إهداء

إلى من

علمني حرفاً...

و ساندني يوماً...

و تمنى لي خيراً...

أدامك الله ذخراً

إلى من ملك القلوب

بجميل خِصاله

ونبيل أفعاله

وكريم عطائه

لك مني كل الحب والاحترام

والتقدير

أستاذي وقدوتي

د. سمير بقلة

جدول المحتويات	
الملخص	4
القسم النظري	5
المقدمة	6
الوبائيات والعامل الممرض	7
الإمراضية	8
الملامح السريرية (الأعراض والعلامات)	8
الدراسة المخبرية	10
الدراسة الشعاعية	10
تخطيط الدماغ الكهربائي	13
التشخيص التفريقي	15
التشخيص	16
العلاج	17
الإنذار	19
التهاب الدماغ بالحلأ البسيط الناكس عند الأطفال	21
القسم العملي	27
خلفية البحث (الهدف والمبررات)	28
المواد والطرائق	29
استمارة البحث	31
النتائج	33
مناقشة النتائج	53
المقارنة مع الدراسات العالمية	55
الاستنتاجات	59
التوصيات والمحددات	60
الملخص باللغة الأجنبية	61
المراجع	62

تغيرات تخطيط الدماغ الكهربائي لدى مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعتبر التهاب الدماغ بالحلأ البسيط سبباً هاماً للمراضة والوفيات عند الأطفال في حال التأخر في التشخيص والعلاج. لذلك كان لابد من البحث عن وسائل تشخيصية تساعد في التشخيص الباكر، ومن هذه الوسائل تخطيط الدماغ الكهربائي وذلك نظراً لسرعة وسهولة إجرائه.

ومن هنا تم إجراء هذه الدراسة لتحديد الفائدة التي يقدمها تخطيط الدماغ الكهربائي في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال.

الطرائق: شملت هذه الدراسة الوصفية التحليلية التراجعية المستقبلية ٢٤ طفلاً من المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بعمر أقل من ١٣سنة، والمشخص لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط المثبت بإجراء تفاعل ال PCR والمجرى لهم تخطيط دماغ كهربائي وذلك في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠٠٥-٢٠٢٠م.تمت دراسة موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي وعلاقتها بكل من العمر والجنس والأعراض والعلامات السريرية العامة والعصبية وموجودات التصوير الشعاعي العصبي وموجودات بزل السائل الدماغ الشوكي ثم دراسة النتائج التي تم الحصول عليها.

النتائج: أظهرت النتائج وجود دلالة هامة للتغيرات التخطيطية الدورية الباكرة في تشخيص مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال، دون علاقة لزيادة احتمال ظهورها حسب عمر المريض أو جنسه أو أعراضه السريرية أو موجوداته المخبرية والشعاعية.

الاستنتاج: تبين في هذا البحث فائدة إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال وذلك من خلال وجود الانفراغات الدورية، وهذا ما يساعد في بدء العلاج الباكر لتجنب العقابيل العصبية قدر الإمكان.

الكلمات المفتاحية: التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، تخطيط الدماغ الكهربائي، الانفراغات الدورية.

القسم النظري

الباب الأول

المقدمة Introduction[1]

يُعتبر التهاب الدماغ بفيروس الحلأ البسيط نمط (١) السبب الأشيع لالتهاب الدماغ الفرادي القاتل حول العالم، ويعتبر مرضاً مدمراً مع معدل عال للمراضة والوفيات على الرغم من توفر العلاج المضاد للفيروس.

تتضمن الموجودات السريرية: بدء سريع لترفع حروري، صداع، اختلاج، علامات عصبية موضَّعة، وتبدل الوعي.

تعتبر العقابيل العصبية بما فيها التغيرات السلوكية والمعرفية والحركية الاختلاط الأهم ويزداد معدل وشدة حدوثها كلما تأخر البدء بالعلاج.

- **الوبائيات** [١]:

يعتبر التهاب الدماغ بالحلأ البسيط نمط (١) هو أشيع سبب للالتهاب الدماغ الفرادي القاتل في الولايات المتحدة.

تقدر نسبة حدوثه بحوالي ١٠- ٢٠% من كل ٢٠٠٠٠ حالة التهاب دماغ فيروسي سنوياً، ويصيب جميع الفئات العمرية، وفي ثلث الحالات يصاب الأطفال والمراهقون.

- **العامل الممرض** [١]، [٢]:

فيروس الحلأ البسيط المعروف أيضاً باسم فيروس الهربس البشري Human Herpes Virus (HHV)، وهو فيروس مغلف بالحمض النووي مزدوج الشريط، وينتمي إلى عائلة الفيروسات الحلئية Herpes Viridae.

تضم عائلة الفيروسات الحلئية عدة فيروسات هي:

* فيروس الحلأ البسيط (HHV).
* فيروس الحلا النطاقي (HHV-3).
* فيروس الايبشتاين بار (HHV-4).
* فيروس المضخم للخلايا (HHV-5).
* فيروس (HHV-6).
* فيروس (HHV-7).
* فيروس (HHV-8).

يصنف فيروس الحلأ البسيط إلى نمطين:

١.النمط الأول HSV-1 ٢. النمط الثاني HSV-2

يعتبر فيروس الحلأ البسيط نمط (١) هو المسبب لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط في كل الحالات تقريباً عدا فترة الوليد، فيما يعتبر كل من النمط (١) و (٢) هو العامل المسبب في فترة الوليد.

➢ **الإمراضية** [١]، [٢]، [٣]:

إن فيروسات الحلأ البسيط بنمطيها الأول والثاني قادرة على غزو الجملة العصبية المركزية والتكاثر في الخلايا العصبية، وهذه الظاهرة تسمى "الفوعة العصبية neuro virulence".

تحدث العدوى بفيروس الحلأ البسيط بإحدى الطرق الأربع الآتية:

١. **الخمج البدئي:** يحدث الخمج البدئي للبلعوم الفموي بالحلأ البسيط نمط (١)، وغالبية هؤلاء المرضى بعمر أقل من ١٨سنة، وينتقل هذا الخمج بعدها عن طريق العصب مثلث التوائم أو السبيل الشمي بشكل مباشر إلى الجملة العصبية المركزية.
٢. **النكس وإعادة تفعيل الفيروس:** قد يعاد تفعيل الفيروس بعد الانتان البدئي وينتشر ويغزو الجملة العصبية المركزية.
٣. **إعادة تفعيل الفيروس الكامن:** يكمن فيروس الحلأ البسيط في الجملة العصبية المركزية بعد الخمج، وقد يعاد تفعيله مرة أخرى بدون انتان بدئي أو ناكس.
٤. **الفايريمية Viremia:** وهي آلية أخرى محتملة.

في جميع الحالات السابقة يحدث نخر في الفصوص الدماغية مع عجز سريري متناغم مع منطقة الإصابة.

➢ **الملامح السريرية (الأعراض والعلامات)** [٢]، [٩]، [١٠]، [١١]، [١٢]:

عند الوليد:

يتظاهر الإنتان بالحلأ البسيط عند الوليد بموجودات سريرية غير نوعية (رفض رضاعة، حرارة، تغيرات سلوكية) باكراً في اليوم الأول، ولكن غالباً ما تتظاهر في الأسبوع الثاني أو الثالث.

وعند خمج الجملة العصبية وحدوث التهاب الدماغ نجد الاختلاجات الجزئية أو المعممة، الشلل الحركي، توقف التنفس، الخمول، والسبات.

ويمكن أن يترافق التهاب الدماغ بالحلأ البسيط بالتهاب رئوي، التهاب كبد، أو تخثر داخل وعائي منتشر، كما توجد الآفات الجلدية الحويصلية عند ثلثي الولدان المصابين، وفي ثلث الحالات يكون التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الولدان محصوراً بالجهاز العصبي المركزي.

يمكن أن تكون العدوى قاتلة بسرعة عند وجود قصور أعضاء متعدد، توقف تنفس، شلل بصلي، أو اختلاجات معنّدة.

إن ٥% من الأطفال المصابين بالحلأ البسيط يكتسبون الفيروس داخل الحياة الرحمية مع تظاهر سريري مميز نسبياً يشمل: صغر الرأس، تكلسات دماغية، تأخر النمو داخل الرحم، طفح جلدي حويصلي، أو آفات جلدية أخرى.

عند الأطفال الأكبر والمراهقين:

يبدأ التهاب الدماغ بالحلأ البسيط نمط (١) في الأطفال الأكبر والمراهقين بأعراض غير نوعية (صداع، حرارة، تعب، إقياء، وتغيرات سلوكية).

إن ظهور الموجودات العصبية باكر عادة (أقل من أسبوع) وتتضمن تبدل بالنشاط العقلي ومستوى الوعي، إصابة أعصاب قحفية، خزل شقي، عسرة بلع، حبسة كلامية، رنح، اختلاج بؤري.

وقد نجد موجودات أخرى مرافقة للأعراض العصبية مثل السلس البولي والبرازي، التهاب السحايا العقيم، طفح جلدي موضع.

تشاهد الاختلاجات في ٤٠% من المرضى المشخص لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط والمثبت بالخزعة، ويمكن أن تكون هذه الاختلاجات معممة، ولكن الاختلاجات البؤرية هي الأشيع، وتعكس ميل الفيروس لإصابة المناطق الصدغية الجبهية، علماً أن المناطق الأخرى من الدماغ قد تصاب أيضاً.

كما قد نشاهد علامات سريرية على إصابة السبيل القشري النخاعي، إصابة السبيل النخاعي المهادي، والسبيل المخيخي النخاعي.

إن أكثر من ٩٠% من المرضى سيكون لديهم واحد من الموجودات السابقة بالإضافة إلى الحرارة.

يمكن أن يكون الطيف السريري لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط مترقياً بسرعة مع سبات واختلاجات معندة، أو مخاتلاً مع فقدان ذاكرة واضطربات سلوكية.

ويمكن أن يترافق التهاب الدماغ بالحلأ البسيط مع عدة متلازمات سلوكية مثل: الهوس وتحدث أعراض الهوس غالباً في المرحلة الباكرة من التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، متلازمة Klüver–Bucy syndrome(KBS)، درجات من فقدان الذاكرة، والنساوة.

متلازمة Klüver–Bucy syndrome(KUS) : هي متلازمة سلوكية لمسببات متعددة، وصفت عند أحد أنواع القردة Rhesus macaques بعد استئصال الفص الصدغي ثنائي الجانب، وتضمنت: عمى نفسي "psychic blindness"، فقدان الاستجابة للغضب والخوف، وزيادة النشاط الجنسي.

يعتقد أن هذه المتلازمة والنساوة والهوس تحدث بشكل ثانوي للإصابة بالحلأ البسيط المخرب للمنطقة الصدغية والجهاز اللمبي.

قد يسبب الانتان بالحلأ البسيط أيضاً: التهاب دماغ نخري، التهاب جذع الدماغ، شلل وجهي، حيث تم كشف الفيروس في أنسجة العصب الوجهي والعقدة الركبية.

- **الدراسة المخبرية** [١]، [٤]، [٥]:

يمكن أن يحدث عند الولدان الذين لديهم انتان بالحلأ البسيط: ارتفاع في خمائر الكبد، ارتفاع البيلروبين المباشر، وملامح مخبرية للتخثر داخل الأوعية المنتشر DIC.

يظهر فحص السائل الدماغي الشوكي في الولدان والأطفال الذين لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط ارتفاعاً بالكريات البيض على حساب اللمفاويات، ارتفاعاً بالكريات الحمر، ارتفاعاً في قيم البروتين، مع سكر طبيعي أو ناقص قليلاً، وإن انخفاض قيمة سكر البزل أمر غير شائع وقد يقترح تشخيصاً آخر.

يمكن أن يكون تحليل السائل الدماغي الشوكي طبيعياً في المراحل الباكرة من المرض، وإن إعادة فحصه يمكن أن يكون مساعداً عندما يكون الشك السريري عالياً.

- **الدراسة الشعاعية** [٤]، [٦]، [٧]، [٨]، [٩]، [١٠]، [١١]:

يُعتبر التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي للدماغ ذا دور رئيسي في تقييم الرضع والأطفال المصابين بإنتانات الجملة العصبية المركزية، ويجب أن يخضع المرضى الذين لديهم شك سريري بالتهاب دماغ فيروسي لدراسة شعاعية في وقت مبكر من الإصابة اعتماداً على حالتهم السريرية.



الصورة ١: تصوير طبقي محوري للدماغ يظهر نقص كثافة في الفص الصدغي لدى طفل مصاب بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط

إن حساسية التصوير الطبقي المحوري للدماغ هي ٥٠% في المراحل الباكرة للمرض، كما أنه غير قادر على التمييز بين التهاب الدماغ بالحلأ البسيط والكثير من مقلداته.

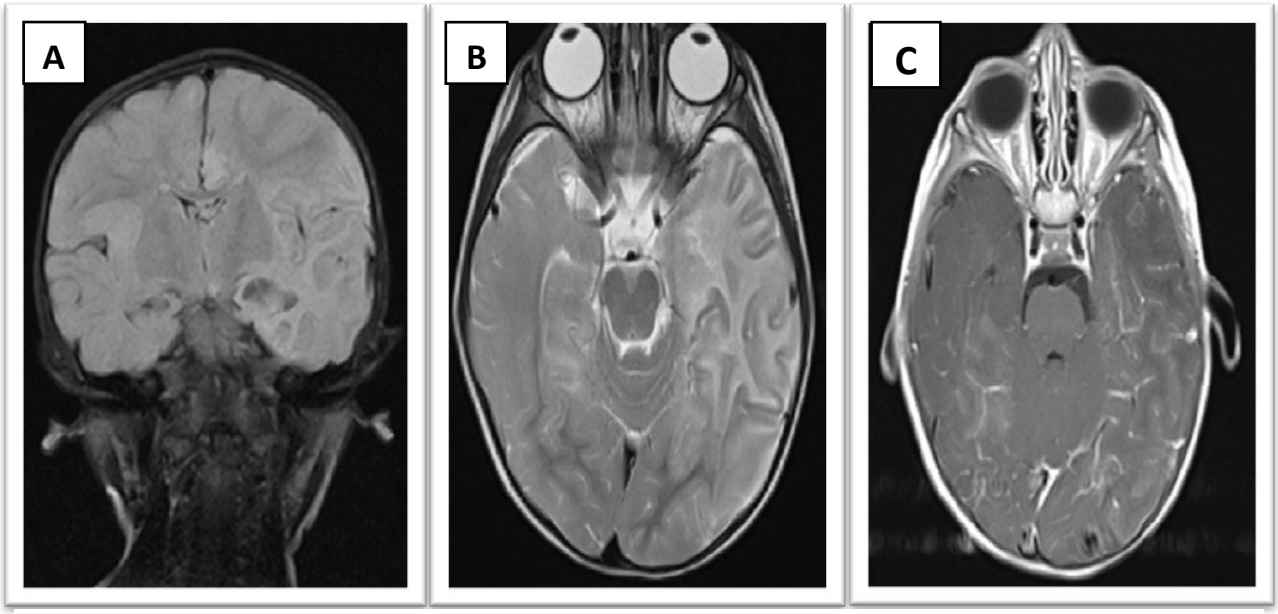
يُظهر الطبقي المحوري مناطق ناقصة الكثافة (الصورة ١)، ووذمة دماغية دالة على تخرب شديد، وتعتبر دليل إنذار سيء.

يعتبر الرنين المغناطيسي للدماغ ذو حساسية أعلى من التصوير الطبقي المحوري وخاصة لدى مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط في المرحلة الباكرة من بدء الأعراض، علماً أنه تم تسجيل حالات التهاب دماغ بالحلأ البسيط مع موجودات رنين دماغ مغناطيسي طبيعي.

تظهر موجودات الرنين المغناطيسي عند مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط بعد فترة الوليد ارتفاع إشارة بالزمن الثاني T2 والفلير FLAIR في الفص الصدغي الأنسي، الفص الجبهي، التلافيف الحزمية مع تعزيز قشري للمادة الظليلة في تلك المناطق المصابة (الصورة ٢)

كما يُظهر إشارة عالية في T2 وFLAIR في المناطق الجدارية والقفوية، وشذوذات تكنيك DWI في الحالات اللانموذجية.

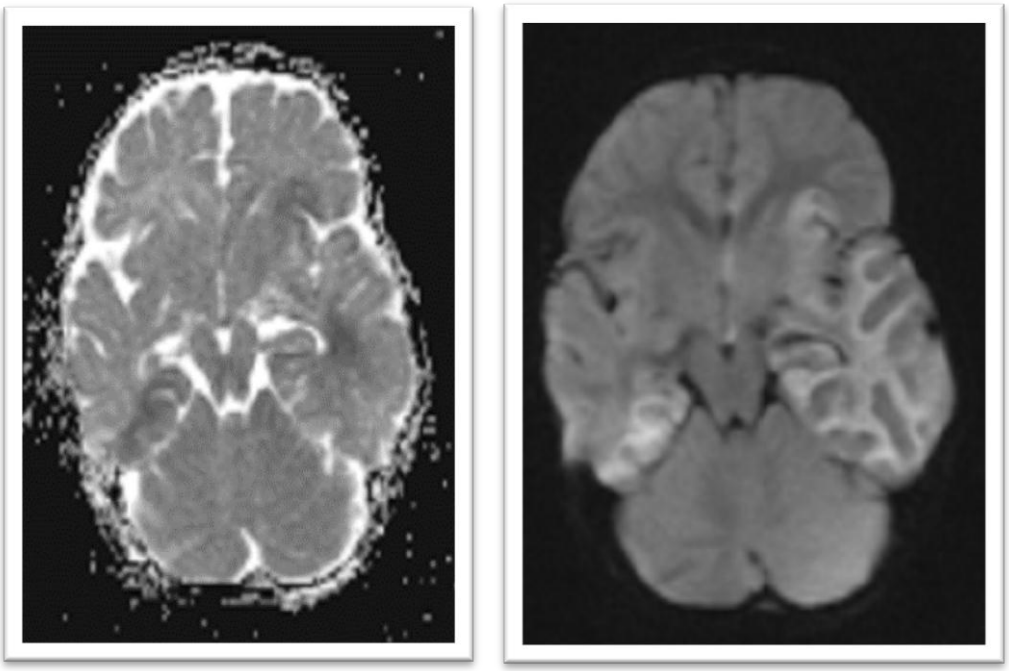
يكشف التصوير الشعاعي وذمه دماغية موضعة أو معممة عند الرضع والولدان الذين لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط.



