



اختلال کارکردهای اجرایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده

دکتر مهدی تهرانی دوست^۱

گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم شناختی

دکتر بهاره آزادی

پژوهشکده علوم شناختی

دکتر ارشیا صدیق

پژوهشکده علوم شناختی

دکتر محمودرضا اشرفی

گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر جواد علاقبندراد

گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم شناختی

هدف: از آنجا که مطالعات انجام شده روی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری (PKU) که دارای هوش طبیعی هستند و به موقع و مداوم تحت درمان بوده‌اند، اختلالاتی در کارکردهای اجرایی مغز نشان داده است، این مطالعه با هدف بررسی بیشتر تفاوت کارکردهای اجرایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده با کودکان طبیعی انجام شده است. **روش:** در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، ۱۰ کودک مبتلا به PKU (تحت درمان) با بهره هوشی طبیعی با ۱۵ کودک سالم که همگی از نظر سن و جنس و بهره هوشی با آنها همسان شده بودند، به وسیله سه آزمون نوروسایکولوژیک برج لندن (نگاشت کامپیوتری)، آزمون عملکرد مداوم و آزمون استروپ مقایسه شدند. **یافته‌ها:** در آزمون برج لندن، عملکرد افراد مبتلا به PKU ضعیف تر از گروه کنترل بود. این اختلاف در سه مرحله اول آزمون معنی دار بود. در آزمون عملکرد مداوم، تعداد خطاهای حذف در گروه مورد به طور معنی دار بیشتر از گروه کنترل بود. تفاوت تعداد خطاهای ارتکاب در دو گروه معنی دار نبود. در آزمون استروپ، از نظر آماری بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. نتایج این مطالعه، بین سطح فنیل آلانین همزمان با آزمون و نتیجه آزمون‌ها ارتباطی نشان نداد. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که کارکردهای اجرایی افراد مبتلا به PKU که تحت درمان قرار گرفته‌اند، علیرغم بهره هوشی طبیعی، در مقایسه با کودکان طبیعی دارای درجاتی از اختلال، به ویژه در زمینه برنامه‌ریزی و توجه است.

کلید واژه‌ها: فنیل کتونوری، کارکردهای اجرایی، آزمون برج لندن، آزمون استروپ، آزمون عملکرد مداوم

مقدمه

فنیل کتونوری^۲ (PKU) یکی از شایعترین اختلالات مادرزادی متابولیسم است که اولین بار در سال ۱۹۳۴ شرح داده شد (فولینگ^۳، ۱۹۹۴). شیوع بیماری PKU در جوامع مختلف متفاوت است و حدود یک در ۱۰ هزار تا ۱۲ هزار تخمین زده می‌شود (رضوانی، ۲۰۰۴). در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۰ در مرکز

تحقیقات مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی^۴ (NRCGEB) انجام شد، بروز PKU در ایران یک در ۳۶۷۲ نفر تخمین زده شد که یکی از بالاترین موارد گزارش شده در جهان است (کوچمشگی، باقر و حسینی‌مزیانی، ۲۰۰۲). در مطالعه‌ای که در سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۱ در مراکز بهزیستی استان تهران انجام شد، شیوع

2- phenyl ketonuria 3 - Fölling
4- National Research Center for Genetic Engineering & Biotechnology

۱ - نشانی تماس: تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه.

E-mail: Tehranid@sina.tums.ac.ir



ناحیه از مغز، یعنی کارکردهای اجرایی مغز^{۱۸} می شود که شامل توانایی در حل مسأله^{۱۹}، توجه، حافظه فعال (کاری)^{۲۰}، کنترل مهاری^{۲۱}، کنترل تکانه^{۲۲} و تغییر و حفظ آمایه^{۲۳} می شود. مراحل مختلف حل مسأله عبارت اند از: فرمول بندی^{۲۴}، برنامه ریزی^{۲۵}، انعطاف پذیری ذهنی^{۲۶}، و توانایی تغییر استراتژی در پاسخ به اطلاعات جدید (لوسیانا^{۲۷}، سالیوان^{۲۸} و نلسون^{۲۹}، ۲۰۰۱).

