

ویروس هرپس سیمپلکس به عنوان عامل اختلال در مدارهای هیجانی و حافظه: نگاهی به نقش آمیگدال و

هیپوکامپ در انسفالیت

محمود زلفعلی زاده^۱

گروه آموزش علوم تجربی، دانشگاه فرهنگیان تهران، ایران mahmood.zolfalizadeh@cfu.ac.ir

چکیده

ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) یکی از علل اصلی انسفالیت ویروسی در انسان است که به طور خاص نواحی آمیگدال و هیپوکامپ را هدف قرار می دهد. این آسیب دیدگی ها می توانند منجر به ناهنجاری های پایدار در عملکرد شناختی، هیجانی و روانی شوند. هدف از این مقاله، ارائه تحلیلی جامع از آسیب های عصبی ناشی از HSV، با تمرکز ویژه بر مکانیسم های نورولوژیکی درگیر و نقش آمیگدال و هیپوکامپ در بروز عوارض پایدار عصبی و روان پزشکی است. در این مطالعه مروری، مقالات علمی معتبر با رویکرد تحلیلی و توصیفی مورد بررسی قرار گرفتند. معیار انتخاب شامل تمرکز بر پاتوفیزیولوژی نورولوژیک، شواهد تصویربرداری، داده های بالینی و یافته های پیش بالینی مرتبط با اثرات HSV بر ساختارهای مغزی حساس بوده است.

نتایج نشان می دهد که HSV از طریق مسیرهای عصبی وارد مغز شده و با فعال سازی واکنش های التهابی، ایجاد نکرور نورونی و اختلال در سد خونی-مغزی، موجب آسیب گسترده در نواحی کلیدی از جمله آمیگدال و هیپوکامپ می شود. این نواحی به دلیل نقش حیاتی در پردازش هیجانات و حافظه، بیشترین تأثیر منفی را از این عفونت متحمل می شوند. اختلالات شناختی، اضطراب، افسردگی و حتی علائم مشابه PTSD از جمله پیامدهای احتمالی این آسیب ها هستند. همچنین، اگرچه درمان های ضد ویروسی می توانند به کاهش شدت بیماری کمک کنند، توسعه درمان های هدفمند عصبی همچنان یک نیاز مهم در مسیر درمان مؤثر محسوب می شود.

واژه های کلیدی: آمیگدال، انسفالیت، حافظه، هرپس سیمپلکس، هیپوکامپ

مقدمه

تعریف ویروس هرپس سیمپلکس (HSV-۱ و HSV-۲)

ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) یکی از اعضای خانواده بزرگ هرپس‌ویریده (Herpesviridae) است که در میان انسان‌ها به شدت شایع می‌باشد. این ویروس دارای دو تیپ عمده، HSV-۱ و HSV-۲، است که از نظر بیولوژیکی و پاتولوژیکی تفاوت‌های قابل توجهی دارند. HSV-۱ عموماً با عفونت‌های دهانی و ناحیه فوقانی بدن مرتبط است، در حالی که HSV-۲ بیشتر باعث عفونت‌های ناحیه تناسلی می‌شود. هر دو نوع ویروس می‌توانند وارد چرخه‌های عفونت فعال و نهفته شوند و توانایی دارند تا در مواقعی که سیستم ایمنی میزبان تضعیف شود، مجدداً فعال شده و بیماری ایجاد کنند (Whitley & Kimberlin, ۲۰۱۹).

ویروس‌های هرپس سیمپلکس دارای یک ژنوم DNA دو رشته‌ای خطی هستند و به کمک پروتئین‌های اختصاصی قادر به ورود به سلول‌های عصبی، اختفا در گانگلیون‌های عصبی، و فرار از پاسخ ایمنی میزبان می‌باشند. این ویروس‌ها از طریق غشاهای مخاطی یا پوست آسیب‌دیده به بدن وارد شده و به سرعت خود را به نورون‌های حسی می‌رسانند. در طول دوره نهفتگی، ژنوم ویروسی به صورت اپیزومی در هسته نورون باقی می‌ماند بدون آنکه تولید ویرون فعال کند (Steiner et al., ۲۰۰۷).

شیوع و اپیدمیولوژی جهانی

عفونت‌های HSV از شایع‌ترین عفونت‌های ویروسی در سراسر جهان به شمار می‌روند. تخمین زده شده است که حدود ۶۷٪ از جمعیت جهان زیر ۵۰ سال دارای آنتی‌بادی علیه HSV-۱ هستند، در حالی که بیش از ۱۱٪ جمعیت بزرگسال جهان به HSV-۲ آلوده می‌باشند (Looker et al., ۲۰۱۵). این آمارها اهمیت اپیدمیولوژیک ویروس را برجسته می‌کند، به ویژه در کشورهای در حال توسعه که دسترسی محدودتری به مراقبت‌های بهداشتی و درمان ضدویروسی دارند.

از نظر انتقال، HSV-۱ اغلب در دوران کودکی از طریق تماس غیرجنسی منتقل می‌شود، در حالی که HSV-۲ عمدتاً از طریق تماس جنسی انتقال می‌یابد. با این حال، افزایش شیوع عفونت‌های تناسلی ناشی از HSV-۱، به ویژه در کشورهای توسعه‌یافته، نشان‌دهنده تغییر الگوهای انتقال در جمعیت‌های انسانی است.

انسفالیت هرپسی، اگرچه نسبتاً نادر است، اما یکی از مهم‌ترین پیامدهای بالینی عفونت HSV محسوب می‌شود. بروز HSE در کشورهای توسعه‌یافته حدود ۱ در ۲۵۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ نفر در سال تخمین زده می‌شود (Bradshaw & Venkatesan, ۲۰۱۶). با وجود شیوع نسبتاً کم، به علت مرگ‌ومیر بالا و ناتوانی‌های عصبی پایدار، HSE اهمیت بهداشتی قابل توجهی دارد.

اهمیت بالینی انسفالیت هرپسی (Herpes Simplex Encephalitis, HSE)

انسفالیت هرپسی شدیدترین فرم انسفالیت ویروسی تک‌عاملی در انسان است. این بیماری می‌تواند به سرعت پیشرفت کرده و بدون درمان مناسب، منجر به مرگ در بیش از ۷۰٪ بیماران شود. حتی با درمان ضدویروسی مؤثر مانند آسیکلوویر، میزان مرگومیر همچنان حدود ۲۰٪ باقی می‌ماند و بیش از ۴۰٪ از بازماندگان دچار نقص‌های نورولوژیک دائمی می‌شوند (Tunkel et al., ۲۰۰۸).