الصورة ٢: تصوير رنين مغناطيسي للدماغ لدى طفل عمره ١٨شهر، مصاب بالتهاب دماغ بالحلأ البسيط، يُظهر إشارة عالية ثنائية الجانب في زمني T2وFlair(A وB) في الفص الصدغي وأشد في الجانب الأيسر، مع تعزيز للمادة الظليلة في تلك المناطق(C)

أشارت عدة دراسات حديثة إلى أن الرنين مع تكنيك (DWI) يمكن أن يكون مفيداً في التشخيص الباكر في المراحل الباكرة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط، (الصورة ٣)، وأن هذا التكنيك (DWI) غير مفضل على الرنين التقليدي في متابعة المرضى لاحقاً.

وبالرغم من أن الإصابة في التهاب الدماغ بالحلأ البسيط تعفٌ عادة عن النويات القاعدية إلا أنه ذكرت عدت حالات لإصابتها، كما يمكن للاختلاجات المتكررة المرافقة للمرض أن تؤدي إلى إشارة عالية عكوسة في منطقة المهاد على الزمن FLAIR. كما وتعتبر إصابة جذع الدماغ المعزولة نادرة.



الصورة ٣: تصوير رنين مغناطيسي للدماغ للمريض السابق بتقنية DWI تُظهر Restricted Diffusion في الفصين الصدغيين

نشاهد في الحالات الشديدة نخراً نزفياً قشرياً وتحت قشري يتظاهر بنزف صفائحي منخفض الإشارة في الزمن *T2 ومرتفع الإشارة على الزمن الأول T1.

في دراسة تونسية راجعة، أُجريت على ١٤مريض مشخص لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط، بين عامي (٢٠٠٤-٢٠١١)، شملت (١٠ بالغين، ٤أطفال)، وعند دراسة الموجودات الشعاعية وجدت إصابة النوى القاعدية لدى ٤ مرضى، إصابة الفص الصدغي لدى ١٠ مرضى، إصابة الفص الجبهي لدى ٩ مرضى.

يستخدم التصوير البوزيتروني (SPECT) أيضاً في تشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

➢ تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG) [١]، [٤]، [١٢]، [١٣]:

يلعب تخطيط الدماغ الكهربائي دوراً هاماً في تقييم الأطفال الذين لديهم شك إصابة بالتهاب الدماغ الفيروسي، على الرغم من أن التخطيط قد يكون طبيعياً في هؤلاء المرضى.

تتضمن الشذوذات التخطيطية عند الأطفال أو الرضع المصابين بالتهاب الدماغ: بطء نظم معمم، بطء نظم موضع، انفراغات بؤرية، انفراغات دورية جانبية (PLEDS) والصورة (٤) توضح هذه الشذوذات.

تم استخدام تخطيط الدماغ الكهربائي منذ القدم كوسيلة مهمة في تشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، حيث يعتبر ذا قيمة تشخيصية عند الشك السريري وذلك من خلال الموجودات البؤرية المتكررة والتي تتظاهر بانفراغات بطيئة Slow Sharp Wave أو انفراغات دورية جانبية، ولا يقتصر دورها في التشخيص عند كبار الأطفال بل ويشمل كذلك الولدان حيث يمكن مشاهدة التغيرات التخطيطية باكراً في سياق التهاب الدماغ الحلئي.



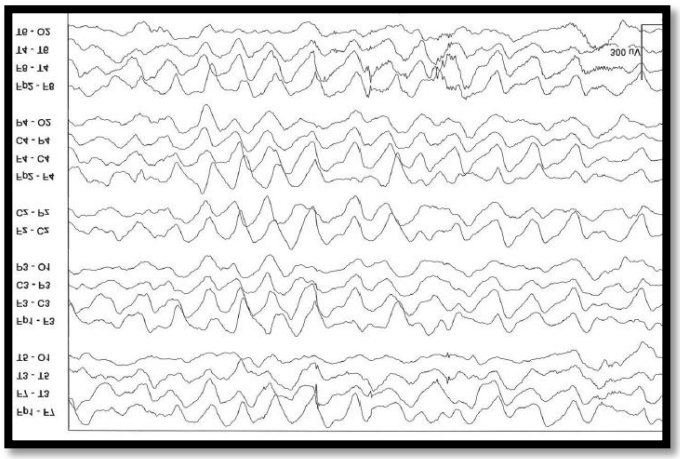
انفراغات بؤرية غير دورية



انفراغات دورية جانبية يسرى



بطء نظم موضع في الناحية الصدغية اليمنى



بطء نظم معمم

وعلى الرغم من أن هذه الشذوذات عادة ما تكون موضعة في الفص الصدغي عند الأطفال إلا أنها قد توجد في أماكن أخرى في الدماغ.

ويمكن أن تظهر التغيرات التخطيطية في الأشكال الأخرى من التهاب الدماغ، إلا أن حساسيتها ونوعيتها أعلى في التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

ويذكر أن معدل تحسن التخطيط الكهربائي له أيضا قيمة انذارية حيث أن عودة التخطيط للطبيعي خلال ٤-٥ أسابيع يشير إلى نتائج إنذارية أفضل.

- **الانفراغات الدورية الجانبية PLEDs:**

تتألف من موجات مستمرة تقاطع الموجات الدماغية الطبيعية على تخطيط الدماغ الكهربائي بشكل متكرر ومنتظم.

تحدث كل ١-٢ ثانية، وبحد أقصى بين ٠,٥- ٥ ثانية، ولاتتجاوز ١- ١,٥ ثانية.

وهي ذات شكل متنوع على نحو واسع، تتراوح من موجات بطيئة حادة (Sharply Contoured Slow Wave)، ذُرى (Spikes)، موجات معقدة (Complex Wave).

وتشير عادة إلى آفات بنيوية حادة أو تحت حادة في القشر أو المادة البيضاء.

وتظهر غالباً في غضون يوم أو نحو ذلك من الإصابة الحادة، وتختفي خلال أيام إلى أسابيع وقد تظهر دون وجود اختلاجات سريرية (حيث وُجد في إحدى الدراسات أن ٥٠% من المرضى الذين لديهم انفراغات دورية جانبية لم يطوروا اختلاجات سريرية).

تعتبر انتانات الجملة العصبية المركزية بالحلأ البسيط والاحتشاء الحاد من الأسباب الشائعة للإنفراغات الدورية الجانبية، ومن الأسباب الأخرى أيضاً النزف الحاد، انتان الجملة العصبية المركزية بالمتفطرة السلية، اعتلال الدماغ بفرط الضغط PRES، الشقيقة العائلية المختلطة بخزل شقي FHM.

إن الانفراغات الدورية أو بطء النظم الموضع أكثر احتمالاً عند مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط مقارنة مع التهابات الدماغ لأسباب أخرى.

توجد الانفراغات الدورية في معظم حالات التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، وغالباً في المنطقة الصدغية، ويعتبر وجودها مع الحرارة وتبدل الوعي أو الخمول أكثر نوعية من التغيرات الحاصلة بالطبقي المحوري في المرحلة الباكرة من التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، لذلك كانت دليلاً موجهاً لإجراء خزعة الدماغ التشخيصية.

إن وجود الانفراغات الدورية الجانبية في حالات التهاب الدماغ بالحلأ البسيط المشتبه بها يجعل التخطيط اختباراً ذو حساسية ونوعية، حيث وجدت الانفراغات الدورية الجانبية أو الشذوذات البؤرية الأخرى عند الولدان المصابين بالتهاب الدماغ الحلئي في ٨٠% مقارنة بالعلامات الأخرى مثل الطفح ٤٠% أو شذوذات الرنين المغناطيسي ٦٥% خلال ١٢ يوم من بدء الأعراض السريرية.

إن للإنفراغات الدورية قيمة إنذارية في مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط حيث تترافق بإنذار أسوأ من ناحية العقابيل العصبية.

- **التشخيص التفريقي** [١]:

إن التهاب الدماغ بالحلأ البسيط يجب أن يؤخذ بالحسبان عند كل مريض لديه ترفع حروري واعتلال دماغي مع موجودات بؤرية، إلا أن هذه الموجودات السريرية غير واسمة لأنها توجد في العديد من الانتانات التي تقلد التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

يعتبر التشخيص الباكر هاماً جداً لأي مريض لديه أعراض وعلامات سريرية أو مخبرية أو شعاعية تقترح الإصابة بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط لأنه قابل للعلاج.

ويدخل في التشخيص التفريقي الأسباب الآتية:

* التهاب الدماغ لأسباب أخرى مثل الانتان بالآربو فيروس (فيروس غرب النيل، التهاب الدماغ للويس، التهاب الدماغ الياباني).
* التهاب الدماغ بفيروسات حلئية أخرى (CMV،EBV، VZV).
* الخراجات الدماغية.
* التقيح تحت الجافية.
* التهاب الدماغ والنخاع المنتشر (ADEM).
* التهاب الدماغ المصلب تحت الحاد(SSPE).
* السفلس العصبي.
* أورام الدماغ البدئية أو الثانوية.
* التهاب الدماغ المناعي ونظير الورمي.
* أسباب أخرى غير انتانية مثل الورم الدموي تحت الجافية، الذئبة الحمامية الجهازية، حثل المادة البيضاء الكظري، التهابات الأوعية، اعتلال الدماغ السمي.

➢ **التشخيص** [١]:

أ- HSV PCR:

يعتبر HSV PCR المعيار الذهبي لتأكيد التشخيص بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط، وتتراوح حساسيته من ٧٥% في الولدان إلى ٩٥% أو أكثر في الأطفال واليفع، مع نوعية عالية تصل إلى١٠٠% تقريباً.

تظهر إيجابية فيروس الحلأ البسيط في السائل الدماغي الشوكي بواسطة PCR في المراحل الباكرة من المرض، ويستمر فترة أسبوعين على الأقل وحتى شهر من بدء الأعراض السريرية، ومع ذلك يجب البدء بالعلاج فوراً وعدم تأخيره في انتظار ظهور النتيجة.

أدى استخدام تقنية PCR لتشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط إلى كشف حالات لانموذجية من التهاب الدماغ بالحلأ البسيط كانت تعزى سابقاً لفيروسات أخرى، وهذه الحالات تتضمن التهاب جذع الدماغ، التهاب نخاع، أو التهاب الدماغ المنتشر بدون إصابة في الفص الصدغي.

ب- خزعة الدماغ [١]:

كانت خزعة الدماغ تعتبر الطريقة الوحيدة للتشخيص الدقيق لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط قبل توفر تقنية PCR، ومع ذلك لايزال لها دور في المرضى الذين لديهم أعراض سريرية مترقية على الرغم من العلاج بالمضادات الفيروسية، أو عند الشك بتشخيص آخر.

يتم التحري عن وجود فيروس الحلأ بالعينات الدماغية بواسطة الزرع، المناعيات، أو الدنا الفيروسي بواسطة situ hybridization.

يمكن أن يُظهر الفحص الباثولوجي مناطق التهاب بوحيدات النوى مع ارتشاحات بخلايا التهابية بؤرية وحول الأوعية، كما يمكن أن تُشاهد عقيدات دبقية، وارتشاح لمفاوي شديد مع مناطق من النخر وخلايا بلعمية.

تعتبر خزعة الدماغ إجراءاً غازياً ويمكن أن يؤدي إلى عقابيل عصبية كالنزف والوذمة في موقع الخزعة.

ت- معايرة المستضدات والأضداد في السائل الدماغي الشوكي [١]:

إن مستضدات السائل الدماغي الشوكي والأضداد ليست مفيدة في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

يمكن كشف الأضداد الفيروسية في السائل الدماغي الشوكي بواسطة البروتين السكري النقي (b) purified HSV glycoprotein B مع حساسية تصل إلى ٩٧% ونوعية ٥٦%.

وهي ترتفع إلى أربعة أضعاف خلال فترة المرض، وتكون إيجابية بعد مرور ١٠ أيام إلى أسبوعين من المرض، وبالتالي فهي مفيدة في الدراسة الراجعة فقط.

كما ويمكن أيضا الكشف عن مستضدات فيروس الحلأ البسيط في السائل الدماغي الشوكي، ولكن مع حساسية ونوعية أقل من اختبارات PCR.

ث- الزرع الفيروسي [١]:

نادراً ما يكون الزرع الفيروسي للسائل الدماغي الشوكي إيجابياً في المراحل المبكرة، ولا تظهر الإيجابية إلا في وقت لاحق في حوالي ٤-٥% من المرضى الذين يعانون من التهاب دماغ بالحلأ البسيط المثبت بالخزعة.

- **العلاج** [١]، [٤]، [١٤]:

يعتبر التهاب الدماغ بالحلأ البسيط انتاناً مدمراً للجملة العصبية المركزية، لهذا السبب ينبغي البدء بالعلاج التخبُّري بالأسكلوفير الوريدي بمجرد الشك بالتشخيص.

وبالرغم من العلاج الباكر التخبري فإن العجز العصبي يحدث لدى ما يقارب ثلثي الناجين.

أثبتت عدة تجارب سريرية في منتصف الثمانينيات أن الأسكلوفير الوريدي هو الخيار العلاجي المفضل لتقليل المراضة والوفيات في التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، حيث تم مقارنته مع الفيدارابين لدى مجموعة من المرضى الذين لديهم شك التهاب دماغ بالحلأ البسيط، وأبدى انخفاضاً واضحاً في نسبة الوفيات (بلغت النسبة ٢٨% في مرضى الأسكلوفير مقابل ٥٤% في مرضى الفيدارابين).

وفي دراسة أخرى مشابهة أجريت على ١٢٧ مريض يشتبه بإصابتهم بالتهاب دماغ بالحلأ البسيط حيث تم تقسيمهم إلى مجموعتين بشكل عشوائي، أظهرت النتائج انخفاضاً بمعدل الوفيات بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين عولجوا بالأسكلوفير مقارنة بمجموعة المرضى الذين عولجوا بالفيدارابين (١٩ % مقابل ٥٠ %).

في كلتا الدراستين أعلاه أظهرت المتابعة اللاحقة التي استمرت ٦ أشهر أن الحالة الوظيفية كانت أفضل بشكل ملحوظ في المرضى الذين عولجوا بالأسكلوفير مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بالفيدارابين.

يكمن عمل الأسكلوفير في إيقاف عملية النسخ الفيروسي، ولذلك يجب البدء به باكراً ما أمكن لمنع التكاثر الفيروسي والتقليل من شدة الأذية العصبية اللاحقة بما فيها الاضطرابات السلوكية والمعرفية المزمنة، ومنع الوفيات.

يُعرَف العلاج الباكر بأي مما يلي:

١) قبل فقدان الوعي
٢) خلال ٢٤ ساعة من بدء الأعراض.
٣) مقياس غلاسكو ٩-١٥.

إن جرعة الأسكلوفير الوريدية في علاج التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال هي ٢٠ ملغ / كغ / ٨ساعات، ويمكن أن يعطى لليفع بجرعة ١٥٠٠ملغ/م٢ ولمدة ٢١ يوم.

ويجب تعديل الجرعة في حالات القصور الكلوي، كما يجب أن يتم إعطاؤه تسريباً وريدياً بشكل بطيء مع كمية كافية من السوائل لمنع تشكل البلورات الكلوية والقصور الكلوي،

ولا ينفع إعطاؤه فموياً، وقد لوحظت السمية العصبية فقط في الجرعات العالية أو في حالات الفشل الكلوي دون تعديل الجرعة.

يعتبر الأسكلوفير جيد التحمل ويجب مراقبة تعداد الدم، مع اجراء بولة وكرياتينين خلال فترة العلاج.

تشمل التأثيرات الجانبية للأسكلوفير: رجفان، بيلة دموية، اعتلال كلوي عكوس.

وتعتبر مقاومة فيروس الحلأ البسيط للأسكلوفير نادرة عند الأسوياء مناعياً، والتي تحدث في الغالب بسبب طفرة في جين ثيميدين كيناز الفيروسي.

ما يزال الجدل قائماً حول فعالية العلاج المساعد بالستيروئيدات السكرية القشرية إلى جانب الأسكلوفير، ولم ينصح باستخدامه روتينياً، ولكن يمكن أن يستطب في حالات التهاب الدماغ بالحلأ البسيط المختلط بوذمة دماغية وعائية المنشأ.

إن إيقاف العلاج يعتمد على نتيجة HSV PCR حيث يجب اجراؤه في اليوم ٢١ من بدء العلاج بالأسكلوفير، وفي حال استمرار وجود الفيروس يجب الاستمرار بالعلاج بالأسكلوفير لمدة أسبوع آخر.

إن النتيجة السلبية ل HSV PCR في المرضى الذين لديهم احتمالية منخفضة للإصابة بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط (تصوير شعاعي طبيعي، وجود أقل من ٥ كريات بيضاء بالسائل الدماغي الشوكي، عدم تبدل الحالة

الذهنية) تقلل احتمالية الإصابة إلى أقل من ١%، وبالتالي يمكن ايقاف العلاج إذا تم الحصول على نتيجة HSV PCRسلبية في السائل الدماغي الشوكي خلال ٧٢ ساعة من بدء ظهور الأعراض والعلامات العصبية.

