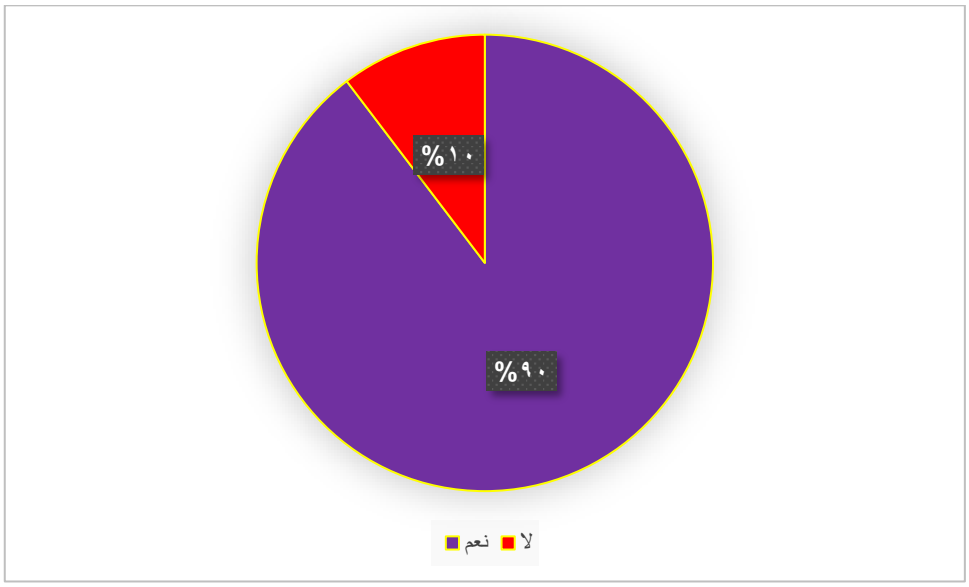
الشكل 20: توزع متغير موجودات تخطيط الدماغ وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

- الاختلاجات:

يُبين الجدول (**جدول ٢٠**) أن الاختلاجات كانت أشيع حدوثاً بنسبة 89.7% عند مجموعة المشاركين في البحث. (**الشكل 21**)

جدول ٢٠: التكرار والنسب المئوية لحدوث الاختلاجات عند مجموعة المشاركين في البحث.

الاختلاجات	التكرار	النسبة المئوية
نعم	156	89.7
لا	18	10.3
المجموع	174	100.0

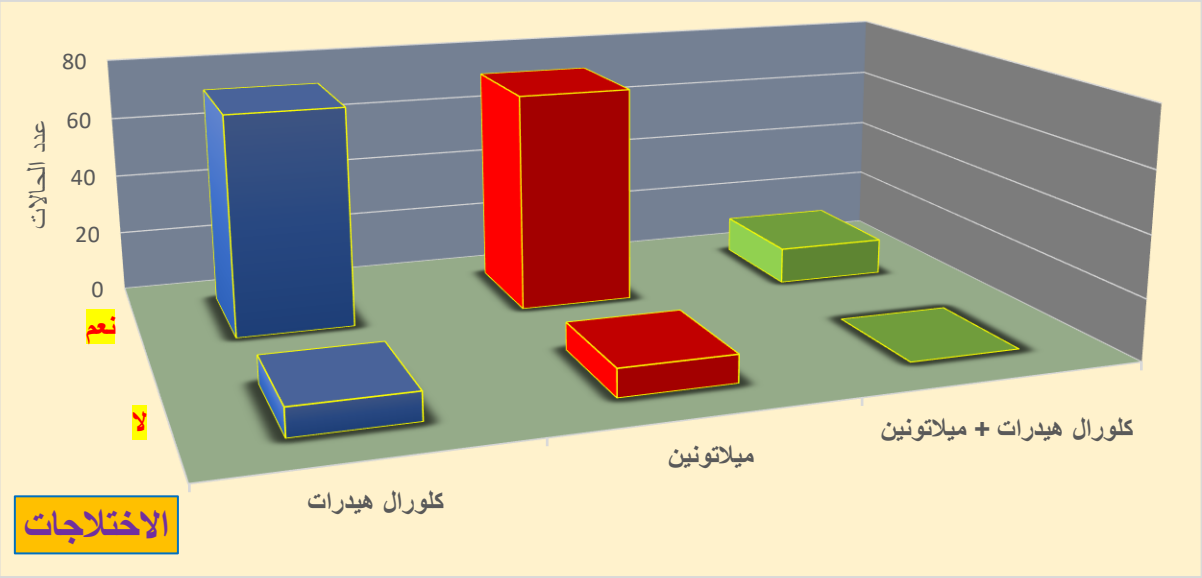


الشكل 21: النسبة المئوية لحدوث اختلاجات لدى مجموعة البحث.

وكانت نسب شيوع الاختلاجات متساوية في كل من مجموعتي منوم كلورال هيدرات وميلاتونين، أما المجموعة التي تلقت كلا المنومين فكان الاختلاج موجوداً لدى كل أفرادها لكن دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات. الشكل (٢٢) والجدول (٢١)

جدول ٢١: التكرار والنسب المئوية لتوزع متغير حدوث الاختلاج وفقاً لنوع المنوم المستخدم

الاختلاجات	المنوم المستخدم						المجموع		p-value
	كلورال هيدرات		ميلاتونين		كلورال هيدرات + ميلاتونين				
	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	
نعم	72	88.9	72	88.9	12	100.0	156	89.7	0.47
لا	9	11.1	9	11.1	0	0.0	18	10.3	
المجموع	81	100	81	100	12	100	174	100	



الشكل 22: توزع حدوث الاختلاج وفقاً لنوع المنوم المستخدم.

خصائص مجموعات الدراسة

لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بخصائصهما الديموغرافية والسريرية.

كان هناك مرضى مصابين بالصرع في مجموعة الكلورال هيدرات وفي مجموعة الميلاتونين، لكن لم يكن هناك فرق ذا دلالة إحصائية.

لم يكن لدى أي من المرضى نوبة سريرية أو فيزيولوجية كهربائية أثناء التسجيلات

التأثيرات الجانبية للأدوية لم تشاهد في أي من المجموعات

النتائج والمناقشة

١. الذكور هم الفئة الأشيع في مجموعة البحث بنسبة 57.5% مقارنة بالإناث 42.5%. ولم يكن هناك أية فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات بالنسبة لمتغير الجنس p-value =0.17>0.05.

