الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأطفال

دراسة التبدلات على تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال اضطراب طيف التوحد غير الصرعيين

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في الأمراض العصبية عند الأطفال

اعداد طالبة الدراسات العليا

د.ميناس عدنان حسن

بإشراف

م.د. محمد بشار اسكندر

أستاذ مساعد في كلية الطب البشري _ جامعة دمشق

دمشق ٢٠٢٣م

الاهداء

شكر و تقدير

أتقدم بالشكر الجزيل والعرفان إلى كل من أشعل شمعة في دروب عملنا ، وإلى من وقف على المنابر وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا.....

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية كافة في قسم طب الأطفال

والشكر الأكبر للأستاذ الدكتور محمد بشار اسكندر الذي أشرف على هذا البحث

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث

مع كل الشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ- إن كل ما ينتج عن البحث أو الأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وإنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصا أو مضمونا، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها)

ب- إنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم و التوقيع

د. ميناس عدنان حسن

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية.....٩

الجزء التمهيدي (الإطار العام)

١- مقدمة.....١١

٢- مشكلة البحث.....١١

٣- تساؤلات البحث.....١١

٤- فرضيات البحث.....١١

٥- محددات البحث.....١١

٦- هدف البحث.....١١

٧- أهمية البحث.....١٢

٨- مبررات البحث.....١٢

٩- منهج البحث وأدواته.....١٢

١٠- الدراسات السابقة.....١٣

١١- مكونات البحث.....١٣

الجزء الأول (القسم النظري)

الفصل الأول: التوحد(التعريف، الانتشار، الآلية المرضية المقترحة)

١-١تمهيد.....١٥

١- ٢التعريف.....١٥

١-٣ الانتشار والوبائيات.....١٥

١-٤ الآلية المرضية ١٥

الفصل الثاني: التشخيص

٢-١ تمهيد.....١٨

٢-٢ معايير التشخيص حسب DSM5.....١٨

٢-٣ الاستقصاءات المتممة.....١٩

الفصل الثالث: التظاهرات السريرية والتشخيص التفريقي

٣-١ تمهيد.....٢٦
٣-٢ التظاهرات السريرية.....٢٦
٣-٣ التشخيص التفريقي.....٢٨
٣-٤ معايير CARS لتقدير شدة التوحد.....٢٨

الفصل الرابع: العلاج

٤-١ تمهيد.....٣٣
٤-٢ العلاج السلوكي.....٣٣
٤-٣ المعالجات الدوائية.....٣٤

الجزء الثاني(القسم العملي)

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

١-١تمهيد.....٤٠
١-٢ خلفية البحث.....٤٠
١-٣ سؤال البحث.....٤٠
١-٤ هدف البحث.....٤٠
١-٥ فرضية البحث.....٤٠
١-٦ عينة الدراسة.....٤٠
١-٧ معايير القبول والاستبعاد.....٤٠
١-٨ مواد وطرائق الدراسة.....٤١
١-٩ أخلاقيات البحث.....٤٢
١-١٠ نموذج الاستمارة المستخدمة في البحث لدراسة المرضى.....٤٢

الفصل الثاني: النتائج والدراسة الاحصائية

٢-١ نسبة انتشار الشذوذات في EEG في دراستنا.....٤٤
٢-٢ توصيف المرضى في عيّنة الدّراسة حسب الجنس.....٤٥

٢-٣ توصيف المرضى في عيّنة الدراسة حسب العمر ٤٥

٢-٤ توصيف المرضى حسب شدة التوحد لديهم.....٤٧

٢-٥ دراسة علاقة التبدلات في EEGنسبةً لعوامل قبل وحول وبعد الولادة.....٤٨

٢- ٦دراسة علاقة التبدلات في EEGنسبةً للقصة العائلية.....٥١

٢-٧ دراسة العلاقة بين تبدلات EEG والأعراض المُشاركة.....٥٢

٢-٨ دراسة التبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي.....٥٣

٢-٩ دراسة أشكال التبدلات في التخاطيط الشّاذة.....٥٦

الفصل الثالث: المناقشة

٣-١ مناقشة النتائج.....٥٧

٣-٢ المقارنة مع الدراسات العالمية.....٥٩

الجزء الثالث(الخاتمة)

الاستنتاجات والمحددات والتوصيات

١-١الاستنتاجات.....٦٤

١-٢ المحددات.....٦٤

١-٣ التوصيات.....٦٥

المراجع.....٦٦

الملحق: الموافقة المستنيرة.....٦٩

الملخص باللغة الانكليزية: Abstract.....٧١

فهرس الجداول

الجدول ١-١ التبدلات التخطيطية لدى أطفال التوحد غير الصرعيين في الدراسات العالميّة	٢٣
الجدول ١-٢ العلاجات الدوائية لاضطراب طيف التوحد	٣٥
الجدول ٢-١ الصّفات الدّيموغرافيّة لعيّنة الدّراسة	٤٧
الجدول ٢-٢ توزع المرضى حسب شدة التوحد	٤٧
الجدول ٢-٣ دراسة علاقة التبدلات في التّخطيط بعوامل قبل، حول، وبعد الولادة	٤٨
الجدول ٢-٤ علاقة وجود تبدلات EEG بالقصة العائلية	٥١
الجدول ٢-٥ علاقة تبدلات التخطيط بالأعراض المُرافقة	٥٣
الجدول ٢-٦ الشّذوذات في تخطيط الدّماغ الكهربائي في المجموعة A	٥٤
الجدول ٢-٧ علاقة أنماط التّبدلات في التخطيط بشدّة التّوحد	٥٥
الجدول ٣-١ مقارنة دراستنا بالدّراسات العالميّة	٦٠

فهرس الأشكال

الشكل ١-١ مخطط U لتخطيط الدّماغ لدى مرضى التّوحد	٢٢
الشكل ٢-١ نسبة تبدلات EEG لدى أطفال التوحد في دراستنا	٤٤
الشكل ٢-٢ توزع المرضى في دراستنا تبعاً للجنس	٤٥
الشكل ٢-٣ توزع المرضى في عينة الدراسة تبعاً للفئة العمريّة	٤٦
الشكل ٢-٤ توّزع المرضى في دراستنا حسب شدة التوحد	٤٨
الشكل ٢-٥ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل قبل الولادة	٥٠
الشكل ٢-٦ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل حول الولادة	٥٠
الشكل ٢-٧ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل بعد الولادة	٥١
الشكل ٢-٨ توزع المرضى في دراستنا حسب القصة العائلية	٥٢
الشكل ٢-٩ دراسة أشكال شذوذات EEG	٥٦

جدول المصطلحات والاختصارات

اضطراب طيف التوحد	Autism spectrum disorder	ASD
تخطيط الدماغ الكهربائي	Electroecephalogram	EEG
عوامل وحيدة النوكليوتيد	Single nucleotide variants	SNV
عوامل متعددة النسخ	Copy number varints	CNV
التصلب الحدبي	Tuberous sclerosis	TS
حمض غاما أمينو بيوتريك	Gamma amino beutric acid	GABA
لقاح الحصبة والحصبة الألمانية والنكاف	Measles,mumps and rubella	MMR
مصفوفات الصبغيات الدقيقة	Chromosomal microarray	CMA
الحمض النووي	Double chain nuclear acid	DNA
تصوير الرنين المغناطيسي	Magnetic resonance imaging	MRI
اضطراب فرط النشاط-نقص التركيز والانتباه	Attention deficit hyperactivity disorder	ADHD

الملخص

خلفية البحث: يعد اضطراب طيف التّوحد من الاضطرابات العصبيّة النّفسية المعقدة لدى الأطفال، وما زالت الآلية المرضية له قيدَ الدراسةِ والتقييم، لذا كان من الضّروري دراسة الشّذوذات في تخطيط الدماغِ الكهربائي لدى أطفال طيف التوحد غير الصّرعيين وعلاقته بشدةِ التّوحد، الأمر الذي قد يكون له آثار تنبؤية وعلاجية.

هدف البحث: دراسة الشّذوذات في تخطيط الدّماغ أثناء النوم عند أطفال التّوحد غيرِ الصّرعيين، وتحديد مواضع هذه التبدلات وأشكالها وعلاقتها بشدة التوحد.

مكان ومان الدراسة: العيادة العصبيّة والنفسيّة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين ١-١٠-٢٠١٩م و ١-١٠-٢٠٢٠م.

المرضى والطرائق: دراسة حالة – شاهد شملت ٣٦ طفلاً من أطفالِ التّوحد غير الصرعيين المراجعين للعيادة العصبية والنفسية تتراوح أعمارهم بين ٣-١٢ سنة، حيثُ أُجري تخطيط دماغ كهربائي لهم وتم تقسيمهم لمجموعتين A,B ودراسة الفروق الإحصائيّة بين المجموعتين تبعاً للعمر والجنس وعوامل قبل، حول، وبعد الولادة والقصة العائلية والأعراض السريريّة المُرافقة، وتم دراسة شذوذات تخطيط الدماغ وتقسيمها إلى(غير صرعيّة، صرعيّة، و مشتركة) ، وتم دراسة الشذوذات الملاحظة من حيث مواقع ورودها في الفصوص الدماغية وأشكالها وكونها موضعةً أو معممة، وتمت دراسة علاقة نسبة انتشار الشذوذات مع شدة التوحد لديهم.

النتائج: تمتْ دراسة تخطيط الدّماغ الكهربائي لدى ٣٦ طفلاً من أطفال طيف التّوحد غير الصرعيين، ٢٢.٥% منهم من الإناث و ٧٧.٥% منهم من الذّكور، تراوحت أعمارهم من ٣-٦ سنوات بنسبة ٥٠% ومن (>٦-٩) سنوات بنسبة ٢٥% و من (>٩-١٢) سنة بنسبة ٢٥%، بلغت نسبة انتشار الشذوذات في EEG لديهم ٦١%،وتم تقسيم الأطفال لمجموعتين: A شملت الأطفال مع تبدلات تخطيطيّة و Bشملت الأطفال بدون تبدلات تخطيطيّة، لم نجد فروق احصائية هامّة نسبةً للجنس حيث بلغت قيمة P-Value (٠.٣٦٠)، بينما وجدنا فروق احصائيّة هامّة لتبدلات EEG نسبةً للعمر حيث بلغت قيمة P (٠.٠١٨)، كما وجدنا فروق إحصائية هامّة نسبةً لشدة التوحد حيث بلغت قيمة P-Value (٠.٠٠٧)،بينما لم يكن هناك فروق إحصائية هامّة بين مجموعتي الدراسة من حيث العوامل قبل وحول الولادة ، بينما كان هناك فروق إحصائية هامّة نسبةً للعوامل بعد الولادة حيث بلغت قيمة P ٠.٠٣٥، وجدنا فروق إحصائية هامّة نسبةً للقصة العائليّة للصّرع كانت قيمة P(٠.٠٤٨)، وجدنا أيضاً فروق إحصائية هامّة تبعاً لأعراض اضطرابات اللّغة وفرط النّشاط حيثُ بلغت قيمة P(٠.٠٢٠) و (٠.٠٤٩).

بلغت نسبة التبدلات غير الصّرعيّة في EEG ٢٧.٥%، والتبدلات الصرعيّة ٦٣.٥% معظمها جبهيّة وصدغيّة، والمشتركة ٩%.لم نجد فروق إحصائية هامّة بين أنماط تبدلات التّخطيط وشدة التّوحد.

الخلاصة: يضطرب تخطيط الدّماغ الكهربائي في نسبةٍ كبيرةٍ من أطفال التوحد بدون اختلاجات سريريّة، وهذا الاضطراب ذات علاقة هامّة مع شدة التوحد، كما يرتبط بالعوامل بعد الولادة،و

القصّة العائليّة للصّرع، ويرتبط بأعراض اضطرابات اللّغة وفرط النّشاط، معظم التبدلات كانت في الفصوص الجبهيّة والصدغية.

الكلمات المفتاحية: اضطراب طيف التوحد، تخطيط الدماغ الكهربائي، جبهيّة، صدغيّة.

الجزء التمهيدي

١.مقدّمة:

اضطراب طيف التوحد هو واحد من الاضطربات العصبيّة النفسيّة المعقدّة التي ازدادَ تشخيصها بشكل مضطرد خاصّة في العقدين الأخيرين، حيث بلغت نسبةُ انتشاره في الولايات المتّحدة تقريبا ١%، وتبدأ مُلاحظة أعراضهِ في مراحلِ التّطور الباكرة ولكنْ يصعبُ تمييزها في بعض الحالات مما يجعل معدّل الوقوع يرتفع مع تقدّم العمر[2].

مازالتْ الآليّة المرضيّة للتّوحد قيدَ الدّراسة والتّقييم حيثُ أظهرت العوامل الجينيّة، الدراسات الاستقلابيّة، دراسات التوائم، دراسة الحياة الجنينيّة وعوامل حول وبعد الولادة علاقةً محتملةً بتشخيص التوحد[4].

ومازالَ استخدامُ الوسائل التشخيصيّة المتممة محدوداً لتحديد الآليّة المرضيّة، وقد برزت عدّة دراسات في الآونة الأخيرة حولَ أهميّة دراسة تخطيط الدّماغ الكهربائي في فهمِ هذه الآليات[4].

٢. مشكلة البحث:

تعدُ الآليّة المرضيّة للتّوحد غير مقيّمة بشكلٍ كامل ومع ازديادِ تشخيص هذا الاضطراب كانَ لابدَّ من التّركيز على فهمِ كهربائيّة الدّماغ عند هؤلاءِ الأطفال وعلاقتها بالأعراض السريريّة.

٣. تساؤلات البحث:

ماهيَ نسبةُ انتشارِ تبدلات تخطيط الدّماغ الكهربائي لدى أطفال التوحد غير الصرعيين؟ وما علاقتُها بشدة الأعراض؟

٤. فرضيات البحث:

تتراوح نسبةُ انتشارِ شذوذات تخطيط الدّماغ لدى أطفال التّوحد بين ٢٠ إلى ٦٠%[25]، الأمر الذي يقترح خللاً في كهربائية الدماغ لديهم.

- فرضيةُ العدم: لا علاقة لتبدلات تخطيط الدماغ بالمتغيراتِ المدروسة عند أطفال التّوحد.
- الفرضيةُ البديلة: يوجد علاقة لتبدلات تخطيط الدماغ بأعراضِ التّوحد وشدّتها.

٥. محددات البحث:

- حجم العينة القليل.
- صعوبة توفير المادة المنومة للأطفال لإجراء التخطيط.
- تناول الأطفال لعدة معالجات دوائيّة قد تكون أثرت على نتائجِ التخطيط.

٦. هدف البحث:

- دراسة التبدلات في تخطيط الدماغ عند أطفال التوحد وعلاقتها بشدّة الأعراض.

- إمكانيّة اعتماد تخطيط الدّماغ كوسيلةٍ متقدمة في تحسين الانذار والعلاج لاحقا.

٧. أهمية البحث:

يعد تخطيط الدّماغ الكهربائي الوسيلةَ الأفضل لدراسةِ كهربائيّة الدّماغ، الأمرُ الذي قد يكون لهُ أهميّة كبيرة في تفسيرِ أعراض طيف التوحد وتوقعِ شدّتها ، مع إمكانيّة مراقبة التّحسن على العلاج تخطيطيّاً.

٨. مبررات البحث:

- شيوع التبدلات التخطيطيّة لدى أطفال طيف التّوحد الصرعيين وغير الصرعيين.
- عدم كفاية فهم الآلية الإمراضيّة للتوحد.
- عدم وجود دراسات سابقة استهدفت نفس الجمهرة في بلادنا.

٩. منهج البحث وأدواته:

- تصميم الدراسة: دراسة حالة – شاهد case - control.
- زمان ومكان الدراسة: العيادة العصبية والنفسية في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الواقعة بين ١-١٠-٢٠١٩م و ١-١٠-٢٠٢٠م.
- معايير القبول والاستبعاد:

القبول: - أطفال التوحد المحققين لمعايير DSM5.

-كلا الجنسين.

-كافة الفئات الاجتماعيّة.

-الأعمار تحت ١٣ سنة.

الاستبعاد: - الأطفال الذين لديهم اختلاجات.

-تشوهات عصبيّة أو أمراض استقلابيّة.

- مرض عصبي أو نفسي مرافق.

طريقة العمل:

دراسة وصفيّة لمعدل انتشار تبدلات تخطيط الدّماغ الكهربائي عند أطفال التوحد وعلاقُتها بالعمر والجنس وشدّة التّوحد. إذْ جمعت البيانات الخاصّة بالأطفال في عيّنة البحث وتدوينها على استمارات خاصّة ثم معالجتها ودراستها احصائيّاً، وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحيّة ملائمة ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالميّة.

١٠. الدراسات السابقة:

المؤلفون	عنوان البحث	مكان الدراسة وسنة النشر	الخلاصة
Paola. G. Rossi وزملاؤها	**EEG features and epilepsy in patients with autism**	إيطاليا ١٩٩٥	كانت نسبة التبدلات في EEG ١٨.٩% عند أطفال التوحد بدون اختلاجات، وكانت معظم التبدلات موضعة في المنطقة الصدغيّة المركزيّة الجداريّة.
Elkholy, N وزملاؤها[26]	**Electroencephalographic pattern among autistic children and their relatives**	مصر ٢٠١٥	كانت نسبة التبدلات في EEG٦٦.٧% عند أطفال التوحد مقارنةً ب ٢٠% عند الأطفال الطبيعيين، وكانت سرعة النظم جيدة ومعظم التبدلات في الفصين الصدغيين.