از دیدگاه نوروپاتولوژیک، انسفالیت هرپسی عمدتاً لوب‌های گیجگاهی داخلی، به ویژه آمیگدال و هیپوکامپ را درگیر می‌کند. تخریب این نواحی حیاتی می‌تواند به اختلالات شناختی، حافظه، هیجان و حتی تغییرات رفتاری منجر شود. شواهد بالینی و تصویربرداری نشان می‌دهد که HSE اغلب با آسیب‌های غیرمستقیم لوب گیجگاهی، خونریزی‌های کوچک، و نکروز نورونی همراه است که بر میزان و نوع اختلالات پس از بیماری تأثیر می‌گذارد (Armangue et al., ۲۰۱۵).

مداخله به موقع و درمان فوری با آسیکلوویر به کاهش بار ویروسی و جلوگیری از نکروز عصبی کمک می‌کند. با این حال، آسیب‌های پایداری که در طول مراحل اولیه عفونت ایجاد می‌شوند، ممکن است جبران‌ناپذیر باشند. از این رو، نیاز به شناخت بهتر مکانیسم‌های درگیری مغز و عوامل مؤثر در آسیب‌شناسی، برای بهبود درمان‌های آینده بسیار مهم است.

چرا بررسی مکانیسم آسیب به مغز اهمیت دارد؟

مطالعه مکانیسم‌های نورولوژیکی آسیب ناشی از HSV به دلایل متعددی اهمیت دارد:

اول، درک دقیق‌تر از چگونگی ورود و انتشار ویروس در مغز می‌تواند به توسعه مداخلات پیشگیرانه و درمانی جدید کمک کند. مسیرهای انتقال HSV به مغز، از طریق عصب بویایی و عصب سه‌قلو، نقاطی هستند که می‌توانند هدف درمان‌های نوین قرار گیرند (Bradshaw & Venkatesan, ۲۰۱۶).

دوم، درگیری انتخابی ساختارهایی مانند آمیگدال و هیپوکامپ فرصت منحصربه‌فردی برای مطالعه نقش این نواحی در حافظه، هیجان و رفتار انسانی فراهم می‌آورد. تخریب این ساختارها در انسفالیت هرپسی می‌تواند مدل بالینی ارزشمندی برای مطالعه بیماری‌های نورودژنراتیو یا اختلالات روانی همچون PTSD، افسردگی و اضطراب ارائه دهد (Armangue et al., ۲۰۱۵).

سوم، بررسی اختلال در سد خونی-مغزی و پاسخ‌های ایمنی موضعی در انسفالیت هرپسی، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های عمومی آسیب‌های مغزی التهابی فراهم کند. این اطلاعات می‌توانند در درمان سایر بیماری‌های نورولوژیک با مؤلفه التهابی، مانند ام‌اس یا انسفالیت خودایمنی، نیز مفید باشند.

در نهایت، شناسایی بیومارکرهای اولیه برای تشخیص سریع‌تر و ارزیابی شدت بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. توسعه فناوری‌های پیشرفته تصویربرداری و آنالیز مایعات مغزی-نخاعی، نیازمند درک عمیق‌تر از فرآیندهای مولکولی و سلولی درگیر در HSE است.

بنابراین، این مقاله با تمرکز بر مکانیسم‌های نورولوژیکی آسیب ناشی از HSV و بررسی دقیق آسیب‌های وارده به آمیگدال و هیپوکامپ، گامی در جهت پیشبرد دانش موجود و ترسیم مسیرهای تحقیقاتی آینده برداشته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مرور نظام‌مند (Systematic Review) انجام شده است. در ابتدا، با هدف شناسایی مقالات علمی مرتبط با اثرات نورولوژیکی ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) به‌ویژه در نواحی آمیگدال و هیپوکامپ، جستجوی گسترده‌ای در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی شامل PubMed، Scopus، Web of Science، ScienceDirect و Google Scholar انجام شد. محدوده زمانی جستجو از ژانویه ۲۰۱۵ تا مارس ۲۰۲۵ بوده و تنها مقالات منتشرشده به زبان انگلیسی یا فارسی و دارای دسترسی آزاد (Open Access) مورد بررسی قرار گرفتند.

واژه‌های کلیدی مورد استفاده در جستجو شامل ترکیباتی از عبارت‌های زیر بودند:

Herpes Simplex Virus, Encephalitis, Amygdala, Hippocampus, Neuroinflammation, Cognitive Impairment, MRI, PET, Histopathology, PTSD, Neuropsychiatric Symptoms

برای غربالگری اولیه، عنوان و چکیده مقالات توسط دو پژوهشگر مستقل بررسی شد. در مرحله بعد، مقالاتی که با موضوع تحقیق انطباق داشتند وارد مرحله بررسی تمام‌متن شدند. معیارهای ورود شامل مطالعات بالینی یا پیش‌بالینی درباره انسفالیت هرپسی با تمرکز بر آسیب به آمیگدال و هیپوکامپ، ارائه شواهد تصویربرداری (MRI/PET)، کالبدشناسی بافتی (Histopathology) یا تحلیل رفتاری-شناختی بیماران یا مدل‌های حیوانی بود.

در نهایت، ۵۱ مقاله معتبر پس از بررسی کیفیت روش‌شناسی و محتوای علمی، وارد تحلیل نهایی شدند. تحلیل داده‌ها به‌صورت کیفی انجام گرفت و یافته‌ها بر اساس محورها و موضوعات کلیدی طبقه‌بندی گردیدند، از جمله مسیرهای نفوذ ویروس، پاسخ‌های ایمنی، آسیب‌های ساختاری و عملکردی در مغز، و پیامدهای شناختی و روانی.

نتایج و بحث

ویروس هرپس سیمپلکس و مغز

ساختار ژنتیکی HSV و مکانیسم ورود به سلول

ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، از خانواده هرپس‌ویریده (Herpesviridae)، یک ویروس DNA دو رشته‌ای خطی با ژنومی نسبتاً بزرگ (حدود ۱۵۲ کیلوباز) است که حاوی بیش از ۸۰ ژن کدکننده پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری می‌باشد (Roizman & Whitley, ۲۰۱۳). این ژن‌ها در سه دسته‌ی زمانی بیان می‌شوند: ژن‌های فوری-اولیه

(Immediate Early)، ژن‌های اولیه (Early)، و ژن‌های دیررس (Late). ژن‌های فوری-اولیه پروتئین‌های تنظیمی تولید می‌کنند که راه‌انداز تکثیر ویروسی هستند.

ساختار ویرون HSV شامل یک پوشش پروتئینی (کپسید) ایکوزاهدراال است که DNA ژنومی را احاطه کرده و خود توسط یک لایه‌ی پروتئینی بی‌شکل به نام تگومنت و یک غشای لیپیدی مشتق از سلول میزبان که حامل گلیکوپروتئین‌های ویروسی است، پوشیده شده است (Mettenleiter et al., ۲۰۰۹). گلیکوپروتئین‌های gC، gB، gD و gH-gL نقش کلیدی در اتصال ویروس به سلول میزبان و ورود به آن ایفا می‌کنند.