٢. بلغ متوسط عمر الأطفال 2.8±1.7 سنة، وأصغر عمر شهرين أما أكبر عمر فكان 6 سنوات. لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في متغير العمر وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value=0.47>0.05.

٣. بلغ متوسط وزن الأطفال المشاركين في البحث 12.15±4.57 kg، حيث كان أقل وزن 2.6 kg وأكبر وزن 25kg، غياب الفروقات ذات الأهمية الإحصائية في متغير الوزن وفقاً لعلاقته بنوع المنوم المستخدم p-value =0.083>0.05.

٤. كان التطور طبيعياً عند 63.8% من الأطفال وغير طبيعي عند البقية، وكان تأخر التطور الروحي والحركي هو الأشيع بين الحالات غير الطبيعية بنسبة 32.2% في حين كان التأخر الحركي أقلها شيوعاً بمعدل حالتين فقط. أن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية p-value=0.014<0.05 بين التطور ونوع المنوم المستخدم، كان استخدام كلا المنومين أكثر شيوعاً عند الحالات المرضية مقارنة بالطبيعية.

٥. حيث لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في علاقة نوع تأخر التطور ونوع المنوم المستخدم p-value=0.82>0.05.

٦. أن هناك فروقاً ذات أهمية إحصائية في تواتر جرعات المنوم المستخدمp-value =0.001<0.05، حيث نلاحظ أن النسبة المئوية لإعادة الجرعة أكبر لدى منوم كلورال هيدرات 25.9% مقارنة بنسبة 9.9% من مجموعة منوم الميلاتونين.

٧. وجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مدة النوم وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value =0.001<0.05، حيث كان متوسط مدة النوم باستخدام كلورال هيدرات 70 دقيقة وهي أكبر بكثير من متوسط مدة النوم باستخدام الميلاتونين 35 دقيقة ومن متوسط استخدام كلورال هيدرات+ ميلاتونين 58 دقيقة.

٨. *بالنسبة لبدء النوم لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value*

٩. ليس هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في موجودات التخطيط وفقاً لنوع المنوم المستخدم p-value=0.72>0.05، حيث كانت الموجودات غير الطبيعية هي الأشيع في كل المجموعات.

١٠. وكانت نسب شيوع الاختلاجات متساوية في كل من مجموعتي منوم كلورال هيدرات وميلاتونين، دون أي فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعات p-value=0.47>0.05. أما المجموعة التي تلقت كلا المنومين فكان الاختلاج موجوداً لدى كل أفرادها لكن دون أي فروقات ذات أهمية.

قيود هذه الدراسة.

- لم يكن لدينا مخطط كهربائية الدماغ الأساسي بدون تخدير لهذه المجموعة من المرضى بسبب صعوبة الحصول على تسجيلات فيزيولوجية لتخطيط الدماغ أثناء النوم عند الأطفال الصغار. قد يكون تخطيط كهربية الدماغ (EEG) الأساسي غير المتعمد ذا قيمة للوصول إلى استنتاج أقوى للمقارنة بين كل من الأدوية المحفزة للنوم على EEG أثناء النوم.
- يعد نقص المعلومات حول عادات نوم المرضى ومؤشر كتلة الجسم أحد القيود الأخرى للدراسة.
- استند التمسك بالحرمان من النوم فقط إلى تقارير الوالدين المسجلة.
- النوم الناتج عن الميلاتونين أو الكلورال هيدرات ليس نومًا فسيولوجيًا لا يكون استخدام معايير تسجيل النوم التقليدية أو BIS مناسبًا.
- ومع ذلك، لم يكن الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة النوم الناجم عن الأدوية بالنوم الفسيولوجي، ولكن لمقارنة العقارين مع بعضهما البعض باستخدام معايير قياس النوم القياسية وBIS. حسبت دراسات أخرى BIS باستخدام أجهزة عرض مختلفة. نظرًا لأن BIS عبارة عن خوارزمية حساب خاصة، فلا يمكننا التأكد من أن الشاشات المختلفة قابلة للمقارنة بشكل مباشر مع بعضها البعض، مما قد يمثل قيودًا أخرى.. لذلك، قد لا يكون من العدل مقارنتها بعمق النوم من حيث مراحل النوم. ومع ذلك، كان متوسط أوقات التسجيل متشابهة لكلا المجموعتين. لذلك، نعتقد أن الاختلاف بين مراحل النوم ينعكس على تأثير العوامل المهدئة وليس مدة النوم.

الدراسات العالمية:

الدراسة الأولى

Melatonin versus chloral hydrate as the sedating agent in performing electroencephalogram in pediatric patients

C.L. Yuen , W.W. Cherk , T.H. Fung , C.S. Ho , K.K. Chan , Y.W. Yu

International Journal of Epilepsy

Volume 4, Issue 1, January–June **2017**, Pages 51-54

Available online 3 January **2017**

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221363201630063X

CC BY-NC-ND 4.0 · International Journal of Epilepsy **2017**; 04(01): 051-054
DOI: 10.1016/j.ijep.2016.11.004

https://doi.org/10.1016/j.ijep.2016.11.004

regional hospital in Hong Kong

(107)

كان المعدل الناجح في التخدير متشابهًا بين المجموعتين

خلصت الدراسة إلى أن الميلاتونين هو منوم مهدئ فعال وآمن في تسجيل تخطيط كهربية الدماغ لدى الأطفال ولديه معدل اكتشاف أعلى للتشوهات الكهربائية عند مقارنته بالكلور هيدرات.

فقد حددنا ٤٠ تخطيطًا غير طبيعي لـ EEG (٥٢.٥٦٪) في ٧٥ حالة في مجموعة الميلاتونين و٢٠ (٢١.٥٧) ٪) في ٨٩ حالة في مجموعة الكلورال هيدرات.

من خلال النظر في مخطط كهربائية الدماغ مع انفراغات صرعية نوبة أو بين النشبات فقط.