برای بررسی کارکردهای اجرایی لوب پره فرونتال، آزمون های مختلفی طراحی شده است که از آن جمله می توان به آزمون های برج لندن^{۳۰} (TOL)، آزمون عملکرد مداوم^{۳۱} (CPT)، آزمون استروپ^{۳۲} و آزمون ویسکانسین^{۳۳} (WCST) اشاره کرد که به ترتیب برای ارزیابی برنامه ریزی، توجه انتخابی^{۳۴} و کنترل مهاری، کنترل تکانه، و تغییر و حفظ آمایه طراحی شده اند. با کمک این آزمون ها، در زمینه بررسی کارکردهای اجرایی در بیماران فنیل کتونوری زود درمان شده مطالعات مختلفی انجام شده است که اختلال در این کارکردها را تأیید کرده اند (ولش^{۳۵}، پنینگتون^{۳۶}، ازنف^{۳۷}، راس^{۳۸} و مک کاب^{۳۹}، ۱۹۹۰؛ ریس^{۴۰}، ویلیامز^{۴۱}، هانت^{۴۲}، بری^{۴۳} و لسلی^{۴۴}، ۱۹۹۴؛ ولگیچ^{۴۵}، پیتش^{۴۶}، فاندروز^{۴۷}، کاش^{۴۸} و اولریش^{۴۹}، ۱۹۹۶؛ اسمیت^{۵۰}، کلیم^{۵۱}، مالزی^{۵۲} و هانلی^{۵۳}، ۱۹۹۶؛ استمردینک^{۵۴} و همکاران، ۱۹۹۹؛ لوسیانا و همکاران، ۲۰۰۱؛

هیرفنیل آلانینی^۱ در بیماران مبتلا به عقب ماندگی ذهنی، حدود ۲/۷۵ درصد گزارش شد که از بالاترین موارد گزارش شده در دنیاست (صدیق و همکاران، ۲۰۰۱). این بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، در اکثر موارد عقب ماندگی ذهنی شدید به دنبال خواهد داشت و به اختلالات رفتاری و نورولوژیک منجر می شود (اسکرایور^۲ و کافمن^۳، ۲۰۰۰). بعضی اختلالات روانپزشکی مانند گذر هراسی^۴ در این بیماران شایعتر (ویسبرن^۵ و لوی^۶، ۱۹۹۱) و با اختلالاتی مانند ADHD و اوتیسم نیز همراه است. PKU از نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز^۷ (PAH) ناشی می شود. در اثر نقص این آنزیم سطح فنیل آلانین (Phe) پلاسما در موارد PKU (کلاسیک) به بالاتر از ۱۰۰۰ $\mu\text{mol/l}$ یا ۱۶/۵ mg/d می رسد (اسکرایور و کافمن، ۲۰۰۰). در نتیجه برای نگه داشتن فنیل آلانین سرم در حالت تعادل، به مداخلات درمانی نیاز است و میزان فنیل آلانین در رژیم غذایی این بیماران باید به شدت محدود شود. رژیم غذایی بیشتر و کمتر از حد آثار زیان باری دارد. سطح فنیل آلانین در این بیماران باید حدود ۴۸۰-۱۸۰ $\mu\text{mol/l}$ باشد که این مقدار هنوز چیزی حدود سه تا هشت برابر مقدار طبیعی (حدود ۶۰ $\mu\text{mol/L}$) است (همان جا). Phe پیش ساز اسید آمینه تیروزین (Tyr) است. بیماران مبتلا به PKU نمی توانند فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل کنند. در نتیجه سطح تیروزین مغز این بیماران کاهش می یابد (کرتویس^۸، ولمین^۹ و بائرلوشر^{۱۰}، ۱۹۷۲) که با دو مکانیسم قابل توجه است:

۱- مکانیسم رقابتی Phe و Tyr در عبور از سد خونی مغزی^{۱۱}، موجب کاهش جزئی تیروزین در دسترس نوروهای مغز می شود.
 ۲- نوروهای کورتکس پره فرونتال^{۱۲} (PFC)، حتی به کاهش مقادیر ناچیز تیروزین حساس هستند (دیاموند^{۱۳}، پرور^{۱۴}، کالندر^{۱۵} و دروین^{۱۶}، ۱۹۹۷).