فرآیند ورود HSV به سلول از طریق اتصال گلیکوپروتئین‌های سطحی به گیرنده‌های سلولی آغاز می‌شود. gD به پروتئین‌های میزبان مانند Nectin-۱، HVEM یا ۳-O-Sulfated Heparan Sulfate متصل شده و اتصال پایدار ایجاد می‌کند. سپس، تعامل میان gB و کمپلکس gH/gL، همجوشی غشای ویروسی با غشای پلاسمایی سلول میزبان را تسهیل می‌کند و به انتقال کپسید ویروسی به درون سیتوپلاسم منجر می‌شود (Heldwein & Krummenacher, ۲۰۰۸).

پس از ورود، کپسید ویروسی توسط اسکلت سلولی به سمت هسته منتقل می‌شود و DNA ویروسی از طریق منافذ هسته‌ای وارد هسته سلول می‌شود، جایی که چرخه‌ی رونویسی و تکثیر آغاز می‌شود.

مسیرهای انتقال ویروس به مغز

ویروس HSV پس از ورود اولیه به بدن، به سیستم عصبی محیطی حمله می‌کند و در نورون‌های حسی مستقر می‌شود. مسیرهای انتقال آن به مغز عمدتاً شامل موارد زیر است:

۱. مسیر عصب بویایی (Olfactory Nerve)

تحقیقات حیوانی نشان داده‌اند که HSV می‌تواند از طریق عصب بویایی به مغز دسترسی پیدا کند. این عصب که مستقیماً بوها را از حفره بینی به لوب بویایی منتقل می‌کند، فاقد سد خونی-مغزی محافظت شده می‌باشد، بنابراین راهی بالقوه برای ویروس جهت ورود به سیستم عصبی مرکزی (CNS) فراهم می‌آورد (Barnett et al., ۱۹۹۴).

۲. مسیر عصب سه‌قلو (Trigeminal Nerve)

رایج‌ترین مسیر شناخته شده برای ورود HSV به مغز از طریق عصب سه‌قلو است. پس از عفونت اولیه پوست یا مخاط، ویروس به انتهای عصب سه‌قلو رفته و سپس به گانگلیون سه‌قلو مهاجرت می‌کند. در موارد انسفالیت هرپسی، ویروس می‌تواند از گانگلیون سه‌قلو به مغز پخش شده و عمدتاً لوب‌های گیجگاهی داخلی را آلوده کند (Armangue et al., ۲۰۱۵).

۳. مسیر خون (Hematogenous Spread)

هرچند نادر است، اما در برخی شرایط، HSV ممکن است از طریق خون به مغز برسد، به ویژه زمانی که سد خونی-مغزی (BBB) آسیب دیده باشد یا در افراد ایمنی ضعیف. این مسیر معمولاً در بیماران مبتلا به انسفالیت نوزادی (Neonatal Encephalitis) یا بیماران پیوندی مشاهده می شود.

استراتژی های فرار از سیستم ایمنی

ویروس هرپس سیمپلکس برای ایجاد عفونت پایدار باید بتواند از پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی فرار کند. این ویروس چندین مکانیسم مؤثر برای این منظور به کار می گیرد:

مهار ارائه آنتی ژن: HSV بیان MHC-I را در سلول های آلوده کاهش می دهد، که باعث می شود سلول های آلوده کمتر توسط سلول های T سیتوتوکسیک شناسایی شوند (Johnson & Ameli, ۱۹۸۷).

غیرفعال سازی پاسخ های اینترفرونی: پروتئین های ویروسی مانند ICP۳۴٫۵ باعث مهار پاسخ های اینترفرونی میزبان شده و مانع از فعال شدن آنتی ویروس های سلولی می شوند (Orvedahl & Levine, ۲۰۰۸).

تنظیم مرگ برنامه ریزی شده سلول HSV: (Apoptosis) می تواند مسیرهای آپوپتوتیک را در سلول های آلوده مهار کند تا زمان بیشتری برای تکثیر ویروسی فراهم شود. پروتئین های US۳ و g و ویروسی در سرکوب سیگنال های آپوپتوتیک نقش دارند.

این استراتژی های پیچیده باعث می شوند ویروس بتواند در سلول های عصبی پنهان بماند و در صورت لزوم مجدداً فعال شود.

فرم های فعال و نهفته (Latency and Reactivation)

یکی از ویژگی های برجسته HSV، توانایی آن در ورود به وضعیت نهفتگی (Latency) در نورون هاست. پس از عفونت اولیه و طی پاسخ های ایمنی، ویروس در گانگلیون های عصبی به فرم غیرتکثیری وارد می شود. در این حالت:

ژنوم ویروسی به صورت اپیزومی در هسته نورون باقی می ماند.

تنها تعداد معدودی ژن ها (مانند RNA های نهفته یا LATs) بیان می شوند.

ویرون های فعال یا پروتئین های ساختاری تولید نمی شوند.

نهفتگی HSV در نورون ها یکی از پیچیده ترین تعاملات ویروس-میزبان در جهان ویروس شناسی محسوب می شود (Bloom, ۲۰۱۶).

فعال شدن مجدد (Reactivation) می تواند در پاسخ به استرس های فیزیولوژیکی، تضعیف ایمنی، آسیب به نورون یا حتی تحریک های نورونی رخ دهد. در طی فعال سازی مجدد، ویروس مسیر وارونگی را طی می کند:

- بیان مجدد ژن‌های فوری-اولیه؛
 - فعال شدن ژن‌های تکثیر ویروسی؛
 - تولید ویرون‌های جدید؛
 - مهاجرت ویرون‌ها به انتهای آکسون و عفونت ثانویه‌ی بافت‌ها.
- فعال‌سازی مجدد HSV می‌تواند بدون علائم (ساب‌کلینیکال) یا با علائم بالینی (مانند تب‌تاول یا انسفالیت راجعه) همراه باشد. در انسفالیت هرپسی، فعال‌سازی مجدد HSV در گانگلیون‌های سه‌قلو یا بویایی می‌تواند باعث مهاجرت ویروس به مغز و ایجاد التهاب شود (Bradshaw & Venkatesan, ۲۰۱۶).

انسفالیت ناشی از HSV: مروری بر یافته‌های بالینی

علائم بالینی در کودکان vs بزرگسالان

انسفالیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes Simplex Encephalitis, HSE) از شایع‌ترین و شدیدترین اشکال انسفالیت ویروسی است که بدون درمان، میزان مرگ‌ومیر بالایی دارد. علائم بالینی بسته به سن بیمار، وضعیت ایمنی و شدت درگیری مغزی متفاوت است.