كان هناك ٣٨(٥٠.٦٧٪) في ٧٥ حالة في مجموعة الميلاتونين و١٧ (١٩.١٠٪) في ٨٩ حالة في مجموعة الكلورال هيدرات (p <0.05)

عدد حالات تخطيط كهربائية الدماغ غير الطبيعية المكتشفة بين المرضى الذين لديهم تشخيص سابق للصرع أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة الميلاتونين: ٢٩ حالة (٧٦.٣٢٪) في ٣٨ حالة في مجموعة الميلاتونين مقابل ١٧ (٤٢.٥٠٪) في ٤٠ حالة في الكلورال هيدرات المجموعة.

تم الحصول على نتائج مماثلة في المرضى الذين يعانون من التخلف العقلي أو الإعاقة الذهنية حيث وجد أن ٣١ (٦٧.٣٩٪) من ٤٦ حالة في مجموعة الميلاتونين لديهم تخطيط كهربية الدماغ غير طبيعي مقارنة بـ ١٤ (٣٥٪) في ٤٠ حالة في مجموعة الكلور هيدرات (p <0.05)

الميلاتونين هو عامل مهدئ فعال وآمن في تسجيل تخطيط كهربائية الدماغ لدى الأطفال ولديه معدل اكتشاف أعلى للشذوذات الكهربائية عند مقارنته بالكلورال هيدرات.

الدراسة الثانية

European Journal of Paediatric Neurology (2010) 14, I—II

. 2010 May;14(3):235-8.

doi: : 10.1016/j.ejpn.2009.06.010. Epub 2009 Jul 18.

Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG

Mahmoud Reza Ashrafi, Mahmoud Mohammadi, Javad Tafarroji, Reza Shabanian, Peyman Salamati, Gholam Reza Zamani

خلصت الدراسة إلى أنه قد يكون الميلاتونين بديلاً معقولاً للكلورال هيدرات لتسجيل تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوم لدى الأطفال. إنه بديل جذاب للحث على النوم بدون آثار ضارة كبيرة وله مردود جيد لاكتشاف أنشطة النوبات.

كان وقت بداية النوم بين ١٠ و١٥٠ دقيقة (متوسط ٣٥ دقيقة) في مجموعة الكلور هيدرات و٥–٢١٠

دقيقة (متوسط ٤٥ دقيقة) في مجموعة الميلاتونين. باستخدام اختبار مان ويتني، لم يكن زمن انتقال بداية النوم مختلفًا بشكل كبير بين المجموعتين (M–W 13،656.5، P 0.113).

تراوحت مدة النوم بين ١٥ و٢٤٠ دقيقة في كلا المجموعتين بمتوسط ٦٠ و٣٠ دقيقة في مجموعتي الكلورال هيدرات والميلاتونين على التوالي. كانت مدة النوم أطول بشكل ملحوظ في مجموعة الكلورال هيدرات (M–W ¼ 7871.0، P <0.0001).

استمر وقت النوم من ٠ إلى ٣٠٠ دقيقة في كلا المجموعتين بمتوسط ٦٠ و٢٠ دقيقة في مجموعتي الكلورال هيدرات والميلاتونين على التوالي والتي كانت أطول بشكل ملحوظ مع الكلورال هيدرات (M–W 5707، P <0.0001).

تم إعطاء جرعة ثانية من المهدئ لـ ٢٦ مريضًا (٢٠ مريضًا في الميلاتونين مقابل ستة مرضى في مجموعة الكلورال هيدرات، c2 8.147، df ¼ 1، P value 0.004) الذين كانت مدة نومهم أقل من ١٥ دقيقة والتي كانت غير كافية للأداء. شامل EEG. في هذه المجموعة الفرعية من المرضى، تم أخذ وقت كمون بداية النوم ومدة النوم ووقت النعاس للجرعة الثانية في الاعتبار للتحليل.

حدثت تأثيرات ضارة قليلة للأدوية في كلا المجموعتين (اختبار فيشر الدقيق، P 0.64). كان الإسهال (مريضان) عدم الاستقرار أو عدم الراحة (مريضان) من الآثار الجانبية للميلاتونين.

في مجموعة الكلورال هيدرات، أصيب اثنان من المرضى بالدوخة وكان مريضان آخران يعانيان من ترنح.

تم العثور على مخطط كهربائية الدماغ الطبيعي بين ٨٨ مريضاً من مجموعة الكلورال هيدرات (٥١٪) و٦٤ مريضاً من مجموعة الميلاتونين (٣٧٪).

تم الإبلاغ عن تخطيط كهربية الدماغ غير الطبيعي مع انفراغات صرعية الشكل في ٨٠ حالة من مجموعة الكلورال هيدرات (٤٦٪) و٩٢ حالة من مجموعة الميلاتونين (٥٣٪).

تم تفسير النشاط السريع المتزايد أو البطيء في مخطط كهربائية الدماغ لـ ٢٤ مريضًا من مجموعتنا على أنها تأثيرات دوائية على مخطط كهربية الدماغ. أظهر ستة مرضى مخدرين بالكلورال هيدرات (٣

٪) زيادة في الأنشطة السريعة و١٨ مريضًا في مجموعة الميلاتونين (١٠ ٪) يعانون من تباطؤ.

من ناحية أخرى، كان مخطط كهربية الدماغ طبيعيًا. أظهر اختبار Chi Square اكتشافًا أعلى لأنشطة النوبات في المرضى المخدرين بالميلاتونين (10.6 ¼ c2، 2 df، 0.005 P).

الدراسة الثالثة

J Clin Neurophysiol

. **2022** Nov 1;39(7):625-630.

doi: : 10.1097/WNP.0000000000000829. Epub 2021 Feb 16.

Melatonin Versus Chloral Hydrate for Sleep Electroencephalography Recording in Children: A Comparative Study Using Bispectral Index Monitoring Scores and Electroencephalographic Sleep Stages

Sanem Yilmaz[1], Erdem Simsek, Hande Gazeteci Tekin, Gul Aktan, Sarenur Gokben, Hasan Tekgul

- PMID: **33606431**

*Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Ege University Children's Hospital, Ege University Medical School, Izmir, Turkey

هذه الدراسة عبارة عن مقارنة مباشرة بين خياري الأدوية المحفزة للنوم وأظهرت أن الميلاتونين أفضل تحملاً من الكلورال هيدرات وأكثر فعالية في إحداث أثناء النوم عند الأطفال EEG.

كان معدل نوم الأطفال متشابهًا في كلا المجموعتين.