١١. مكونات البحث:

يتألف البحث من ثلاثة أجزاء وهي:

الجزء الأول: القسم النّظري الذي يتحدث عن تعريف التّوحد ومعايير تشخيصهِ وتظاهراتهِ السريريّة والمعالجات المتبعة.

الجزء الثاني: القسم العملي وهو يشمل مواد البحث وطرائقه والنتائج والدراسة الاحصائيّة.

الجزء الثالث: الاستنتاجات والمحدّدات والتوصيات.

الجزء الثاني

(القسم النظري)

الفصل الأول

اضطراب طيف التّوحد-التعريف،الوبائيات،الآلية الإمراضيّة

١-١ تمهيد:

يعد اضطراب طيف التّوحد أحدَ الاضطرابات العصبيّة النفسيّة المعقدة التي ازدادَ تشخيصها مؤخراً بشكلٍ مضطرد، ولما يسببهُ هذا الاضطراب من أعباءٍ على الأفراد والعائلات والمجتمع؛ سنعرض في هذا الفصل لمحة عن التوحد والوبائيات والانتشار الخاصة به، والآليات الامراضيّة المقترحة له.

١-٢ التعريف:

مجموعة من المتلازمات العصبيّة التطوريّة غير متجانسة ظاهرياً ذات وراثة متعددة الجينات، تتميز بطيفٍ واسع من الاضطرابات في التواصل الاجتماعي والسلوكيّات المكررة والمقيدة.

وكلمة طيف تعبر عن مجموعةٍ كبيرة من الأطفال لديهم تظاهرات سريريّة واسعة، إبتداءاً ممن يتظاهرون في السنةِ الأولى من العمر بتأخرٍ في مهارات محددة في التواصل والتفاعل الاجتماعي والسلوك المتكرر والمقيد، إلى الأطفال الذين أبدوا تطوراً طبيعياً ثم ثباتاً فيه، إلى الأطفال الذين أبدوا تراجعاً بعد تطورٍ طبيعي[2].

١-٣ الانتشار والوبائيّات:

اضطراب طيف التوحد أكثر شيوعاً لدى الذكور بنسبة ٤ إلى ١ لدى الإناث.
انتشار ASD في الولايات المتحدة والدول الأخرى ازداد بشكلٍ مضطرد منذُ عام ١٩٧٠م وخصوصاً منذ أواخر ١٩٩٠م.
المراجعات المنهجيّة للدراسات الوبائيّة وجدت نسبة انتشار عالمي حوالي ٧.٦ بالألف أي ١ في ١٣٢ من الأطفال في سنة ٢٠١٠م[3].

١-٤ الآلية المرضيّة المقترحة:

- الأهميّة الكبرى حالياً للحوادث الجينيّة الجديدة الوحيدة عالية النفوذيّة سواءً كانت

CNV: عوامل متعددة النسخ
أو SNV: عوامل وحيدة النوكليوتيد

أَشيع المواقع لل CNV:حذف أو تضاعف ل ٥٩٣ كيلوبايت على الصبغي ١٦ الذراع p في المواقع ١١و ٢.
تضاعف على الصبغي ١٥ الذراع q في المواقع ١١و ٢ والموقع ١٣و ١.

وتضاعف في موقع متلازمة ويليامز على الصبغي ٧ الذراع q الموقع١١ و ٢٣.

التّواتر الأشيع لل SNV طفرات في جين CHD8 حوالي ٠.٣بالمئة، وCHD2 حوالي ٠.٢ بالمئة، و ANK2 حوالي ٠.٢بالمئة، وARID1B حوالي ٠.٢ بالمئة.

وتعتبر CNV و SNV نظام معقّد في وراثة ASD لأنَّ الطفرات جديدة غير موجودة في كلا الأبوين وقد تحدث في أمشاجِ الأب أو الأم.

وقدْ يكون ASD جزء من نمط ظاهري أَوسع الأشيع بينها Fragile X syndrome وراثتهُ مرتبطة بالصبغي X متنحيّة في ٢ ل ٣ %من الأطفال التوحديين.
حيثُ أظهر تكرار نوكليوتيد في المنطقة ٥ من جين FMNR1 تسبباً في أعراض ASD تتضمن عجزاً في مهارات الذكاء، اضطراباً في المهارات الدقيقة، اضطراباتٍ شكليّة، خصى كبيرة، اضطراباتٍ لغوية وفي التعبير اللّغوي.

يورث أيضاً التصلب الحدبي بوراثةٍ جسميّة سائدة حيثُ ٢% من أطفال طيف التوحد لديهم TS.

- في دراسةِ النواقل العصبيّة في الحصين تبيّن نقص في نظام GABA وحددت الدراسات الجينيّة نظامين بيولوجيين لهما تأثير محتمل في ASD هما:
  الموجودات الثابتة للسيروتونين الصفيحي المرتفع 5-HT
  و mTOR وهو mammalian target of rapamycin-linked synaptic plasticity mechanisms الذي بدا معطلاً في ASD.

- الدراسات النسيجيّة التشريحيّة بعد الموت أظهرت عسر تصنّع قشري كاضطرابات هجرة المادة البيضاء والرماديّة والتصفيح الشاذ.
الأعمدة الدقيقة القشريّة كانت متعددة وضيقة أكثر في دماغ أطفال ASD، كذلك كثافات شوكيّة في وسط الصدغي ومقدّم الجبهي من الخلايا الهرمية وجدت في الدراسات ونفسها وجدت في Fragile X و Down.

- لم يتم إيجاد رابط بين لقاح MMR عراض ASD.

- وجد أن هناك معدّل أعلى للإصابة بالتوحد عند الأطفال الأكثر خداجاً، وهذا الخطر يرتبط بالاختلاطات حول الولادة كالإرجاج، النزف داخل القحف، الوذمة الدماغيّة، انخفاض مشعر أبغار، الاختلاجات[3].

- وجود أضداد البيروكسيداز الدرقيّة لدى الأم Tpo ab زاد خطر التوحد تقريبا ٨٠%.

- إن كلاً من الإنتان الأموي المشفوي والسّكري الحملي والسّكري نمط ٢ عند الأم، والكرب الحملي خاصة في الثلث الأول من الحمل وزيادة الوزن لدى الأبوين ربّما تزيد خطر ASD.[2]

الفصل الثّاني
التّشخيص

٢-١ تمهيد:

يُعتبر تشخيص اضطراب طيف التّوحد تحدياً للأهل والمعالجين العصبيّين والنفسيّين، فهو يبدأ بالملاحظة الباكرة من قِبل الوالدين لسلوكيات خاصة للطفل في المنزل تتعلق بنقص التّفاعل مع الوالدين والمحيط، وصعوبة الاندماج الاجتماعي، ليكتمل بالتقييم السريري من قبل المعالج النفسي ووضع التّشخيص الصحيح، فتشخيصُ التّوحد سريري، لذلك وضعت الجمعيّة الأميركيّة لطبِ نفس الأطفال معاييراً لتشخيص التوحد سيتمْ ذكرها في هذا الفصل، وسنأتي على ذكر الاستقصاءات المتممة التي قدْ تُساعد في وضعِ التشخيص.

٢-٢ معايير التشخيص حسب DSM5:

المعيار A: عيوبٌ أو صعوباتٌ دائمة ومستمرة في التفاعل والتواصل الاجتماعي موجودةٌ في عدة مواقف تتظاهر حالياً أو في قصةِ المريض السّابقة:

- عيوب وصعوبات في تبادلِ العواطفِ الاجتماعيّة وتبادل الأحاديث ومشاركةِ الاهتمامات والمشاعر والمبادرة والتجاوب مع المجتمع.
- عيوب في التّواصل اللّفظي وغيرِ اللّفظي مع المحيط والتّواصل العينيّ ولغة الجسد وفهم واستخدام الايماءات وأحياناً غياب كامل لتعابيرِ الوجه.
- عيوب في فهم وتطوير والحفاظ على العلاقات الاجتماعيّة، صعوبة في التّصرف بناءً على المواقف الطّارئة، صعوبة في تكوينِ الصداقات ومشاركة اللّعب التخيلي، عزلة عن الأقران.

المعيار B: أنماط سلوك واهتمامات وفعاليّات متكرّرة ومحدودة تتظاهر باثنين على الأقل ممّا يلي سواء حالياً أو في قصّة المريض السابقة

- حركات أو استعمال للأشياء أو أسلوب كلام متكرّر ونمطي: حركات نمطيّة، تقليب للأشياء دون تعب، صف الدمى فوق أو بجانب بعضها، جمل غريبة، صداء لفظي(تكرير ألفاظ الآخرين).
- الإصرار على عدم التّغيير، ارتباط شديد بالروتين، تصرفات طقوسيّة لفظيّة وغير لفظيّة، توتر شديد لأقل تغيير في ما حوله، إصرار على لباسٍ معيّن أو أكل معين أو سلوك طريق معين.
- اهتمامات ثابتة محدّدة وشاذّة في شدّتها ومُدتها كالاهتمام الشديد بأشياء غريبة وإمضاء وقتٍ طويل فيها.

- الأحاسيس إما ناقصة أو مفرطة: لامبالاة تجاه الألم أو الحرارة، ردود فعل شديدة عند سماعِ أصواتٍ معينة، لمس أو شمْ أشياء بشكل مبالغ فيه، انبهار ببعض الأضواء والحركات.

المعيار C: الأعراض يجب أن تكون موجودة منذُ مراحلِ التّطور المبكرة (مع العلم أنها قد لا تظهر بشكلٍ واضح إلّا لاحقاً عندما تصبح المتطلبات الاجتماعية تفوق القدرات المحدودة للشخص).

المعيار D: الأعراض تسبب خللاً سريرياً واضحاً في النواحي الاجتماعيّة المهنيّة والوظائفيّة.

المعيارE: الأعراض والعلامات السّابقة ليست بسبب إعاقةٍ ذهنيّة مع العلم أن الإعاقة الذهنيّة وطيف التوحد يترافقان عادةً.

- مع أو بدون خلل ذهني مرافق.
- مع أو بدون خلل لغوي مرافق.
- مترافق مع حالة طبيّة أو جينيّة.
- مترافق مع اضطراب آخر عقلي أو اضطراب في التّطور العصبي[1].

٢-٣ الاستقصاءات المتممة:

- **الدراسة الجينيّة:**

يتمْ اقتراح إحالة طفل التّوحد من عدمه إلى أخصائي جيني سريري لتحديد استراتيجية الدراسة الجينيّة الفرديّة الّتي تُمكّن من تحديد أو استبعاد الأسباب الجينيّة للتّوحد تبعاً للأعراض السريريّة للطفل مع الأخذ بعين الاعتبار التكلفة العالية لذلك.
يتم تحديد الاختبارات الجينيّة الملائمة لطفل التّوحد تبعاً للمظاهر السريريّة(تشوهات شكليّة، قصة عائليّة لتواتر المرض في العائلة...)
وتتضمن الفحوص الأساسيّة المتواليات الدقيقة للصبغيات chromosomal microarray (CMA)وتحليل ال DNAمن أجل تحرّي fragile-X
فحوص النّمط النووي Karyotypeتُجرى في حال وجود تبادل مواقع balanced translocationمُقترح كما في قصّة وجود إجهاضين أو أكثر لأن CMAلا تكشف تبادل المواقع.[12]
وبكل الأحوال تُعتبر طفرات de novoنادرة[17]
معرفة أو تحديد التّشخيص الجيني رُبما قدْ يمنع الاختلاطات الطبيّة المحتملة، يُزود بمعلوماتٍ نوعيّة حول خطر الوقوع لدى افراد العائلة، أيضاً يمنع المضي في استكمال إجراءات تشخيص تفريقي أو علاجات محتملة والّتي قد تكون مُكلفة.[18]

بعض الفحوص الجينية الأخرى التي من الممكن إجراؤها:
-إختبار طفرة X-linked MECP2في متلازمة ريت.
-فحص طفرة PTENلدى أطفال التّوحد مع كبر مُحيط رأس أَكثر من خط ٢.٥ معياري نسبةً للعمر والجنس كما في Hamartomas syndrome.

- **الفحوص الاستقلابيّة:**

تُشكّل اضطرابات الحموض الأمينيّة، الكربوهيدرات، حلقة البورين، المتقدّرات حوالي<٥% من حالات طيف التّوحد[19]. وتُجرى الفحوص الاستقلابيّة لدى أطفال التوحد مع أعراض لأمراض استقلابيّة مثل[20,21]:

-خمول -نقص مقوية

-إقياءات متكررة وتجفاف -اختلاجات باكرة

-سحنة خشنة أو تشوهات شكليّة -اضطرابات معرفيّة

-تراجع تطوّر -اضطرابات سمع

-اضطرابات رؤية - روائح غير اعتياديّة

-عدم تحمل أو تحسس لأنواع معيّنة من الطعام مثل البروتين

- مسح ولادي مثير للتساؤل أو غير كافٍ

- **التصوير العصبي:**

لا يُجرى بشكلٍ روتيني لأطفال التّوحد[20]، يُجرى في حال وجود موجودات عصبيّة أُخرى(صعوبات معرفيّة، فحص عصبي غير طبيعي، اختلاجات، صُداع، موجودات عصبيّة موضعة)[22].

- **تخطيط الدّماغ الكهربائي: EEG**

<u>لمحة عن تخطيط الدّماغ الكهربائي</u>

يعبر تخطيط الدماغ الكهربائي عن الفعالية الكهربائية للقشر الدماغي (بخلاياه الهرمية) وذلك عن طريق مسارٍ توضع على الفروة بطريقةٍ معيارية standardized وترتبط مع بعضها وفق أقنية channels مختلفة(عادةً ١٦ قناة).
توضع الالكترودات وفق نظام ١٠ – ٢٠ العالمي "Ten- twenty International System" ،وذلك بوضع المساري وتوزيعها بين نقطتين: بعدد المساري، بحيث يبعد المسرى الثاني عن الأول بمقدار ١٠% من المسافة الكليَة، في حين يبعد الثالث عن الثاني ٢٠% من المسافة الكليّة وهكذا .....
يدوم التخطيط القياسي لمدة ٢٠ دقيقة على الأقل ويتم التسجيل أثناء الصحو أو أثناء النوم، أما عند الأطفال الصغار والرضع فيتم التسجيل أثناء النوم لعدة أسباب:

- لتجنب التشويش الناتج عن الحركة.
- تخطيط الدماغ أثناء النوم يساعد في تقييم درجة النضج العصبي، لأن تطور تنظيم النوم يتبدل مع نمو الدماغ.
- يمكن للنوم أن يفعّل بعض الانفراغات الصّرعيّة.

أنواع النظم:

النظم ألفا: تواتر ٨-١٢ هرتز. سعته ٢٥-١٠٠ ميكرو فولت، شكله جيبي ، توضعه في النواحي الخلفيّة والقفويّة والجداريّة.
النظم بيتا: سريع تواتره > ١٢ هرتز، سعته ٥-٥٠ ميكروفولت ، توضعه في المناطق الأماميّة الجبهيّة والمركزيّة، أفضل ما يُشاهد والعينان مفتوحتان.
النظم تيتا: تواتر ٤-٨ هرتز، سعته ٥٠ ميكرو فولت، شكله جيبي، توضّعه في المناطق الصدغيّة المتوسطّة والجداريّة.
النظم دلتا: تواتره ٠.٥-٤ هرتز ، نظم مرضي عند الأطفال بعمر فوق ال ٣ سنوات، فهو لا يُشاهد عند الطفل بحالة الصّحو[30].

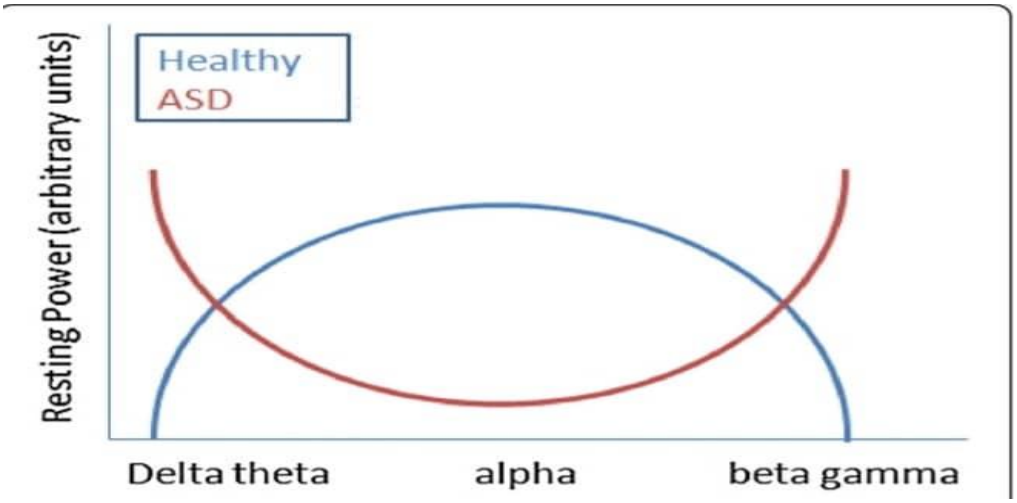
*برز دور تخطيط الدماغ الكهربائي مؤخراً كأداة متقدّمة في دراسة الاضطرابات العصبيّة النفسيّة المعقّدة ، حيث بالمقارنة مع MRI يُمكن لتخطيط الدّماغ أن يُستخدم على نطاقٍ أوسع في الفئات العمرية لدراسة فيزيولوجيّة الدّماغ، أيضاً يتميز بتحملٍ أعلى من ناحية الحركة، مُتاح سريرياً أكثر، كما أنه غير غازٍ.
كما تُتيح المُعطيات النّوعيّة ل EEG أثناء الرّاحة مُراقبة التّحسن ونتائج المُعالجة.