بنابراین حتی در صورت درمان، بالا ماندن نسبی فنیل آلانین همراه با پایین بودن سطح تیروزین قابل انتظار است. از آنجا که تیروزین پیش ساز دوپامین و نوراپی نفرین در CNS^{۱۷} است، کاهش آن به کاهش دوپامین در مغز منجر خواهد شد. دوپامین نقش بسیار مهمی در فعالیت های کورتکس پره فرونتال دارد، در نتیجه کاهش دوپامین موجب اختلالات شناختی در فعالیت های مربوط به این

1- hyperphenylalaninemia	2- Sriver
3- Kaafman	4- agoraphobia
5- Waisbren	6- Levy
7- phenyl alanine hydroxylase	8- Curtuis
9- Vollmin	10 - Baerlocher
11- Blood Brain Barrier	12 - prefrontal cortex
13- Diamond	14 - Previor
15- Callender	16 - Druin
17- Central Nervous System	18- executive function
19 - problem solving	20- working memory
21- inhibitory control	22- impulse control
23- set maintenance & set shifting	
24- formulation	25 - planning
26- mental flexibility	27- Luciana
28- Sullivan	29- Nelson
30-Tower Of London	31- Continuous Performance Test
32- Stroop Test	33- Wisconsin Card Sorting Test
34- selective attention	35 - Welsh
36- Pennington	37- Ozonoff
38- Rouse	39- McCabe
40- Ris	41- Williams
42- Hunt	43 - Berry
44- Leslie	45- Welgag
46- Pietsch	47 - Funders
48- Kosh	49 - Ulrich
50- Smith	51 - Klim
52- Mallozzi	53- Hanley
54- Stemerding	



مطالعه از ننگاشت کامپیوتری آزمون استفاده گردید. روی صفحه نمایشگر حساس به لمس^۵، مراحل مختلف آزمون به نمایش گذاشته می شود. در هر صفحه نمایش دو چیدمان به آزمودنی نشان داده می شود که هر یک سه ستون عمودی با اندازه های مختلف دارد و حلقه هایی با سه رنگ مختلف روی آنها قرار گرفته است. چیدمان بالایی به عنوان الگو یا هدف به آزمودنی نشان داده می شود و قابل تغییر نیست. چیدمان پایینی، شامل حلقه هایی است که محل قرارگیری آنها می تواند به وسیله آزمودنی تغییر کند. حلقه ها با تماس انگشت روی صفحه کامپیوتر حرکت می کنند. این آزمون چهار مرحله دارد که هر مرحله نسبت به مرحله قبل به تدریج مشکل تر می شود. مرحله اول با دو حرکت حل می شود، مرحله دوم با سه حرکت، مرحله سوم با چهار حرکت و مرحله چهارم با پنج حرکت. هر یک از چهار مرحله فوق چهار بار تکرار می شود.

پس از توضیح دستورالعمل، به آزمودنی یادآوری می شود که قبل از شروع هر مرحله ابتدا به چیدمان بالایی نگاه کند و محل حلقه ها را در نظر بگیرد. سپس بر اساس الگوی هدف، پس از ارزیابی و برنامه ریزی حرکات، حلقه ها را در چیدمان پایینی حرکت دهد، به طوری که با حداقل حرکت ممکن بتواند مسأله را حل کند.