أربعون من ٤٣ مريضًا (٩٣٪) ينامون مع الكلورال هيدرات وحده بينما ينام ٤١ من ٤٣ مريضًا (9N51٪ s)مع الميلاتونين. (1.000 P).

كان متوسط الوقت اللازم لتحقيق (وقت بداية النوم)17.3 ± 25 دقيقة في مجموعة الكلورال هيدرات و٢٨ ± ١٨ دقيقة في مجموعة الميلاتونين. (0.43 P)

وكان المرضى في مجموعة الميلاتونين يستيقظون بشكل متكرر أكثر مقارنة بمجموعة الكلورال هيدرات (١١.٦٪ مقابل ٢٧.٩٪)، ولكن لم يصل الاختلاف إلى الدلالة الإحصائية .(P 0.060)

عندما تم تقييم عوامل الخطر لفشل النوم، لم يكن هناك ارتباط بين عقار محفز النوم والجنس والعمر وتشخيص الصرع وتعاطي الأدوية المضادة للصرع مع فشل بداية النوم.

(الانعاش المطول (ن ¼ ٥) والصداع (ن ¼ ٢) والغثيان ١) كانت الآثار الجانبية المبلغ عنها في مجموعة الكلورال هيدرات. لم يبلغ المرضى في مجموعة الميلاتونين عن أي آثار جانبية، كان الفرق ذو دلالة إحصائية (P 0.006) بين المجموعتين.

هناك ميل لمجموعة الميلاتونين التي تتمتع بنوم أخف مقارنة بمجموعة الكلورال هيدرات دون أي دلالة إحصائية.

العلاقة بين درجات BIS ومراحل النومEEG

عندما تمت مقارنة درجات BIS مع مراحل نومEEG ، كشف تحليل المنحنى

أن قيم BIS أعلى من ٧٥.٥ كانت موحية لليقظة (٧٣.٣٪ حساسية و٧٧.٢٪ نوعية، منطقة تحت المنحنى ¼ ٠.٨٣٣).

أشارت قيم BIS بين ٧٥ و٦٦ إلى حالة النوم N1 (حساسية ٧٨.١٪ و٧٥.٧٪ نوعية، المنطقة الواقعة تحت المنحنى ¼ ٠.٨١٨).

تم العثور على قيم BIS بين ٦٥ و٤٦ لتكون موحية لحالة النوم N2 (77.5٪ حساسية و٨١.٦٪ نوعية، المنطقة الواقعة تحت المنحنى ٠.٨٧٧).

كانت قيم BIS الأقل من ٤٦ تشير إلى حالة النوم N3 77.5٪حساسية و٨٤٪ نوعية

مع أخذ هذه القيم كحد أدنى لتحديد مراحل النوم والتقييم من خلال تحليل كابا الموزون، تعتبر قوة الاتفاق جيدة (فاصل ثقة ٩٥٪؛ كابا مرجح ٠.٦٧١)

مقارنة تأثيرات الميلاتونين والكلورال هيدرات على درجاتBIS

كان متوسط قيم BIS أثناء تسجيلات EEG 59.72 6 18.69 (دقيقة: ١٩، بحد أقصى: ٩٨) في

مجموعة الكلورال هيدرات و٦٦.١٧ ٦ ١٨.٤٤ (دقيقة: ٢٤، بحد أقصى: ٩٨) في مجموعة الميلاتونين (P ¼ 1.000).

هناك ميل لمجموعة الميلاتونين التي تتمتع بنوم أخف مقارنة بمجموعة الكلور هيدرات دون أي دلالة إحصائية.

مقارنة مع الدراسات العالمية

اتفقنا مع الدراسات العالمية من

١- لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في علاقة نوع تأخر التطور ونوع المنوم المستخدم.

٢- إن النسبة المئوية لإعادة الجرعة أكبر لدى منوم كلورال هيدرات مقارنة بمنوم الميلاتونين

٣- متوسط مدة النوم باستخدام كلورال هيدرات أكبر بكثير من متوسط مدة النوم باستخدام الميلاتونين

واختلفنا:

١- *بالنسبة لبدء النوم لم يكن هناك فروقات ذات أهمية إحصائية وفقاً لنوع المنوم المستخدم ولكن* حسب *الدراسات العالمية كان* استخدام الميلاتونين أسرع من استخدام الكلور هيدرات وربما هذا يعود لاختلاف الجرعات

٢- كانت موجودات التخطيط غير الطبيعية هي الأشيع في كل المجموعات لدينا ولكن حسب *الدراسات العالمية* كانت أشيع في مجموعة الميلاتونين البعض بفروق إحصائية مهمة والبعض الآخر بفروق إحصائية غير مهمة.

٣- وكانت نسب شيوع الاختلاجات متساوية في كل من مجموعتي منوم كلورال هيدرات وميلاتونين، لكن حسب *الدراسات العالمية* كانت أشيع في مجموعة الميلاتونين.

خلاصة البحث:

- أظهرت الدراسة أن معدلات النجاح في إحداث النوم كانت متشابهة بين المجموعتين اللتين تلقيتا كلورال هيدرات أو ميلاتونين.
- تطلبت مجموعة الكلورال هيدرات إعادة الجرعة بشكل أكبر بكثير من مجموعة الميلاتونين (٢٥.٩٪ مقابل ٩.٩٪).
- كانت مدة النوم أطول بكثير مع استخدام الكلورال هيدرات مقارنة بالميلاتونين (٧٠ دقيقة مقابل ٣٥ دقيقة).
- لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بوقت بدء النوم أو نسبة اكتشاف تشوهات كهربائية في تخطيط الدماغ.
- كانت معدلات حدوث النوبات متشابهة في جميع المجموعات.
- ولا يوجد أي أثار جانبية مشاهدة لدى كلا المنومين.

التوصيات:

- استنادًا إلى نتائج هذه الدراسة، يوصى باستخدام **الميلاتونين كخيار أول** لإحداث النوم عند الأطفال لإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي.(EEG)
- يُظهر الميلاتونين فعالية مماثلة للكلورال هيدرات في إحداث النوم، مع ميزة إضافية تتمثل في **تقليل الحاجة إلى تكرار الجرعات** وتقصير مدة النوم.
- يُعد الميلاتونين **خيارًا أكثر أمانًا** مقارنة بالكلورال هيدرات.
- يُنصح بإجراء **مزيد من الدراسات** على مجموعات أكبر من الأطفال لتأكيد هذه النتائج ودراسة تأثير الميلاتونين على اكتشاف أنواع محددة من التشوهات الكهربائية.
- ينبغي مراعاة **عوامل أخرى** مثل عمر الطفل وحالته الصحية والتاريخ الطبي للعائلة عند اختيار الدواء المناسب لإحداث النوم.