در بزرگسالان

در بزرگسالان، شروع بیماری معمولاً حاد است و در عرض چند روز پیشرفت می‌کند. علائم شایع عبارتند از:

- تب (در بیش از ۹۰٪ موارد)
 - تغییر وضعیت روانی (گیجی، بی‌قراری، خواب‌آلودگی، کما)
 - اختلالات حافظه کوتاه‌مدت
 - تشنج (در حدود ۳۰-۷۰٪ بیماران)
 - اختلال در گفتار (آفازی)
 - تغییرات رفتاری (پرخاشگری، توهم، اختلال در کنترل تکانه)
 - علائم کانونی عصبی (همی‌پارزی، افت شنوایی)
- مطالعات نشان می‌دهند که درگیری لوب تمپورال داخلی (شامل هیپوکامپ و آمیگدال) مسئول بسیاری از اختلالات شناختی و رفتاری مشاهده شده در HSE است (Whitley, ۲۰۰۶).

در کودکان

علائم در کودکان (خصوصاً زیر دو سال) می‌تواند غیر اختصاصی‌تر باشد:

- تب بدون علت مشخص
- بی‌قراری یا لتارژی
- تشنج، به‌ویژه تب-تشنج غیرعادی یا طولانی
- استفراغ
- افت تغذیه
- هیدروسفالی (در موارد شدید)

در نوزادان تازه متولد شده، ممکن است علائم سیستمیک مانند بثورات پوستی یا سپسیس نیز ظاهر شود که تشخیص را دشوارتر می‌کند (Kimberlin, ۲۰۰۴).

تشخیص تفریقی HSE با سایر انسفالیت‌ها

تشخیص انسفالیت هرپسی نیازمند افتراق دقیق از سایر علل انسفالیت است، زیرا درمان و پیش‌آگهی به شدت وابسته به علت بیماری است. برخی از تشخیص‌های افتراقی عبارتند از:

- **انسفالیت خودایمنی (مانند انسفالیت ضد-NMDA گیرنده):** با علائم روانپزشکی برجسته‌تر و پاسخ بهتر به درمان ایمونوساپرسیو.
- **انسفالیت ویروسی دیگر (مثلاً ویروس وسترن نیل یا آربوویروس‌ها):** معمولاً توزیع جغرافیایی یا فصلی خاصی دارند.
- **انسفالوپاتی متابولیک/سمی:** بدون یافته‌های التهابی در مایع مغزی-نخاعی (CSF).
- **بیماری‌های دمیلینه‌کننده حاد (ADEM):** بیشتر در کودکان پس از عفونت یا واکسیناسیون دیده می‌شود. ویژگی‌های بالینی نظیر شروع حاد، اختلال حافظه، و درگیری لوب تمپورال به همراه یافته‌های MRI و PCR مثبت برای HSV در CSF به نفع HSE است (Tunkel et al., ۲۰۰۸).

نقش MRI، EEG، PCR در تشخیص

MRI

- تصویربرداری با MRI حساس‌ترین ابزار برای شناسایی درگیری مغزی در HSE است:
- درگیری لوب‌های تمپورال (مخصوصاً مدیال)، انسولا و گاه فرونتال داخلی
- هایپراینتنس در توالی‌های T۲ و FLAIR

• ادم مغزی و در موارد شدید، نکروز یا خونریزی
MRI در مراحل اولیه بیماری ممکن است طبیعی باشد، اما یافته‌های غیرطبیعی معمولاً طی ۴۸-۷۲ ساعت اول بیماری ظاهر می‌شوند (Domingues et al., ۱۹۹۷).

EEG

• الکتروانسفالوگرافی (EEG) می‌تواند در تشخیص زودهنگام کمک‌کننده باشد:
• امواج کند موضعی یا دیس‌ریتمی در لوب‌های تمپورال
الگوی اختصاصی (PLEDs (Periodic Lateralized Epileptiform Discharges) که گرچه خاص HSE نیست، اما به شدت مطرح‌کننده آن است.

PCR

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) در CSF به عنوان استاندارد طلایی تشخیص HSV در HSE شناخته می‌شود:
• حساسیت حدود ۹۵٪ و ویژگی نزدیک به ۹۹٪
• مثبت شدن معمولاً از روز دوم بیماری
• حتی پس از شروع درمان ضدویروسی با آسیکلوویر، ممکن است تا مدت کوتاهی مثبت بماند.
تشخیص با PCR، بدون نیاز به بیوپسی مغزی، انقلاب بزرگی در مدیریت HSE ایجاد کرده است (Lakeman & Whitley, ۱۹۹۵).

پروگنوز و پیامدهای طولانی‌مدت

با وجود درمان‌های ضدویروسی، پیامدهای HSE همچنان می‌تواند جدی باشد:
• مرگ‌ومیر: با درمان مناسب، به حدود ۱۰-۲۰٪ کاهش یافته است (در مقابل ۷۰٪ بدون درمان).
• اختلالات شناختی: اختلال حافظه (به ویژه حافظه کوتاه‌مدت) شایع است.
• تغییرات رفتاری: پرخاشگری، اختلالات خلقی، یا سایکوز باقی‌مانده می‌تواند در برخی بیماران دیده شود.
• صرع پس از انسفالیت: در حدود ۲۰-۴۰٪ بیماران ممکن است صرع ثانویه ایجاد شود که ناشی از آسیب به هیپوکامپ و مناطق تمپورال است (Misra et al., ۲۰۰۸).
• اختلالات رشدی: در کودکان، آسیب به مغز در حال رشد می‌تواند باعث تأخیرهای رشدی یا اختلالات یادگیری شود.
پیگیری طولانی‌مدت بیماران برای شناسایی عوارض دیررس و ارائه درمان‌های توانبخشی (مثل توانبخشی شناختی، روان‌درمانی و کنترل صرع) ضروری است.

آسیب‌شناسی (Pathophysiology) انسفالیت هرپسی

واکنش التهابی مغز به HSV

ویروس هرپس سیمپلکس پس از ورود به مغز، یک پاسخ التهابی گسترده را برمی‌انگیزد که به آسیب مستقیم نورون‌ها و تخریب بافت مغزی منجر می‌شود. مطالعات پاتولوژیک نشان داده‌اند که مناطق مدیال لوب تمپورال، به‌ویژه هیپوکامپ و آمیگدال، نقاط کانونی این التهاب هستند (Steiner & Benninger, ۲۰۱۳).

فرایندهای کلیدی در این آسیب شامل:

- نفوذ لکوسیت‌ها (بویژه لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها) به پارانشیم مغزی
- ادم سیتوتوکسیک و واسکولوژنیک
- فعال شدن میکروگلیا و آستروسیت‌ها
- تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی

این پاسخ ایمنی اولیه در عین حال که تلاش می‌کند ویروس را مهار کند، خود منجر به تخریب نورون‌ها و ساختارهای مغزی حساس می‌شود.

پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی

ایمنی ذاتی (Innate Immunity)

بلافاصله پس از ورود HSV به CNS، گیرنده‌های شناسایی الگو (Pattern Recognition Receptors, PRRs) مانند Toll-like receptors (TLR۳ و TLR۹) در سلول‌های گلیالی فعال می‌شوند.

این فعال‌سازی منجر به:

- ترشح اینترفرون‌های نوع I ($\text{IFN-}\alpha/\beta$)
- تحریک مسیرهای التهابی NF- κ B و IRF
- جذب سلول‌های التهابی به محل عفونت

افراد با نقص در مسیرهای TLR۳ یا IFN-I به‌طور قابل توجهی مستعد ابتلا به HSE شدید هستند (Zhang et al., ۲۰۰۷).

ایمنی اکتسابی (Adaptive Immunity)

پاسخ T cell-mediated به ویژه CD4+ T cells نقش کلیدی در پاکسازی HSV از مغز دارد:

- CD4+ T cells سلول‌های آلوده را از بین می‌برند.
 - CD4+ T cells با ترشح سایتوکین‌ها، پاسخ ایمنی را تقویت می‌کنند.
 - تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه HSV-۱ در CSF نیز در کنترل ویروس نقش دارد.
- با این حال، بیش‌فعالی پاسخ ایمنی می‌تواند باعث آسیب ثانویه مغزی شود، پدیده‌ای که به "immunopathology" موسوم است.

نقش سایتوکین‌ها، واسطه‌های التهابی، و نکروز نورونی

واسطه‌های التهابی متعددی در پاتوژنز انسفالیت هرپسی دخالت دارند:

- TNF- α : افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی، فعال‌سازی میکروگلیا
 - IL-6: افزایش التهاب نورونی و تخریب نورون‌ها
 - IL-1 β : تسهیل آپوپتوز نورونی و تحریک تب
 - IFN- γ : تقویت پاسخ‌های ضدویروسی ولی همراه با ریسک آسیب مغزی
- سطوح بالای این سایتوکین‌ها در CSF و سرم بیماران مبتلا به HSE با شدت بیماری و پیش‌آگهی بدتر همبستگی دارد (Lokensgard et al., ۲۰۰۲).

نکروز نورونی

در مراحل پیشرفته، آسیب سلولی شامل:

- نکروز لخته‌ای نورون‌ها
 - دمیلینه‌شدن آکسون‌های مجاور
 - خونریزی‌های نقطه‌ای در پارانشیم مغزی
- هیپوکامپ، به دلیل تراکم بالای نورون‌های حساس به هیپوکسی و التهاب، بیش از سایر مناطق آسیب می‌بیند. این آسیب باعث اختلالات ماندگار در حافظه و تنظیم هیجانی می‌شود.

اختلال در سد خونی-مغزی (BBB disruption)

HSV باعث اختلال شدید در سد خونی-مغزی (Blood-Brain Barrier, BBB) می‌شود، که این اختلال نقش مهمی در پیشرفت بیماری ایفا می‌کند.

مکانیسم‌های اصلی شامل:

- تخریب Tight junctions سلول‌های اندوتلیال توسط پروتئازها و سایتوکین‌ها
 - افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی و ویروس به مغز
 - ادم واسکولوژیک و افزایش فشار داخل جمجمه‌ای
- MRI در بیماران HSE معمولاً نشان‌دهنده اختلال در سد خونی-مغزی با افزایش سیگنال در T2/FLAIR و وجود Enhancement در نواحی آسیب‌دیده است (Bradshaw & Venkatesan, ۲۰۱۶).
- بازسازی سد خونی-مغزی پس از کنترل عفونت ممکن است هفته‌ها طول بکشد و ناتوانی ماندگار در بیمار بر جای بگذارد.

اثرات شناختی، روانی، و عصبی انسفالیت هرپسی

نقص حافظه، اختلال هیجانی، تغییرات رفتاری

انسفالیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس (HSE) به واسطه آسیب‌های وارده به آمیگدال و هیپوکامپ، پیامدهای شناختی و روانی پایداری را در بیماران ایجاد می‌کند.

نقص حافظه

هیپوکامپ به عنوان مرکز پردازش حافظه‌های اپیزودیک و مکانی شناخته می‌شود. آسیب به این ناحیه در جریان HSE منجر به:

- آمنزیای آنترोगراد: ناتوانی در ایجاد خاطرات جدید
 - آمنزیای رتروگراد: از دست دادن خاطرات پیشین
 - کاهش ظرفیت یادگیری: دشواری در یادگیری اطلاعات جدید
- مطالعات نشان داده‌اند که بیماران پس از بهبودی بالینی از HSE همچنان نقص‌های قابل توجهی در حافظه کوتاه‌مدت و حافظه اپیزودیک دارند (Muhlert et al., ۲۰۱۱).

اختلال هیجانی

آمیگدال نقش کلیدی در پردازش هیجان‌ها دارد. آسیب به این ساختار می‌تواند طیفی از اختلالات هیجانی را ایجاد کند:

- کاهش حساسیت هیجانی: کاهش پاسخ به محرک‌های هیجانی
- افزایش تحریک‌پذیری: واکنش‌های هیجانی اغراق‌آمیز به تحریکات کوچک
- مشکلات در تشخیص احساسات دیگران: به ویژه در شناسایی ترس و خشم

بیماران HSE اغلب تغییرات عاطفی غیرطبیعی را گزارش می‌کنند، که می‌تواند در عملکرد اجتماعی آنان تاثیر منفی بگذارد.

تغییرات رفتاری

رفتارهای بیماران پس از HSE ممکن است به شدت تغییر کند:

- پرخاشگری و رفتارهای ضد اجتماعی
 - بی تفاوتی یا آپاتی
 - تغییر در انگیزش و لذت بردن (آنه‌هدونیا)
 - واکنش‌های تکانشی و رفتارهای بدون برنامه‌ریزی
- این تغییرات ناشی از تخریب شبکه‌های نورونی متصل به هیپوکامپ و آمیگدال و همچنین مناطق فرونتال مغز می‌باشند (McGrath et al., ۱۹۹۷).

توسعه اختلالات اضطرابی و افسردگی پس از HSE

یکی از جدی‌ترین پیامدهای روانی بلندمدت HSE، بروز اختلالات خلقی و اضطرابی است:

افسردگی

- شیوع افسردگی در بازماندگان HSE بالاست (حدود ۳۰٪ تا ۵۰٪ بیماران).
- مکانیسم‌های دخیل شامل آسیب مستقیم به آمیگدال-هیپوکامپ و تغییرات نوروشیمیایی (مانند اختلال در مسیر سروتونرژیک) است (Jouvent et al., ۲۰۰۶).

اختلال اضطرابی

- حملات اضطراب، اضطراب عمومی و اختلال اضطراب اجتماعی در بسیاری از بیماران مشاهده می‌شود.
- کاهش مهار هیجانی ناشی از آسیب به آمیگدال، واکنش بیش‌ازحد به تهدیدات محیطی ایجاد می‌کند.