*في مُراجعة منهجيّة نُشرت في ٢٠١٣م بعنوان" Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders" تمت دراسة نتائج تخطيط الدّماغ الكهربائي أثناء الرّاحة لدى المصابين باضطراب طيف التّوحد وخلُصت لعدّة نتائج[25]:

الطّاقة الشّاذة Abnormal power

تُقاس الطّاقة في تخطيط الدّماغ الكهربائي إمّا كطاقة نسبيّة أو مُطلقة.
حيث النسبيّة هي كميّة الفعاليّة الكهربائيّة في تواتر معيّن مقسّمة على كميّة الفعاليّة في كل التواترات.
والمُطلقة هي كميّة الفعاليّة الكهربائيّة في تواتر واحد معيّن بمعزل عن باقي التواترات.
حيثُ تعكس النسبيّة العلاقة بين التواترات دون القدرة على الإشارة إلى درجة الشّذوذ في الفعاليّة الفيزيولوجيّة الكهربائيّة الموجودة في تواتر معيّن.
أظهرت الدّراسات بشكل نوعي ازدياد الطّاقة في التواترات المنخفضة (دلتا و تيتا) والتواترات العالية(بيتا وغاما) ونقص الطّاقة في التواترات المتوسطة (ألفا) في كل مراحل التّطور لدى أطفال التّوحد مع أو بدون تأخر عقلي.
ازدياد طاقة التواتر دلتا وُجد في كلا الطّاقة النسبيّة والمُطلقة في عدد من مناطق الدّماغ مثل الصدغيّة اليمنى، الخط المتوسط، القشرة الجبهيّة.

بشكلٍ مُشابه تعزيز الطّاقة النسبيّة والمُطلقة للتواتر تيتا شُوهد في كلا الأطفال والبالغين من مرضى ASD بشكل أساسي في المناطق الجبهيّة والقشرة الخلفيّة اليُمنى.
أيضاً تعزيز الطّاقة على التواترات العالية في طاقة بيتا النسبيّة و غاما المُطلقة في الأطفال والبالغين وُجدت في المناطق القفويّة والجداريّة والخط المتوسط.
بالمقابل وُجد نقص في تعزيز الطّاقة النسبيّة والمُطلقة في التواترات المتوسطة ألفا في عدّة مناطق مثل الجبهيّة، والقفوية، الجدراية، والصدغيّة.
هذه المظاهر لتوزع الطّاقة في تخطيط الدّماغ الكهربائي لدى أطفال التّوحد اقترحت نموذج U " U-shaped profile " حيث يكون تعزيز الطّاقة أعلى في التواترات المرتفعة والمنخفضة بينما يكون أقل في التواترات المتوسطة ، بعكس النموذج الطّبيعي حيث يكون تعزيز الطّاقة أعلى في التواترات المتوسطة وأقل في التواترات المرتفعة والمنخفضة، كما هو مُوضح في الشّكل(١-١):



(الشكل ١-١ مخطط U في تخطيط الدّماغ الكهربائي لدى أطفال ASD)

عدم التّناظر بين نصفي الكرة المخيّة Abnormal Hemispheric asymmetry

الأغلبية العظمى من التقارير المذكورة في الأدب الطبي لتخطيط الدّماغ الكهربائي لدى أطفال التّوحد تذكر تعزيز الطّاقة في نصف الكرة المخيّة اليسرى مقارنةً مع الكرة المخيّة اليمنى على كافة التواترات.
وهذا العدم التّناظر هو أكثر من التبدلات الطّفيفة المُشاهدة في التّناظر لدى الأطفال ذوي التّطور الطّبيعي، وهو يُفسّر الشذوذات الشّائعة في اللّغة المُشاهدة في ASD.

التّناسق الشّاذ Abnormal coherence

وثّقت أيضاً دراسات تخطيط الدّماغ أثناء الرّاحة في اضطراب طيف التّوحد نقص التّناسق طويل الأمد بين المناطق الدّماغيّة، حيثُ لوحظ تناسق ضعيف بين المناطق الجبهيّة والقفويّة في التّواتر دلتا وتيتا، بينما وُجد في دراسات أُخرى نقص تناسق واضح في التّواتر ألفا بين القشرة الجبهيّة مع الصّدغيّة والجداريّة والقفويّة، أيضاً وثقت بعض الدراسات توصيل ضعيف بين القشرة القفويّة والصدغيّة في التّواتر بيتا.

هذه الموجودات مُتشابهة مع الموجودات التي خلصت إليها دراسات fMRI التي أظهرت نفص التّوصيل الجبهي الصّدغي الأيسر أثناء الرّاحة، ودراسات Pet scan التّي أظهرت نقص استقلاب السّكر بين القشرة الجبهيّة والمناطق القشريّة الأخرى لدى البالغين في ASD.
هذه الموجودات تتلاقى لتقترح وجود توصيل ضعيف بين القشرة الجبهيّة والمناطق القشريّة الأخرى، حيث يلعب الفص الجبهي دوراً مركزياً في الوظائف الإدراكيّة، اللّغة، الوظائف العاطفيّة والإجتماعيّة.
من غير المُفاجئ وجود هذا الاضطراب في الفص الجبهي نظراً للاضطرابات الواضحة في ASD من ناحية اللّغة والإدراك والسّلوك الاجتماعي.

*في مُراجعة منهجيّة أُخرى بعنوان " EEG changes associated with autistic spectrum disorders" نشرت في شهر أكتوبر ٢٠١٥م تمت مُراجعة عدّة دراسات درست تخطيط الدماغ الكهربائي المعياري أثناء النّوم أو المراقبة المطّولة لتخطيط الدماغ المُحوسب ولُخصت النتائج في الجدول التّالي[24]:

الدراسة	العدد	نسبة تبدلات EEG%	التوضع	استثناء الاختلاجات
Small,1975	١٤٧	%٦٤	موضعة بشكل أساسي وفي كل المواقع	نعم
Gillberg et al., 1987	١٥	%٢٧	-	نعم
Rossi et al., 1995	٨١	%٢٥	موضعة ومتعددة المواقع،٤٥% صدغية مركزية	نعم
Tuchman & Rapin 1997	٣٣٥	%٨	٥٠% صدغية مركزية	نعم
Kawasaki et al., 1997	٩٦	%٣١.٣	جبهية	نعم
Hashimoto et al., 2001	٦٨	%٥٤	%٧٦.٦جبهية	نعم
Hardlicka et al., 2004	٥٠	%١٥	-	نعم

Reinhold etn al., 2005	٣١٦	%٢٦.٨	صدغية ٣٨% جبهية ٢٨% مركزية ٢٣% قفوية ٨%	نعم
Gabis et al., 2005	٤٠	%٣.٦	-	نعم
Canitano et al., 2005	٤٠	%٢٥	معظمها موضعة وبعضها متعددة	نعم
Hughes & Melyn, 2005	٣٢	%١٩	٢١% انفراغات spikeثنائية الجانب	نعم
Chez et al., 2006	٨٨٩	%٦٠.٧	جبهية يمنى ٢١.٥% صدغية ثنائية ٢٠.٢%، صدغية يسرى ١٥.٢%	نعم
Hara, 2007	٩٧	%٢١	صدغية بشكل أساسي وأيضا صدغية جدارية	نعم
Oslejskova et al., 2008	٥٧	%٤٢.٥	موضعة بشكل أساسي	نعم
Oslejskova et al., 2008	٤١	%٥٧.٨	-	نعم
Unal et al., 2009	٨١	%٢٧.٢	صدغية بشكل أساسي	نعم
Hartley-McAndrew and Weinstock, 2010	١٥	%٣٣	Spike-wave موضعة مواقع متعددة	نعم
Parmeggiani et al., 2010	٢٥٩	%٣١	صدغية ومركزية ٣١.٤% وبشكل أقل جبهية	نعم
Ekinci et al., 2010	٥١	%٨	-	نعم

Kanemura et al., 2013	٢١	٥٠%	جبهية، مركزية و صدغية	نعم

(الجدول ١-١ التبدلات في EEG لدى أطفال التّوحد غير الصّرعيين في الدّراسات العالميّة)

*لم تقتصر أهميّة دراسة التبدلات التخطيطيّة لدى أطفال التّوحد على النّاحيّة التشخيصيّة والآليّة المرضيّة، بل تعدتها إلى إمكانيّة مُراقبة التّحسن والمُعالجة سريريّاً وتخطيطيّاً.

في دراسة بعنوان نُشرت في آيّار ٢٠١٠م تمت مُراجعة استمارات ٢٢ طفلاً لديهم اضطرابات معرفيّة لم يستجيبو على المعالجات السّلوكيّة المعتادة وأظهروا شذوذات على تخطيط الدّماغ الكهربائي دون أن يكون لدى معظمهم أعراض اختلاجيّة، كانت نسبة اضطرابات اللّغة ٦٨% تليها اضطرابات التّعلم ٢٣% ثم الذاكرة ١٨%، بلغت نسبة الشذوذات في تخاطيط الدّماغ للأطفال ٧٧% ، كانت أشكال الشذوذات SHARP WAVEبنسبة ٦١% بينما كانت FOCAL SPIKE و SLOW WAVEبنسبة ١٠% و SPIKE AND WAVE ٨%.

٩١% من الأطفال تمت معالجتهم بمضادات الاختلاج ،٧٥% منهم تمت معالجتهم بدواء واحد بينما احتاج ٢٠% لإضافة مضاد اختلاج ثانٍ و ٥% لمضاد اختلاج ثالث.

كان التحسن السريري واضح لدى ٧٠% من الأطفال المُعالجين خلال زيارة واحدة، ١٠% تحسن واضح بعد زيادة جرعة مضاد الاختلاج، تحسن جزئي عند ٥% وعدم تحسن لدى ١٥% .

أُجري تخطيط دماغ كهربائي ل ١١ طفل من الأطفال الّذين أظهروا تحسناً واضحاً للمعالجة، ٦٤% منهم أبدوا تخطيطاً طبيعياً بعد المعالجة ، ١٨% أبدوا تحسن في تواتر الشحنات الشّاذة، ١٨% لم يبدو أي تحسن تخطيطياً[28].

بينما تمّ تطبيق المعالجة المضادّة للاختلاج في دراسة أُجريت في ٢٠٠٦م على ١٧٦ طفلاً من أطفال التّوحد غير الصرعيين الذين أبدوا شحنات شاذّة في تخطيط الدّماغ الكهربائي بحمض الفالبرويك ، ثم تم متابعة الأطفال بإجراء تخطيط دماغ بعد تقريباً ١٠ أشهر ،عاد التخطيط طبيعي لدى ٤٦.٦% منهم، ١٧%منهم أظهروا تحسناً، بينما لم يبدِ أي منهم تخطيطاً أسوأ، لم تُدرس العلاقة بين التحسن التخطيطي والتحسن السريري في هذه الدراسة[29].

الفصل الثالث

التّظاهرات السريريّة والتشخيص التفريقي

٣-١ تمهيد:

تتراوح التّظاهرات السريريّة لاضطراب طيف التّوحد ضمن مجالٍ واسع، حيثُ تتراوح من اضطراب خفيف في التّواصل الاجتماعي؛ حتّى اضطرابات شديدة معرفيّة وعجز في التواصل الاجتماعي اللّغوي والغير لغوي، وبسبب هذا الطّيف الواسع للأعراض كانت احتماليّة الخلط مع الاضطرابات النفسيّة العصبيّة الأخرى كبيرة.

لذا سنستعرض في هذا الفصل التظاهرات السريريّة المميزة للتّوحد والمرافقة له، كما سنعرض التشخيص التفريقي الواسع له.

٣-٢ التّظاهرات السريريّة:

- **الاضطرابات في التّواصل والتفاعل الاجتماعي:**

وهي اضطرابات نوعيّة مستمرة ومُلاحظة في التّواصل الاجتماعي والتفاعلات الاجتماعيّة المُتبادلة، وهو ليس بالضرورة فقد كامل لهذه المهارات ولكنهُ تواصلٌ غير نموذجي نسبةً لعمر الطفل ومستواه التّطوري المُفترض.

تتظاهر بعدة مظاهر مثل(غياب محاولات بدء التفاعل الاجتماعي وفقد الاستجابة لمبادرات الآخرين للتواصل، غياب أو نقص التواصل العيني مع الآخرين، القرب المُبالغ فيه من الشّريك الاجتماعي دون مُلاحظة ذلك ممّا يجعل هذا الشريك غير مُرتاح.....)[3].

تُعتبر الاضطرابات في التّواصل الاجتماعي غير اللّفظي علامةً مميزة ل ASD وتتنوع من فقدٍ كامل للتعبير الوجهي إلى فقد ايماءات التواصل والاندماج الاجتماعي مثل: فقد التواصل العيني، الإبتسام غير المناسب، هز الرأس، ايماءات الرأس، هز الكتف[5].

أيضاً يُعتبر تكوين الصّداقات تحدٍ كبير بالنسبة لأطفال التوحد[6].

- **السّلوك التكراري أو المقيّد:**

تُعتبر ظاهرة السلوكيّات التكراريّة أو المقيّدة العَرض الثّاني المُميز لل ASD .

وقد تكون على شكلِ سلوكيات تكرارية أو حركات معقدة لكامل الجسم مثل حركات التأرجح، الهز، المشي على الأصابع، صك الأسنان...[8,9]

تعتبر الصدويّة الصوتيّة أيضاً شكل شائع للصوتيات التكرارية لدى أطفال ASD والّتي قد تكون عاجلة أو آجلة.

الصدويّة العاجلة وهي تكرار غير مترابط عاجل للكلمات أو المقاطع المسموعة.
الصدوية المتأخرة هي تكرار لمقاطع مُتذكرة قد تكون من التّلفاز أو مُحادثات مسموعة سابقاً[2].
من السلوكيّات المُميزة أيضاً هي نقص أو فرط الإستجابة للمنبهات الحسيّة (كالحرارة والألم)[3]
وقد يثير الإهتمام لديهم بطريقة غير اعتياديّة بعض المنبهات الحسيّة من البيئة المحيطة مثل الأضواء، حركات الأشياء، الروائح، ملمس الأشياء[10].
يُعتبر سلوك أذية النّفس عرض شائع أيضاً مثل ضرب الرأس، صفع الوجه أو الجسم، عض الجسم، القرص الذاتي؛ وهذه السلوكيّات أكثر تواتراً لدى الأطفال ذوي الإعاقة الذهنيّة الشديدة.[7]

- **اضطرابات اللغة:**
على الرغم من أن اضطرابات اللغة والنّطق شائعة لدى أطفال ASD ولكنّها غير ضروريّة للتشخيص، وتتراوح من فقدٍ كامل للنطق أو تواصل بالايماءات الحركيّة (حيثُ يأخذ الطفل والديه من اليد ليطلب الشيء أو يُعبر عمّا يريده دون تواصل عيني أو لفظي)إلى نطق كلمات مُفردة أو مقاطع صغيرة أو تأخر بتطوّر اللغة والنطق[11].
تبدو اللغة الإستقباليّة متأخرة نسبةً للغة التعبيريّة لدى أطفال ASD (حيثُ لا يستجيبون للنداء بأسمائهم)[12].

- **اضطرابات عصبيّة تطوريّة أخرى:**
مثل اضطرابات القلق.
فرط النّشاط ونقص التركيز والإنتباه.
اضطراب السلوك القهري.
الاكتئاب واضطرابات المزاج.
صعوبات التّعلم[2].

- **اضطرابات النوم:**
صعوبة الدّخول بالنوم، القلق، الإستيقاظ المتكرر، الأرق[13,14].

- **مشاكل التّغذية:**
بسبب استجابتهم غير النموذجية للمنبهات وحاجتهم للروتين، يرفض أطفال ASD أنواع معيّنة من الطعام أو يُفضلون نكهاتٍ مُحددة للطعام حيثُ ينجم عن هذا السلوك مشاكل هضميّة (الإسهال، الإمساك، إضطرابات الوزن) ومشاكل تغذويّة بسبب الوارد غير المتكامل من الغذاء[2].

- **الاختلاجات:**

تُعتبر الاختلاجات بجميع أشكالها شائعةً لدى أطفال ال ASD .
معدّل وقوع الصّرع عند أطفال التوحد حوالي ١٣ إلى ١٧ % أكثر من الأطفال الآخرين حيثُ معدّل الوقوع لديهم ١ إلى ٢ %
يوجد ذروتي توزّع حسب العمر عند الأطفال أقل من ٥ سنوات وذروة عند البلوغ مع معدّل زيادة عند أولئك الّذين لديهم اضطرابات في الذكاء واضطرابات معرفيّة[3].

٣-٣ التشخيص التفريقي:

- **الاضطرابات المعرفيّة أو التأخر العقلي Global delay/intellectual Disability**

يصعب تمييزها عن أطفال التّوحد خصوصاً في الأطفال الصغار وعند أولئك الذين يُعانون من اضطرابات معرفية.
حيثُ قد تكون مرتبطة أيضاً مع سلوكيات تكراريّة وتأخر لغوي مُختلط إستقبالي وتعبيري، ومن المعروف أن اضطرابات الذكاء أيضاً شائعة لدى أطفال ASD.
لكن مهارات التواصل الاجتماعي والاستجابة الاجتماعية لدى أطفال الاضطرابات العقليّة واضطرابات الذكاء تكون عادةً متناسبة بالنسبة للعمر ومستوى التطور.
وبالتالي تكون أعراض اضطراب السلوكيّات غير اللّفظية وفقد التبادليّة العاطفية الاجتماعية هي المظاهر المُميزة ل ASDعن الاضطرابات العقليّة[11].