وعلى العكس في المرضى الذين لديهم احتمالية عالية لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط (موجودات شعاعية موجهة، كثرة الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي، موجودات تخطيطية إيجابية، أو اختلاجات) فإن النتيجة السلبية ل HSV PCRتقلل الإصابة بالتهاب الدماغ ل ٥% تقريباً

وبسبب المراضة الهامة المترافقة مع التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الولدان والرضع فإن الدراسات مستمرة في تقييم دور العلاج المثبط بالأسكلوفير لفترات طويلة في الولدان الذين لديهم إنتان بالحلأ البسيط.

ولابد من الأخذ بعين الاعتبار أسباب السلبية الكاذبة ل PCR، ومنها:

١) الإجراء الباكر بعد ظهور الأعراض.
٢) العلاج الدوائي بالأسكلوفير.
٣) وجود مثبطات PCR (نواتج تحطم الخضاب في البزل المدمى).

كما أن الإيجابية الكاذبة نادرة وقد تدل على خطأ مخبري.

قيَّمت إحدى الدراسات الحرائك الدوائية للفالاسكلوفير عن طريق الفم (١ غ ثلاث مرات يومياً لمدة ٢١ يوم) في أربعة مرضى مصابين بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط، حافظ المرضى على تراكيز علاجية من الفالاسيكلوفير في السائل الدماغي الشوكي طوال مدة العلاج على الرغم من انخفاض تركيز الدواء ضمن السائل الدماغي الشوكي مع مرور الوقت، مما يعكس انخفاض في نفاذية الحاجز الدموي الدماغي مع شفاء الانتان.

ومن الضروري اجراء المزيد من الدراسة قبل أن ينصح باستخدام الفالاسيكلوفير لعلاج التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

- **الإنذار** [١]، [٤]، [١٥]، [١٦]:

تقترب نسبة الوفيات الناجمة عن التهاب الدماغ بالحلأ البسيط من ٧٠% إذا لم يتم العلاج،

وإن العقابيل شائعة حتى بعد العلاج الطبي الملائم، ويعاني معظم الناجين من عجز عصبي شديد.

في دراسة راجعة متعددة المراكز شملت ٩٣ مريضاً بالغاً مصاباً بالتهاب دماغ بالحلأ البسيط تم علاجهم بالأسكلوفير، تمت دراسة العقابيل والعوامل الإنذارية للمراضة والوفيات لديهم وكانت النتائج كالآتي:

١) وفاة ١٣ مريض بنسبة (١٤%).
٢) كانت الإعاقة شديدة لدى ١٧ مريض بنسبة (٢٠%) عند تقييم ٨٥ مريض خلال ٦ أشهر.

تعتبر التغيرات السلوكية الشديدة، فقدان الذاكرة، ملامح KBS، والعجز الادراكي الشديد عقابيل محتملة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط(post encephalitic syndrome).

قد يعاني الرضع الناجون من التهاب الدماغ بالحلأ البسيط من شلل بصلي دائم مع صمم وصعوبات تغذية.

تتضمن العقابيل المحتملة لالتهاب الدماغ عند الاطفال واليفع:

١) الاختلاجات المعممة.
٢) الاختلاجات الجزئية.
٣) تأخر تطور.
٤) شلل دماغي.
٥) اضطرابات التغذية.
٦) ضعف الذاكرة.
٧) شذوذات سلوكية.
٨) عجز حركي.

سلطت دراسة سويدية الضوء على أسباب الاستشفاء اللاحق ل ٢٣٦ مريض ناجٍ من التهاب الدماغ بالحلأ البسيط، وكانت أسباب الاستشفاء لهؤلاء المرضى: الاختلاجات، مشاكل سلوكية عصبية نفسية، مشاكل صمية خثارية.

التهاب الدماغ بالحلأ البسيط الناكس عند الأطفال

يمكن أن تنكس الأعراض لدى ١٤-٢٦% من مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط أو أن تستمر بشكل مترافق مع حرارة، خمول، صداع، أو اضطرابات الحركة على الرغم من العلاج الباكر والملائم بالأسكلوفير [١]، [١٧].

هناك آليتين مختلفتين لذلك النكس:

١) إعادة تفعيل فيروس الحلأ البسيط.
٢) آلية مناعية التهابية.

وسنتكلم عنهما بشيء من التفصيل:

١. **التهاب الدماغ الحلئي الناكس بآلية إعادة تفعيل فيروس الحلأ البسيط** [١]، [١٨]، [١٩]، [٢٠]، [٢١]:

وجد في الأدب الطبي تقارير لحالات التهاب دماغ ناكس عند الأطفال والبالغين، وهي نادرة الحدوث، وتشكل تحدياً من حيث نوعية العلاج ومدته.

يُعزى التدهور العصبي وإعادة النكس إلى علاج غير كاف بالأسكلوفير أو نكس الفيروس الذي يكشف في السائل الدماغي الشوكي بواسطة الPCR ، ويظهر الرنين المغناطيسي آفات نخرية جديدة.

بينت الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية حديثاً أن النكس لم يوثق في الجرعات الكبيرة وفترة العلاج الطويلة بالأسكلوفير (حتى ٢٠ ملغ/كغ/٨سا لمدة ٢١ يوم)، وعلى الرغم من ذلك لايزال هناك تقارير عن حالات نكس لفترات طويلة تصل حتى خمس سنوات بعد زوال الهجمة الأولى وسلبية HSV PCR التالية للعلاج.

تضعف معظم حالات نقص المناعة الأولية مناعة المضيف ليكون عرضة لمعظم الانتانات، والبعض تؤهب لإمراضيات محددة بسبب خلل في مسار مناعي محدد، وعلى سبيل المثال فإن (IL12/IFN gamma deficiency) تؤهب للإنتان بالمتفطرة السلية والإنتان بالسالمونيلا.

يمكن أن تُشاهد حالات نقص المناعة هذه بشكل عائلي أو فرادي مما يجعل مسحها وتشخيصها صعباً.

يصاب بعض هؤلاء المضعفين مناعياً بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط بشكل أساسي بسبب خلل الاستجابة للفيروس بواسطة الانترفيرون الخلوي، لكن هذا الخلل مؤهب لانتانات واسعة وتظاهرات سريرية أخرى.

وجدت في الآونة الاخيرة العديد من التقارير في الأدب الطبي عن حالات نكس التهاب دماغ بالحلأ البسيط بغياب العوز المناعي، وعزيت إلى إعادة تفعيل الفيروس الكامن.

تم نشر دراسات حديثة تشير إلى طفرات في جين واحد أو جينات متعددة مرتبطة بزيادة قابلية المضيف للإصابة بالتهاب الدماغ الحلئي ونكس التهاب الدماغ في بعض الحالات مع سلامة الجهاز المناعي (الصورة ٥).

Gene	Mode of inheritance	Other pathogens
IKBKG (NEMO)	XL	Mycobacteria and other pyogenic infections.
TLR3	AD and AR	
TRAF3	AD	
TBK1	AD	
IRF3	AD	
STAT1	AR	Other viruses and mycobacterial infections.
TRIF	AR and AD	
UNC93B1	AR	

الصورة ٥ : الطفرات الجينية التي تؤدي إلى زيادة الأهبة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط

في مراجعة التقارير كانت أشيع التظاهرات السريرية لالتهاب الدماغ الناكس بالحلأ البسيط:

١) حركات شاذة.
٢) اختلاجات.
٣) حرارة.
٤) تبدل مستوى الوعي.

تراوحت فترة النكس في غالبية الحالات من ٢ أسبوع وحتى سنة، وتم تسجيل مدة أطول من ذلك.

يعتبر الأسكلوفير الوريدي هو الأساس في العلاج بالإضافة الى العلاج الداعم والسوائل الكافية، وإن دور المضادات الفيروسية الفموية الوقائية غير واضح ويحتاج إلى دراسة إضافية في المرضى الذين لديهم التهاب دماغ ناكس بالحلأ البسيط، حيث تم الإبلاغ عن حالات نكس لبعض المرضى أثناء تلقيهم للأسكلوفير الفموي الوقائي.

٢. التهاب الدماغ الحلئي الناكس بآلية مناعية [١]، [٢٢]، [٢٣]، [٢٤]، [٢٥]، [٢٦]، [٢٧]، [٢٨]، [٢٩]، [٣٠]:

يترافق التهاب الدماغ بالحلأ البسيط بالتهاب الدماغ المناعي الذاتي المتواسط بالأضداد الذاتية ضد مستقبلات ناقل الغلوتامات.N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)

على الرغم من احتمالية دور الإنتانات في تحريض التهاب الدماغ المناعي الذاتي، إلا أنه حتى الآن لم يثبت إلا في حالة التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

أظهرت الدراسات أن ما يقارب من ٢٠-٣٠% من المرضى الذين حدث لديهم نكس التهاب الدماغ بالحلأ البسيط أصبح لديهم انقلاب مصلي لأضداد مستقبلات NMDA في المصل والسائل الدماغي الشوكي عند ظهور الأعراض السريرية (تحولت الأضداد من سلبية في التهاب الدماغ البدئي بالحلأ البسيط إلى إيجابية بعد نكس الأعراض).

تم تسجيل وجود أجسام مضادة أخرى- بالإضافة لأضداد مستقبلات NMDA – وهي:

١) أجسام مضادة لحمض غاما أمينو بوتيريك ألفا (GABA-a)Gmma-Aminobutyric Acid a
٢) أجسام مضادة لمستقبلات الدوبامين Dopamine 2 Receptor
٣) أجسام مضادة لمستضدات غير معروفة لسطح الخلية العصبية.

ومع ذلك فإن نسبة صغيرة من المرضى تطورت لديهم أضداد لمستقبلات NMDA أو أضداد أخرى في غياب الأعراض السريرية.

تبدأ أعراض التهاب الدماغ بمضادات مستقبلات NMDA بعد ٤-٦ أسابيع وسطياً من العدوى الفيروسية الأولية، ويمكن أن تحدث في نهاية العلاج أو بعد الشفاء من الإنتان.

تشمل الأعراض المميزة تغيرات عصبية نفسية بارزة، تدني وعي، اختلاجات، اضطراب التنظيم الذاتي، خلل حركة بما في ذلك الحركات الرقصية الكنعية.

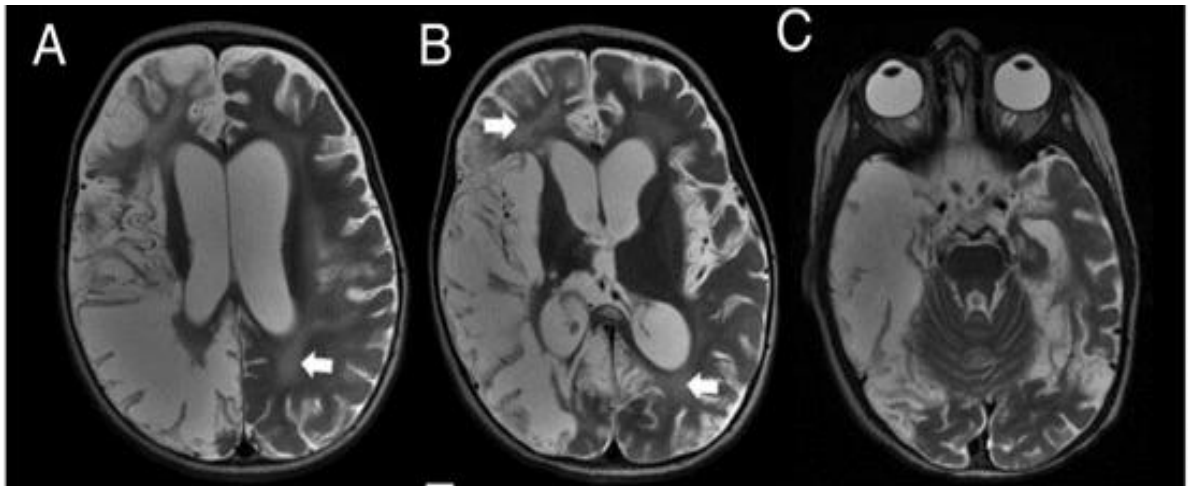
في دراسة على ٥٨ مريض لديهم التهاب دماغ مناعي تالٍ للإصابة بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط كانت الأعراض السريرية الأشيع هي:

١) تغيرات سلوكية ٩٣%.
٢) تدني مستوى الوعي ٥٧%.
٣) حركات رقصية كنعية ٤٧% (جمعيها عند الأطفال في عمر ٤ سنوات أو أقل).

٤) اختلاجات ٣٨%.

٥) اضطراب التنظيم الذاتي ٢٧%.

تضمنت الأعراض السريرية في معظم حالات الأطفال الحركات الرقصية الكنعية و/أو خلل الحركة الوجهي الفموي، بينما كان المراهقون وصغار البالغين أكثر احتمالاً لتطوير الأعراض النفسية والسلوكية.
تظهر الدراسة الشعاعية بالرنين المغناطيسي مناطق من التلين بسبب الانتان الفيروسي السابق، إضافة إلى تغيرات بالمادة البيضاء(الصورة ٦) لكن دون وجود آفات نخرية جديدة، وغالباً ما تعف الإصابة عن النوى القاعدية بالرغم من سيطرة اضطرابات الحركة المعندة على العلاج.



الصورة٦: تصوير رنين مغناطيسي للدماغ لدى مريض مصاب بالتهاب دماغ بالحلأ البسيط الناكس بآلية مناعية، مقاطع محورية في اليوم ٢٤ تظهر ارتفاعاً في إشارة الفص الجبهي الجداري(A)، القفوي(B)، والفصوص الصدغية(C) مع تغيرات ضمورية في المناطق المقابلة وتغيرات بقعية واسعة الانتشار في المادة البيضاء(الأسهم)

إن التشخيص والعلاج الباكر باستخدام العلاج المناعي يحسن الأعراض والنتائج على الرغم من استمرار العجز الناجم عن التهاب الدماغ الحلئي البدئي خصوصاً في الأطفال الأكبر والبالغين.

أجريت دراسة في مستشفى اسطنبول الجامعي بين عامي (٢٠١١-٢٠١٤)، تم فيها إثبات تشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط لدى ٧ أطفال، وبالمتابعة حدث النكس العصبي لدى اثنين منهم مع سيطرة الاضطرابات الحركية (الحركات الرقصية الكنعية) بعد ٢-٣ أسابيع من بدء التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

تلقى المريض الأول ١٤ يوماً إضافياً من الأسكلوفير مع الأدوية المضادة للاختلاج وخلّف عقابيل عصبية شديدة.

وجدت أضداد مستقبلات NMDA إيجابية في السائل الدماغي الشوكي عند المريض الثاني وعولج بالغلوبيولين المناعي الوريدي مع البريدنيزولون، وأبدى تحسناً واضحاً مع اكتساب تدريجي للقدرة العصبية المفقودة.

يعتبر نكس التهاب الدماغ بالحلأ البسيط متواسطاً بالمناعة أكثر من إعادة تفعيل الفيروس خصوصاً عند الأطفال الذين يحصل لديهم اضطرابات حركية مثل الحركات الرقصية الكنعية.

وأوضحت هذه الدراسة أن العلاج المناعي يمكن أن يكون نافعاً في هده الحالات المدمرة.

العلاج المناعي المستخدم في حالات التهاب الدماغ المناعي الذاتي التالي لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط متنوع، ومنها:

- ✓ الستيروئيدات القشرية السكرية.
- ✓ الغلوبيولين المناعي IVIG.
- ✓ فصادة البلازما Plasmaphersis.
- ✓ سيكلوفوسفاميد.
- ✓ ريتوكسيماب.
- ✓ ميكوفينولات.

وتشمل استراتيجية العلاج:

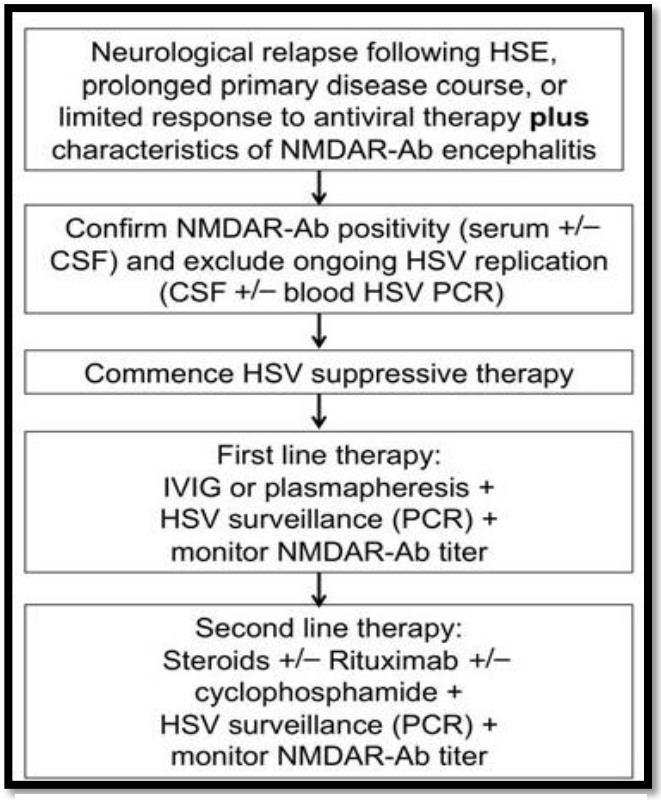
أولاً: يجب قبل البدء بالعلاج المثبط للمناعة استبعاد التكاثر الفيروسي للحلأ البسيط عن طريق تحري الدنا الفيروسي بواسطة PCR مع أو بدون الأضداد.