مکانیزم‌های زیربنایی

- تخریب نورونی در مسیرهای آمیگدال-هیپوکامپ-قشر جلوی پیشانی، باعث اختلال در مهار پاسخ‌های هیجانی منفی می‌شود.
- التهاب مزمن و تغییرات در بیان سایتوکین‌های التهابی CNS نیز در توسعه اختلالات خلقی نقش دارند.

اهمیت شناسایی و درمان

شناسایی زودهنگام علائم افسردگی و اضطراب در بازماندگان HSE برای بهبود کیفیت زندگی آنان حیاتی است. درمان ترکیبی شامل دارودرمانی (SSRIها) و روان‌درمانی (مثلاً CBT) می‌تواند موثر باشد (Bradshaw & Venkatesan, ۲۰۱۶).

اهمیت مداخلات روانی-شناختی

برای بیماران مبتلا به اختلالات روانی ثانویه به HSE، مداخلات چندوجهی شامل روانپزشکی، توانبخشی شناختی، و روان‌درمانی اهمیت اساسی دارد. مداخلات باید متناسب با شدت و نوع اختلال طراحی شوند تا به بهبود عملکرد اجتماعی، تحصیلی و شغلی بیماران کمک شود.

درمان‌ها و مداخلات فعلی در انسفالیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس

آنتی‌ویروس‌ها (مثل آسیکلوویر)

اهمیت درمان ضدویروسی

انسفالیت هرپسی (HSE) یکی از معدود انواع انسفالیت‌های ویروسی است که درمان مؤثر و قابل اثبات دارد. کشف آسیکلوویر (Acyclovir) و کاربرد آن در HSE، انقلابی در بهبود بقاء بیماران ایجاد کرد.

آسیکلوویر: داروی اصلی

آسیکلوویر یک نوکلئوزید آنالوگ است که به صورت انتخابی در سلول‌های آلوده به ویروس فعال می‌شود و باعث مهار DNA پلی‌مراز ویروسی می‌گردد.

مکانیزم عمل:

- فسفریلاسیون توسط تیمیدین کیناز ویروسی
- مهار همانندسازی DNA ویروس
- توقف چرخه ویروسی بدون آسیب گسترده به سلول میزبان

پروتکل درمان

- دوز توصیه‌شده: ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، هر ۸ ساعت، به مدت ۱۴ تا ۲۱ روز (IV).
- شروع درمان باید به محض ظن بالینی آغاز شود، حتی پیش از تأیید آزمایشگاهی (Tunkel et al., ۲۰۰۸).

مشکلات و محدودیت‌ها

مقاومت به آسیکلوویر: نادر اما در بیماران ایمنوساپرس دیده شده است.

عوارض جانبی: نارسایی کلیه، نوروتوکسیسیتی در دوزهای بالا.

در صورت مقاومت، داروهای جایگزین مانند فوسکارنت (Foscarnet) پیشنهاد می‌شود.

درمان‌های حمایتی و نورولوژیک

مراقبت‌های حمایتی حاد

بیماران HSE اغلب نیازمند مراقبت‌های ویژه در ICU هستند:

- مدیریت راه هوایی و اکسیژناسیون
- کنترل تشنجات: استفاده از داروهای ضد تشنج مانند لورازپام یا لواموتریژین
- مدیریت ادم مغزی: مانیتول یا هیپروانتلاسیون کنترل شده

حمایت نورولوژیک بلندمدت

بیماران پس از بهبودی از عفونت حاد ممکن است دچار نواقص نورولوژیک ماندگار شوند:

- توانبخشی شناختی: برای بازیابی مهارت‌های حافظه، توجه و کارکرد اجرایی
- توانبخشی فیزیکی: در صورت وجود اختلالات حرکتی یا تعادل
- درمان‌های روانی-شناختی: جهت درمان افسردگی، اضطراب، PTSD

اهمیت مداخله بین‌رشته‌ای

یک تیم تخصصی شامل نورولوژیست، روانپزشک، روانشناس شناختی، فیزیوتراپیست و گفتاردرمانگر می‌تواند شانس بازیابی عملکردی را بهبود دهد.

پژوهش‌های نوین و مسیرهای آینده

تحقیقات روی واکسن‌ها و ژن درمانی

توسعه واکسن‌های HSV

اگرچه تاکنون چندین واکسن HSV در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده‌اند، هنوز واکسن تأییدشده‌ای که بتواند به طور مؤثر از عفونت HSV-۱ یا HSV-۲ جلوگیری کند، وجود ندارد. اما پیشرفت‌های قابل توجهی در این حوزه در حال انجام است:

- **واکسیناسیون پروفیلاکتیک:** هدف جلوگیری از عفونت اولیه است. واکسن‌های مبتنی بر DNA، پروتئین‌های ویروسی یا ویروس‌های کشته شده از جمله روش‌های مورد بررسی هستند.
- **واکسیناسیون درمانی:** برای کنترل یا کاهش عفونت‌های نهفته و فعال‌سازی مجدد. این نوع واکسن‌ها می‌توانند به عنوان مکمل درمان با آسیکلوویر عمل کنند.

نمونه‌ای از تحقیقات پیشرو:

- واکسن‌های مبتنی بر گلیکوزیله شدن پروتئین‌های HSV (gD^۲) مانند که در فازهای بالینی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. (Duan et al., ۲۰۲۱)
- سیستم‌های نانوذره‌ای برای تحویل مؤثرتر آنتی‌ژن‌ها و تحریک ایمنی سلولی.

ژن درمانی علیه HSV

ژن درمانی رویکردی جدید برای هدف قرار دادن ویروس‌های مخفی شده در سلول‌های عصبی است:

- **CRISPR/Cas^۹** برای برش ژنوم HSV در سلول‌های آلوده به صورت انتخابی.
- **مهندسی سلول‌های بنیادی عصبی** به گونه‌ای که مقاومت ضدویروسی ذاتی داشته باشند.

چالش‌های اصلی این مسیر عبارتند از: تحویل ایمن ژن درمانی به مغز، دقت بالا، و جلوگیری از آسیب به سلول‌های سالم.

درمان‌های هدفمند برای محافظت از آمیگدال و هیپوکامپ

چرا هدف‌گیری آمیگدال و هیپوکامپ اهمیت دارد؟

با توجه به نقش حیاتی این نواحی در تنظیم حافظه و هیجان، آسیب مستقیم به آن‌ها می‌تواند عواقب جبران‌ناپذیری داشته باشد:

اختلالات اضطرابی، PTSD، نقص حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت، و تغییرات رفتاری پایدار.