- **اضطراب التواصل الاجتماعي البراغماتي Social(pragmatic)communication disorder:**

بشكل مشابه ل ASDتتميز باضطرابات مستمرة في التواصل الاجتماعي اللفظي وغير اللفظي، ولكن يتميز عنه بغياب السلوكيات المقيدة والتكرارية.

- **اضطرابات اللغة:**

بعكس أطفال التوحد لديهم تفاعل اجتماعي طبيعي واندماج جيد بالمجتمع[11].

- **اضطرابات التعلم المعتمدة على اللغة :language – based learning disorder**

هؤلاء الأطفال لديهم صعوبات أو تأخر في معالجة المحتوى ولكن التداولية لديهم بمعنى القدرة على بدء والحفاظ على المحادثة نموذجية أكثر من أطفال التوحد.
أيضا القصد أو النية ببدء التواصل الاجتماعي موجود لديهم حتى لو كانت الكفاءة في ذلك مفقودة.

- **اضطرابات التعلم غير اللفظية:**
بشكل مشابه لأطفال التوحد لديهم اضطرابات في التفكير والمنطق الاجتماعي، قدرات عالية في الحفظ، مهارات لغوية أساسية متطورة كما في بعض أطفال التوحد، ولكن بدون وجود اضطراب اللغة والذكاء.
أيضا ليس لديهم سلوكيات تكرارية[15].

- **اضطرابات السمع:**
بعكس أطفال ASDلديهم تبادلية اجتماعية طبيعية، لغب تخيلي، تواصل عيني، تعبير وجهي عن تفاعلهم بالمجتمع.

- **متلازمة لاندو – كليفنر:**

تتميز بفقد مهارات اللغة المكتسبة سابقا، عدم القدرة على فهم وإدراك الكلام المتحدث، اختلاجات مع تخطيط دماغ صرعي.

يتطورون عادة بشكل طبيعي حتى عمر ٣-٦سنوات عكس أطفال التوحد الذين تبدأ أعراضهم بشكل مبكر من الناحية التطورية[16].

أطفال LKSيتصرفون كما لو أنهم صم ما يسمى العمه اللفظي السمعي auditory verbal agnosia.

أيضا لديهم صعوبات في اللغة التعبيرية تظهر مع الوقت، لكن الوظائف المعرفية تبقى سليمة عادة[15].

- **متلازمة ريت:**

اضطراب عصبي تطوري يحدث لدى الاناث ممن يكون لديهم التطور بداية طبيعيا، ثم فقد تدريجي للغة وحركات اليد الهادفة عادة بعد عمر ١٨ شهر.

تنتج عن طفرة في جين .MECP2

من المظاهر المميزة هي تباطؤ نمو الرأس بعكس أطفال التوحد الذين لديهم تزايد بنمو الرأس، وأيضا حركات اليد النمطية.

- **اضطراب فرط النشاط - نقص التركيز والانتباه :ADHD**
على الرغم من أنه قد يكون لديهم اضطراب في الوظائف الاجتماعية ولكنها أخف من أطفال التوحد.

وعلى عكسهم لدى أطفال ADHDمهارات تداول لغوية طبيعية، سلوكيات اجتماعية غير لفظية طبيعية، لعب تخيلي.

- **اضطراب السلوك القهري:**
قد يكون أحد أعراض ASDولكن لدى الأطفال المشخصين به تفاعل اجتماعي طبيعي وتطور جيد للغة.

- **اضطرابات القلق:**
والتي تتضمن اضطراب القلق الاجتماعي، الرهاب، selective mutism على عكس ASDأطفال اضطرابات القلق البدئية عادة لديهم سلوكيات اجتماعية غير لفظية طبيعية ولعب تخيلي، ولكن يبرز لديهم بشكل أساسي الخوف من تقييمهم بشكل سلبي أو الحكم عليهم في المجتمع أو الخوف من مواجهة الرفض الاجتماعي، أكثر مما هو اضطراب في التفاعل الاجتماعي.

- **اضطرابات العرات/متلازمة توريت:**
بشكل مشابه لأطفال التوحد لديهم حركات أو كلام متقطع عابر ومفاجئ ولكن مهارات تواصلهم الاجتماعية طبيعية وقد يظهر بعض التواصل اللانموذجي بفعل القلق من الاندماج والتعايش مع المجتمع، العدائية، ونقص التقدير للذات بسبب العرات[16].

٤-٣ معايير CARS-2-ST لتقدير شدة التوحد:

يستخدم هذا المقياس للأطفال من سن ٢-٦ سنوات ممن قدر الذكاء لديهم IQ=79 أو أقل، يتم جمع المعلومات بشكل أساسي من الملاحظة المباشرة ثم من الوالدين وهذا المقياس مصمم للممارس النفسي المتخصص، ويتضمن المقياس النقاط التالية:

- العلاقات مع الآخرين.
- المحاكاة أو التقليد.
- الاستجابات العاطفية.
- استخدام الجسد.
- استخدام الأشياء.
- التكيف والتغيير.
- الاستجابة البصرية.
- الاستجابة السمعية.
- استجابات الشم،اللمس والتذوق.
- المخاوف والعصبية.
- التواصل اللغوي.
- التواصل الغير لفظي.

- مستوى النشاط.
- مستوى وثبات الاستجابات الذهنية.
- الانطباع العام.

ويتم تقدير شدة التوحد بعد جمع البيانات وفق مايلي:

>أو = ٧١ الدرجة القصوى من أعراض التوحد
٦٠-٧٠ درجة مرتفعة جداً من أعراض التوحد
٥٥-٥٩ درجة مرتفعة من أعراض التوحد
٤٥-٥٤ درجة متوسطة من أعراض التوحد
٤٠-٤٤ درجة منخفضة من أعراض التوحد
٢٥-٣٩ درجة منخفضة جداً من أعراض التوحد
<أو = ٢٤ الدرجة في الحد الأدنى من أعراض التوحد.

٣-٥ معايير CARS-2-HF لتقدير شدة التوحد:

يستخدم هذا المقياس للأطفال من عمر ٦ سنوات وما فوق ممن لديهم أداء وظيفي مرتفع وتحديداً ممن سجل لديهم IQ=80 أو أعلى، يتم جمع المعلومات من الملاحظة المباشرة ثم من الوالدين، ويتم التقييم من خلال النقاط التالية:

- الفهم الاجتماعي – العاطفي
- التعبير العاطفي وتنظيم الانفعالات
- فيما يتصل بالناس
- استخدام الجسد
- استخدام الأشياء في اللعب
- التكيف للتغيير/ الاهتمامات المحددة
- الاستجابة البصرية
- الاستجابة السمعية
- استجابات الشم، اللمس والتذوق واستخداماتها
- المخاوف والقلق
- التواصل اللغوي
- التواصل الغير لفظي
- مهارات التفكير والتكامل المعرفي
- مستوى واتساق الاستجابات الذهنية
- الانطباع العام

ويتم تقدير شدة التوحد بعد جمع البيانات وفق مايلي:

<أو = ٧١ الدرجة القصوى من أعراض التوحد
٧٠-٦٠ درجة مرتفعة جداً من أعراض التوحد
٥٩-٥٥ درجة مرتفعة من أعراض التوحد
٥٤-٤٥ درجة متوسطة من أعراض التوحد
٤٤-٤٠ درجة منخفضة من أعراض التوحد
٣٩-٢٥ درجة منخفضة جداً من أعراض التوحد
<أو = ٢٤ الدرجة في الحد الأدنى من أعراض التوحد.

الفصل الرابع

العلاج

٤-١ تمهيد:

تعتبر المعالجات النفسية والسلوكية هي حجر الأساس في علاج اضطراب طيف التوحد، تليها التداخلات والمعالجات الدوائية الهدفية تجاه طيف الأعراض، وتقرر المعالجة المتبعة لكل طفل على حدة حسب توارد الأعراض لديه وشدتها وحسب البيئة الاجتماعية المحيطة.

سنأتي في هذا الفصل على ذكر أهم الطرق السلوكية المتبعة والعلاجات الدوائية المرخصة.

٤-٢ المعالجات السلوكية:

التداخلات الباكرة السلوكية والتطورية:

كالاجتماعية النوعية، استعمال اللغة ومهارات اللعب، مع إعطاء المكافآت والتشجيع عند إنجاز هذه المهارات والتمكن منها.

- **Early Start Denver Model (ESDM)**

المعالجات تتجه للتحكم بضبط السلوكيات الطبيعية كما في العناية اليومية، في المنزل وخلال اللعب مع الأطفال.

يلعب الوالدين دور مساعد للمعالجين من حيث استكمال التدريب على هذه المهارات في المنزل.

الهدف الأساسي من هذا التداخل يركز على تطور مهارات اللعب الأساسية لدى الأطفال الصغار ويطبق على نشاطات الطفل الروتينية.

تطبيقات السلوكيات الاجتماعية:

- **التدريب على المهارات الاجتماعية:**

وهي تطبق من قبل المعالجين بشكل نموذجي على الأطفال من أعمار مختلفة ضمن مجموعات من الأقران، حيث يتلقى الأطفال تدريب منهجي حول بدء المحادثات الاجتماعية، التحية، بدء اللعب ومشاركة الاهتمامات.

القدرة على تحديد المشاعر وتنظيمها متضمنة في التدريب مع تمييز والتعلم على كيفية ترجمة المشاعر على شكل ايماءات اجتماعية والتعلم على كيفية التفاعل العاطفي مع الآخرين.

التداخلات على الأعراض المرافقة:

- **التغذية الراجعة العصبية Neurofeedback**

يستخدم هذا النموذج في محاولة للتأثير على أعراض فرط النشاط ونقص التركيز والانتباه، الأرق، وزيادة التفاعل الاجتماعي من خلال تقديم ألعاب حاسوبية للطفل أو أي ألعاب أخرى تعزز السلوك المرغوب، بينما يوضع على رأس الكترودات تسجل الفعالية الكهربائية للدماغ، الهدف هو التأثير على فعالية الموجات الدماغية لإطالة أو إنتاج نشاط كهربائي يسجل أثناء السلوك المرغوب، ويبقى هذا النموذج من العلاج قيد الدراسة حتى الآن.

- **معالجة الأرق:**

الأرق عرض شائع لدى الأطفال والبالغين من مرضى طيف التوحد، حيث تستخدم المعالجات السلوكية والدوائية لتحسين هذا العرض.

التداخل السلوكي الأشيع للأرق في التوحد يعتمد على تغيير سلوك الوالدين بداية في وقت النوم وخلال الليل، مثل إزالة المحفزات التي تبقي الطفل يقظا، مما يقود بشكل تدريجي إلى تخفيف الأرق[2].

٣-٤ التداخلات الدوائية:

تتم اختيار استراتيجية المعالجة حسب حالة كل طفل وحسب توارد الأعراض وسيطرة أي منها، لذلك قسمت إلى مجموعات:

- **مضادات الذهان:**

وهي تحصر مستقبلات الدوبامين مثل الهالوبيريدول و thioridazine، trifluoperazineاستخدمت سابقا حتى تطور أدوية فعالة في حصر مستقبلات السيروتونين.
الهالوبيريدول يقلل الحركات النمطية والتكرارية، فرط النشاط، السلبية والنزعة إلى الرفض.
ولكن استخدامه محدد بسبب تأثيراته الخارج هرمية.

- الريسبيريدون و aripiprazoleهما الدوائين الوحيدين المرخصين من ال FDAلمعالجة الهيوجية(العدائية، سلوك اذية النفس، تقلبات المزاج، نوبات الغضب) في عمر المدرسة والبالغين.

من آثارها الجانبية: زيادة الوزن، ارتفاع البر ولأكتين، ارتفاع السكر، التهدئة في بعض الأطفال.

- **مثبطات قبط السيروتونين:**

بسبب فعالية مثبطات قبط السيروتونين مثل clomipramine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetineفي التأثير على القلق والسلوك القهري، وبسبب وجود خلل في السيروتونين لدى أطفال التوحد أوجدت المعالجة.

- **معالجات فرط النشاط:**

الميتيل فندات: بجرعات من ٠.٢٥ إلى ٠.٥ مغ/كغ/يوم كانت فعالة في تقليل فرط النشاط والعدائية والاندفاعية.

Atomoxetineمن المعالجات غير المحفزة لفرط النشاط، والتي تثبط النقل قبل المشبكي للنورإبينفرين.
من آثاره الجانبية: اضطرابات هضمية، التعب، تسرع القلب شائع لكنه عابر.

- **المعالجات المضادة للاختلاج:**

في حال ترافق أعراض التوحد مع الاختلاجات مثل الفالبروات واللاموتريجين[3].

فيما يلي جدول يلخص عدة دراسات حول جرعات الأدوية المستخدمة في علاج أعراض طيف التوحد وآثارها الجانبية:[3]

اسم الدواء	الجرعة	العمر *	العدد	التأثير	الآثار الجانبية
مضادات الذهان Risperidon	٠.٢٥-٠.٥ مغ/يوم< ٢٠كغ ٠.٥-٠.٥ مغ/يوم ٢٠-٤٥كغ ٠.٥-٠.٥ مغ/يوم >٤٥ كغ	٥-١٧	١٠١	نوبات الغضب، العدائية، أذية النفس، فرط النشاط.	زيادة الوزن، زيادة الشهية، تهدئة عابرة.
	١.٢-٢.٩ مغ/يوم للأطفال ٢.٤-٣.٥ مغ/يوم للبالغين	٨-٥٦	٣٦	يقلل الهيوجية فرط النشاط	زيادة الوزن، زيادة الشهية، تهدئة عابرة.

Aripiprazole	٠.١٢٥-٠.١٧٥مغ مقابل ١.٢٥-١.٧٥ مغ	٥-١٧	٩٦	الجرعات العالية حسنت الوظائف اليومية،و الهيوجية	بعض التهدئة وزيادة الوزن
	٠.٠١-٠.٠٦مغ/كغ/يوم	٥-١٢	٧٩	يقلل الهيوجية، فرط النشاط، عدم المطاوعة، حل المشاكل	كسب وزن، بعض التهدئة، تسرع خفيف بضربات القلب وضغط الدم
	٠.٥-١.٥ مغ/يوم	٢.٥-٦	٢٤	تحسن خفيف في معدل نقاط تقييم التوحد الشامل	كسب وزن، ارتفاع مستويات البرولاكتين
	١-١٠ مغ/يوم	١٨-٤٣	؟	يقلل السلوكيات المكررة، العدائية، أذية النفس	تهدئة عابرة
	٥مغ/يوم أو ١٠مغ/يوم أو ١٥مغ/يوم	٦-١٧	٢١٨	يقلل الهياج، فرط النشاط، والسلوك التكراري بجميع الجرعات	تهدئة، كسب وزن، أعراض خارج هرمية
	٢-١٥ مغ/يوم	٦-١٧	٩٨	يقلل الهياج، فرط النشاط، النمطية، الكلام غير الملائم، تحسن شامل	انخفاض برولاكتين، كسب وزن، أعراض خارج هرمية
المضادات الأفيونية Naltrexone	١مغ/كغ/يوم	٣-٨	٤١	لا تحسن عن الغفل في السلوك أو التعلم،يحسن فرط النشاط	-
	١مغ/كغ/يوم أسبوعين	٣-٨	٢٤	لا تحسن في مهارات التواصل	تهدئة عابرة
	٤٠مغ/يوم جرعة وحيدة	٣-٧	٢٣	يقلل فرط النشاط، يحسن الانتباه	-
	١مغ/كغ/جرعة	٣-٧	٢٣	يقلل فرط النشاط ويحسن الانتباه للمعلم	-

مثبطات قبط السيروتونين Buspirone	٢.٥مغ أو ٥مغ/يوم	٦-٢	١٦٦	يحسن السلوكيات التكرارية، دون تحسين بمعدل شدة التوحد الشامل	-
Fluoxetien	٤.٨-٢٠ مغ/يوم	١٧-٥	٣٩	يقلل السلوك التكراري دون أن يحسن شدة التوحد بشكل عام	هياج يتطلب خفض الجرعة
Citalopram	٢.٥-٢٠مغ/يوم	١٧-٥	١٤٩	لا تحسين في السلوك المكرر أو الوظائف العامة	زيادة الطاقة، عدم الانتباه، الاندفاعية، فرط النشاط، النمطية ، الاسهال، جفاف الجلد ،الأرق
المحرضات Methyl phenidate	٠.١٢٥ أو ٠.٢٥ أو ٠.٥ مغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين	١٤-٥	٧٢	يقلل نقص الانتباه، التشتت، فرط النشاط، والاندفاعية	الهياج، نقص الشهية، صعوبة الدخول بالنوم، الفورات العاطفية
	٠.٢٥ ، ٠.٥ مغ/كغ/يوم	١٣-٥	٣٣	تأثير ايجابي في السلوك الاجتماعي	-
	٢.٥-١٠ مغ مساء	١٣-٧	٢٤	يقلل فرط النشاط والسلوك الاندفاعي	فقد الشهية، الأرق
Atomoxetie	٢٠-١٠٠مغ/يوم	١٥-٥	١٦	يقلل فرط النشاط، الاندفاعية، اللامبالاة الاجتماعية	غثيان عابر والتعب

مضادات الاختلاج Lamotrigine	٥مغ/كغ/اليوم	٣-١١	٢٨	لا يحسن في السلوكيات أو أعراض التوحد	العدائية، الأرق، الصدوية الصوتية
Levetiracetam	٢٠-٣٠مغ/كغ/يوم	٥-١٧	٢٠	لا تحسن في السلوكيات أو الهياج	العدائية، الهياج
Divalproex sodium	٥٠٠-١٥٠٠مغ/يوم	٥-١٧	١٣	يقلل السلوك التكراري القهري	الهياج، كسب الوزن، العدائية
	١٢٥مغ رفع إلى ٥٠٠مغ مقسمة على جرعتين	٥-١٧	٢٧	يقلل الهياج	الهيوجية

(الجدول ١-٢ المعالجات الدوائية لاضطراب طيف التوحد) *العمر بالسنوات

الجزء الثاني

(القسم العملي)

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

١-١تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدّراسة من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والمواد والطرائق المستخدمة والمنهج الإحصائي المتّبع.