بشكل عام:

تشير هذه الدراسة إلى أن الميلاتونين خيار فعال وآمن لإحداث النوم لدى الأطفال لإجراء تخطيط الدماغ الكهربائي، ولديه معدل اكتشاف أعلى للشذوذات الكهربائية عند مقارنته بالكلورال هيدرات ولكن بدون فروق احصائية مهمة.

References

1- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. https://doi.org/10.1111/epi.12550

2- Stafstrom, C. E., & Carmant, L. (2015). Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *5*(6). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426

3- Mauritz, M., Hirsch, L. J., Camfield, P., Chin, R., Nardone, R., Lattanzi, S., & Trinka, E. (2022). Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders*, *24*(1), 26-49. https://doi.org/https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376

4- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, *56*(10), 1515-1523. https://doi.org/10.1111/epi.13121

5- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, *54*(2), 185-191. https://doi.org/10.1159/000503831

6- Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Kazis, L., Kobau, R., Kroner, B., Labiner, D., Liow, K., Logroscino, G., Medina, M. T., Newton, C. R., Parko, K., Paschal, A., Preux, P. M., . . . Wiebe, S. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, *52 Suppl 7*, 2-26. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x

7- Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512-521. https://doi.org/10.1111/epi.13709

8- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

9- Engel, J., Jr. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, *42*(6), 796-803. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x

10- Anesthesiologists, A. S. o. (2019 October 23, 2019). *Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia*. American Society of Anesthesiologists. https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia

11- Coté, C. J., & Wilson, S. (2019). Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics*, *143*(6). https://doi.org/10.1542/peds.2019-1000

12- Geme, J. W. S. (2024). *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences. https://books.google.nl/books?id=GdkEEQAAQBAJ

13- Sahyoun, C., & Krauss, B. (2012). Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children. *Curr Opin Pediatr*, *24*(2), 225-232. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283504f88

14- Okudan, Z. V., & Özkara, Ç. (2018). Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *14*, 327-337. https://doi.org/10.2147/ndt.S107669

15- Starkey, E., & Sammons, H. M. (2011). Sedation for radiological imaging. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, *96*(3), 101-106. https://doi.org/10.1136/adc.2008.153072

16- Aaberg, K. M., Gunnes, N., Bakken, I. J., Lund Søraas, C., Berntsen, A., Magnus, P., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., Chin, R., & Surén, P. (2017). Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, *139*(5). https://doi.org/10.1542/peds.2016-3908

17- Cui, W., Kobau, R., Zack, M. M., Helmers, S., & Yeargin-Allsopp, M. (2015). Seizures in Children and Adolescents Aged 6-17 Years - United States, 2010-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *64*(43), 1209-1214. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6443a2

18- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530. https://doi.org/10.1111/epi.13670

19- Chen, H., & Koubeissi, M. Z. (2019). Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneap Minn)*, *25*(2), 431-453. https://doi.org/10.1212/con.0000000000000705

20- Baldin, E., Hauser, W. A., Buchhalter, J. R., Hesdorffer, D. C., & Ottman, R. (2014). Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia*, *55*(9), 1389-1398. https://doi.org/10.1111/epi.12720

21- Tatum, W. O., Rubboli, G., Kaplan, P. W., Mirsatari, S. M., Radhakrishnan, K., Gloss, D., Caboclo, L. O., Drislane, F. W., Koutroumanidis, M., Schomer, D. L., Kasteleijn-Nolst Trenite, D., Cook, M., & Beniczky, S. (2018). Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol*, *129*(5), 1056-1082. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.019

22- Kliegman, R. M., Stanton, B. F., Geme, J. W. S., Schor, N. F., & Behrman, R. E. (2011). *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print*. Elsevier Health Sciences. https://books.google.nl/books?id=4ehFny1MRLMC

23- Wispelwey, B. (2005). Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, *41 Suppl 2*, S127-135. https://doi.org/10.1086/428053

24- Craciun, L., Varga, E. T., Mindruta, I., Meritam, P., Horváth, Z., Terney, D., Gardella, E., Alving, J., Vécsei, L., & Beniczky, S. (2015). Diagnostic yield of five minutes compared to three minutes hyperventilation during electroencephalography. *Seizure*, *30*, 90-92. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.06.003

25- Pillai, J., & Sperling, M. R. (2006). Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, *47 Suppl 1*, 14-22. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00654.x

26- Blümcke, I., Arzimanoglou, A., Beniczky, S., & Wiebe, S. (2019). Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord*, *21*(2), 129-140. https://doi.org/10.1684/epd.2019.1039

27- Amzica, F., & Lopes da Silva, F. H. (2017). 20C2Cellular Substrates of Brain Rhythms. In D. L. Schomer, F. H. Lopes da Silva, D. L. Schomer, & F. H. Lopes da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (pp. 0). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/med/9780190228484.003.0002

28- Tao, J. X., Ray, A., Hawes-Ebersole, S., & Ebersole, J. S. (2005). Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia*, *46*(5), 669-676. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.11404.x

29- Sinha, S. R., Sullivan, L., Sabau, D., San-Juan, D., Dombrowski, K. E., Halford, J. J., Hani, A. J., Drislane, F. W., & Stecker, M. M. (2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, *33*(4), 303-307. https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000308

30- Usakli, A. B. (2010). Improvement of EEG signal acquisition: an electrical aspect for state of the art of front end. *Comput Intell Neurosci*, *2010*, 630649. https://doi.org/10.1155/2010/630649

31- Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., He, B., & Beniczky, S. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol*, *128*(10), 2070-2077. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254

32- Beniczky, S., & Schomer, D. L. (2020). Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. *Epileptic Disorders*, *22*(6), 697-715. https://doi.org/https://doi.org/10.1684/epd.2020.1217