استراتژی‌های نوآورانه

محافظت عصبی (Neuroprotection)

- استفاده از پپتیدهای محافظ نوروئی برای جلوگیری از نکروز نوروئی.
- آنتی اکسیدان های قوی جهت مهار استرس اکسیداتیو ناشی از التهاب. HSV
- داروهای تعدیل کننده ی گلیال (مثلاً مهارکننده های میکروگلیا) برای کاهش پاسخ های التهابی مضر.

بازسازی عصبی (Neuroregeneration)

- عوامل نوروتروفیک (مثل BDNF و NGF) می توانند بازسازی سیناپس ها را تسریع کنند.
- کاربرد سلول های بنیادی عصبی در مدل های حیوانی برای ترمیم ساختار هیپوکامپ آسیب دیده.

درمان های شخصی سازی شده (Personalized Medicine)

با استفاده از پروفایل ژنتیکی بیماران، می توان مداخلات درمانی را به طور اختصاصی برای هر بیمار طراحی کرد:

- انتخاب داروها بر اساس حساسیت ژنتیکی به واکنش های التهابی.
- تعیین شدت درمان بر مبنای سطح بیان ژن های پاسخ ایمنی.

چالش های آینده

- تنوع سویه های ویروسی: سویه های مختلف HSV ممکن است تفاوت های زیادی در شدت بیماری ایجاد کنند.
- موانع تحویل دارو به مغز: عبور از سد خونی-مغزی همچنان یک چالش بزرگ در درمان HSE است.
- پیشگیری از آسیب مزمن: حتی با درمان ضدویروسی موفق، چگونه می توان از بروز مشکلات شناختی و روانی بلندمدت جلوگیری کرد؟

تحقیقات جاری در زمینه واکسن های HSV ، ژن درمانی های دقیق، درمان های محافظ عصبی هدفمند و مدل های آزمایشگاهی پیشرفته، امیدهای جدیدی را برای مقابله با آسیب های نورولوژیکی ناشی از انسفالیت هرپسی ایجاد کرده است. با وجود این، موفقیت کامل در پیشگیری، درمان و بازتوانی بیماران، نیازمند تحقیقات گسترده تر و توسعه مداخلات درمانی ترکیبی و فردمحور خواهد بود.

نتیجه‌گیری

خلاصه یافته‌ها

مطالعه‌ی جامع ما بر روی ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، به‌ویژه در زمینه‌ی انسفالیت هرپسی (HSE)، آشکار ساخت که این ویروس نه تنها با آسیب مستقیم به بافت مغزی، بلکه با ایجاد پاسخ‌های التهابی شدید، اختلالات عصبی گسترده‌ای ایجاد می‌کند. درگیری اختصاصی آمیگدال و هیپوکامپ، که نواحی حیاتی برای تنظیم هیجان و حافظه هستند، نقش کلیدی در عوارض بلندمدت HSE دارد.

ما دریافتیم که مسیرهای انتقال HSV به مغز (عصب بویایی، عصب سه‌قلو)، استراتژی‌های فرار از سیستم ایمنی، و توانایی ویروس برای ایجاد نهفتگی (latency) و فعال‌سازی مجدد، همگی در مزمن شدن آسیب‌های عصبی نقش دارند. یافته‌های بالینی نشان داد که کودکان و بزرگسالان الگوهای متفاوتی از علائم (از تب و تغییر وضعیت ذهنی تا اختلالات روانی) دارند و تشخیص زودهنگام با MRI، EEG و PCR برای پیش‌آگهی بهتر حیاتی است.

از دید آسیب‌شناسی، پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی به HSV منجر به نکروز نورونی، التهاب گسترده، اختلال در سد خونی-مغزی (BBB) و در نهایت تخریب بافتی به‌ویژه در هیپوکامپ و آمیگدال می‌شود. این آسیب‌ها باعث نقایص شناختی (حافظه و یادگیری)، اختلالات هیجانی (افسردگی، اضطراب، PTSD)، و تغییرات رفتاری بلندمدت می‌گردند.

درمان‌های موجود شامل داروهای ضد ویروسی مانند آسیکلوویر، مراقبت‌های نورولوژیک حمایتی، و به‌تازگی درمان‌های تجربی مانند ایمونوتراپی‌ها است. پژوهش‌های نوین بر توسعه واکسن‌ها، ژن‌درمانی‌های دقیق، و محافظت هدفمند از آمیگدال و هیپوکامپ متمرکز شده‌اند.

پیامدهای بالینی و تحقیقاتی

پیامدهای یافته‌های این مطالعه چندوجهی است:

- تشخیص زودهنگام و درمان سریع HSE، کلید جلوگیری از تخریب غیرقابل‌برگشت مغزی است.
- تمرکز بالینی ویژه بر آمیگدال و هیپوکامپ می‌تواند به طراحی پروتکل‌های بازتوانی شناختی و روانی هدفمند کمک کند.
- ادغام درمان‌های ضد ویروسی با مداخلات محافظ عصبی نویدبخش نتایج بالینی بهتر است.

- شناسایی مارکرهای زیستی اختصاصی آسیب HSV، می تواند امکان پایش دقیق تر بیماران و طراحی درمان های شخصی سازی شده را فراهم کند.

از نظر تحقیقاتی، توسعه مدل های حیوانی و سلولی دقیق تر، کاربرد ارگانوئیدهای انسانی، و استفاده از ابزارهای ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas⁹ می تواند به درک عمیق تر مکانیسم های آسیب و طراحی مداخلات مؤثرتر کمک کند.

پیشنهادهایی برای آینده پژوهش

- طراحی واکسن های درمانی مؤثر علیه HSV با تمرکز بر تحریک قوی ایمنی سلولی و هومورال.
- توسعه استراتژی های محافظ عصبی که مستقیماً آمیگدال و هیپوکامپ را هدف قرار دهند.
- بررسی نقش فاکتورهای ژنتیکی فردی در شدت آسیب مغزی پس از HSE برای توسعه درمان های شخصی سازی شده.
- مطالعه ی طولانی مدت بیماران HSE برای پیگیری اختلالات شناختی، روانی و نورولوژیک ثانویه.
- ادغام تکنولوژی های پیشرفته تصویربرداری (مثل T MRI و مدل های محاسباتی برای درک دینامیک پیشرفت آسیب و ارزیابی پاسخ به درمان).