١-٢خلفية البحث:

تعد الآليّة المرضية للتوحد غير مقيّمة بشكلٍ كامل ومع ازدياد تشخيص هذا الاضطراب كان لابدَّ من التركيز على فهم كهربائيّة الدماغ عند هؤلاء الأطفال وعلاقتها بالأعراض السريرية.

١-٣سؤال البحث:

ماهي نسبة انتشار تبدلات تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال التوحد غير الصرعيين؟ وما علاقتها بشدة الأعراض؟

١-٤هدف البحث:

- دراسة التبدلات في تخطيط الدماغ عند أطفال التوحد وعلاقتها بشدة الأعراض.
- إمكانيّة اعتماد تخطيط الدماغ كوسيلة متقدّمة في تحسين الانذار والعلاج لاحقا.

١-٥فرضية البحث:

- فرضية العدم: لا علاقة لتبدلات تخطيط الدماغ بالمتغيرات المدروسة عند أطفال التوحد.
- الفرضية البديلة: يوجد علاقة لتبدلات تخطيط الدماغ بأعراض التوحد وشدتها.

١-٦عيّنة الدراسة:

شملت الدراسة ٣٦ طفل من أطفال طيف التوحد غير الصرعيين المراجعين للعيادة العصبيّة والنفسيّة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الواقعة بين ٢٠١٩/١٠/١م حتى ٢٠٢٠/١٠/١م.

١-٧معايير الاستبعاد والقبول:

القبول: - أطفال التوحد المحققين لمعايير DSM5.

-كلا الجنسين.

-كافة الفئات الاجتماعية.

-الأعمار تحت ١٣ سنة.

الاستبعاد: - الأطفال الذين لديهم اختلاجات.

-تشوّهات عصبيّة أو أمراض استقلابيّة.

- مرض عصبي أو نفسي مرافق.

١-٨مواد وطرائق الدراسة:

تصميم الدراسة:

دراسة حالة – شاهد ل ٣٦ طفلا شخص لديهم اضطراب طيف التوحد، غير صرعيين.

حيث تم اجراء تخطيط دماغ كهربائي لديهم في مشفى الأطفال الجامعي على جهاز B.NEURO

ثم تحليل المعطيات وفق جداول على برنامج spss الاحصائي.

مكان وزمان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق-العيادة العصبية والنفسية في الفترة الممتدة بين١ / ١٠/ ٢٠١٩م حتى ١/ ١٠/ ٢٠٢٠م.

طريقة الدراسة:

تم تحديد ٣٦ طفلاً من الأطفال المصابين باضطراب طيف التّوحد حسب معايير DSM5 والمحققين لمجموعة الاشتمال.

تم تصنيفهم ضمن مجموعات حسب العمر والجنس وشدة التوحد.

تم إجراء تخطيط دماغ كهربائي لهؤلاء الأطفال أثناء النوم لمدة ٣٠ دقيقة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة المُمتدة بين ٢٠١٩/١٠/١م حتى ٢٠٢٠/١٠/١م وفق نظام ١٠-٢٠ العالمي .

ثم تم تقسيمهم ضمن مجموعتين A,B تبعاً لوجود تبدلات تخطيطيّة أو عدم وجودها وتم دراسة العلاقة الإحصائية بتطبيق اختبار Chi Square بين المجموعتين والمتغيرات التالية:

العمر، الجنس، شدة التوحد، عوامل قبل وحول وبعد الولادة، القصة العائليّة، الأعراض المُرافقة.

تم تقدير شدّة التّوحد لدى أطفال دراستنا بتطبيق معايير CARS-2-ST و CARS-2-HF حيثُ تم تصنيفهم وفق المجالات التّالية: أقل من ٤٤ درجة توحد خفيف، ٤٤-٥٤ توحد متوسط ، أكثر من ٥٥ توحد شديد.

تم تصنيف التّبدلات في تخطيط الدّماغ الكهربائي إلى (شذوذات غير صرعيّة، شذوذات صرعيّة، متشاركة) ودراسة علاقتها بشدّة التّوحد.

أدوات الدراسة:

جهاز تخطيط الدماغ الكهربائي في مشفى الأطفال B.NEURO

مادة الكلور هيدرات المنوّمة للأطفال بجرعات محسوبة حسب الوزن.

التحليل الإحصائي:

تم ترتيب النتائج ضمن جداول باستخدام برنامج Spss، ثم تحويلها إلى مخططات مناسبة حسب نوع العينة

ومن ثم تطبيق الاختبارات الإحصائيّة المناسبة لدراسة الفرضية الإحصائيّة مثل Chi-square-test عند مستوى الدلالة الإحصائية ٠.٠٥ وهو المستوى المعتمد عالميّاً في تقييم الدراسات

وهكذا فإن أي قيمة P value(significance) أعلى من ٠.٠٥ يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)

والعكس بالعكس حيث إنّ أي قيمة ل P value(significance) أقل من ٠.٠٥ يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

١-٩أخلاقيات البحث:

- عدم التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة
- عدم إجراء أي تحليل أو تداخل غير ضروري
- أخذ موافقة الأهل على إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي
- سريّة جمع المعلومات.

١-١٠نموذج الاستمارة المستخدمة في البحث لدراسة المرضى:

اسم الطفل: العمر: الجنس:

العنوان:

رقم الهاتف:

تاريخ المراجعة:

رقم الاضبارة:

القصة المرضية:

التطور الروحي الحركي:

المُعالجات المستخدمة:

الفحص السريري:

مناسب الطفل(الوزن الطول محيط الجمجمة)

فحص سريري كامل

فحص عصبي مفصل

القصة العائليّة

الفصل الثاني: النتائج الاحصائية

النتائج:

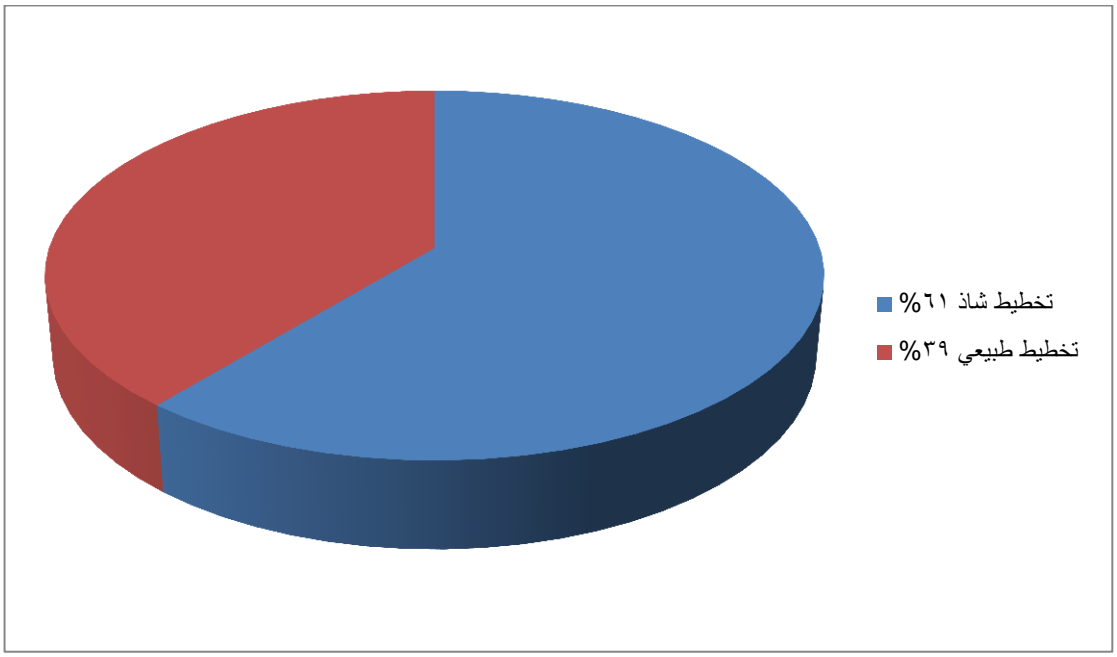
شملت الدراسة ٣٦ طفلا من أطفال طيف التوحد غير الصرعيين وتم اجراء تخطيط دماغ كهربائي لديهم أثناء النوم مدة ٣٠ دقيقة وكانت النتائج كما يلي:

٢-١ نسبة انتشار الشذوذات في EEG في دراستنا:

بدراسة تخطيط الدماغ الكهربائي لدى الأطفال المدروسين تم تقسيم المعطيات إلى مُتغير اسمي ثنائي (طبيعي، شاذ) وجدنا النتائج التّالية:

تخطيط شاذ:٢٢ طفلا بنسبة ٦١%

تخطيط طبيعي: عند ١٤ طفلا بنسبة ٣٩%



(الشكل٢-١ نسبة تبدلات EEG لدى أطفال التوحد)

حيث قُسّم الأطفال ضمن مجموعتين:

المجموعة A: تشمل أطفال التوحد ذوي التبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي وعددهم ٢٢ طفلاً بنسبة ٦١%.

المجموعة B: تشمل أطفال التوحد مع تخطيط طبيعي وعددهم ١٤ طفلاً بنسبة ٣٩%.

٢-٢ توصيف المرضى في عينة الدراسة حسب الجنس :

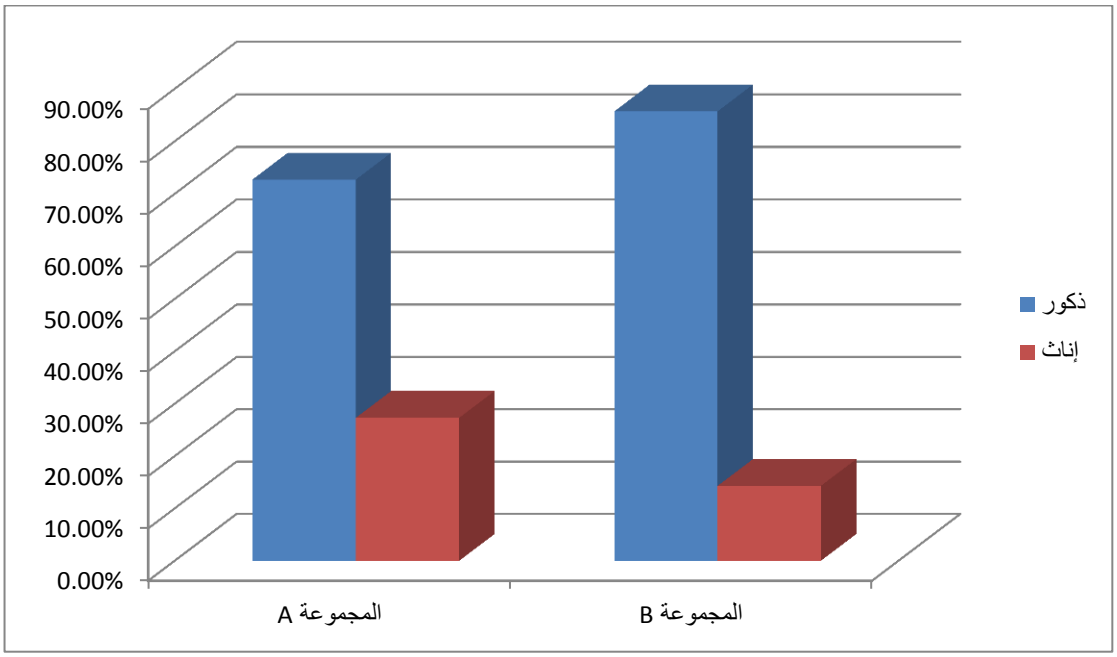
قسّمنا جنس المرضى في دراستنا حسب متغير اسمي ثنائي (ذكر، أنثى)

حيث كان عدد الذّكور ٢٨ طفلا بنسبة ٧٧.٥% ،وكان عدد الاناث ٨ طفلات بنسبة ٢٢.٥%

المجموعة A : ١٦ طفلاً من الذّكور بنسبة (٧٢.٧%)،و ٦ طفلات بنسبة (٢٧.٣%).

المجموعة B: ١٢ طفلاً من الذّكور بنسبة (٨٥.٧%)،و طفلتين بنسبة (١٤.٣%).

لدراسة وجود فروق إحصائيّة بين المجموعتين بالنسبة للتّوزع حسب جنس المرضى قُمنا بتطبيق اختبار chi-square test ووجدنا أن قيمة مستوى الدّلالة 0.05 < P=0.360 أي قيمة غير هامّة إحصائياً، أي لا يوجد فرق بين المجموعتين فيما يخص التّوزع الجنسي.



(الشكل ٢-٢ توزع المرضى في دراستنا تبعاً للجنس)

٢-٣ توصيف المرضى في عينة الدّراسة حسب العمر :

تم تقسيم العمر في دراستنا حسب متغير فئوي ترتيبي إلى :

(٣ – ٦ سنوات) وشملت ١٨ طفلاً بنسبة ٥٠%

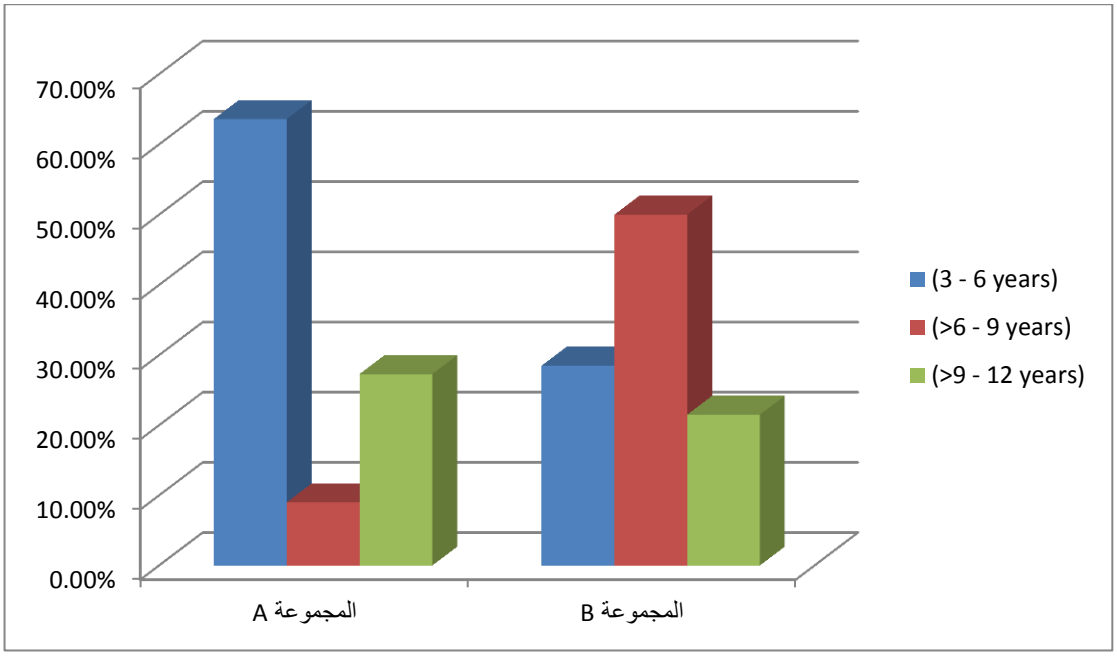
(> ٦ – ٩ سنوات) وشملت ٩ أطفال بنسبة ٢٥%

(>٩ – ١٢ سنة) وشملت ٩ أطفال بنسبة ٢٥%.

المجموعة A : حيث كانت الفئة العمريّة بين (٣ – ٦ سنوات)هي الأشيع بنسبة ٦٣.٦%، تليها الفئة (>٩ – ١٢ سنة) بنسبة ٢٧.٣%، ثم (> ٦ – ٩ سنوات) بنسبة ٩%.

المجموعة B: حيث كانت الفئة العمريّة (> ٦ – ٩ سنوات) هي الأشيع بنسبة ٥٠%، تليها الفئة (٣ – ٦ سنوات) بنسبة ٢٨.٥%، ثم (>٩ – ١٢ سنة) بنسبة ٢١.٥%.

لدراسة وجود فروق احصائية هامة بين المجموعتين بالنسبة للتّوزع الفئوي العمري قُمنا بتطبيق اختبار chi-square test ووجدنا مستوى الدّلالة P=0.018 < 0.05 وهي ذات دلالة هامّة إحصائياً، أي يوجد فرق بين المجموعتين من حيث التوزع الفئوي العمري.