33- Rosenzweig, I., Fogarasi, A., Johnsen, B., Alving, J., Fabricius, M. E., Scherg, M., Neufeld, M. Y., Pressler, R., Kjaer, T. W., van Emde Boas, W., & Beniczky, S. (2014). Beyond the double banana: improved recognition of temporal lobe seizures in long-term EEG. *J Clin Neurophysiol*, *31*(1), 1-9. https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000019

34- Bach Justesen, A., Eskelund Johansen, A. B., Martinussen, N. I., Wasserman, D., Terney, D., Meritam, P., Gardella, E., & Beniczky, S. (2018). Added clinical value of the inferior

temporal EEG electrode chain. *Clin Neurophysiol*, *129*(1), 291-295. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.113

35-Kanner, A. M., Parra, J., Gil-Nagel, A., Soto, A., Leurgans, S., Iriarte, J., deToledo-Morrell, L., & Palac, S. (2002). The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia*, *43*(10), 1189-1196. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.06402.x

36- Scott, N. K. (2013). Infection prevention: 2013 review and update for neurodiagnostic technologists. *Neurodiagn J*, *53*(4), 271-288. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494533/

37- Kane, N., Acharya, J., Benickzy, S., Caboclo, L., Finnigan, S., Kaplan, P. W., Shibasaki, H., Pressler, R., & van Putten, M. (2017). A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*, *2*, 170-185. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.07.002

38- Scherg, M., Ille, N., Bornfleth, H., & Berg, P. (2002). Advanced tools for digital EEG review: virtual source montages, whole-head mapping, correlation, and phase analysis. *J Clin Neurophysiol*, *19*(2), 91-112. https://doi.org/10.1097/00004691-200203000-00001

39- Meritam, P., Gardella, E., Alving, J., Terney, D., Cacic Hribljan, M., & Beniczky, S. (2018). Diagnostic yield of standard-wake and sleep EEG recordings. *Clin Neurophysiol*, *129*(4), 713-716. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.056

40- Koepp, M. J., Caciagli, L., Pressler, R. M., Lehnertz, K., & Beniczky, S. (2016). Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet Neurol*, *15*(1), 92-105. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00219-7

41- Kaminska, A., Cheliout-Heraut, F., Eisermann, M., Touzery de Villepin, A., & Lamblin, M. D. (2015). EEG in children, in the laboratory or at the patient's bedside. *Neurophysiol Clin*, *45*(1), 65-74. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.008

42- National Clinical Guideline, C. (2010). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In *Sedation in Children and Young People: Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures in Children and Young People*. Royal College of Physicians (UK) Copyright © 2010, National Clinical Guideline Centre. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536619/

43- Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H., & Mori, W. (1958). ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES1. *Journal of the American Chemical Society*, *80*(10), 2587-2587. https://doi.org/10.1021/ja01543a060

44- Blader, J. C., Koplewicz, H. S., Abikoff, H., & Foley, C. (1997). Sleep problems of elementary school children. A community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *151*(5), 473-480. https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170420043007

45- Owens, J. A., Rosen, C. L., & Mindell, J. A. (2003). Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians. *Pediatrics*, *111*(5 Pt 1), e628-635. https://doi.org/10.1542/peds.111.5.e628

46- Cagnacci, A., Elliott, J. A., & Yen, S. S. (1992). Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *75*(2), 447-452. https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1639946

47- Tzischinsky, O., Shlitner, A., & Lavie, P. (1993). The association between the nocturnal sleep gate and nocturnal onset of urinary 6-sulfatoxymelatonin. *J Biol Rhythms*, *8*(3), 199-209. https://doi.org/10.1177/074873049300800303

48- Sánchez-Barceló, E. J., Mediavilla, M. D., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2010). Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem*, *17*(19), 2070-2095. https://doi.org/10.2174/092986710791233689

49- Gitto, E., Aversa, S., Reiter, R. J., Barberi, I., & Pellegrino, S. (2011). Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res*, *50*(1), 21-28. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00814.x

50- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Trahkt, I., Spence, D. W., Poeggeler, B., Hardeland, R., & Cardinali, D. P. (2009). Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci*, *119*(6), 821-846. https://doi.org/10.1080/00207450802328607

51- Carr, R., Wasdell, M. B., Hamilton, D., Weiss, M. D., Freeman, R. D., Tai, J., Rietveld, W. J., & Jan, J. E. (2007). Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*, *43*(4), 351-359. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00485.x

52- Szeinberg, A., Borodkin, K., & Dagan, Y. (2006). Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*, *45*(9), 809-818. https://doi.org/10.1177/0009922806294218

53- Liebig, J. (1832). Ueber die Zersetzung des Alkohols durch Chlor. *Annalen der Pharmacie*, *1*(1), 31-32. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jlac.18320010109

54- Zhdanova, I. V., & Wurtman, R. J. (1997). Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J Biol Rhythms*, *12*(6), 644-650. https://doi.org/10.1177/074873049701200620

55- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *N Engl J Med*, *336*(3), 186-195. https://doi.org/10.1056/nejm199701163360306

56- Weitzman, E. D., Czeisler, C. A., Coleman, R. M., Spielman, A. J., Zimmerman, J. C., Dement, W., Richardson, G., & Pollak, C. P. (1981). Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, *38*(7), 737-746. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320017001

57- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, *146*(5), 1387-1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970

58- Rahman, S. A., Kayumov, L., Tchmoutina, E. A., & Shapiro, C. M. (2009). Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*, *10*(5), 549-555. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.020

59- Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int*, *6*(1), 93-102. https://doi.org/10.3109/07420528909059144

60- Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F., & Kronauer, R. E. (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms*, *17*(2), 181-193. https://doi.org/10.1177/074873002129002474

61- Didden, R., Korzilius, H., van Aperlo, B., van Overloop, C., & de Vries, M. (2002). Sleep problems and daytime problem behaviours in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, *46*(Pt 7), 537-547. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2002.00404.x

62- Braam, W., Smits, M. G., Didden, R., Korzilius, H., Van Geijlswijk, I. M., & Curfs, L. M. (2009). Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, *51*(5), 340-349. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03244.x

63- Jan, J. E., Espezel, H., & Appleton, R. E. (1994). The treatment of sleep disorders with melatonin. Dev *Med Child Neurol*, *36*(2), 97-107. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11818.x

64- Zhdanova, I. V., Wurtman, R. J., & Wagstaff, J. (1999). Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, *12*(1), 57-67. https://doi.org/10.1515/jpem.1999.12.1.57 0