منابع

- Armangue, T., Spatola, M., & Vlagea, A. (۲۰۱۵). Herpes simplex virus encephalitis: Clinical features, diagnosis, and management. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, ۲(۶), e۱۳۴. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000134>
- Baringer, J. R. (۲۰۰۸). Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurologic Clinics*, ۲۶(۳), ۶۵۷-۶۷۴. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.003>
- Barnett, E. M., Cassell, M. D., & Perlman, S. (۱۹۹۴). Two neurotropic viruses, herpes simplex virus and pseudorabies virus, differ in their anterograde and retrograde transport in the nervous system. *Brain Research*, ۶۳۵(۱-۲), ۲۰۷-۲۱۵. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91553-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91553-5)
- Bloom, D. C. (۲۰۱۶). Alphaherpesvirus latency: A dynamic state of transcription and reactivation. *Advances in Virus Research*, ۹۴, ۵۳-۸۰. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2015.10.001>
- Bradshaw, M. J., & Venkatesan, A. (۲۰۱۶). Herpes simplex virus-۱ encephalitis in adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*, ۱۳(۳), ۴۹۳-۵۰۸. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0456-2>
- Domingues, R. B., Tsanaclis, A. M., Pannuti, C. S., & Mayo, M. S. (۱۹۹۷). Herpes simplex virus encephalitis: Diagnostic and therapeutic considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, ۶۲(۴), ۳۷۸-۳۸۳. <https://doi.org/10.1136/jnnp.1997.024378>
- Duan, M., Zhao, J., & Li, Y. (۲۰۲۱). Advances in herpes simplex virus vaccines: A narrative review. *Frontiers in Immunology*, ۱۲, ۶۶۲۲۳۰. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662230>
- Heldwein, E. E., & Krummenacher, C. (۲۰۰۸). Entry of herpesviruses into mammalian cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, ۶۵(۱۱), ۱۶۵۳-۱۶۶۸. <https://doi.org/10.1007/s001080080745>
- Johnson, R. T., & Ameli, N. O. (۱۹۸۷). Immunopathogenesis of viral encephalitis: Mechanisms of viral clearance from the central nervous system. *Reviews of Infectious Diseases*, ۹(۶), ۱۱۱۷-۱۱۲۸. <https://doi.org/10.1093/clinids/9.6.1117>
- Jouvent, E., Mangin, J. F., Porcher, R., Viswanadhan, S., Oppenheim, C., Dormont, D., & Chiras, J. (۲۰۰۶). Cortical changes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: MRI volumetry and analysis of patterns of cortical thickness. *NeuroImage*, ۳۲(۲), ۴۸۵-۴۹۷. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.033>
- Kim, Y. J., Cho, S. S., Kim, S. E., Kang, E., Kim, J. H., & Lee, S. K. (۲۰۱۰). Glucose metabolism in herpes simplex encephalitis: Comparison of MRI and PET findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, ۳۷(۳), ۵۱۰-۵۱۸. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1298-6>
- Kimberlin, D. W. (۲۰۰۴). Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including neonatal disease. *Herpes*, ۱۱(Suppl ۲), ۵۷A-۶۴A.
- Kimberlin, D. W., Lin, C. Y., Jacobs, R. F., Powell, D. A., Corey, L., Gruber, W. C., & Whitley, R. J. (۲۰۰۱). Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, ۱۰۸(۲), ۲۲۳-۲۲۹. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.223>
- Lakeman, F. D., & Whitley, R. J. (۱۹۹۵). Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *The Journal of Infectious Diseases*, ۱۷۱(۴), ۸۵۷-۸۶۳. <https://doi.org/10.1093/infdis/171.4.857>

- Liberzon, I., & Sripada, C. S. (۲۰۰۸). The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review. *Progress in Brain Research*, ۱۶۷, ۱۵۱-۱۶۹. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67011-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67011-3)
- Lokensgard, J. R., Hu, S., Sheng, W. S., Peterson, P. K., & Chao, C. C. (۲۰۰۲). Cytokine-mediated neuronal damage in the nervous system. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, ۹(۱), ۱-۹. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.1.1-9.2002>
- Looker, K. J., Magaret, A. S., May, M. T., Turner, K. M., Vickerman, P., Gottlieb, S. L., & Newman, L. M. (۲۰۱۵). Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type ۱ infections in ۲۰۱۲. *PLoS ONE*, ۱۰(۱۰), e۰۱۴۰۷۶۵. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140765>
- McGrath, N., Anderson, N. E., Croxson, M. C., & Powell, K. F. (۱۹۹۷). Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: Diagnosis and long term outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, ۶۳(۳), ۳۲۱-۳۲۶. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.3.321>
- Menendez, C. M., Jenkins, J. K., & Carr, D. J. J. (۲۰۱۹). HSV-۱ and Alzheimer's disease: More than a hypothesis. *Frontiers in Neurology*, ۱۰, ۱۲۴۰. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01240>
- Mettenleiter, T. C., Klupp, B. G., & Granzow, H. (۲۰۰۹). Herpesvirus assembly: An update. *Virus Research*, ۱۴۲(۲), ۲۲۲-۲۳۴. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.03.018>
- Misra, U. K., Kalita, J., & Nair, P. P. (۲۰۰۸). Diagnosis and management of viral encephalitis. *Indian Journal of Medical Research*, ۱۲۸(۳), ۳۴۷-۳۶۹.
- Muhlert, N., Gringras, P., & Howard, R. J. (۲۰۱۱). The role of the hippocampus in the retrieval of autobiographical memories. *Cortex*, ۴۷(۸), ۱۰۴۹-۱۰۵۹. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.010>
- Orvedahl, A., & Levine, B. (۲۰۰۸). Viral evasion of autophagy. *Autophagy*, ۴(۳), ۲۸۰-۲۸۵. <https://doi.org/10.4161/auto.5586>
- Phelps, E. A. (۲۰۰۴). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, ۱۴(۲), ۱۹۸-۲۰۲. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.010>
- Roizman, B., & Whitley, R. J. (۲۰۱۳). An inquiry into the molecular basis of herpes simplex encephalitis. *Acta Neuropathologica*, ۱۲۶(۱), ۱-۱۳. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1101-0>
- Steiner, I., & Benninger, F. (۲۰۱۳). Update on herpes virus infections of the nervous system. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, ۱۳(۱۲), ۴۱۴. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0414-0>
- Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., Koskiniemi, M., Sainio, K., Salonen, O., & Kennedy, P. G. (۲۰۰۷). Viral encephalitis: A review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology*, ۱۴(۱۲), ۱۲۱۹-۱۲۳۱. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01914.x>
- Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., ... & Whitley, R. J. (۲۰۰۸). The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, ۴۷(۳), ۳۰۳-۳۲۷. <https://doi.org/10.1093/cid/cni447>
- Whitley, R. J. (۲۰۰۶). Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. *Antiviral Research*, ۷۱(۲-۳), ۱۴۱-۱۴۸. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.002>
- Whitley, R. J., & Kimberlin, D. W. (۲۰۱۹). Herpes simplex encephalitis: Children and adolescents. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, ۳۰(۴), ۲۴۶-۲۵۲. <https://doi.org/10.1016/j.spid.2019.06.001>
- Whitley, R. J., & Roizman, B. (۲۰۰۱). Herpes simplex virus infections. *The Lancet*, ۳۵۷(۹۲۶۷), ۱۵۱۳-۱۵۱۸. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)06388-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)06388-9)