(الشكل ٢-٣ توزّع المرضى في دراستنا تبعاً للفئة العمريّة)

		المجموعة A (٢٢ مريضاً)(٦١%)	المجموعة B (١٤مريضاً)(٣٩%)	قيمة P
الفئة العمريّة	**(٣ – ٦)سنوات**	(٦٣.٦%)١٤	(٢٨.٥%)٤	٠.٠١٨
	(>٦ -٩)سنوات	(٩%)٢	(٥٠%)٧	
	(>٩- ١٢) سنة	(٢٧.٣%)٦	(٢١.٥%)٣	
جنس المرضى (عدد المرضى%)	**ذكر**	(٧٢.٧%)١٦	(٨٥.٧%)١٢	٠.٣٦٠
	أنثى	(٢٧.٣%)٦	(١٤.٣%)٢	

(الجدول ٢-١ الصفات الديموغرافيّة لعينة الدّراسة)

٢-٤ توصيف المرضى حسب شدة التوحد لديهم:

بتطبيق معايير CARS لتقدير شدة التوحد على الأطفال المدروسين تمّ تقسيم المرضى حسب مُتغير اسمي إلى (توحد خفيف، متوسط، شديد)

توحد خفيف: شملت ١٢ طفلا بنسبة ٣٣.٥%

توحد متوسط: شملت ١٥ طفلا بنسبة ٤١.٥%

توحد شديد: شملت ٩ أطفال بنسبة ٢٥% .

	توحد خفيف	توحد متوسط	توحد شديد
العدد	١٢	١٥	٩
النسبة	٣٣.٥%	٤١.٥%	٢٥%

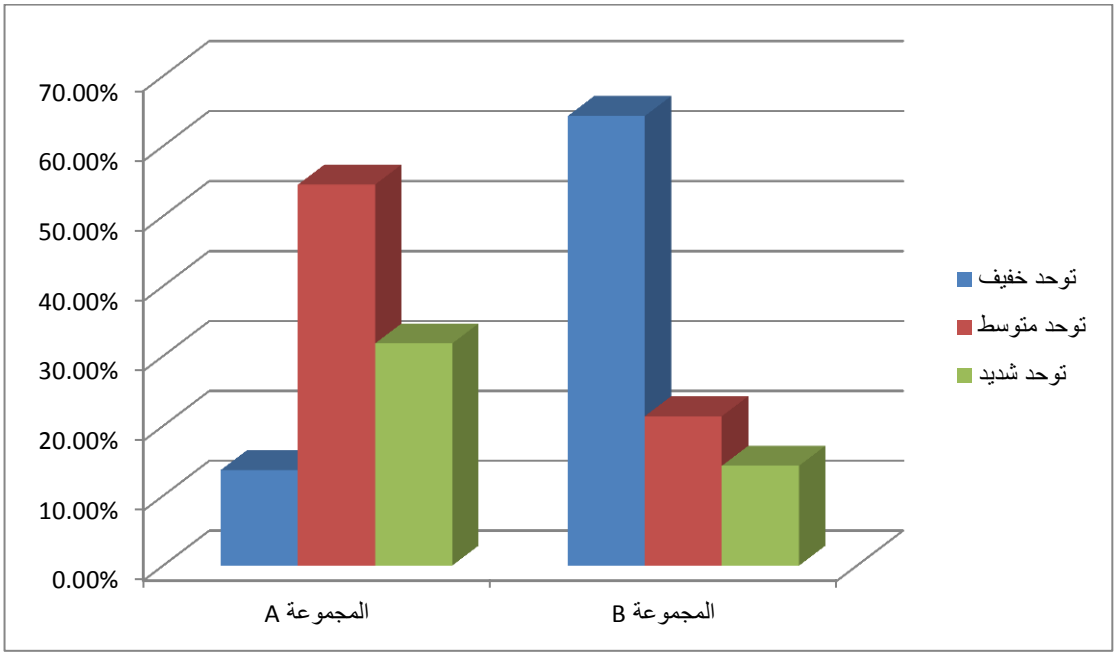
(الجدول ٢-٢ توزع المرضى حسب شدة التوحد)

توزّع المرضى على مجموعتي الدّراسة وفق الآتي:

المجموعة A : ١٢ طفلاً لديهم توحد متوسط بنسبة ٥٤.٥%، و ٧ توحد شديد بنسبة ٣١.٨%، و ٣ توحد خفيف بنسبة ١٣.٧%.

المجموعة B: ٩ أطفال توحد خفيف بنسبة ٦٤.٣%، و ٣ توحد متوسط بنسبة ٢١.٤%، و ٢ توحد شديد بنسبة ١٤.٢%.

لدراسة وجود فروق احصائية هامة بين المجموعتين حسب شدّة التوحد قُمنا بتطبيق اختبار chi-square ووجدنا قيمة مستوى الدّلالة P=0.007 < 0.05 وهي قيمة هامّة إحصائياً، أي يوجد فروق إحصائية هامّة بين المجموعتين من حيث شدّة التّوحد.



(الشكل ٢-٤ توزع المرضى في دراستنا حسب شدة التوحد)

٢-٥ دراسة علاقة وجود التبدلات في تخطيط الدماغ بعوامل قبل، وحول، وبعد الولادة:

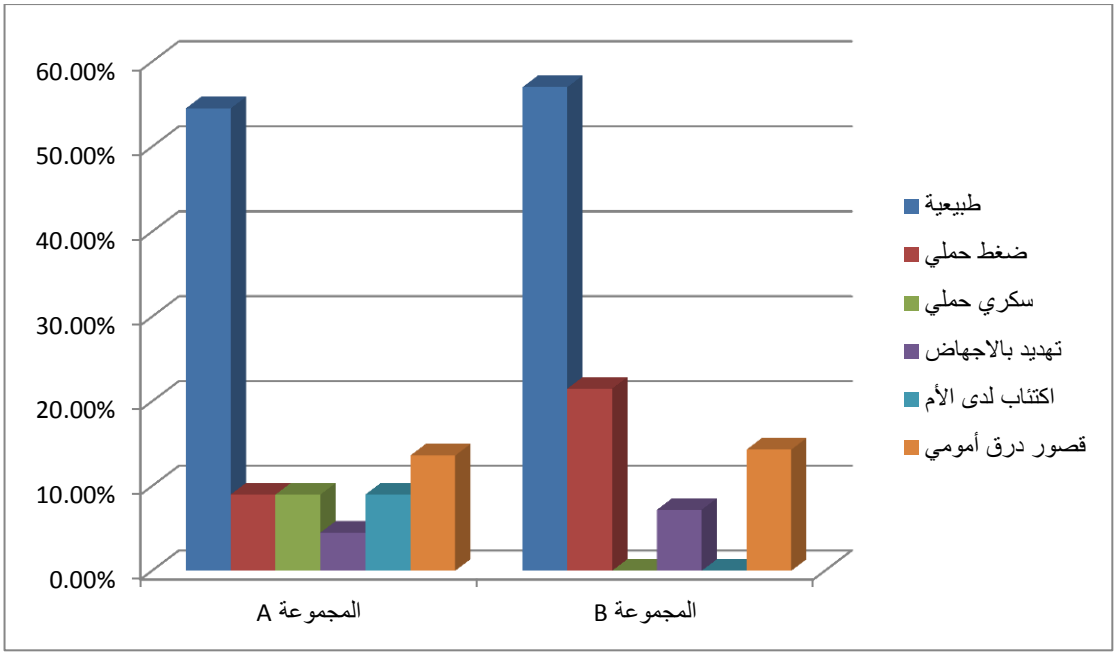
تمت دراسة عوامل قبل، وحول، وبعد الولادة لدى الأطفال المدروسين ، وتوزعها ضمن المجموعتين ، ودراسة وجود علاقة احصائية بين المجموعتين وهذه العوامل حيث كانت النتائج كما يلي:

العوامل	المجموعة A (% N)	المجموعة B (% N)	P-Value
قبل الولادة			
طبيعية	١٢(٥٤.٥%)	٨(٥٧%)	
ضغط حملي	٢(٩%)	٣(٢١.٥%.)	

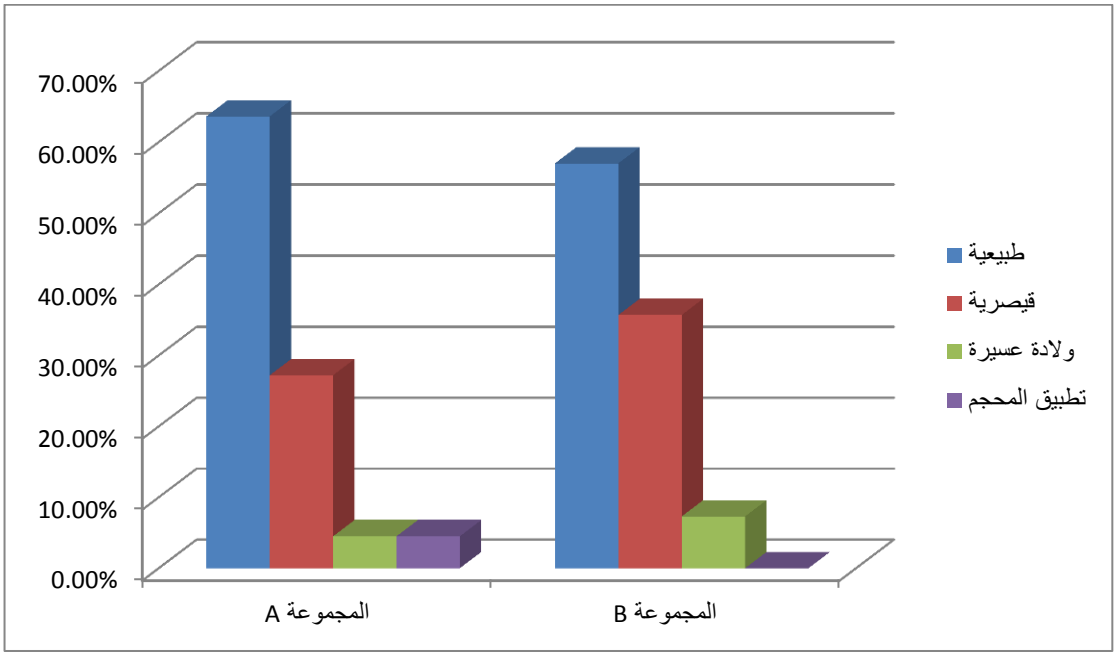
سكري حملي	٢(٩%)	_	٠.٨٤٣
إكتئاب لدى الأم	٢(٩%)	_	
تهديد بالإجهاض	١(٤.٥%)	١(٧.٢%)	
قصور درق أمومي	٣(١٣.٦%)	٢(١٤.٣%)	
حول الولادة			
ولادة طبيعية	١٤(٦٣.٦%)	٨(٥٧%)	
ولادة قيصرية	٦(٢٧.٢%)	٥(٣٥.٧%)	٠.٨٢٥
ولادة عسيرة	١(٤.٥%)	١(٧.٣%)	
تطبيق المحجم	١(٤.٥%)	_	
بعد الولادة			
طبيعية	٥(٢٢.٧%)	١١(٧٨.٥%)	
خداج	٥(٢٢.٧%)	١(٧.١%)	٠.٠٣٥
ذات رئة	٤(١٨%)	١(٧.١%)	
يرقان مديد	٥(٢٢.٧%)	١(٧.١%)	
IUGR	٣(١٣.٦%)	_	

(جدول٢-٣ دراسة علاقة التبدلات في التخطيط بعوامل قبل، حول، وبعد الولادة)

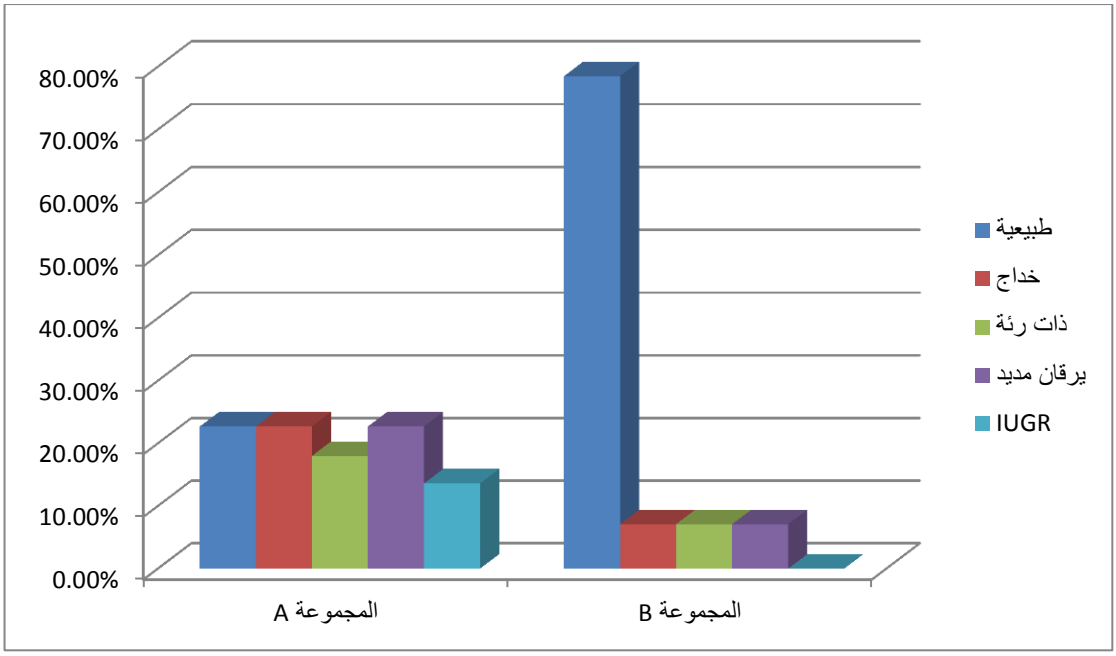
بدراسة وجود علاقة احصائية بين المجموعتين وعوامل قبل وحول الولادة بتطبيق اختبار chi-square لم نجد فروق احصائية هامة حيث بلغت قيمة P-Value ٠.٨٤٣و ٠.٨٢٥ على التوالي، بينما بلغت قيمة P-Value ٠.٠٣٥ بدراسة العلاقة بين المجموعتين وعوامل بعد الولادة ممّا يعني وجود فروق احصائية هامّة.



(شكل ٢-٥ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل قبل الولادة)



(شكل ٢-٦ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل حول الولادة)



(شكل ٢-٧ توزع المرضى في دراستنا حسب عوامل بعد الولادة)

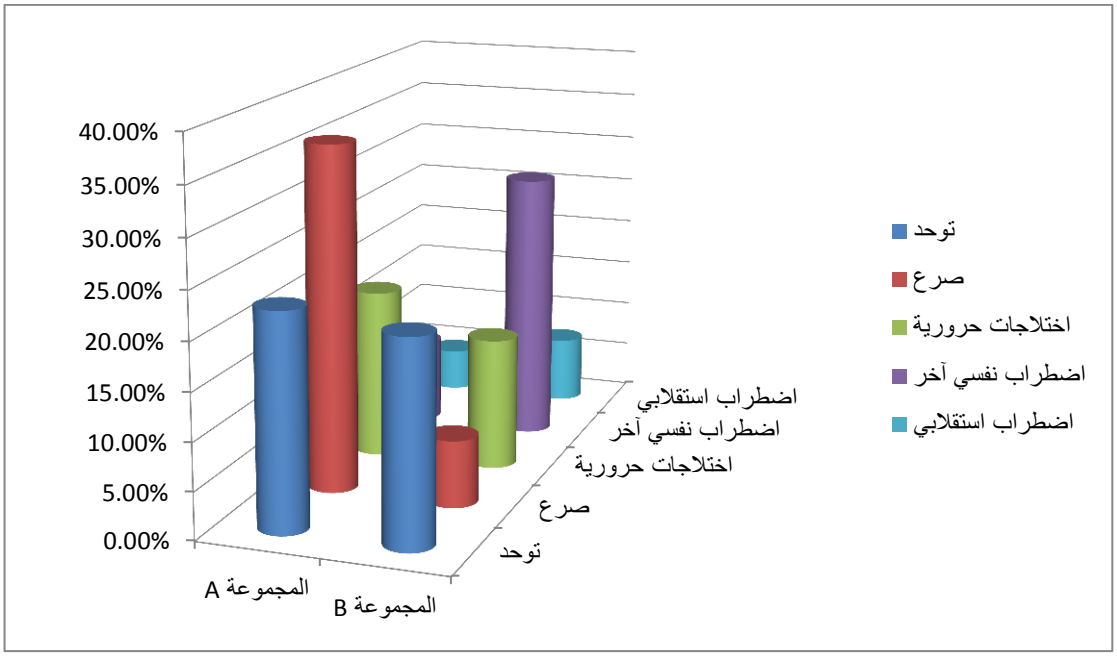
٢-٦ دراسة العلاقة بين تبدلات التخطيط والقصة العائلية العصبيّة للأطفال المدروسين:

تمت دراسة السوابق العائلية لدى الأطفال المشمولين في دراستنا وتصنيفهم ضمن المجموعتين Aو B، ودراسة العلاقة الاحصائية بين المجموعتين والقصة العائلية للأطفال وكانت النتائج كما يلي:

القصة العائلية	مجموعة A (N%)	المجموعة B (% N)	P-Value
توحد	٥(٢٢.٧%)	٣(٢١.٤%)	٠.٩٢
صرع	٨(٣٦.٣%)	١(٧.١%)	٠.٠٤٨
اختلاجات حروريّة	٤(١٨%)	٢(١٤%)	٠.٧٥٩
اضطراب نفسي آخر	٢(٩%)	٤(٢٨.٥)	٠.١٢٦
اضطراب استقلابي	١(٤.٥)	١(٧.١%)	٠.٧٤٠

(جدول ٢-٤علاقة وجود تبدلات التخطيط بالقصة العائلية)

لدراسة العلاقة الإحصائية لوجود التبدلات في تخطيط الدماغ نسبةً للقصة العائلية طبقنا اختبار Chi-square حيثُ لم نجد فروق إحصائية هامة من ناحية وجود قصّة عائليّة للتّوحد أو الاختلاجات الحروريّة أو الاضطرابات النّفسيّة أو الاضطرابات الاستقلابيّة، بينما وجدنا فروق إحصائيّة هامّة بين المجموعتين من ناحية وجود قصّة عائليّة للصرع حيثُ بلغت قيمة مستوى الدّلالة $p=0.084 < 0.05$ وهي قيمة هامّة إحصائياً.