نتایج نهایی که در هر مرحله به وسیله کامپیوتر ثبت می شود، به قرار زیر است: (۱) تعداد حرکات^۶ انجام شده به وسیله آزمودنی در هر یک از چهار بخش هر مرحله، (۲) زمان برنامه ریزی^۷ که عبارت است از فاصله زمانی بین ارائه تکلیف روی صفحه و لمس اولین حلقه به وسیله آزمودنی و (۳) زمان تفکر بعدی^۸ یا زمان اجرای آزمون که عبارت است از فاصله زمانی بین لمس اولین حلقه و تمام شدن تکلیف. زمان برنامه ریزی و زمان تفکر بعدی نیز در هر یک از چهار بخش هر مرحله گزارش و در نهایت میانگین تعداد حرکات، میانگین زمان برنامه ریزی و میانگین زمان تفکر نیز ثبت و نشان داده می شود.

لوزی^۱ و همکاران، ۲۰۰۴؛ بروم^۲ و همکاران، ۲۰۰۴). مطالعه حاضر بر پایه این فرضیه شکل گرفت که عملکرد شناختی مغز در مهارت های سطوح بالا در بیماران PKU که تحت درمان به موقع قرار گرفته اند (حتی با بهره هوشی طبیعی) اختلالاتی را نشان می دهد و به این ترتیب برای بررسی اختلالات شناختی بیماران فنیل کتونوری درمان شده تدوین شد.

روش

جمعیت مورد مطالعه

در این مطالعه مقطعی - تحلیلی گروه مورد مطالعه شامل ۱۰ بیمار مبتلا به فنیل کتونوری بود که بین شش تا ۲۰ سال داشتند. همگی تحت درمان بودند و بر اساس معیارهای زیر، از بین افراد مبتلا به این بیماری که در انجمن PKU (در مرکز اسما تهران) ثبت شده اند، انتخاب گردیدند:

۱) قبل از دو سالگی تشخیص فنیل کتونوری گرفته اند و اولین سطح فنیل آلانین اندازه گیری شده در آنها قبل از شروع رژیم غذایی، بیش از ۱۰۰۰ میکرومول در لیتر (۱۶ mg/dl) بوده است. (۲) رژیم غذایی آنها قبل از دو سالگی شروع شده و پیوسته ادامه یافته است. ضمناً شرط شرکت این افراد در مطالعه بهره هوشی بالاتر از ۸۰ بود. در این مطالعه، گروه کنترل ۱۵ نفر بوده، از مدارس عادی انتخاب شده بودند و مصاحبه با والدین آنها نشان داد که بیماری جسمی و روانپزشکی عمده ندارند. افراد گروه کنترل از نظر سن، جنس و بهره هوشی با گروه مورد همسان شدند.

ابزارها

۱) **آزمون هوش ریون^۳**. برای انتخاب افراد با هوشبهر بیشتر از ۸۰ و همچنین همسان سازی دو گروه، این آزمون برای هر دو گروه مورد و کنترل اجرا شد؛ برای سنین شش تا نه، آزمون ریون کودکان و برای گروه سنی نه تا ۲۰ سال، آزمون ریون افراد بالغ. ۲) **آزمون برج لندن (TOL)**. این آزمون را نخستین بار شالیس^۴ (۱۹۸۲) برای ارزیابی یکی از کارکردهای اجرایی مغز، یعنی برنامه ریزی (که به عملکرد لوب پره فرونتال حساس است) مطرح کرد و ننگاشت کامپیوتری آن در سال ۱۹۹۳ طراحی شد. در این

1- Leuzzi
3- Raven
5- touch screen
7- planning time

2- Brumm
4- Shallice
6- number of moves
8- subsequent thinking time



مقیاس درجه‌بندی رفتاری شامل ۱۵ سؤال است که برای شناسایی کودکان مبتلا به اوتیسم به کار می‌رود. این پرسشنامه قادر به افتراق کودکان مبتلا به اوتیسم خفیف تا متوسط از کودکان مبتلا به فرم متوسط تا شدید اوتیسم است.

۶) فرم کوتاه و تجدید نظر شده مقیاس درجه‌بندی کانرز والدین^{۱۳}. یک پرسشنامه ۲۷ قسمتی است که کیت کانرز^{۱۴} طراحی کرده است و به وسیله والدین تکمیل می‌شود. از این مقیاس، شاخص‌های زیر استخراج می‌شوند: (۱) مخالفت‌جویی؛ (۲) مشکلات شناختی / بی‌توجهی، (۳) بیش‌فعالی و (۴) شاخص ADHD^{۱۵}.