ثانياً: تأجيل المعالجات ذات الخطورة المؤكدة لإعادة تفعيل فيروس الحلأ (جرعات عالية من الستيروئيدات) إلى مابعد إعطاء الغلوبيولينات المناعية أو فصادة البلازما.

ثالثاً: يجب إعطاء العلاج التخبُّري المضاد للفيروس (المعروف بفعاليته في الوقاية من إعادة تنشيط الفيروس) للمرضى الذين يخضعون للعلاج المناعي.

أخيراً: المراقبة الدورية لإعادة تنشيط فيروس الحلأ البسيط بواسطة PCR يمكن أن يكون مفيداً.

والمخطط التالي يلخص الإجراءات التشخيصية والعلاجية اللازمة للمرضى الذين لديهم نكس في الأعراض العصبية بعد التهاب الدماغ الحلئي[٣١]، (الصورة ٧)



الصورة ٧: الإجراءات التشخيصية والعلاجية اللازمة للمرضى الذين لديهم نكس في الأعراض العصبية بعد التهاب الدماغ

وعليه فإنه يُنصح بإجراء تقييم لأضداد مستقبلات (NMDA)وتحري الدنا الفيروسي في السائل الدماغي الشوكي عند المرضى الذين لديهم أعراض عصبية متكررة مع قصة حديثة لالتهاب دماغ بالحلأ البسيط.

القسم العملي

الباب الثالث	خلفية البحث

تتضمن خلفية البحث هدف البحث ومبرراته:

- **<u>هدف البحث:</u>**

كان الهدف من هذه الدراسة البحث عن تغيرات تخطيطية مميزة تفيد في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط قبل ظهور النتائج المخبرية والشعاعية.

- **<u>مبررات البحث:</u>**

يعتبر التهاب الدماغ بالحلأ البسيط سبباً هاماً للمراضة والوفيات عند الأطفال في حال التأخر في التشخيص والعلاج. تعتبر العقابيل العصبية بما فيها التغيرات السلوكية والمعرفية والحركية الاختلاط الأهم ويزداد معدل وشدة حدوثها كلما تأخر البدء بالعلاج لذلك كان لابد من البحث عن وسائل تشخيصية تساعد في التشخيص الباكر، ومن هذه الوسائل تخطيط الدماغ الكهربائي وذلك نظراً لسرعة وسهولة إجرائه وموجوداته المميزة لضمان البدء الأبكر للعلاج.

➢ طريقة البحث :METHODS

- **مكان وزمان البحث:**

المكان: مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

الزمان: في الفترة الواقعة بين ٢٠١٨\٣\١١ حتى ٢٠٢٠\٣\١١.

- **جمهرة البحث:**

الأطفال بعمر أقل من ١٣ سنة المقبولون في مستشفى الأطفال خلال فترة الدراسة والمشخص لهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط والمثبت بال PCR والذين تم إجراء تخطيط دماغ كهربائي لهم.

- **تصميم البحث:**

دراسة حشدية وصفية تحليلية راجعة لثلاثة عشر سنة ومستقبلية لسنتين تتم فيها دراسة نتائج تخطيط الدماغ الكهربائي والتغيرات المخبرية والشعاعية للمرضى في عينة الدراسة.

- **معايير الدخول:**

جميع المرضى بعمر أقل من ١٣ سنة والمشخص لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط المثبت بواسطة PCR والمجرى لديهم تخطيط دماغ كهربائي في فترة الاستشفاء وذلك في الفترة الزمنية من عام (٢٠٠٥- ٢٠٢٠).

تم استخدام جهاز تفاعل البوليميراز المتسلسل ROTO-Gene (RG-3000) من أجل إجراء PCR وجهاز تخطيط الدماغ الكهربائي B. NEURO ذو ٢١ مسرى تم وضعها بنظام ١٠-٢٠ العالمي، وكلا الجهازين متوفر في مستشفى الأطفال الجامعي.

- **معايير الاستبعاد:**

١- المرضى مع موجودات سريرية وشعاعية موجهة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط ولكن لم يثبت التشخيص بواسطة.PCR

٢- مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط المثبت بواسطة PCR ولكن لم يتم إجراء تخطيط دماغ كهربائي لهم خلال فترة الاستشفاء.

- **حجم العينة:**

بلغ حجم العينة ٢٤ مريضاً، تمت دراسة موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي لديهم:

١٢مريضاً تم إجراء التخطيط في المرحلة الباكرة (في الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية)

١٢مريضاً تم إجراء التخطيط في المرحلة المتأخرة (بعد الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية)

- **طريقة البحث:**

تم العودة إلى أضابير المرضى المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي في الفترة الزمنية من عام (٢٠٠٥-٢٠١٨) ومراجعة الموجودات السريرية والمخبرية والشعاعية المجراة بما في ذلك تخطيط الدماغ الكهربائي، ومتابعة ودراسة المرضى الجدد المقبولين بين عامي (٢٠١٨- ٢٠٢٠)، وتعبئة الاستمارة الخاصة بموضوع البحث وجمع البيانات وتحليلها احصائياً.

- **الدراسة الإحصائية:**

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة وهي (العمر- الجنس- الأعراض والعلامات السريرية العامة- الأعراض والعلامات السريرية العصبية- موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي الباكرة والمتأخرة- موجودات التصوير الطبقي المحوري للدماغ - موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ - موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي) كما تشمل إحصاءات تحليلية للمتغيرات التخطيطية الهامة إحصائياً.

- **جمع النتائج وتحليلها:**

سيتم جمع البيانات ثم ترتيب النتائج ضمن جداول، ثم تحويلها إلى مخططات مناسبة حسب نوع العينة، وعرضها وفقاً لصور إيضاحية ومخططات بيانية. ومن ثم تطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة باستخدام برنامج SPSS إصدار (٢٥) لدراسة الفرضية الإحصائية مثل Chi-Square Test عند مستوى الدلالة الإحصائية ٠.٠٥ وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات. وهكذا فإن أي قيمة ل P value (Significance) أعلى من ٠.٠٥ يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، والعكس بالعكس، حيث أن أي قيمة ل P value (Significance)أقل من ٠.٠٥ يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

- **الاعتبارات الأخلاقية:**

سنقوم بهذه الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة ودون تكلفة مادية للأهل نظراً لتوافر التحاليل اللازمة لإتمام الدراسة في المستشفى.

استمارة البحث					
اسم الطفل		**العمر**		**الجنس**	(ذكر ،أنثى)
الفئة العمرية	أقل من سنة	من ١-٤سنة		أكبر من ٤سنة	
الموجودات السريرية العامة عند القبول:		**الموجودات السريرية العصبية عند القبول:**			
حرارة صداع إقياء اسهال انتان تنفسي علوي آفات حلئية		تبدل الوعي اختلاج معمم اختلاج جزئي خزل شقي حبسة كلامية			
موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي الباكرة					
١-بطء نظم معمم	٢-بطء نظم موضع	٣-انفراغات بؤرية		٤-انفراغات دورية	٥- تخطيط طبيعي
موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي المتأخرة					
١-بطء نظم معمم	٢-بطء نظم موضع	٣-انفراغات بؤرية		٤-انفراغات دورية	٥- تخطيط طبيعي
موجودات التصوير الطبقي المحوري المحوسب		**موجودات الرنين المغناطيسي**			
إصابة صدغي معزول إصابة صدغي مع فصوص أخرى إصابة صدغي مع نويات قاعدية إصابة جداري معزول طبقي طبيعي		١-إصابة جبهية ٢-إصابة صدغية ٣-إصابة جدارية ٤-إصابة قفوية		٥- إصابة نويات قاعدية ٦-إصابة مهاد ٧-إصابة المخيخ ٨- إصابة جذع الدماغ	
موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي					
الكريات البيض	أقل من ٥	من ٥-١٠٠		١٠٠-٥٠٠	٥٠٠-١٠٠٠
الصيغة الانتانية	(لمفاويات – عدلات)				
الكريات الحمر	(لايوجد – مرتفعة)				
السكر	(طبيعي- منخفض)				
البروتين	أقل من ٤٥	من ٤٥-١٠٠		أكبر من ١٠٠	

➢ **الموافقة المستنيرة:**

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

(تغيرات تخطيط الدماغ الكهربائي لدى مرضى التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الأطفال).

أنا الطبيب حسين علاء الدين الجدعان في قسم الأطفال في كلية الطب البشري- جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى البحث عن تغيرات تخطيطية مميزة تفيد في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط قبل ظهور النتائج المخبرية والشعاعية.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن دور تخطيط الدماغ الكهربائي في التشخيص.

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.

- **المخاطر والفوائد:**

الفوائد: تحديد مدى فائدة تخطيط الدماغ الكهربائي في تشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.

المخاطر: لا يوجد

- **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 التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلته.

وصف العينة:

شملت الدراسة ٢٤ طفلاً من المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي والمشخص لديهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط والمثبت بإجراء تفاعل ال PCR وذلك في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠٠٥-٢٠٢٠م.

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

١-توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث العمر:

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين عمر ٤ شهر وهو الحد الأدنى، و ١١ سنة وهو الحد الأعلى للعمر. بلغ وسطي العمر في عينة الدراسة ٢٧ شهراً، مع انحراف معياري ٥٧،٣٣.

أما بالنسبة للأعمار التفصيلية فقد تم توضيحها في الجدول التالي:

العمر	العدد	النسبة المئوية
٤ أشهر	٤	%١٦.٦
٥ أشهر	٢	%٨.٣٣
٧ شهر	١	%٤.١٦
٨ شهر	٣	%١٢.٥
٩شهر	٢	%٨.٣٣
١٣شهر	١	%٤.١٦
١٥شهر	٢	%٨.٣٣
١٨شهر	١	%٤.١٦
٢٤شهر	١	%٤.١٦
٢٦شهر	١	%٤.١٦
٤٢شهر	١	%٤.١٦
٦٠شهر	١	%٤.١٦
٦٦شهر	٢	%٨.٣٣
٩٦شهر	١	%٤.١٦

١٣٢شهر	١	%٤.١٦
العدد الكلي	٢٤	%١٠٠

الجدول(١) الأعمار التفصيلية لمرضى البحث

تم تقسيم المرضى في عينة الدراسة إلى ثلاث مجموعات عمرية، كانت النسبة الأكبر من المرضى بعمر أقل من سنة حيث بلغت ٥٠%، وبنسبة ٢٩% للمرضى بعمر ١-٤سنوات، بينما بلغت نسبة المرضى بعمر أكبر من ٤سنوات ٢١% كما هو موضح في الجدول:

العمر	التكرار	النسبة المئوية
أقل من سنة	١٢	%٥٠
من ١-٤سنوات	٧	%٢٩
أكبر من ٤سنوات	٥	%٢١
العدد الكلي	٢٤	%١٠٠

الجدول(٢) توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث العمر

والمخطط البياني يوضح ذلك:



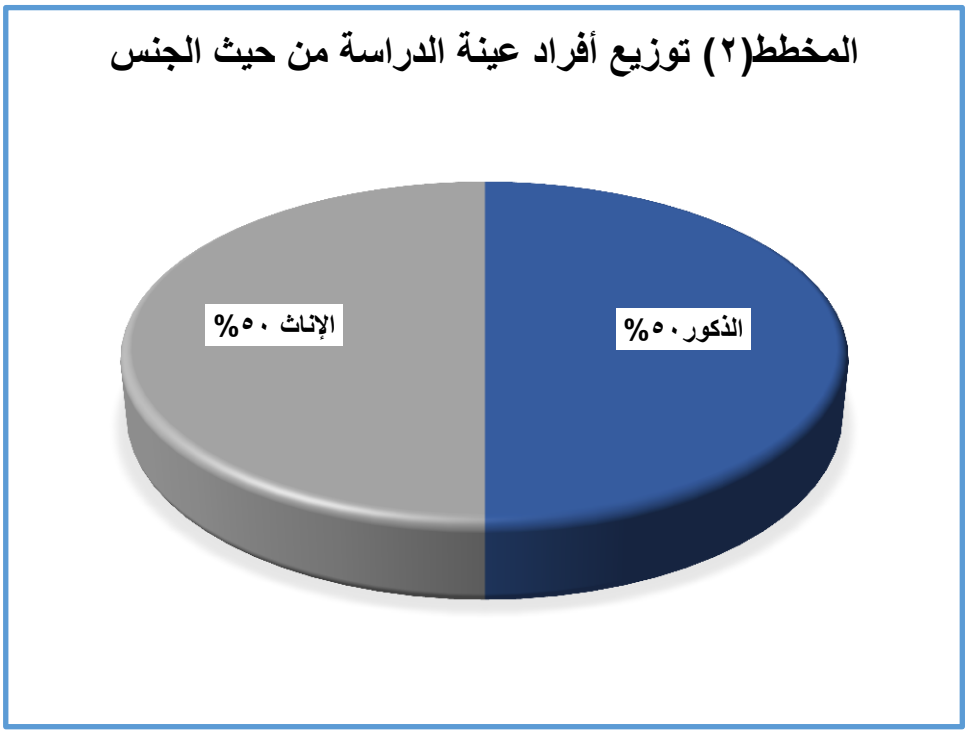
٢-توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الجنس:

بلغ عدد أفراد عينة الدراسة ٢٤ طفلاً، كانت العينات عشوائية، بنسبة ٥٠% من الذكور و٥٠% من الإناث كما هو موضح في الجدول:

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الذكور	١٢	%٥٠
الإناث	١٢	%٥٠
العدد الكلي	٢٤	%١٠٠

الجدول(٣) توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الجنس

والمخطط البياني يوضح ذلك:



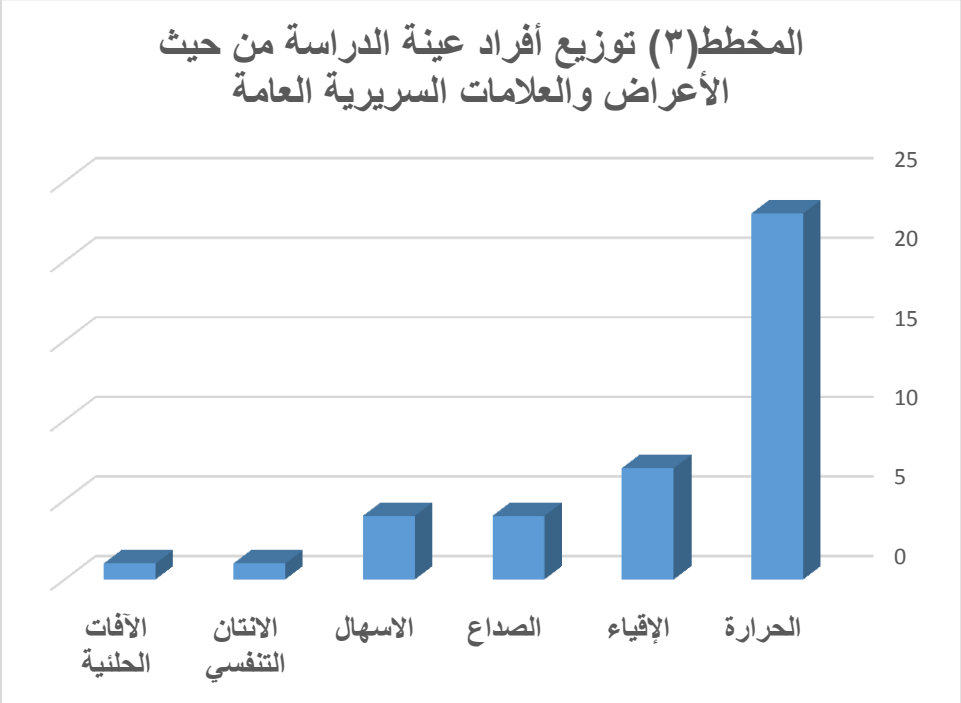
٣- **توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الأعراض والعلامات السريرية العامة:**

تمت دراسة الأعراض والعلامات السريرية العامة للمرضى عند القبول، وجد الترفع الحروري عند غالبية المرضى بنسبة ٩٥.٨% وكان العرض السريري الأشيع، تلاه الإقياء بنسبة ٢٩.٢%، ثم الصداع والاسهال بنسبة ١٦.٦% لكل منهما، وكانت النسبة الأخفض للآفات الحلئية الموضعة وعلامات الانتان التنفسي العلوي بنسبة ٤.٢% لكل منهما، كما في الجدول:

الأعراض والعلامات السريرية العامة	العدد الكلي	النسبة المئوية
الحرارة	٢٣	%٩٥.٨
الإقياء	٧	%٢٩.١
الصداع	٤	%١٦.٦
الاسهال	٤	%١٦.٦
الانتان التنفسي العلوي	١	%٤.١٦
الآفات الحلئية	١	%٤.١٦

الجدول(٤) توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الأعراض والعلامات السريرية العامة

والمخطط البياني يوضح ذلك:



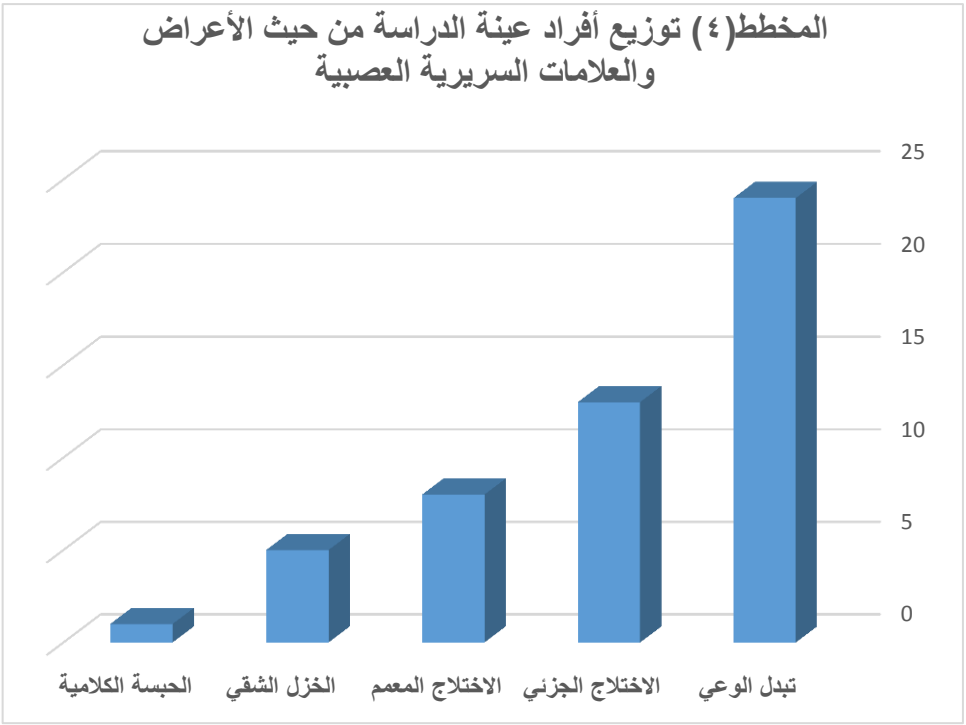
٤-توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الأعراض والعلامات السريرية العصبية:

تمت دراسة الأعراض والعلامات السريرية العصبية للمرضى عند القبول، وجد تبدل الوعي في كل مرضى عينة الدراسة بنسبة ١٠٠%، تلاه الاختلاج الجزئي بنسبة ٥٤.٢%، ووجد الاختلاج المعمم عند ٣٣.٣% من المرضى وكان الخزل الشقي بنسبة ٢٠.٨%، فيما كانت الحبسة الكلامية هي الأقل شيوعاً وذلك بنسبة ٤.٢%، كما هو واضح في الجدول:

الأعراض والعلامات السريرية العصبية	العدد الكلي	النسبة المئوية
تبدل الوعي	٢٤	%١٠٠
الاختلاج الجزئي	١٣	%٥٤.٢
الاختلاج المعمم	٨	%٣٣.٣
الخزل الشقي	٥	%٢٠.٨
الحبسة الكلامية	١	%٤.٢

الجدول(٥) توزيع أفراد عينة الدراسة من حيث الأعراض والعلامات السريرية العصبية

والمخطط البياني يوضح كذلك:



٥- توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي الباكرة:

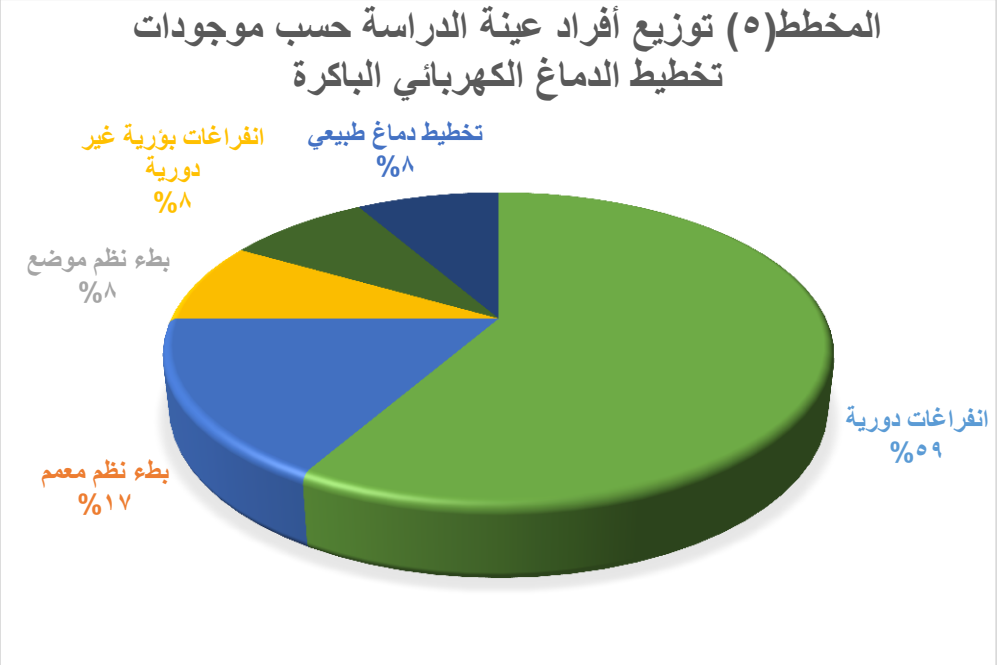
تم إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لدى ١٢مريض في الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية، كانت الانفراغات الدورية الجانبية هي الأكثر تواتراً وذلك بنسبة ٥٩%، فيما كان بطء النظم المعمم هو الثاني من حيث التواتر وذلك بنسبة ١٧%، تلاها بطء النظم الموضع بنسبة ٨%، وكذلك الانفراغات البؤرية بنسبة ٨% ووجد تخطيط الدماغ طبيعياً كذلك بنسبة ٨%، كما في الجدول:

الموجودات التخطيطية الباكرة	التواتر	النسبة المئوية
انفراغات دورية جانبية*	٧	%٥٩
بطء نظم معمم	٢	%١٧
بطء نظم موضع	١	%٨
انفراغات بؤرية غير دورية	١	%٨
تخطيط دماغ طبيعي	١	%٨
العدد الكلي	١٢	%١٠٠

الجدول(٦) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي الباكرة

*توضعت الانفراغات الدورية الجانبية في الناحية الصدغية لدى ٤مرضى وكانت متوافقة مع موقع الأذية المشاهد في الرنين المغناطيسي أو الطبقي المحوري للدماغ، بينما توضعت لدى مريض واحد في الناحية الصدغية المركزية اليمنى مع أذية دماغية جدارية ثنائية الجانب في الرنين المغناطيسي، وتوضعت كذلك لدى مريض واحد في الناحية الصدغية اليسرى بينما أظهر التصوير الطبقي المحوري للدماغ أذية صدغية جدارية ثنائية الجانب، ولم يجرى التصوير الشعاعي لدى مريض لديه انفراغات دورية صدغية مركزية.

والمخطط البياني يوضح ذلك:



٦- توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي المتأخرة:

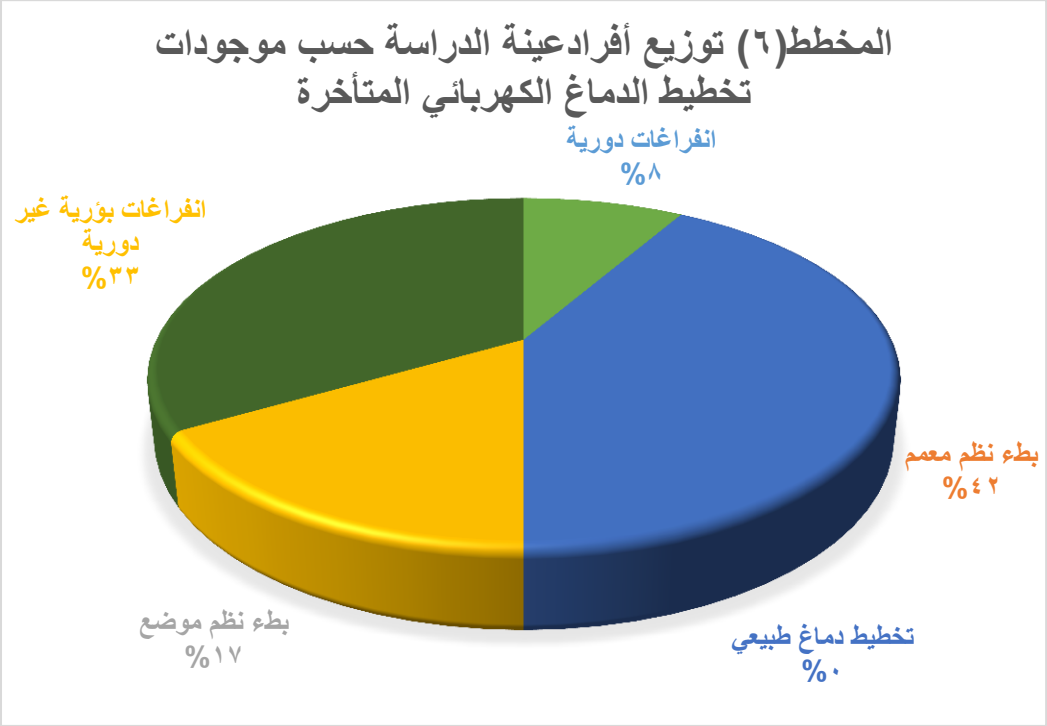
تم دراسة نتائج تخطيط الدماغ الكهربائي لدى ١٢مريض تم إجراؤها متأخراً بعد الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية، كان بطء النظم المعمم هو الأكثر تواتراً وذلك بنسبة ٤٢%، تلاها الانفراغات البؤرية غير الدورية بنسبة ٣٣%، ثم بطء النظم الموضع بنسبة ١٧%، والانفراغات الدورية الجانبية لدى مريض واحد بنسبة ٨%، ولم يشاهد تخطيط الدماغ الطبيعي لدى أي من هؤلاء المرضى، كما هو واضح في الجدول:

الموجودات التخطيطية المتأخرة	التواتر	النسبة المئوية
انفراغات دورية جانبية**	١	%٨
بطء نظم معمم	٥	%٤٢
بطء نظم موضع	٢	%١٧
انفراغات بؤرية غير دورية	٤	%٣٣
تخطيط دماغ طبيعي	٠	%٠
العدد الكلي	١٢	%١٠٠

الجدول(٧) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات تخطيط الدماغ الكهربائي المتأخرة

** توضعت الانفراغات الدورية الجانبية لدى هذا المريض في الناحية الصدغية القفوية اليسرى بينما أظهر الرنين المغناطيسي أذية نصف الكرة المخية الأيسر.

والمخطط البياني يوضح ذلك:



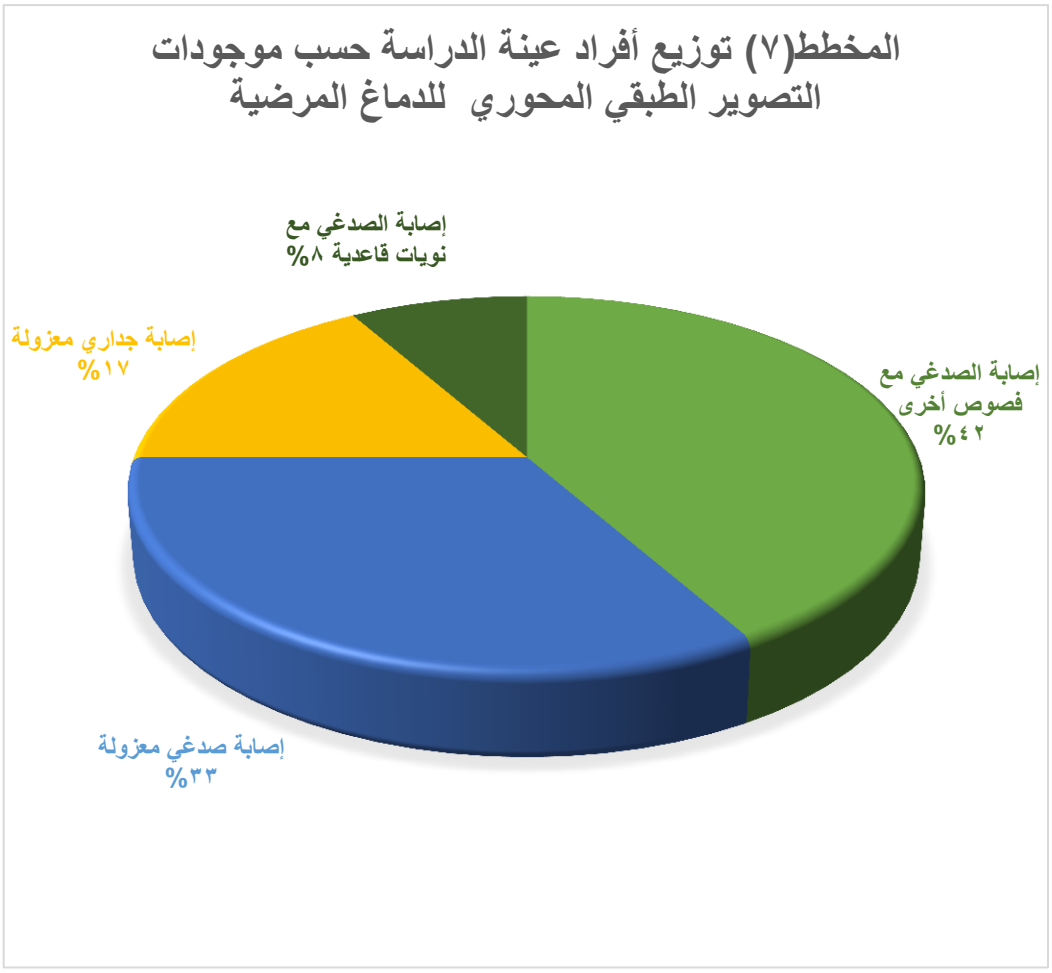
٧-توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات التصوير الطبقي المحوري المحوسب للدماغ:

تم إجراء التصوير الطبقي المحوري للدماغ لدى ١٧ مريض في الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية. كان التصوير الطبقي المحوري طبيعياً لدى ٥ مرضى (٢٩,٤%)، وشاذاً لدى ١٢ مريض (٧٠.٦%)، وبدراسة الموجودات المرضية كانت إصابة الفص الصدغي مع فصوص أخرى بنسبة ٤٢%، وكانت إصابة الصدغي معزولة بنسبة ٣٣%، وإصابة الفص الجداري معزولة بنسبة ١٧%، بينما كانت إصابة الفص الصدغي مع النويات القاعدية هي الأقل تواتراً وذلك بنسبة ٨%، كما هو واضح في الجدول:

موجودات التصوير الطبقي المحوري للدماغ	التواتر	النسبة المئوية
إصابة الصدغي مع فصوص أخرى	٥	%٤٢
إصابة صدغي معزولة	٤	%٣٣
إصابة جداري معزولة	٢	%١٧
إصابة الصدغي مع نويات قاعدية	١	%٨
العدد الكلي	١٢	%١٠٠

الجدول(٨) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات التصوير الطبقي المحوري للدماغ المرضية

والمخطط البياني يوضح ذلك:



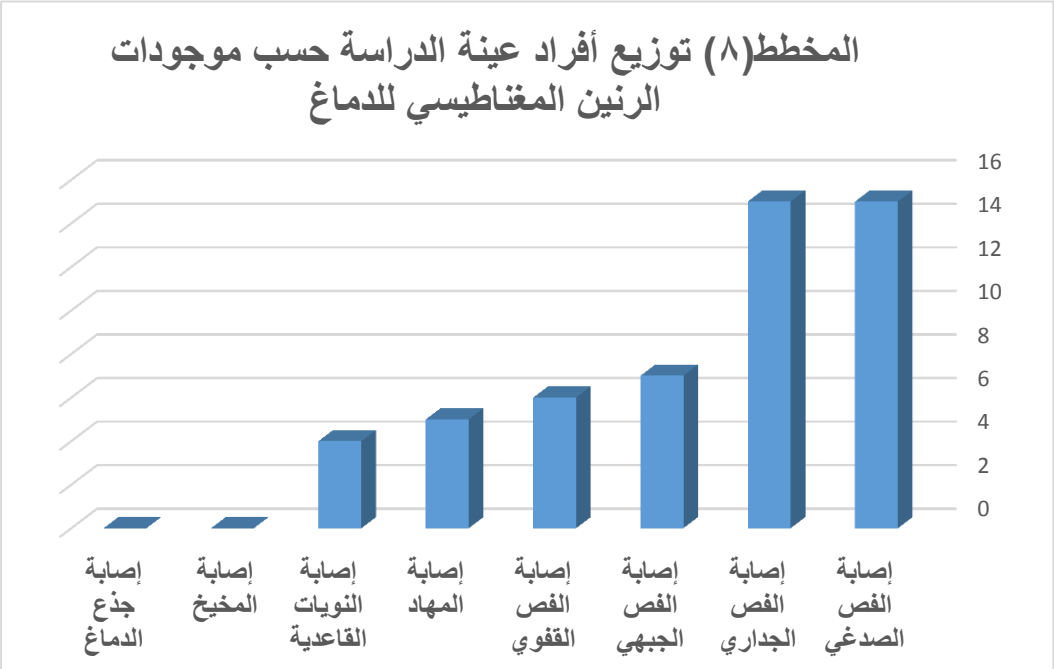
٨-توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ:

تم إجراء الرنين المغناطيسي ل ٢٠ طفلاً، وبدراسة النتائج كان الرنين طبيعياً لدى ١مريض بنسبة ٥% وشاذاً لدى ١٩مريض بنسبة ٩٥%، وبدراسة الموجودات المرضية وجد توزع الإصابة بين الفصوص الدماغية والنويات القاعدية والمهاد، كان الفص الجداري والصدغي الأكثر إصابة وذلك بنسبة ٧٩% لكل منهما، تلاهما الجبهي بنسبة ٣٧% والقفوي بنسبة ٣٢%، وجدت إصابة المهاد بنسبة ٢٦% والنويات القاعدية بنسبة ٢١%، كانت الإصابة أحادية الجانب في ٥٣% من المرضى وثنائية الجانب لدى ٤٧%، وكانت الإصابة معزولة في فص واحد في ٢مريض(١١%) ومتعددة الفصوص لدى ١٧ مريض(٨٩%)، والجدول التالي يوضح ذلك:

موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ	التكرار	النسبة المئوية
إصابة الفص الصدغي	١٥	%٧٩
إصابة الفص الجداري	١٥	%٧٩
إصابة الفص الجبهي	٧	%٣٧
إصابة الفص القفوي	٦	%٣٢
إصابة المهاد	٥	%٢٦
إصابة النويات القاعدية	٤	%٢١
إصابة المخيخ	٠	%٠
إصابة جذع الدماغ	٠	%٠

الجدول(٩) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ المرضية

والمخطط البياني التالي يوضح كذلك:



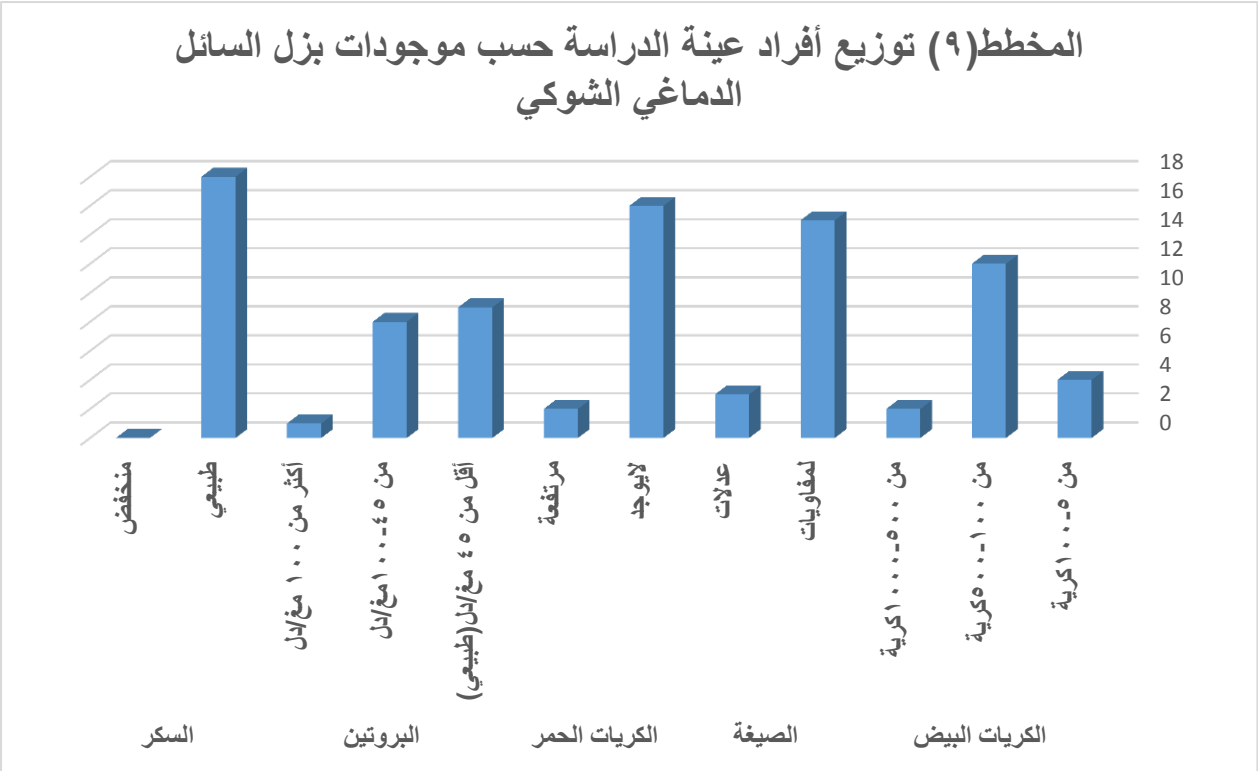
٩- **توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي:**

تم إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي لدى جميع مرضى عينة الدراسة في الأيام الخمس الأولى من بدء الأعراض السريرية، كان البزل مرضياً لدى ٧٥% من المرضى (١٨ مريض)، وطبيعياً لدى ٢٥% من المرضى (٦ مرضى)، بدراسة نتائج البزل المرضي كان تعداد الكريات البيض مرتفعاً في كل المرضى والغالبية بين ١٠٠-٥٠٠ كرية بنسبة ٦٦.٦%، بينما كان ٢٢.٢% بين ٥-١٠٠كرية، والنسبة الأقل ١١.١% كانت بين ٥٠٠-١٠٠٠كرية، مع غلبة اللمفاويات وذلك بنسبة ٨٣.٣ %، وجدت الكريات الحمر مرتفعة لدى ١١.١% فقط من المرضى، وكانت قيمة سكر البزل طبيعية لدى ١٠٠% من المرضى، وكانت قيمة بروتين البزل مرتفعة لدى ٥٠% من المرضى مع غالبية ٤٤.٤% بقيمة بين ٤٥-١٠٠مغ/دل، كما في الجدول:

موجودات البزل المرضي	القيمة	التكرار N=18	النسبة المئوية
الكريات البيض	من ٥-١٠٠كرية	٤	%٢٢.٢
	من ١٠٠-٥٠٠كرية	١٢	%٦٦.٦
	من ٥٠٠-١٠٠٠كرية	٢	%١١.١
الصيغة	لمفاويات	١٥	%٨٣.٣
	عدلات	٣	%١٦.٦
الكريات الحمر	لايوجد	١٦	%٨٨.٨
	مرتفعة	٢	%١١.١
البروتين	أقل من ٤٥ مغ/دل(طبيعي)	٩	%٥٠
	من ٤٥-١٠٠مغ/دل	٨	%٤٤.٤
	أكثر من ١٠٠ مغ/دل	١	%٥.٥
السكر	طبيعي	١٨	%١٠٠
	منخفض	٠	%٠

الجدول(١٠)توزيع أفراد عينة الدراسة حسب موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي

والمخطط البياني يوضح كذلك:



١٠- توزيع الشذوذات التخطيطية في مرضى التصوير الشعاعي والبزل الطبيعيين:

وجد عدد من المرضى كانت نتائج تصوير الدماغ لهم طبيعياً بالرنين المغناطيسي أو الطبقي المحوري، وكذلك كان بزل السائل الدماغي الشوكي طبيعياً، والجدول التالي يوضح توزع الشذوذات التخطيطية لدى هؤلاء المرضى.

المتغير الطبيعي	التواتر	الشذوذات التخطيطية				
		بطء نظم معمم	بطء نظم موضع	انفراغات بؤرية غير دورية	انفراغات دورية جانبية	تخطيط طبيعي
MRI	٢٠/١	١	-	-	-	-
CT	١٧/٥	٣	-	١	١	-
بزل CSF	٢٤/٦	٢	١	٢	١	-

الجدول (١١) توزيع الشذوذات التخطيطية في مرضى التصوير الشعاعي والبزل الطبيعيين

ثانياً :الدراسة الإحصائية التحليلية للعينة:

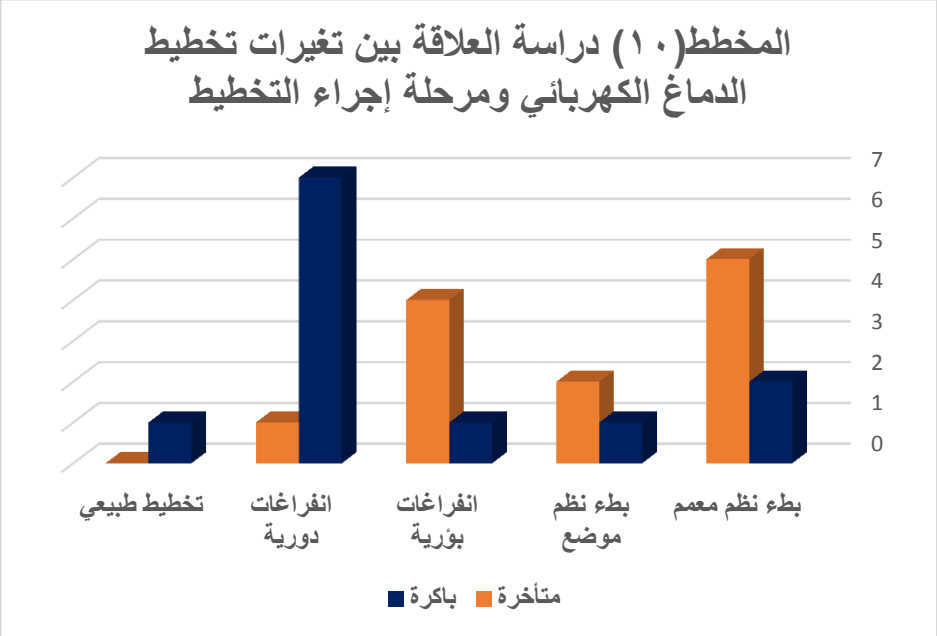
١ – دراسة العلاقة بين تغيرات تخطيط الدماغ الكهربائي ومرحلة إجراء التخطيط:

تم إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لدى جميع مرضى عينة الدراسة، ١٢مريض تم إجراؤه في الأسبوع الأول من بدء الأعراض السريرية (باكر) و ١٢ مريض تم إجراؤه بعد الأسبوع الأول (متأخر). بدراسة العلاقة بين الموجودات التخطيطية وزمن إجراء التخطيط وجد أن التغيرات الدورية فقط ذات قيمة إحصائية هامة (P=0.009) أي أن التغيرات الدورية ذات دلالة هامة في التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند وجودها في تخطيط الدماغ الكهربائي الباكر. والجدول التالي يوضح هذه التغيرات:

الموجودات التخطيطية	التكرار N=24	باكرة N=12	متأخرة N=12	P– value
بطء نظم معمم	٧	٢	٥	٠.١٧
بطء نظم موضع	٣	١	٢	٠.٥٣
انفراغات بؤرية	٥	١	٤	٠.١٣
انفراغات دورية	٨	٧	١	٠.٠٠٩
تخطيط طبيعي	١	١	٠	٠.٣٠

الجدول(١٢) دراسة العلاقة بين تغيرات تخطيط الدماغ الكهربائي و مرحلة إجراء التخطيط

والمخطط البياني التالي يوضح هذه التغيرات:



تمت دراسة علاقة التغيرات التخطيطية الدورية فقط مع متغيرات الدراسة باعتبارها ذات قيمة إحصائية هامة تساعد في التشخيص والتدبير الباكر لالتهاب الدماغ الفيروسي بالحلأ البسيط.

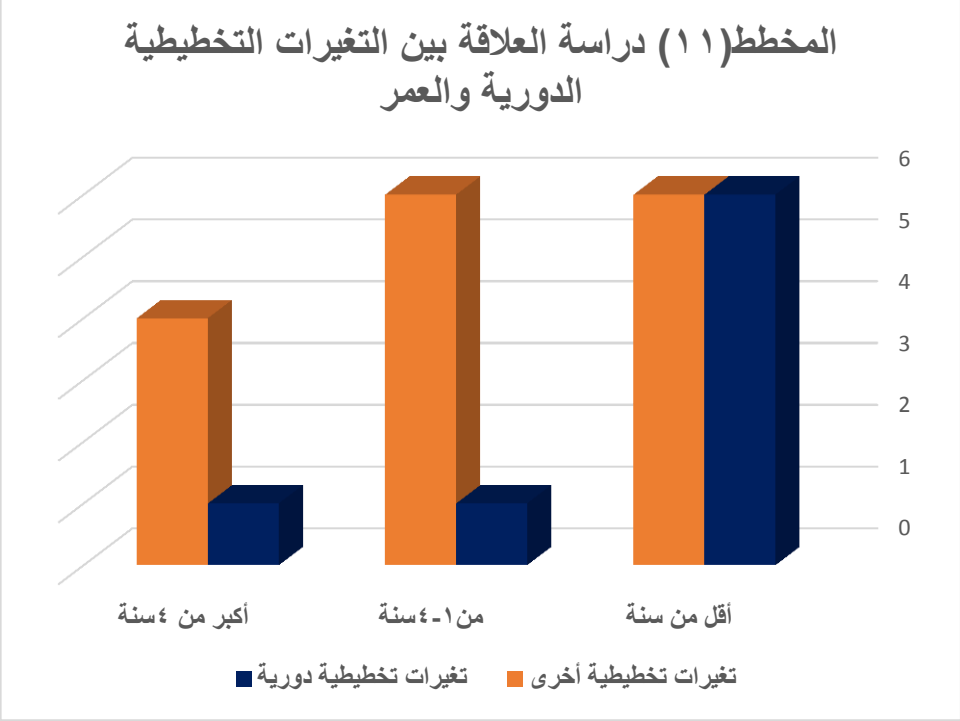
٢- دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والعمر:

وجدت التغيرات التخطيطية الدورية لدى ٨ مرضى، وبإجراء الدراسة الإحصائية لم نجد أي قيمة إحصائية هامة حيث كانت (P=0.21) أي أنه لا علاقة للعمر بوجود الانفراغات الدورية، كما في الجدول:

الفئة العمرية	التكرار N=24	تغيرات تخطيطية دورية N=8	تغيرات تخطيطية أخرى N=16	P value
أقل من سنة	١٢	٦	٦	٠.٢١
من ١ – ٤سنة	٧	١	٦	
أكبر من ٤سنة	٥	١	٤	

الجدول(١٣) دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والعمر

والمخطط البياني التالي يوضح ذلك:



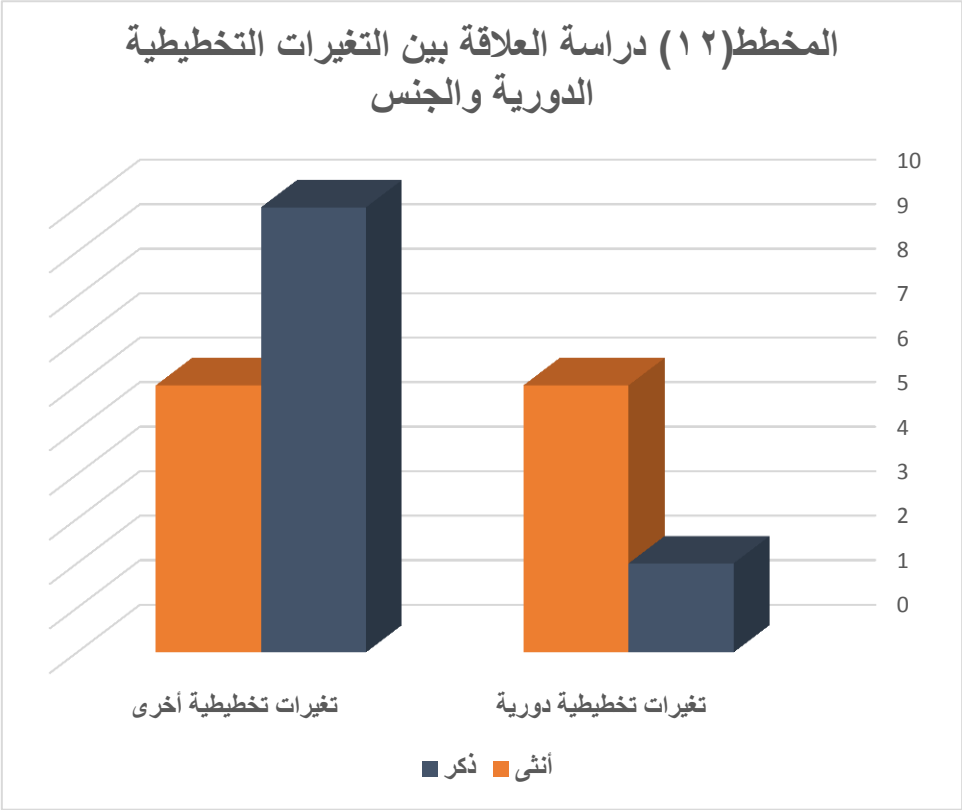
٣- دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والجنس:

كانت التغيرات التخطيطية الدورية أشيع في مجموعة الإناث، وبإجراء الدراسة الإحصائية لم نجد أي علاقة هامة إحصائياً لوجود التغيرات التخطيطية الدورية مع العمر حيث كانت القيمة P=0.08 وهي أكبر من ٠٥،٠ أي أن احتمال ظهور الانفراغات الدورية لا علاقة له بجنس المريض. والجدول التالي يوضح ذلك:

الجنس	التكرار N=24	تغيرات تخطيطية دورية N=8	تغيرات تخطيطية أخرى N=16	P value
ذكر	١٢	٢	١٠	٠.٠٨
أنثى	١٢	٦	٦	

الجدول(١٤) دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والجنس

والمخطط البياني يوضح هذه العلاقة:



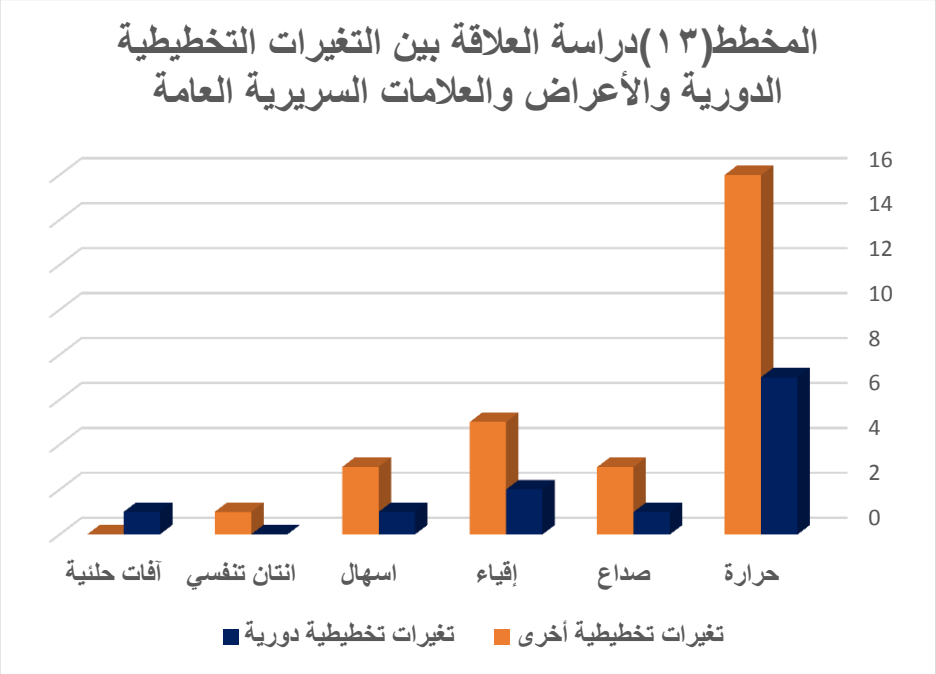
٤ – دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والأعراض والعلامات السريرية العامة:

بإجراء الدراسة الإحصائية للموجودات التخطيطية الدورية مع الأعراض والعلامات السريرية العامة كانت جميع القيم الإحصائية بقيمة أكبر من ٠.٠٥ أي أنه لا علاقة لأي من الأعراض والعلامات السريرية العامة بوجود الانفراغات الدورية، كما في الجدول:

الأعراض والعلامات السريرية العامة	التكرار N=24	تغيرات تخطيطية دورية N=8	تغيرات تخطيطية أخرى N=16	P value
حرارة	٢٣	٧	١٦	٠.١٤
صداع	٤	١	٣	٠.٦٩
إقياء	٧	٢	٥	٠.٧٥
اسهال	٤	١	٣	٠.٦٩
انتان تنفسي	١	٠	١	٠.٤٧
آفات حلئية	١	١	٠	٠.١٤

الجدول(١٥) دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والأعراض والعلامات السريرية العامة

والمخطط البياني يوضح كذلك:



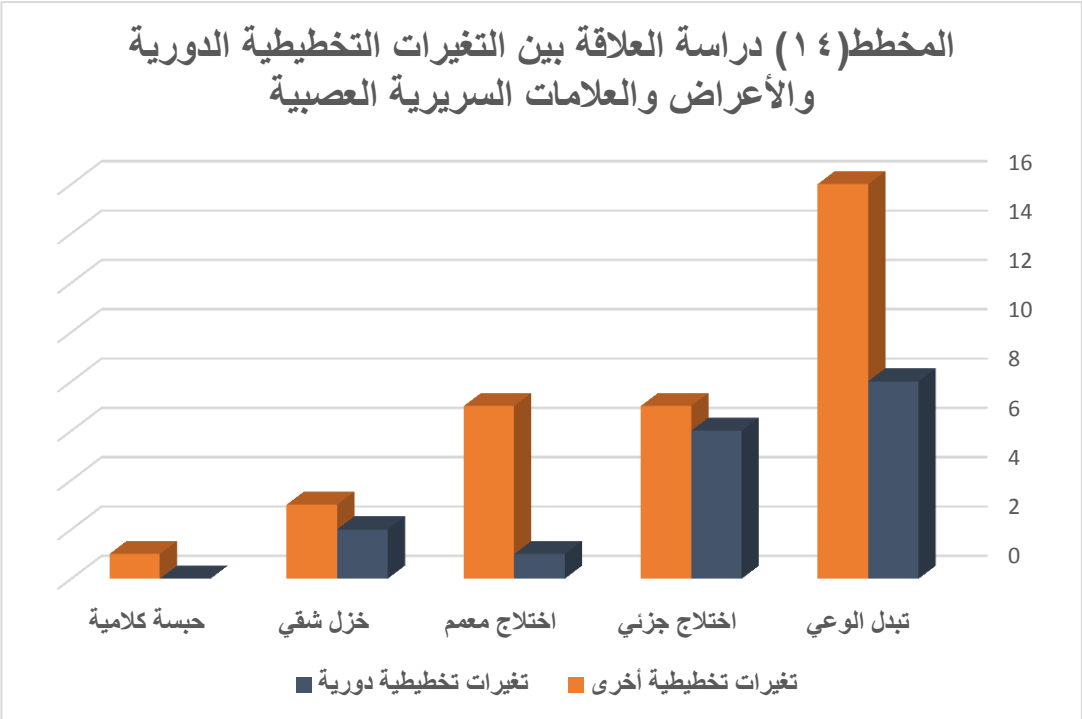
٥- **دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والأعراض والعلامات السريرية العصبية:**

بإجراء الدراسة الإحصائية للموجودات التخطيطية الدورية مع الأعراض والعلامات السريرية العصبية كانت جميع القيم الإحصائية بقيمة أكبر من ٠.٠٥ أي أنه لا علاقة لأي من الأعراض والعلامات السريرية العصبية بوجود الانفراغات الدورية، كما في الجدول:

الأعراض والعلامات السريرية العصبية	التكرار N=24	تغيرات تخطيطية دورية N=8	تغيرات تخطيطية أخرى N=16	P value
تبدل الوعي	٢٤	٨	١٦	–
اختلاج جزئي	١٣	٦	٧	٠.١٤
اختلاج معمم	٨	١	٧	٠.١٢
خزل شقي	٥	٢	٣	٠.٧٢
حبسة كلامية	١	٠	١	٠.٤٧

الجدول (١٦) دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية والأعراض والعلامات السريرية العصبية

والمخطط البياني يوضح كذلك:



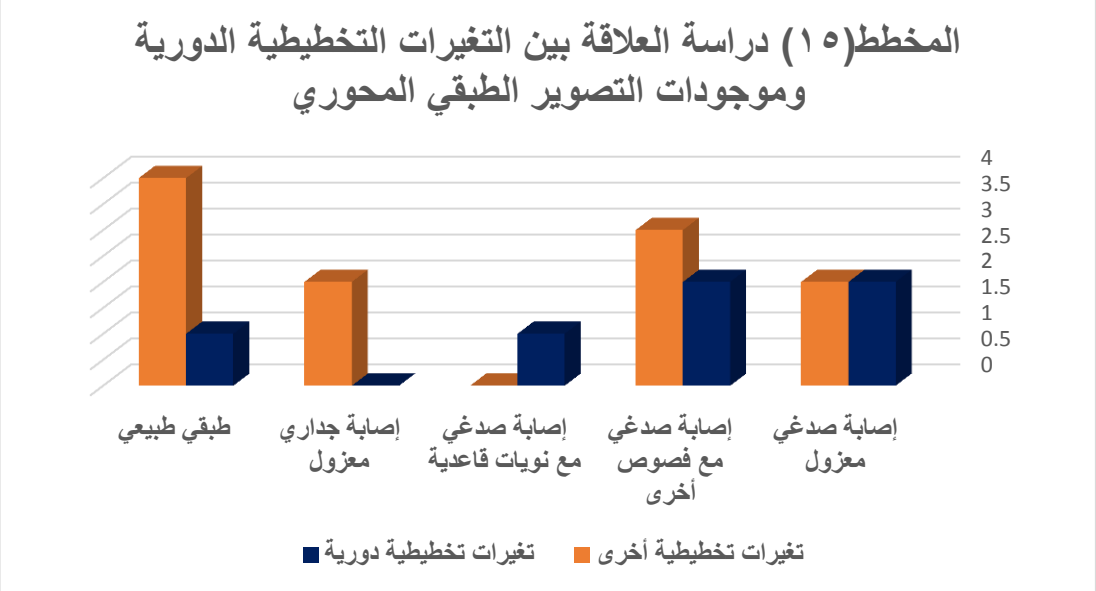
٦- دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات التصوير الطبقي المحوري للدماغ:

بإجراء الدراسة الإحصائية للموجودات التخطيطية الدورية مع موجودات التصوير الطبقي المحوري كانت جميع القيم الإحصائية أكبر من ٠.٠٥ وهي ليست ذات أهمية، أي أنه لا يوجد علاقة بين الموجودات التخطيطية الدورية وموجودات التصوير الطبقي المحوري، كما في الجدول:

موجودات التصوير الطبقي المحوري	التكرار N=17	تغيرات تخطيطية دورية N=6*	تغيرات تخطيطية أخرى N=11	P value
إصابة صدغي معزول	٤	٢	٢	٠.٤٣
إصابة صدغي مع فصوص أخرى	٥	٢	٣	٠.٧٢
إصابة صدغي مع نويات قاعدية	١	١	٠	٠.١٤
إصابة جداري معزول	٢	٠	٢	٠.٢٩
طبقي طبيعي	٥	١	٤	٠.٤٧

الجدول(١٧)دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات التصوير الطبقي المحوري للدماغ

*يوجد اثنين من المرضى لديهم تغيرات تخطيطية دورية دون إجراء تصوير طبقي محوري



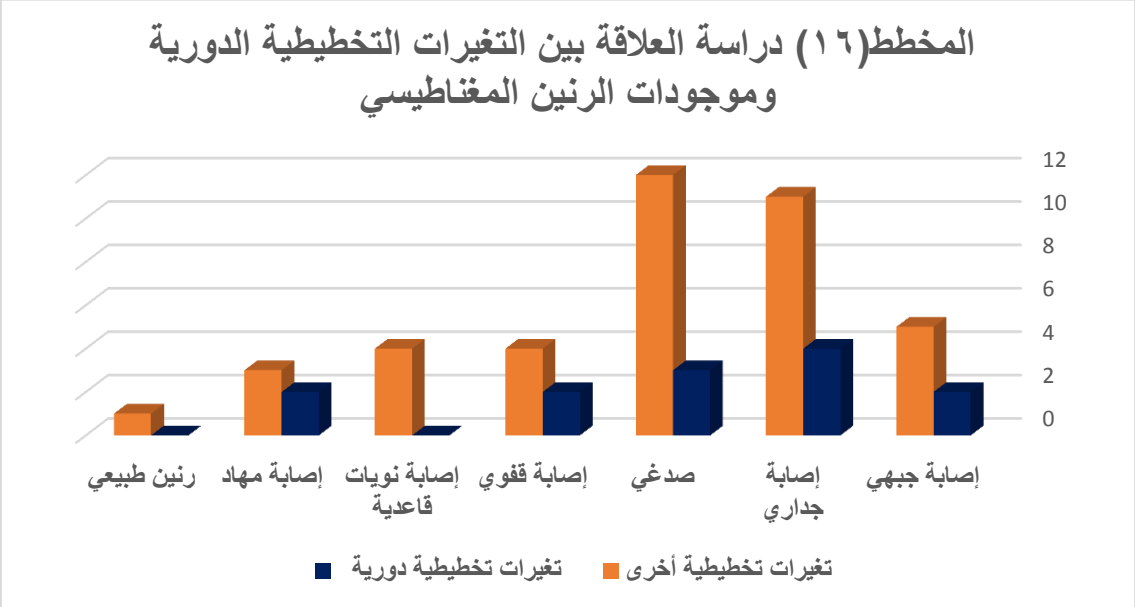
٧- دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات الرنين المغناطيسي:

بإجراء الدراسة الإحصائية للموجودات التخطيطية الدورية مع موجودات الرنين المغناطيسي لدى ٢٠مريض كانت القيمة الإحصائية لكل من الموجودات أكبر من ٠.٠٥ وهي ليست ذات أهمية، أي أنه لا يوجد علاقة بين الموجودات التخطيطية الدورية وموجودات الرنين المغناطيسي، كما في الجدول:

موجودات الرنين المغناطيسي	التكرار	تغيرات تخطيطية دورية	تغيرات تخطيطية أخرى	P value
إصابة جبهي	٧	٢	٥	٠.٤٨
إصابة جداري	١٥	٤	١١	٠.١٩
إصابة صدغي	١٥	٣	١٢	١
إصابة قفوي	٦	٢	٤	٠.٣٢
إصابة نويات قاعدية	٤	٠	٤	٠.٢٦
إصابة مهاد	٥	٢	٣	٠.٢٢
رنين طبيعي	١	٠	١	٠.٦

الجدول(١٨)دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات الرنين المغناطيسي

والمخطط البياني يوضح ذلك:



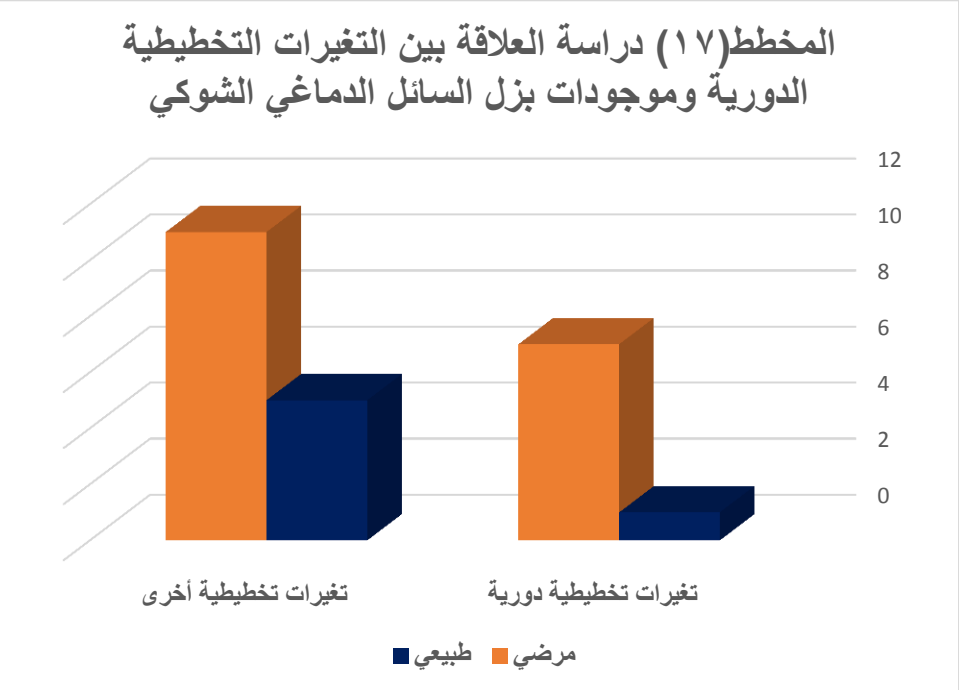
٨. **دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات بزل السائل الدماغي الشوكي:**

تم إجراء البزل لكل المرضى في عينة الدراسة، بإجراء الدراسة الإحصائية للموجودات التخطيطية الدورية مع موجودات البزل كانت القيمة الإحصائية أكبر من ٠.٠٥ وهي ليست ذات أهمية، أي أنه لا يوجد علاقة بين الموجودات التخطيطية الدورية وموجودات بزل السائل الدماغي الشوكي، كما في الجدول:

موجودات البزل	التكرار N=24	تغيرات تخطيطية دورية	تغيرات تخطيطية أخرى	P value
طبيعي	٦	١	٥	٠.٣١
مرضي	١٨	٧	١١	

الجدول(١٩) دراسة العلاقة بين التغيرات التخطيطية الدورية وموجودات بزل السائل الدماغي الشوكي

والمخطط البياني يوضح ذلك:



- كانت العينة عشوائية، ومع ذلك كان عدد الذكور مساوياً لعدد الإناث في دراستنا.
- بالرغم من أن أعمار المرضى في عينة الدراسة موزعاً بين ٤شهر إلى ١١سنة إلا أن النسبة الأكبر (٥٠% من المرضى) كانت بعمر أقل من سنة.
- كانت الحرارة هي العرض السريري الأشيع بنسبة ٩٥.٨%، فيما كان الصداع بنسبة ٢٩.١% فقط وقد يكون ذلك بسبب أن النسبة الأكبر للمرضى بعمر أقل من ٤ سنوات والذين لا يستطيعون التعبير عن الصداع.
- وجد تبدل الوعي عند كل مرضى عينة الدراسة ١٠٠% ويعتبر هذا مؤشراً قوياً للشك بالتشخيص والتوجه للاستقصاء والعلاج.
- وجدت الاختلاجات الجزئية بتواتر أكبر من الاختلاجات المعممة مما يوجه نحو الأذية الدماغية البؤرية.
- وجدت الشذوذات التخطيطية لدى ٩٥% من المرضى، وكان التخطيط طبيعياً لدى مريض واحد في المرحلة الباكرة (اليوم ٥)، وكان المريض بعمر ٩شهر وراجع بشكاية ترفع حروري مع تبدل وعي وخزل شقي دون اختلاجات.
- كانت الانفراغات الدورية هي الموجودة التخطيطية الأشيع في المرحلة الباكرة من المرض وذلك بنسبة ٥٩% مع قيمة إحصائية هامة وبالتالي فمن المفيد البحث عنها عند الشك بالتشخيص.
- توافق موقع الانفراغات الدورية PLEDs مع موقع الأذية الدماغية بالتصوير الشعاعي لدى ٤ مرضى (٧/٤) بنسبة ٥٧%.
- وجد التصوير الطبقي المحوري للدماغ طبيعياً في الأيام الأولى لدى ثلث المرضى وذلك يعكس الحساسية المنخفضة للطبقي المحوري.
- وجد الرنين المغناطيسي للدماغ مرضياً لدى ٩٥% من المرضى وهذا يعكس الحساسية العالية له، وكانت إصابة الفص الصدغي والجداري هي الأكثر تواتراً، كما وجدت إصابة الفصوص الأخرى والنوى القاعدية والمهاد، بينما لم نجد إصابة في المخيخ وجذع الدماغ على الرغم من وجود بعض الحالات المذكورة في الأدب الطبي لالتهاب جذع الدماغ بالحلأ البسيط.

وجد الرنين المغناطيسي طبيعياً (في تكنيك Flair،T2،T1 دون توفر تكنيكDWI) لدى مريض واحد (بنسبة ٥%) في اليوم الخامس من بدء الأعراض، كان عمر المريضة ٦٦ شهر وراجعت بشكاية ترفع حروري واختلاجات معممة مع قيم بزل السائل الدماغي الشوكي (WBC:300 /mm^3، lymphocyte

40%، Protein:0.52 g/L، glucose:78 mg/dl)، وأبدى تخطيط الدماغ الكهربائي المجرى في اليوم الخامس بطء نظم معمم، وقد تم بدء العلاج بالأسكلوفير تخبرياً منذ اليوم الأول لبدء الأعراض مع متابعة الطفلة لمدة ستة أشهر مع إنذار جيد دون عقابيل عصبية.