(شكل ٢-٨ توزع المرضى في دراستنا حسب القصة العائلية)

٢-٧ دراسة العلاقة بين وجود التبدلات في EEG والأعراض المرافقة في عينة الدّراسة:

تمت دراسة الأعراض المرافقة لمرضى عيّنة الدّراسة وكانت النتائج كالتالي:

المجموعة A: كانت أشيع الأعراض المُرافقة اضطرابات اللّغة بنسبة ٦٨%، تلتها اضطرابات التّعلم بنسبة ٥٤.٥%، ثم الاضطرابات التّغذويّة وفرط النّشاط بنسبة ٤١% لكلٍ منهما، وأخيراً اضطرابات النّوم بنسبة ٣٢%.

المجموعة B: كانت أشيع الأعراض اضطرابات التّعلم والنّوم بنسبة ٦٤% لكلٍ منهما، تلتها الاضطرابات التّغذويّة بنسبة ٥٠%، ثمّ اضطرابات اللّغة بنسبة ٢٨.٥%، وأخيراً فرط النشاط واضطرابات الانتباه بنسبة ٢١.٥%.

الأعراض المرافقة	المجموعة A	المجموعة B	قيمة P
اضطرابات اللّغة	١٥(٦٨%)	٤(٢٨.٥%)	**٠.٠٢٠**
اضطرابات التّعلم	١٢(٥٤.٥%)	٩(٦٤.٣%)	**٠.٥٦**
اضطرابات تغذويّة	٩(٤١%)	٧(٥٠%)	**٠.٥٩**
فرط نشاط واضطرابات الانتباه	٩(٤١%)	٣(٢١.٤%)	**٠.٠٤٩**
اضطرابات النّوم	٧(٣٢%)	٩(٦٤%)	**٠.٥٥٩**

(جدول ٢-٥ علاقة تبدلات التّخطيط بالأعراض المرافقة)

لدراسة العلاقة الإحصائيّة بين المجموعتين من حيث الأعراض المرافقة بتطبيق اختبار Chi-square وجدنا فروق إحصائيّة هامّة بين المجموعتين من حيث اضطرابات اللّغة واضطرابات فرط النّشاط حيثُ بلغت قيمة P ٠.٠٢٠ و ٠.٠٤٩ على التّوالي وهما قيمتان < ٠.٠٥ وبالتالي هامّتان إحصائيّاً، بينما لم نجد فروق إحصائيّة هامّة من حيث اضطرابات التّعلم والتّغذية والنّوم.

٢-٨ دراسة التبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي:

تمت دراسة معطيات تخطيط الدّماغ الكهربائي لدى أطفال عيّنة الدراسة حيثُ كانت طبيعيّة لدى ١٤ طفلاً ما نسبتهُ ٣٩% من مجموع العيّنة، بينما كانت شاذّة لدى ٢٢ طفلاً ما نسبتهُ ٦١%.

تمَّ تقسيم الشذوذات في تخطيط الدّماغ إلى (صرعيّة، غير صرعيّة، متشاركة صرعيّة وغير صرعيّة) حيثُ كانت النتائج كالتّالي:

أنماط الشذوذات	العدد	النسبة
غير صرعيّة	**٦**	**%٢٧.٥**
سرعة نظم قاعدي أثناء النّوم (بيتا و ألفا)	٣	%١٣.٦
بطء نظم جبهي أيسر	١	%٤.٥
عدم تناظر أيسر أيمن	٢	%٩
صرعيّة	**١٤**	**%٦٣.٥**
موضّعة أحادية الجانب		
- جبهيّة يسرى	٣	%١٣.٦
- صدغيّة يمنى	١	%٤.٥
- صدغيّة يسرى	١	%٤.٥
- جداريّة يمنى	١	%٤.٥
- قفويّة يمنى	١	%٤.٥
موضّعة ثنائيّة الجانب		
- جبهيّة ثنائيّة	٢	%٩
- جداريّة ثنائيّة	١	%٤.٥
معممّة متناظرة		
-Spike wave complex	٣	%١٣.٦
معممّة غير متناظرة		
-Bursts of spikes	١	%٤.٥

متشاركة	٢	٩ %
- بطء جبهي صدغي مع Sharp صدغيّة	١	%٤.٥
- سرعة نظم أيسر مع Spikes متفرقة	١	%٤.٥

(الجدول ٢-٦ الشذوذات في تخطيط الدّماغ الكهربائي في المجموعة A)

كانت نسبة الشّذوذات غير الصّرعيّة في التخاطيط الشّاذة ٢٧.٥% أي ٦ أطفال ٣ منهم لديهم سرعة نظم قاعدي أثناء النّوم (بيتا و ألفا)، ١منهم بطء جبهي أيسر، وطفلين عدم تناظر أيسر أيمن.

بينما بلغت نسبة الشّذوذات الصّرعيّة ٦٣.٥% ما عددهُ ١٤ طفلاً منهم ١٠ أطفال انفراغاتهم موضّعة ٥ منهم انفراغات جبهيّة (٣ يسرى، و ٢ ثنائيّة الجانب) وطفلين صدغيّة أحاديّة الجانب يمنى ويسرى، طفلين جداريّة يمنى وثنائيّة الجانب، و طفل واحد انفراغات قفويّة.

بينما كان لدى ٤ أطفال انفراغات معمّمة ٣ منهم متناظرة بشكل Spike wave complex ، وطفل واحد غير متناظرة بشكل Bursts of spikes .

كانت نسبة الشذوذات المشتركة (صرعيّة وغير صرعيّة) ٩% وعددهم طفلين أحدهم بطء جبهي صدغي مع Sharp صدغيّة، والآخر سرعة نظم أيسر مع Spikes متفرقة.

بدراسة العلاقة الإحصائيّة من حيث أنماط التبدلات التخطيطيّة وشدّة التّوحد باستخدام اختبار Chi-squareكانت النتائج موضّحة في الجدول التّالي:

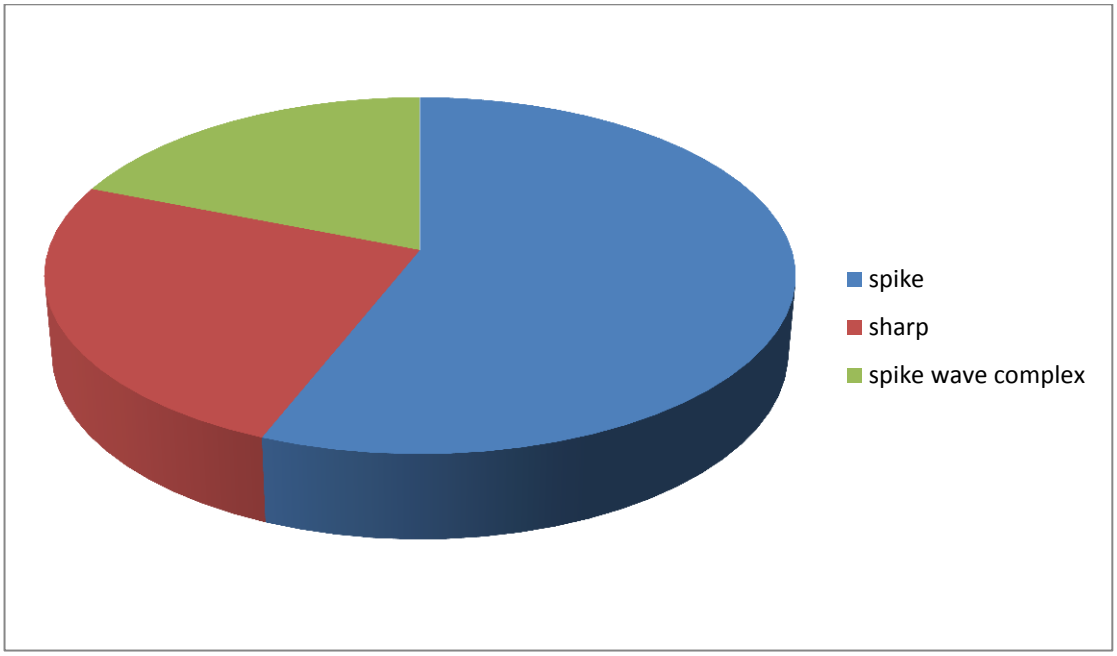
	توحد خفيف	توحد متوسط	توحد شديد	قيمة P
تبدلات صرعيّة	(%٩)٢	(%٣٢)٧	(%٢٣)٥	**٠.٩٥٥**
تبدلات غير صرعيّة	(%٤.٥)١	(%١٨)٤	(٤.٥)١	
تبدلات مشتركة	_	(%٤.٥)١	(٤.٥)١	

(الجدول ٢- ٧علاقة أنماط التبدلات التخطيطيّة بشدّة التّوحد)

أي لا يوجد فروق إحصائيّة هامّة لشدّة التّوحد تبعاً لأنماط الشّذوذات التّخطيطيّة حيثُ P=0.955 > 0.05 .

٩-٢ دراسة أشكال التبدلات في التخاطيط الشاذة:

تمت دراسة أشكال التبدلات في التخاطيط الشاذة حيث وجدنا أنها كانت بشكل spike بنسبة ٥٦%، و sharp بنسبة ٢٥%، و spike wave complex بنسبة ١٩%.



(الشكل ٢-٩ أشكال شذوذات في تخطيط الدّماغ الكهربائي)

الفصل الثالث: المناقشة

٣-١ مناقشة النتائج:

شملت دراستنا ٣٦ طفلا من أطفال طيف التوحد غير الصرعيين الذين حققوا معايير الاستبعاد والقبول وكانت النتائج كالتالي:

- كانت نسبة انتشار الشذوذات في تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال ASD٦١%، وهي تتماشى مع عدد من الدراسات العالمية التي أثبتت شيوع الاضطرابات في EEG لدى أطفال التوحد، وقد تم تقسيم الأطفال في دراستنا ضمن مجموعتين A,B ،حيث تشمل المجموعة A الأطفال التوحديين مع تبدلات في تخطيط الدماغ ونسبتهم ٦١%، والمجموعة B وتشمل الأطفال التوحديين بدون تبدلات في تخطيط الدماغ ونسبتهم ٣٩%.

- كانت نسبة الاناث من الأطفال في دراستنا تعادل ٢٢.٥%، بينما كانت نسبة الذكور ٧٧.٥%، الأمر الذي يتماشى مع النسبة الشائعة ١:٤ لصالح الذكور.

- تم تقسيم الأطفال في دراستنا إلى ٣ فئات عمريّة: (٣_٦)سنوات وكانت نسبتهم ٥٠% ، (<٦ _ ٩) سنوات ونسبتهم ٢٥%، و(> ٩ – ١٢) سنة ونسبتهم٢٥%.

- حيث لم يراجع أطفال تحت سن ٣ سنوات العيادة العصبية والنفسية تم تشخيصهم بالتوحد في فترة دراستنا، وهذا يعكس صعوبة تشخيص التوحد في الأعمار المبكرة، إن كان من ناحية صعوبة ملاحظة الأهل للأعراض المبكرة وتمييزها، أو من ناحية صعوبة وضع التشخيص من قبل مقدمي الرعاية الصحية.

- تمت دراسة العلاقة الاحصائية بين المجموعتين من حيث التّوزع الجنسي فلم نجد فروق إحصائية هامة بين المتغيرات حيث بلغت قيمة مستوى الدّلالة P=0.360 > 0.05 ،أمّا من حيث التّوزع الفئوي العمري فكانت قيمة P=0.018 > 0.05 أي يوجد علاقة إحصائيّة هامّة للتبدلات في تخطيط الدّماغ الكهربائي تبعاً للعمر فقد سُجلت النسبة الأعلى للتبدلات في الأعمار الصغيرة وهذا يعكس تطوّر النضج العصبي لد الأطفال مع تقّدم العمر.

- بينما كان هناك فروق احصائية هامة لتبدلات التخطيط نسبة لشدة التوحد، حيث بلغت قيمة P=0.007 ،وهذا يعكس ترافق شذوذات التخطيط مع شدة أعراض التوحد.

- بدراسة عوامل قبل الولادة لدى أطفال دراستنا توعت كالتالي : في المجموعة A كانت طبيعية في ٥٤.٥% تلاها قصور الدرق لدى الأم بنسبة ١٣.٦% ثمّ السكري الحملي والضغط الحملي والاكتئاب لدى الأم بنسبة ٩% لكلٍ منهم وأخيراً التهديد بالإجهاض بنسبة ٤٥%، المجموعة B كانت العوامل طبيعيّة بنسبة ٥٧% تلاها الضغط الحملي بنسبة ٢١.٥% ثمّ قصور الدّرق الأمومي بنسبة ١٤.٣% ثمّ التهديد بالإجهاض بنسبة ٧.٢% ولم تُسجّل أي حالة سكري حملي أو اكتئاب لدى الأم.
- وبدراسة العلاقة الإحصائية بين المجموعتين من حيث عوامل قبل الولادة لم نجد فروق احصائية هامة حيث بلغت قيمة P=0.843.

- بدراسة عوامل حول الولادة كانت الولادة الطبيعية هي الأشيع في المجموعتين، تلاها الولادة القيصرية ،سُجلت حالة ولادة عسيرة لكلا المجموعتين وحالة تطبيق محجم واحدة في المجموعة A ، وبدراسة العلاقة بين المجموعتين من حيث عوامل حول الولادة لم نجد فروق إحصائية هامة حيث بلغت قيمة P=0.825.

- بدراسة عوامل بعد الولادة كانت طبيعية بنسبة ٢٢.٧% في المجموعة A وسجّل الخداج واليرقان المديد نسبة ٢٢.٧% لكلٍ منهما ثمّ ذات الرّئة بنسبة ١٨% و IUGR ١٣.٦%، في المجموعة B كانت طبيعيّة بنسبة ٧٨.٥% وسُجّل الخداج وذات الرئة واليرقان المديد بنسبة ٧.١% لكلٍ منهم بينما لم تُسجّل أي حالة IUGR ، وبدراسة العلاقة الإحصائية بين المجموعتين من حيث عوامل بعد الولادة وجدنا فروق احصائية مهمة حيث بلغت قيمة P =0.035= وهي ذات دلالة احصائية هامة.

- تمت دراسة العلاقة الإحصائية بين المجموعتين من حيث القصة العائلية فلم نجد فروق إحصائية هامة بينهما من حيث القصّة العائليّة للتّوحد أو الاختلاجات الحروريّة أو الاضطرابات النفسيّة أو الاستقلابيّة، بينما وجدنا فروق إحصائيّة هامّة من حيث القصّة العائليّة للصّرع حيثُ بلغت قيمة P=0.048.
- كانت أشيع الأعراض المُرافقة اضطرابات اللّغة بنسبة ٦٨%، تلتها اضطرابات التّعلم بنسبة ٥٤.٥%، ثم الاضطرابات التّغذويّة وفرط النّشاط بنسبة ٤١% لكلٍ منهما، وأخيراً اضطرابات النّوم بنسبة ٣٢% في المجموعة A.
بينما كانت أشيع الأعراض اضطرابات التّعلم والنّوم بنسبة ٦٤% لكلٍ منهما، تلتها الاضطرابات التّغذويّة بنسبة ٥٠%، ثمّ اضطرابات اللّغة بنسبة ٢٨.٥%، وأخيراً فرط النشاط واضطرابات الانتباه بنسبة ٢١.٥% في المجموعة B.

- بدراسة العلاقة الإحصائيّة بين المجموعتين من ناحية الأعراض المُشاركة لم نجد فروق إحصائيّة هامّة من ناحية اضطرابات التّعلم والتّغذية والنّوم، بينما وجدنا علاقة إحصائيّة هامّة من ناحية اضطرابات اللّغة وفرط النّشاط.

- تمَّ تقسيم الشذوذات في تخطيط الدّماغ إلى (صرعيّة، غير صرعيّة، متشاركة صرعيّة وغير صرعيّة).

- كانت نسبة الشّذوذات غير الصّرعيّة في التخاطيط الشّاذة ٢٧.٥% أي ٦ أطفال ٣ منهم لديهم سرعة نظم قاعدي أثناء النّوم (بيتا و ألفا)، ١منهم بطء جبهي أيسر، وطفلين عدم تناظر أيسر أيمن.
- بينما بلغت نسبة الشّذوذات الصّرعيّة ٦٣.٥% ما عددهُ ١٤ طفلاً منهم ١٠ أطفال افراغاتهم موضّعة ٥ منهم انفراغات جبهيّة (٣ يسرى، و ٢ ثنائيّة الجانب) وطفلين صدغيّة أحاديّة الجانب يمنى ويسرى، طفلين جداريّة يمنى وثنائيّة الجانب، و طفل واحد انفراغات قفويّة.
  بينما كان لدى ٤ أطفال انفراغات معمّمة ٣ منهم متناظرة بشكل Spike wave complex ، وطفل واحد غير متناظرة بشكل Bursts of spikes .
- كانت نسبة الشذوذات المشتركة (صرعيّة وغير صرعيّة) ٩% وعددهم طفلين أحدهم بطء جبهي صدغي مع Sharp صدغيّة، والآخر سرعة نظم أيسر مع Spikes متفرقة.