۷) بررسی سطح فنیل آلانین خون. همزمان با اجرای آزمون‌های نوروسایکولوژیک، دو سی سی خون وریدی از گروه بیمار گرفته و برای بررسی سطح فنیل آلانین به روش کروماتوگرافی مایع با فشار بالا^{۱۶} (HPLC) به آزمایشگاه ارسال می‌شد.

روش اجرا

شرکت کنندگان در مطالعه، صبح‌ها حدود ساعت ۸ تا ۱۰ صبح برای انجام آزمون به پژوهشکده علوم شناختی مراجعه می‌کردند. در هر دو گروه مورد و کنترل، پرسشنامه مربوط به اطلاعات جمعیت‌شناختی تکمیل می‌شد. بعد از اجرای آزمون هوش ریون، در صورت تعیین بهره هوشی بیش از ۸۰، آزمون‌های نوروسایکولوژیک از کودکان هر دو گروه به عمل می‌آمد. در پایان، دو سی سی خون از گروه مورد گرفته می‌شد. از آنجا که بعضی موارد بیماری PKU با اوتیسم یا اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی (ADHD) همراه است و این دو اختلال خود می‌توانند موجب نقص کارکردهای اجرایی شوند، با استفاده از مصاحبه و

۳) آزمون عملکرد مداوم (CPT). این آزمون برای بررسی تکانشگری و توجه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در نگاشت مورد استفاده این مطالعه، محرک‌هایی به صورت یک عدد در کنار یک شکل به طور تصادفی روی صفحه نمایش نشان داده و از آزمودنی خواسته می‌شود تا در صورت مشاهده هدف (یکسان بودن شکل و عدد در دو صفحه متوالی) کلیدی را فشار دهد. در نهایت، نتایج نهایی به صورت متغیرهای زیر ثبت می‌شوند: (۱) تعداد دفعات خطای ارتکاب^۱ که عبارت است از پاسخ آزمودنی به محرک‌های غیر هدف (در صورتی که شکل یا عدد متفاوت باشد و آزمودنی کلید را فشار دهد). این متغیر شاخص تکانشگری است. (۲) تعداد دفعات خطای حذف^۲ که عبارت است از تعداد اهدافی که آزمودنی از دست داده و واکنش مناسب نشان نداده است. این متغیر شاخصی برای بررسی توجه خواهد بود. (۳) زمان واکنش^۳، زمانی است که بین ارائه محرک و پاسخ آزمودنی ثبت می‌شود. (۴) تعداد موارد جور کردن‌هایی که آزمودنی موفق شده است آنها را به درستی یکسان تشخیص دهد^۴.

۴) آزمون استروپ. از این آزمون برای اندازه‌گیری توجه، مهار و تغییر آمیبه‌ها استفاده می‌شود. سه کارت به آزمودنی عرضه می‌گردد؛ اولین کارت، کارت نقاط^۵ است. در این کارت نقاطی به رنگ‌های قرمز، آبی، زرد و سبز وجود دارد. از وی خواسته می‌شود که نام رنگ‌ها را بخواند. سپس کارت کلمات^۶ به او نشان داده می‌شود که در آن کلمات مختلف (این، بالا، به، آب) در چهار رنگ فوق چاپ شده است. آزمودنی باید رنگ کلمات را بخواند (نه خود کلمات را). کارت سوم، کارت رنگ‌ها^۷ است. در این کارت کلمات سبز، زرد، قرمز و آبی با رنگ‌هایی غیر از رنگ‌های خود چاپ شده‌اند. آزمودنی باید رنگ جوهر را بدون توجه به مفهوم کلمات بیان کند. تعداد خطاها و زمان لازم برای خواندن هر یک از کارت‌ها ثبت می‌شود. از تفاوت زمان لازم برای خواندن کارت اول و سوم (C_{time}-d_{time}) به عنوان شاخص تمایز^۸ استفاده می‌شود.