65- Pillar, G., Shahar, E., Peled, N., Ravid, S., Lavie, P., & Etzioni, A. (2000). Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol*, *23*(3), 225-228. https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00161-2

66-Miano, S., & Ferri, R. (2010). Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatr Drugs*, *12*(2), 75-84. https://doi.org/10.2165/11316140-000000000-00000

67- Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., & Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*, *11*(7), 659-664. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.01.010

68- Tordjman, S., Anderson, G. M., Pichard, N., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*, *57*(2), 134-138. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.003

69- Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, I. C., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M. C., Fauchereau, F., Durand, C. M., Chevalier, F., Drouot, X., Collet, C., Launay, J. M., Leboyer, M., . . . Bourgeron, T. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, *13*(1), 90-98. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002016

70- Jonsson, L., Ljunggren, E., Bremer, A., Pedersen, C., Landén, M., Thuresson, K., Giacobini, M., & Melke, J. (2010). Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*, *3*, 10. https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-10

71- Chaste, P., Clement, N., Mercati, O., Guillaume, J. L., Delorme, R., Botros, H. G., Pagan, C., Périvier, S., Scheid, I., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, C., Serrano, E., Lemière, N., Launay, J. M., Mouren-Simeoni, M. C., Leboyer, M., . . .

Bourgeron, T. (2010). Identification of pathway-biased and deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population. *PLoS One*, *5*(7), e11495. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011495

72- Paavonen, E. J., Nieminen-von Wendt, T., Vanhala, R., Aronen, E. T., & von Wendt, L. (2003). Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *13*(1), 83-95. https://doi.org/10.1089/104454603321666225

73- Garstang, J., & Wallis, M. (2006). Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev*, *32*(5), 585-589. https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00616.x

74- Andersen, I. M., Kaczmarska, J., McGrew, S. G., & Malow, B. A. (2008). Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*, *23*(5), 482-485. https://doi.org/10.1177/0883073807309783

75- Weiss, M. D., & Salpekar, J. (2010). Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*, *24*(10), 811-828. https://doi.org/10.2165/11538990-000000000-00000

76- Weiss, M. D., Wasdell, M. B., Bomben, M. M., Rea, K. J., & Freeman, R. D. (2006). Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *45*(5), 512-519. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/01%20chi.0000205706.78818.ef

77- Van der Heijden, K. B., Smits, M. G., Van Someren, E. J., Ridderinkhof, K. R., & Gunning, W. B. (2007). Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*(2), 233-241. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d

78- Hoebert, M., van der Heijden, K. B., van Geijlswijk, I. M., & Smits, M. G. (2009). Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*, *47*(1), 1-7. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x

79- Naguib, M., Gottumukkala, V., & Goldstein, P. A. (2007). Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res*, *42*(1), 12-21. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00384.x

80- Samarkandi, A., Naguib, M., Riad, W., Thalaj, A., Alotibi, W., Aldammas, F., & Albassam, A. (2005). Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*, *22*(3), 189-196. https://doi.org/10.1017/s0265021505000335

81- Kain, Z. N., MacLaren, J. E., Herrmann, L., Mayes, L., Rosenbaum, A., Hata, J., & Lerman, J. (2009). Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*, *111*(1), 44-49. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a91870

82- Schmidt, C. M., Knief, A., Deuster, D., Matulat, P., & am Zehnhoff-Dinnesen, A. G. (2007). Melatonin is a useful alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry with an age dependent success rate--a field report of 250 investigations. *Neuropediatrics*, *38*(1), 2-4. https://doi.org/10.1055/s-2007-981467

83- Johnson, K., Page, A., Williams, H., Wassemer, E., & Whitehouse, W. (2002). The use of melatonin as an alternative to sedation in uncooperative children undergoing an MRI examination. *Clin Radiol*, *57*(6), 502-506. https://doi.org/10.1053/crad.2001.0923

84- Reiter, R. J., Blask, D. E., Talbot, J. A., & Barnett, M. P. (1973). Nature and the time course of seizures associated with surgical removal of the pineal gland from parathyroidectomized rats. *Exp Neurol*, *38*(3), 386-397. https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90161-1

85- Fariello, R. G., Bubenik, G. A., Brown, G. M., & Grota, L. J. (1977). Epileptogenic action of intraventricularly injected antimelatonin antibody. *Neurology*, *27*(6), 567-570. https://doi.org/10.1212/wnl.27.6.567

86- Manev, H., Uz, T., Kharlamov, A., & Joo, J. Y. (1996). Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *Faseb j*, *10*(13), 1546-1551. https://doi.org/10.1096/fasebj.10.13.8940301

87- Bazil, C. W., Short, D., Crispin, D., & Zheng, W. (2000). Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*, *55*(11), 1746-1748. https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1746

88- Muñoz-Hoyos, A., Sánchez-Forte, M., Molina-Carballo, A., Escames, G., Martin-Medina, E., Reiter, R. J., Molina-Font, J. A., & Acuña-Castroviejo, D. (1998). Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol*, *13*(10), 501-509. https://doi.org/10.1177/088307389801301007

89- Molina-Carballo, A., Muñoz-Hoyos, A., Sánchez-Forte, M., Uberos-Fernández, J., Moreno-Madrid, F., & Acuña-Castroviejo, D. (2007). Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*, *38*(3), 122-125. https://doi.org/10.1055/s-2007-985138

90- Guo, J. F., & Yao, B. Z. (2009). [Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, *11*(4), 288-290. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19374814/

91- Paprocka, J., Dec, R., Jamroz, E., & Marszał, E. (2010). Melatonin and childhood refractory epilepsy--a pilot study. *Med Sci Monit*, *16*(9), Cr389-396. https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/881124

92- Fauteck, J., Schmidt, H., Lerchl, A., Kurlemann, G., & Wittkowski, W. (1999). Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*, *8*(1-2), 105-110. https://doi.org/10.1159/000014577

93- Molina-Carballo, A., Muñoz-Hoyos, A., Reiter, R. J., Sánchez-Forte, M., Moreno-Madrid, F., Rufo-Campos, M., Molina-Font, J. A., & Acuña-Castroviejo, D. (1997). Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res*, *23*(2), 97-105. https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1997.tb00341.x

94- Peled, N., Shorer, Z., Peled, E., & Pillar, G. (2001). Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*, *42*(9), 1208-1210. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.28100.x

95- Saracz, J., & Rosdy, B. (2004). [Effect of melatonin on intractable epilepsies]. *Orv Hetil*, *145*(51), 2583-2587. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715292/ (Terápiarezisztens epilepszia es melatonin.)