- بدراسة العلاقة الإحصائيّة بين شدة التّوحد وأنماط التبدلات التخطيطيّة لم نجد فروق إحصائيّة هامّة حيثُ كانت قيمة P ٠.٩٩٥.

- تمت دراسة أشكال التبدلات في التخاطيط الشاذة حيث وجدنا أنها كانت بشكل spike بنسبة ٥٦%، و sharp بنسبة ٢٥%، و spike wave complex بنسبة ١٩%.

٣-٢ المقارنة مع الدراسات:

- تمت مقارنة دراستنا بدراسة إيطاليّة ل Paola Giovanardi Rossi وزملاؤها بعنوان "EEG features and epilepsy in patient with autism" شملت ١٣٦ طفلاً من أطفال ASD تمّ تقسيمهم إلى ٣ مجموعات ودراسة تخطيط الدّماغ لديهم أثناء الاستيقاظ والنّوم[27].

- كما تمت مقارنة دراستنا بدراسة مصرية ل بعنوان "تبدلات تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال التوحد ومقارنته مع أقرانهم" وهي دراسة حالة – شاهد حيث تمت دراسة تخطيط الدماغ الكهربائي لدى ٣٠ طفل مصابا بالتوحد و٣٠ طفل طبيعي من حيث التطور العصبي[26].

- تمّ تلخيص نتائج المقارنة في الجدول التّالي:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Paola و زملاؤها	دراسة Nehal و زملاؤها
تصميم الدّراسة	حالة - شاهد	حالة - شاهد	حالة - شاهد
المرضى	٣٦ طفل من أطفال التّوحد غير الصّرعيين تمّ تقسيمهم إلى مجموعتين A تضم الأطفال ذوي التبدلات التخطيطية ٦١%، و B تضم الأطفال بدون تبدلات تخطيطيّة ٣٩%. الذكور ٧٧.٥% والإناث ٢٢.٥% ولم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للجنس P=0.360. العمر بين ٣-١٢ سنة وكانت هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للمتغير الفئوي العمري P=0.018.	١٠٦ مرضى من مرضى ASD تمّ تقسيمهم إلى ٣ مجموعات: A تضم ٥٧.٥% من مرضى ASD بدون اختلاجات أو تبدلات EEG، B ١٨.٩% لديهم تبدلات تخطيطيّة بدون اختلاجات، C ٢٣.٦% لديهم اختلاجات وتبدلات تخطيطيّة. نسبة الذّكور ٨٥% والإناث ١٥%. العمر بين ٣.١ سنة إلى ٣١.٢ سنة.	٣٠ طفل من أطفال ASD و ٣٠ طفل طبيعي من حيث التّطور العصبي. نسبة الذّكور في مجموعة التّوحد ٨٠%، الإناث ٢٠% كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للجنس P=0.028. العمر في مجموعة ASD ٣ – ١١ سنة، كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للعمر P=0.003.
شدّة التّوحد	كانت نسبة التّوحد الخفيف ٣٣.٥% والمتوسط ٤١.٥% و الشديد ٢٥%. كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لشدة التّوحد P=0.007.	كانت نسبة التأخر العقلي خفيف عند ٢٣%، متوسط ٣٢.٨%، شديد ٢٤.٥%، وعميق لدى ١٩.٧%. كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لشدة التأخر العقلي P=0.03 وكان التأخر الشديد والعميق أكثر تواردا في C.	كانت نسبة التّوحد الخفيف ٢٦.٧%، المتوسط ٥٣.٣%، شديد ٢٠%.

عوامل قبل ، حول، وبعد الولادة	لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لعوامل قبل الولادة P=0.843، وحول الولادة P=0.825. بينما هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لعوامل بعد الولادة P=0.035.	لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للعوامل قبل ، حول، وبعد الولادة حيثُ كانت موجودة في ٢٢.٦% من المرضى فقط.	كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لعوامل قبل وبعد الولادة حيث بلغت قيمة P=0.005 و P=0.001 على التّوالي، ولم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبةً لعوامل حول الولادة P=0.118.
القصّة العائليّة	كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للقصّة العائليّة للصّرع ولم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للقصة العائليّة للتوحد أو الاضطرابات النفسيّة الأخرى أو الاستقلابية أو الاختلاجات الحروريّة.	كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للقصّة العائليّة للصّرع والاختلاجات الحروريّة في المجموعة C مقارنة ب A و B حيثُ P=0.004، ولم تكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للقصّة العائليّة للاضطرابات العصبيّة والنفسيّة الأخرى.	–
الأعراض المُرافقة	كان هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة لفرط النشاط واضطرابات اللّغة.	لم تكن هناك فروق إحصائيّة هامّة نسبة للأعراض السّلوكيّة أو اضطرابات اللّغة.	كانت نسبة انتشار فرط النّشاط لدى مجموعة التّوحد ٢٠% والعرّات ٣.٣% واضطرابات النّوم ١٠% و اضطرابات التّغذية ١٠%.
تبدلات التّخطيط	تبدلات غير صرعيّة ٢٧.٥% نصفهم كان سرعة في النّظم القاعدي. صرعيّة ٦٣.٥%، موضّعة:٥٠%منهم جبهيّة، صدغيّة وجداريّة٢٠% لكلٍ منهما. معمّمة:٢٨.٥% من	سرعة في النّظم سُجلت لدى ٤٠% من مرضى المجموعة B و ٣٦% في المجموعة C وكانت P ذات قيمة هامّة إحصائيّاً حيثُ بلغت 0.04. التبدلات الصّرعيّة الموضّعة سُجلت لدى	عدم تناظر بنسبة ٣.٣%، بطء نظم ٦.٧%، تبدلات صرعيّة موضّعة بنسبة ٣٦.٦% معظمها مركزيّة أحاديّة بنسبة ٢٠%، وثنائيّة صدغيّة ٦.٦%، بينما كانت معمّمة في ٣٦.٦%

	التبدلات الصرعيّة بشكل Spike wave complex و Burst of spikes. مشتركة عند ٩% منهم بطء جبهي صدغي أيسر مع Sharp صدغيّة و سرعة نظم أيسر مع Spikesمتفرقة.	٩٥% في المجموعة B والمعممة ٥%. ٩٠% من مواضع الانفراغات الموضّعة سُجلت في المنطقة الصدّغية الجداريّة المركزيّة نصفها كانت focal spikes نموذجيّة للصّرع الرولاندي السّليم.	معظمها Spike wave complex بنسبة ٣٣.٣% ثمّ Burst of poly spikes بنسبة ٣.٣%.

(الجدول ٣-٢-١ المقارنة مع الدراسات العالميّة)

الجزء الثالث

الخاتمة

الاستنتاجات والمحددات والتوصيات:

١-١ الاستنتاجات:

- تم تشخيص التوحد لدى الذكور بنسبة أعلى من الاناث تقارب النسبة العالمية.
- لم يدخل في دراستنا أطفال تم تشخيصهم بالتوحد تحت سن ٣ سنوات وهذا يعكس صعوبة تمييز اعراض التوحد لدى الاطفال الصغار وصعوبة تشخيصهم.
- شذوذات تخطيط الدماغ الكهربائي شائعة بنسبة كبيرة لدى أطفال التوحد غير الصرعيين.
- ارتبطت تبدلات التخطيط بالأعمار الصّغيرة ممّا قد يعكس تطّور النضج العصبي للأطفال بتقدّم العمر.
- ارتبطت نسبة التبدلات في تخطيط الدّماغ بشدّة التّوحد ممّا قد يعكس ارتباطاً وثيقاً بين الشذوذات التخطيطيّة وطيف الأعراض السريريّة للتوحد.
- ارتبطت نسبة التبدلات التخطيطيّة بعوامل بعد الولادة كالخداج وذات الرئة واليرقان المديد و IUGR.
- ارتبط وجود التبدلات التّخطيطيّة لدى أطفال التّوحد بالقصّة العائليّة للصّرع.
- ارتبط وجود التبدلات التّخطيطيّة لدى أطفال التّوحد باضطرابات اللّغة والانتباه.
- أغلب الشذوذات في تخطيط الدماغ كانت في الفصين الجبهي والصدغي ممّا يعكس اضطرابات في مركز العواطف والسّلوكيات والجهاز الحوفي الأمر الّذي يفسر أعراض الاضطراب الاجتماعي والسّلوكي لدى أطفال التوحد.
- لم نجد علاقة هامّة بين أنماط تبدلات التّخطيط وشدّة التّوحد الأمر الذّي يتماشى مع الدّراسات الأخرى التّي لم تستطع وضع سمات تخطيطيّة مميّزة حتّى الآن لمرضى التّوحد.

١-٢ المحدّدات:

- حجم العينة القليل.
- صعوبة توافر المادة المنوّمة للأطفال لإجراء تخطيط الدماغ.

١-٣ التّوصيات:

- نسبة كبيرة من أطفال التوحد لديهم شذوذات بتخطيط الدماغ الكهربائي من الممكن لاحقا اجراء دراسة حول تطبيق معالجة مضادة للاختلاج لدى هؤلاء الأطفال ومراقبة التحسن السريري والتخطيطي لديهم.
- يوصى بإجراء تخطيط دماغ لدى أطفال التوحد غير الصرعيين ومحاولة ربطها بالأعراض وشدتها.
- إجراء تخطيط دماغ كهربائي لأطفال التّوحد من ذوي القصّة العائليّة للصرع أو الذّين لديهم عوامل مرضيّة بعد الولادة.

المراجع:

1) America Psychiatric Association , D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association .(2013). Diagnostic and statistical manual of metal disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American psychiatric association.

2) CUTLER, J. L. (2016). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry.

3) Swaiman,K. F., Ashwal, S., Ferriero, D. M., Schor, N. F., Finkel, R. S. , Gropman, A. L., & Pearl, P. L. (2017). Swaiman's pediatric neurology e-book:Principles and practice Elsevier Health Sciences.

4) Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis, M. (Eds.). (2007). Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. Lippincott Williams & Wilkins.

5) Ministries of Health and Education. New Zealand Autism Spectrum Disorder Guidelin E, 2nd ed. August 2016. Available at: https://www.health.govt.nz/publication/new-zea And-autism-spectrum-disorder-guideline (Accessed on October 13, 2018).

6) Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria For autism spectrum disorder. Annu Rev Clin Psychol 2015; 11:53.

7) Teplin SW. Autism and related disorders. In: Developmental-Behavioral Pediatrics, 3rd Ed, Levine MD, Carey WB, Crocker AC (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1999. P.589.

8) Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors associated with age of diagnosis among Children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2005; 116:1480.

9) Morozova OM, Chang TF, Brown ME. Toe Walking: When Do We Need to Worry? Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2017; 47:156.

10) Kientz MA, Dunn W. A comparison of the performance of children with and without Autism on the Sensory Profile. Am J Occup Ther 1997; 51:530.

11) Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Pediatrics 2020; 145.

12) Miller M, Iosif AM, Hill M, et al. Response to Name in Infants Developing Autism Spectrum Disorder: A Prospective Study. J Pediatr 2017; 183:141.

13) Malow BA, Katz T, Reynolds AM, et al. Sleep Difficulties and Medications in Children With Autism Spectrum Disorders: A Registry Study. Pediatrics 2016; 137 Suppl 2:S98.

14) Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders And typically developing peers: a meta-analysis. J Dev Behav Pediatr 2015; 36:166.

15) National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under s: recognition19, referral and diagnosis. Clinical guideline [CG128]. September 2011, l Ast updated December 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/cg128 (Accessed on July 02, 2018).

16) Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. Practice parameter for the assessment And treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53:237.

17) Beaudet AL. The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and Behavioral pediatrics. Child Dev 2013; 84:121.

18) Agency for Healthcare Research and Quality. Genetic testing for developmental disabi Lities, intellectual disability, and autism spectrum disorder. http://effectivehealthcare.a Hrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduc T&productid=2095 (Accessed on September 08, 2015).

19) Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of Autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2000; 55:468.

20) Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective Study. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142C:3.

21) Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. J Child Neurol:307.

22) Cooper AS, Friedlaender E, Levy SE, et al. The Implications of Brain MRI in Autism Spectrum Disorder. J Child Neurol 2016; 31:1611.

23) Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A: Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening Of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006, 8:267–271.

24) Boutros, N. N., Lajiness-O'Neill, R., Zillgitt, A., Richard, A. E., & Bowyer, S. M. (2015). EEG changes associated with autistic spectrum disorders. Neuropsychiatric Electrophysiology, 1(1), 1-20.

25) Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. Journal of neurodevelopmental disorders, 5, 1-14.

26) Elkholy, N., Ezedin, A., Hamdy, M., & Abou El Wafa, H. (2015). Electroencephalographic pattern among autistic children and their relatives. *Egyptian Journal of Psychiatry,* 2015, 36.3: 150.

27) Rossi, P. G., Parmeggiani, A., Bach, V., Santucci, M., & Visconti, P. (1995). EEG features and epilepsy in patients with autism. Brain and Development, 17(3), 169-174.

28) Frye, R. E., Butler, I., Strickland, D., Castillo, E., & Papanicolaou, A. (2010). Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. Journal of child neurology, 25(5), 556-566.

29) Canitano, R., & Zappella, M. (2006). Autistic epileptiform regression. Functional Neurology, 21(2), 97.

30) Abou-Khalil, B., Misulis, K. E., Sonmezturk, H., & Ess, K. C. (2022). Atlas of EEG, seizure semiology, and management. Oxford University Press.

الملحق رقم ١ : الموافقة المستنيرة

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

دراسة التبدلات على تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال اضطراب طيف التوحد غير الصرعيين

أنا الطبيبة ميناس عدنان حسن في قسم الأطفال في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة التبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي لدى أطفال طيف التوحد

١. أخذ قصة مرضية مفصلة
٢. إجراء فحص سريري كامل للطفل
٣. إجراء الإجراءات الطبية المشخصة

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن مدى أهمية تخطيط الدماغ الكهربائي في تشخيص اضطراب طيف التوحد.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سريّة ولا يمكن لأحد الإطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر الأسماء).

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 يحصلو على أيّة تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه 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 مشكورا.

المخاطر والفوائد:

- **الفوائد:**

دراسة مدى أهمية تخطيط الدماغ الكهربائي في تشخيص اضطراب طيف التوحد، ومدى علاقته بشدة التوحد.

- **المخاطر:**

لا يوجد.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعا على أن يكون طفلي مشاركا 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 المتسلسل للطفل المشارك:

توقيع ولي الأمر:

التاريخ / /

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

دمشق في / /

د. ميناس عدنان حسن

البريد الالكتروني minasooo90@gmail.com

ABSTRACT

Background: Autism spectrum disorder is one of the complex neuropsychiatric disorders in children, the pathological mechanism of this disorder is still under study and evaluation. Therefore, it was necessary to study the abnormalities in EEG In non epileptic autistic children and its relationship to the severity of autism, which may have prognostic and therapeutic implicatios.

Objective: Study of abnormalities In EEG In autistic children, and determine the locations and forms of these changes and their relationship to the severity of autism.

Place and Time: The neuropsychiatric clinic at the University children's hospital In Damascus between 1-10-2019 and 1-10-2020.

Patients and Methods: Case - control study included 36 non epileptic autistic children, attending the neuropsychiatric clinic aged between 3-12 years, they had an EEG performed on them. The background of EEG has been studied in terms of symmetry, speed, and dominant rythms. And we studied the locations of abnormalities In cerebral lobes and their shapes.

Results: We found that the percentage of males among the children studied was 77.5% and females was 22.5%,their ages ranged from (3-6) years, at a rate of 50%, from(> 6-9) years, at a rate of 25%, and from (>9-12) years at a rate of 25%.The prevalence of EEG abnormalities was 61%,children were divided into two groups: A included children with abnormalities in EEG, B included children without abnormalities in EEG. we didn't find significant statistical differences in EEG changes according to gender, while we found significant statistical differences in EEG changes according to age P=0.018, we found significant statistical differences in EEG changes according to severity of autism, ,where

the P-Value reached (0.007). There were no significant statistical differences between two study groups according to pre- and perinatal factors. While we found significant statistical differences in EEG changes according to postpartum factors P=0.035, familial history of epilepsy P=0.048, and according to symptoms of language disorders P=0.020 and hyperactivity P=0.049.
The percentage of non epileptiform EEGs was 27.5%, while The percentage of epileptiform EEGs was 63.5% most of them were frontal and temporal, and combound EEGs were 9%.we didn't find significant statistical differences in types of changes of EEGs according to severity of autism.
Conclusions: EEG is disturbed in large percentage of autistic children, even without clinical seizures, and this disorder has an important relationship with severity of autism, postpartum factors, symptoms of language disorders and hyperactivity.most of changes was frontal ad temporal.
Key words: ASD, EEG, frontal, temporal.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
University of Damascus
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics

EEG abnormalities in non- epileptic autistic children.

A dissertation Submitted In Partial Fulfillment of the Requirement for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatric Neurology.

BY
Dr. Minas Adnan Hasan

Supervisor
Prof.M.Mohamad Bashar Escandar

Faculty of Medicine – Damascus University

2023