- وجد بزل السائل الدماغي الشوكي مرضياً في الأيام الأولى لدى ٧٥ % من المرضى.
- لم نجد ارتفاعاً كبيراً في الكريات الحمر والبروتين في بزل السائل الدماغي الشوكي في دراستنا بالرغم من ارتفاع الكريات البيض.

المقارنة مع الدراسات العالمية

- **الدراسة السعودية:**

قام الدكتور Mustafa A. M. Salih وزملاؤه بدراسة تم نشر نتائجها عام ٢٠٠٩ وهي بعنوان:

Including ،A Study on Herpes Simplex Encephalitis in 18 Children "3Relapses"

شملت هذه الدراسة بعض النقاط القريبة من دراستنا، وفيما يلي أهم نقاط المقارنة بين الدراستين:

موضوع الدراسة		الدراسة السعودية	دراستنا
نوع وشكل الدراسة		تراجعية مستقبلية	تراجعية مستقبلية
عام الدراسة		١٩٩٣- ٢٠٠٦	٢٠٢٠ – ٢٠٠٥
مدة الدراسة		١٣سنة	١٥سنة
عدد الحالات		١٨مريض	٢٤مريض
توزع الجنس		١:١	١:١
متوسط العمر		٢٤شهر	٢٧شهر
الفئات العمرية	أقل من سنة	٥مرضى(٢٨ %)	١٢مريض(٥٠ %)
	١-٤سنة	٩مرضى(٥٠ %)	٧مرضى(٢٩ %)
	>٤سنة	٤مرضى(٢٢ %)	٥مرضى(٢١ %)
الأعراض السريرية	الحرارة	١٨مريض(١٠٠ %)	٢٣مريض(٩٥.٨ %)
	الصداع	٦مرضى(٣٣ %)	٤مرضى(١٦.٦ %)
	الاختلاج الجزئي	١٣مريض(٧٢ %)	١٣مريض(٥٤ %)
	الخزل الشقي	٧مرضى(٣٩ %)	٥مرضى(٢٠.٨ %)
	الحبسة الكلامية	١مريض(٥.٦ %)	١مريض(٤.١٦ %)
	الآفات الحلئية	٠	١مريض(٤.١٦ %)
تخطيط الدماغ	عدد الحالات المجراة	١٨/١٧	٢٤/٢٤
	طبيعي	٠	مريض١(٤.١٦ %)
	انفراغات دورية	٦مرضى(٣٥ %)	٨مرضى(٣٣.٣ %)
	بطء نظم موضع	٧مرضى(٤١ %)	٣مرضى(١٢.٥ %)
	بطء نظم معمم	٤مرضى(٢٤ %)	٧مرضى(٢٩.١ %)

	انفراغات بؤرية	٠	٥مرضى(٢٠.٨ %)
التصوير الطبقي المحوري	عدد الحالات المجراة	١٨/١٠	٢٤/١٧
	طبيعي	٥مرضى(٥٠ %)	٥مرضى(٢٩.٤ %)
	مرضي	٥مرضى(٥٠ %)	١٢مريض(٧٠.٦ %)
الرنين المغناطيسي	عدد الحالات المجراة	١٨/١١	٢٤/٢٠
	طبيعي	١*(٩%)	١**(٥%)
	مرضي	١٠(٩١%)	١٩(٩٥%)
	موقع الأذية الأشيع	الصدغي	صدغي جداري
بزل السائل الدماغي الشوكي	تعداد بيض طبيعي	٨مرضى(٣٨ %)	٦مرضى(٢٥ %)
	ارتفاع الكريات الحمر	١٧مريض(٨١ %)	٢مريض(١١.١ %)

الجدول(١٩) مقارنة بين الدراسة السعودية ودراستنا

*تم إجراؤه في اليوم الرابع من بدء الأعراض السريرية.

** تم إجراؤه في اليوم الخامس من بدء الأعراض السريرية.

- كانت كلا الدراستين تراجعية مستقبلية
- كانت مدة الدراسة أطول في دراستنا وكان عدد الحالات كذلك أكبر في دراستنا
- تشابه توزع الجنس بين الدراستين، وكان متوسط العمر أكبر في دراستنا، والنسبة الأكبر للعمر في دراستنا كانت بعمر أقل من سنة بينما كانت بعمر ١-٤سنة هي الأكبر في الدراسة السعودية.
- تقاربت نسبة وجود الحرارة بين الدراستين، بينما كانت نسبة وجود الصداع والاختلاج الجزئي والخزل الشقي والحبسة الكلامية أشيع في الدراسة السعودية، وكانت الآفات الحلئية بنسبة ١٦.٤% في دراستنا بينما لم تكن موجودة في الدراسة السعودية.
- كانت عدد الحالات التي أجرت تخطيط الدماغ الكهربائي أكبر في دراستنا، وكانت الانفراغات الدورية هي الأكثر تواتراً في دراستنا وذلك بنسبة ٣٣.٣% (مقابل ٣٥% في الدراسة السعودية)، بينما كان بطء النظم الموضع هو الأكثر تواتراً في الدراسة السعودية وذلك بنسبة ٤١%.
- كان عدد الحالات التي أجرت التصوير الطبقي المحوري أعلى في دراستنا، وكانت شذوذات الطبقي المحوري أعلى في دراستنا وذلك بنسبة ٧٠.٥% مقابل ٥٠% في الدراسة السعودية.
- كان عدد الحالات التي أجرت الرنين المغناطيسي أعلى في دراستنا، مع نسب متقاربة للشذوذات المرضية، وتركزت الإصابة بشكل أكبر في الفص الصدغي في الدراسة السعودية فيما كانت الإصابة أكبر في الفصين الصدغي والجداري في دراستنا.

- كان تعداد الكريات البيض في بزل السائل الدماغي الشوكي طبيعياً لدى ربع المرضى في دراستنا مقابل ٣٨% في الدراسة السعودية.
- وجدت الكريات الحمر في بزل السائل الدماغي الشوكي بنسبة أكبر في الدراسة السعودية.

➢ **الدراسة الكندية:**

قام الدكتور Elbers JM وزملاؤه في جامعتي Toronto&Alberta في كندا بدراسة تم نشر نتائجها عام ٢٠٠٧ وهي بعنوان:

A 12 Year Prospective Study of childhood herpes simplex encephalitis: Is there a broader spectrum of disease?

شملت هذه الدراسة بعض النقاط القريبة من دراستنا، وفيما يلي أهم نقاط المقارنة بين الدراستين:

موضوع الدراسة		الدراسة الكندية	دراستنا
نوع وشكل الدراسة		تراجعية مستقبلية	تراجعية مستقبلية
عام الدراسة		١٩٩٤– ٢٠٠٥	٢٠٠٥ – ٢٠٢٠
مدة الدراسة		١٢سنة	١٥سنة
عدد الحالات		١٦مريض	٢٤مريض
توزع الجنس		١:١	١:١
متوسط العمر		٤٨شهر	٢٧شهر
الفئات العمرية	أقل من سنة	٤مرضى(٢٥ %)	١٢مريض(٥٠ %)
	١–٤سنة	٤مرضى(٢٥ %)	٧مرضى(٢٩ %)
	>٤سنة	٨مرضى(٥٠ %)	٥مرضى(٢١ %)
الأعراض السريرية	الحرارة	١٦مريض(١٠٠ %)	٢٣مريض(٩٥.٨ %)
	الاختلاج الجزئي	١١مريض(٦٩ %)	١٣مريض(٥٤ %)
	الخزل الشقي	٥مرضى(٣١ %)	٥مرضى(٢٠.٨ %)
تخطيط الدماغ	عدد الحالات المجراة	١٦/١٦	٢٤/٢٤
	طبيعي	١(٦%)	مريض١(٤.١٦ %)
	انفراغات دورية	٢مريض(١٣ %)	٨مرضى(٣٣.٣ %)
التصوير الطبقي	عدد الحالات المجراة	١٦/١٥	٢٤/١٧

المحوري	طبيعي	٦مرضى(٤٠ %)	٥مرضى(٢٩.٤ %)
	مرضي	١٠مرضى(٦٠ %)	١٢مريض(٧٠.٥ %)
الرنين المغناطيسي	عدد الحالات المجراة	١٦/١٣	٢٤/٢٠
	طبيعي	١(٨%)	١ (٥%)
	مرضي	١٢(٩٢%)	١٩(٩٥%)
بزلCSF	تعداد بيض طبيعي	١مريض(٦ %)	٦مرضى(٢٥ %)
	ارتفاع الكريات الحمر	٣مريض(١٩ %)	٢مريض(١١.١ %)

الجدول(١٩) مقارنة بين الدراسة الكندية ودراستنا

كانت مدة الدراسة وعدد الحالات أكبر في دراستنا، مع تشابه توزع الجنس في الدراستين.

كان متوسط العمر أكبر في الدراسة الكندية، والنسبة الأكبر في دراستنا بعمر أقل من سنة بينما كانت بعمر أكبر من ٤سنوات في الدراسة الكندية.

تقاربت نسبة وجود الموجودات السريرية (الحرارة والاختلاج الجزئي والخزل الشقي) بين الدراستين.

كانت شذوذات التخطيط متساوية بين الدراستين ولكن نسبة وجود الانفراغات الدورية أكبر في دراستنا.

كانت شذوذات التصوير الطبقي المحوري للدماغ أعلى في دراستنا مقارنة بالدراسة الكندية، بينا تقاربت نسبة شذوذات الرنين المغناطيسي بين الدراستين.

كانت نسبة تعداد الكريات البيض الطبيعية في السائل الدماغي الشوكي أعلى في دراستنا، بينما تقاربت نسبة وجود الكريات الحمر في السائل الدماغي الشوكي بين الدراستين.

- **<u>الدراسة التايوانية:</u>**

قام الدكتور W J Shian وزملاؤه في تايوان بدراسة تم نشر نتائجها عام ١٩٩٤ وهي بعنوان:

Herpes Simplex Encephalitis in Infants and Children

تمت الدراسة خلال ٧سنوات، تم دراسة تخطيط الدماغ الكهربائي لدى ١٠ أطفال مشخص لهم التهاب دماغ بالحلأ البسيط، وجدت الانفراغات الدورية بنسبة ٤٠%(٤مرضى).

وبالمقارنة مع دراستنا نجد أن عدد المرضى أكبر في دراستنا وكذلك نسبة وجود الانفراغات الدورية.

الباب السابع	الاستنتاجات Conclusion

ضمن حدود دراستنا يمكننا القول:

- تعتبر الحرارة وتبدل الوعي مع الموجودات العصبية البؤرية مؤشراً قوياً للشك بالتهاب الدماغ الحلئي عند الأطفال.
- يعتبر تخطيط الدماغ الكهربائي استقصاءاً جيداً مساعداَ في التشخيص الباكر لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط وذلك نظراً لموجوداته المميزة، بالإضافة إلى سهولة إجرائه.
- تعتبر الانفراغات الدورية علامة تخطيطية باكرة هامة وذات دلالة على وجود التهاب دماغ بالحلأ البسيط بوجود الحرارة وتبدل الوعي، ويمكن الاعتماد عليها بالتشخيص والبدء بالعلاج حتى ظهور نتائج الاستقصاءات المخبرية والشعاعية الأخرى لتأكيد التشخيص.
- إن وجود بزل سائل دماغي شوكي طبيعي في الأيام الأولى من بدء الأعراض السريرية لا ينفي وجود التهاب دماغ بالحلأ البسيط ولابد من إجراء PCR HSV.
- لا تقتصر الإصابة الشعاعية بالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط على الفص الصدغي ويمكن أن تشاهد إصابة بالفصوص المجاورة بالإضافة الى النويات القاعدية والمهاد.

الباب الثامن	التوصيات والمحددات

التوصيات:

- اعتماد تخطيط الدماغ الكهربائي كوسيلة تشخيصية باكرة هامة لتشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط عند الشك السريري.
- الاعتماد على الموجودات السريرية والتخطيطية والشعاعية وال PCR لإثبات تشخيص التهاب الدماغ بالحلأ البسيط.
- البدء الباكر بالعلاج الوريدي بالأسكلوفير تخبرياً عند وجود أعراض وعلامات سريرية وتخطيطية موجهة لالتهاب الدماغ لتحسين الإنذار وتجنب العقابيل العصبية قدر الإمكان.

المحددات:

- صغر حجم عينة الدراسة.
- التأخر أو عدم إجراء الاستقصاءات بما فيها تخطيط الدماغ الكهربائي والتصوير الشعاعي لدى بعض المرضى في عينة الدراسة.

Electroencephalographic changes in children with herpes simplex encephalitis

Abstract

Background and Objective: Herpes simplex encephalitis is a significant cause of morbidity and mortality in children when the diagnosis and treatment are late. Therefore، it was necessary to search for diagnostic methods that help in early diagnosis، and one of these methods is the EEG. EEG is an easy procedure and has distinctive findings. Hence، this study was conducted to determine the benefit of the EEG in the early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children.

Methods and Materials: This combined prospective and retrospective study included 24 children who were admitted in the Children's Hospital under the age of 13 years and diagnosed with herpes simplex encephalitis with positive PCR HSV and EEG was done for them. It was done during a period of 15 years between 2005-2020 A.D. This study describes the clinical، laboratory، electroencephalographic and neuro-radiographic imaging studies، and the role of EEG was evaluated. And the results obtained were studied.

Results: The results showed significant evidence of periodic changes (PLEDs) in the early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children. There were no relation between periodic changes and the patient's age، gender، clinical symptoms، laboratory and neuro-radiographic imaging findings

Conclusion: This study showed the benefit of PLEDs in the early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children and this helps to start early treatment to avoid neurological sequelaes as much as possible

Keywords: herpes simplex encephalitis، EEG، PLEDs.

REFERENCES:

1. http://uptodate.searchbox.science/contents/herpes-simplex-virus-type-1-encephalitis.
2. Whitley R, Kimberlin DW, Prober CG. Pathogenesis and disease [internet]. Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. 2007.
3. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. Antiviral Res 2006; 71:141.
4. Ashwal, Stephen, et al. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.2012.
5. Crusio RH, Singson SV, Haroun F, et al. Herpes simplex virus encephalitis during treatment with etanercept. Scand J Infect Dis 2014; 46:152.
6. Riera-Mestre A, Gubieras L, Martinez-Yelamos S, Cabellos C,Fernandez-Viladrich P. Adult herpes simplex encephalitis: fifteen years' experience. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:143-147.
7. Hatipoglu HG, Sakman B, Yuksel E. Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis. Herpes 2008; 15:13.
8. Mondal G, Kumar R, Ghosh JK, Basu K, Chatterjee S. Basal ganglia involvement in a child with herpes simplex encephalitis. Indian J Pediatr. juill 2009;76(7):749-50.
9. Navin P, Delanty N, Brennan P, Looby S. Herpes simplex virus encephalitis involving the right thalamus. BMJ Case Rep. 2013;2013.
10. Huang Y-C, Weng H-H, Tsai Y, Huang Y-C, Hsiao M-C, Wu C-Y, et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. Epilepsy Res. sept 2009;86(1):72-81.
11. Arita JH, Lin J, Peruchi MM, Rodrigues MM, Vilanova LCP. Herpes simplex type 1 encephalitis restricted to the brainstem in a pediatric patient. Case Rep Med. 2010;2010:606584.
12. Laoprasert, Pramote. Atlas of Pediatric EEG, McGraw-Hill, 2011: Atlas of Pediatric EEG. Bukupedia, 2011.
13. Quigg,M.EEGpearls: acquisitionofthe electroencephalogram 2. 2006.
14. Pouplin T, Pouplin JN, Van Toi P, et al. Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3624.
15. Grydeland H, Walhovd KB, Westlye LT, et al. Amnesia following herpes simplex encephalitis: diffusion-tensor imaging uncovers reduced integrity of normal-appearing white matter. Radiology 2010; 257:774.
16. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. Clin Infect Dis 2007; 45:875.
17. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. J Child Neurol. 2013; 28:321–331.
18. M.Salih MA, El Khashab HY, Hassan HH, Kentab AY, Al Subaei SS, Zeidan RM, et al. A study on herpes simplex encephalitis in 18 children, including 3 relapses.
19. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and sustained viral infections in primary immunodeficiencies. Front Immunol 2017;8(JUN):1e13.

20. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science (80-) 2006;314(5797):308e12.
21. Sancho-Shimizu V, P_erez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, Alangari A,Israelsson E, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest 2011 Dec 1;121(12):4889e902.
22. Morris NA, Kaplan TB, Linnoila J, Cho T. HSV encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis in a 67-year-old woman: report of a case and review of the literature. J Neurovirol 2016; 22:33.
23. Ellul MA, Griffiths MJ, Iyer A, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis In A Young Child With Histological Evidence On Brain Biopsy Of Coexistent Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. Pediatr Infect Dis J 2016; 35:347.
24. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008; 7:1091.
25. Gutierrez K, Pinsky B, Arvin A. Herpes simplex viruses 1 and 2. In: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed, Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 2014: pp 1933–91.
26. Mohammad SS, Sinclair K, Pillai S, et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. Mov Disord 2014; 29:117–22.
27. Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, et al. Herpes simplex virusencephalitis is a trigger of brain autoimmunity. Ann Neurol 2014; 75:317–23
28. Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. Mov Disord 2014; 29:90–6.
29. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. Neurology 2013; 81:1637–9.
30. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. Neurology 2013; 81:1637–9.
31. Bamford, Alasdair, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis complicated by N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2015, 4.2: e17-e21.