96- Sheldon, S. H. (1998). Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*, *351*(9111), 1254. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)79321-1

97- Gupta, M., Gupta, Y. K., Agarwal, S., Aneja, S., Kalaivani, M., & Kohli, K. (2004). Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *45*(12), 1636-1639. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x

98- Gupta, M., Gupta, Y. K., Agarwal, S., Aneja, S., & Kohli, K. (2004). A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *Br J Clin Pharmacol*, *58*(5), 542-547. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02210.x

99- Gupta, M., Aneja, S., & Kohli, K. (2004). Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*, *5*(3), 316-321. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.01.012

100- Fenoglio-Simeone, K., Mazarati, A., Sefidvash-Hockley, S., Shin, D., Wilke, J., Milligan, H., Sankar, R., Rho, J. M., & Maganti, R. (2009). Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon. *Epilepsy Behav*, *16*(1), 52-57. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.022

101- Gitto, E., Pellegrino, S., Gitto, P., Barberi, I., & Reiter, R. J. (2009). Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res*, *46*(2), 128-139. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x

102- Gitto, E., Karbownik, M., Reiter, R. J., Tan, D. X., Cuzzocrea, S., Chiurazzi, P., Cordaro, S., Corona, G., Trimarchi, G., & Barberi, I. (2001). Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*, *50*(6), 756-760. https://doi.org/10.1203/00006450-200112000-00021

103- Malviya, S., Voepel-Lewis, T., & Tait, A. R. (1997). Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. *Anesth Analg*, *85*(6), 1207-1213. https://doi.org/10.1097/00000539-199712000-00005

104- Gauillard, J., Cheref, S., Vacherontrystram, M. N., & Martin, J. C. (2002). [Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten?]. *Encephale*, *28*(3 Pt 1), 200-204. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091779/ (L'hydrate de chloral, un hypnotique à oublier?)

105- Tariq, S. H., & Pulisetty, S. (2008). Pharmacotherapy for insomnia. *Clin Geriatr Med*, *24*(1), 93-105, vii. https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.009

106- Jan, M. M., & Aquino, M. F. (2001). The use of choral hydrate in pediatric electroencephalography. *Neurosciences (Riyadh)*, *6*(2), 99-102. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24185270/

107- Yuen, C. L., Cherk, W. W., Fung, T. H., Ho, C. S., Chan, K. K., & Yu, Y. W. (2017). Melatonin versus chloral hydrate as the sedating agent in performing electroencephalogram in paediatric patients. *International Journal of Epilepsy*, *4*(1), 51-54. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijep.2016.11.004

108- Ashrafi, M. R., Mohammadi, M., Tafarroji, J., Shabanian, R., Salamati, P., & Zamani, G. R. (2010). Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *Eur J Paediatr Neurol*, *14*(3), 235-238. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.06.010

109- Yilmaz, S., Simsek, E., Gazeteci Tekin, H., Aktan, G., Gokben, S., & Tekgul, H. (2022). Melatonin Versus Chloral Hydrate for Sleep Electroencephalography Recording in Children: A Comparative Study Using Bispectral Index Monitoring Scores and Electroencephalographic Sleep Stages. *J Clin Neurophysiol*, *39*(7), 625-630. https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000829

Abstract

Introduction:

Electroencephalography (EEG) is a valuable tool for diagnosing epilepsy. Obtaining a high-quality EEG requires patient cooperation, which is especially challenging in children. Chloral hydrate has been used as a sedative agent for EEG, but it has potentially serious adverse effects and anti-epileptic activity. Melatonin is increasingly used in various procedures as a safe alternative and is gaining popularity.

Objective:

The aim of this study was to compare the effectiveness of chloral hydrate and melatonin as sedative agents during EEG and the detection rate of abnormal EEG findings.

Methods:

This was a retrospective study conducted at Damascus University Children's Hospital. A total of 174 EEG studies were included, performed between October and December 2022. The two groups were compared using Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction.

The study included 174 children who met the inclusion criteria. The children were divided into 3 groups according to the hypnotic used:

- The first group received chloral hydrate, 81 children, at a dose of 1 ml/kg of body weight orally.
- The second group received melatonin, 81 children, at a dose of (2-6) mg according to age orally.
- The third group received two doses of chloral hydrate but did not respond, so they received the second hypnotic melatonin, 12 children.

Results:

The success rate in sedation and sleep induction was similar between the two groups. There were statistically significant differences in the frequency of hypnotic doses used (p-value = 0.001 < 0.05), where the percentage of re-dosing was higher with chloral hydrate 25.9% compared to 9.9% in the melatonin group.

There were statistically significant differences in sleep duration according to the type of hypnotic used (p-value = 0.001 < 0.05). The average sleep duration using chloral hydrate was 70 minutes, which is significantly longer than the average sleep duration using melatonin (35 minutes) and the average use of chloral hydrate + melatonin (58 minutes).

For sleep onset, there were no statistically significant differences according to the type of hypnotic used (p-value > 0.05).

There were no statistically significant differences in the EEG findings according to the type of hypnotic used (p-value = 0.72 > 0.05), where abnormal findings were the most common in all groups.

The prevalence of seizures was equal in both the chloral hydrate and melatonin groups, with no statistically significant differences between the groups (p-value = 0.47 > 0.05).

The group that received both hypnotics had seizures present in all of its members, but with no statistically significant differences.

Conclusions:

Melatonin is an effective and safe hypnotic in recording EEG in children and has a higher detection rate of electrical abnormalities compared to chloral hydrate, but with no statistically significant differences.

Keywords: Electroencephalogram, melatonin, chloral hydrate, sedation, pediatric

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatric

Comparison between chloral hydrate and melatonin in sleep inducing for performing Electroencephalogram in children.

Thesis for Master Degree in Subspecialty in Pediatric Neurological Diseases

Submitted by:

Dr. Amal Almoslem

Supervisor:

Dr. Samer Baqla

Assistant Professor in Department of Pediatric
Faculty of Medicine-Damascus University

2024