۵) مقیاس درجه‌بندی اوتیسم کودکان^۹ (CARS). در این مطالعه، از نهمین چاپ این پرسشنامه که به وسیله اسکاپلر^۱، ریچلر^{۱۱} و رنر^{۱۲} (۲۰۰۲) نگاشته شد، استفاده گردید. CARS یک

1- commission errors	2 - omission errors
3- reaction time	4 - matches successfully recognized
5- dots card	6 - words card
7- colors card	8 - difference index
9- Childhood Autism Rating Scale	
10- Eric Schopler	11- Reichler
12- Renner	13- Conner's Parent Rating Scale - Revised
14- Keith Connors	15- Attention Deficit Hyperactivity Disorder
16- High Pressure Liquid Chromatography	



نتایج آزمون TOL

در آزمون مان‌ویتنی، بین دو گروه از لحاظ تعداد حرکات اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در مرحله اول، میانگین تعداد حرکات در دو گروه مساوی بود، اما در سایر مراحل (مراحل دوم، سوم و چهارم) تعداد حرکات گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود. در تمام مراحل آزمون، برنامه‌ریزی در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل طول کشید که از نظر آماری تفاوت مراحل اول، دوم و سوم معنی‌دار بود (p به ترتیب $0/004$ ، $0/01$ و $0/03$)، ولی در مرحله چهارم اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. زمان اجرای آزمون یا زمان تفکر بعدی نیز در تمام مراحل در گروه مورد طولانی‌تر از گروه کنترل بود. این اختلاف در سه مرحله اول معنی‌دار بود (p به ترتیب $0/005$ ، $0/03$ و $0/01$)، ولی در مرحله چهارم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲- نتایج آزمون برج لندن (TOL) در دو گروه

TOL	گروه (مورد=۱، کنترل=۲)	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی‌داری
تعداد حرکات	مرحله اول	۱	۲/۳	۰/۵۱
	مرحله دوم	۱	۴/۱۲	۰/۸۳
	مرحله سوم	۱	۸/۸۵	۱/۱۲
	مرحله چهارم	۱	۱۰/۴۷	۱/۲۷
زمان برنامه‌ریزی	مرحله اول	۱	۷/۱۴	۳/۴۳
	مرحله دوم	۱	۱۰/۸۴	۱/۱۳
	مرحله سوم	۱	۹/۴۵	۸/۱۹
	مرحله چهارم	۱	۸/۳۸	۱/۹۲
زمان تفکر بعدی	مرحله اول	۱	۱۷/۱۶	۸/۰۳
	مرحله دوم	۱	۳۲/۱۱	۱۱/۲۵
	مرحله سوم	۱	۶۰/۶۹	۱۹/۶۶
	مرحله چهارم	۱	۷۱/۶۸	۱۱/۲۱
زمان تفکر بعدی	مرحله اول	۱	۱۷/۱۶	۲۷/۴۶
	مرحله دوم	۱	۳۲/۱۱	۱۲/۳۶
	مرحله سوم	۱	۶۰/۶۹	۳۱/۱۸
	مرحله چهارم	۱	۷۱/۶۸	۲۶/۲۳

پرسشنامه‌های کانرز و CARS دو گروه از نظر این دو اختلال بررسی شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات در نرم افزار SPSS 11.5 وارد شد. به علت تعداد کم نمونه‌ها، برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های غیرپارامتری و برای بررسی همبستگی از آزمون همبستگی اسپیرمن^۱ استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات جمعیت‌شناختی

گروه مورد، شامل ۱۰ فرد (۸ دختر و ۲ پسر) مبتلا به PKU (تحت درمان) و گروه کنترل ۱۵ نفر (۱۲ دختر و ۳ پسر) بود. اطلاعات مربوط به سن و بهره هوشی افراد هر گروه در جدول ۱ آمده است. از نظر جنس و بهره هوشی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در گروه مورد، میانگین زمان تشخیص بیماری، ۶/۸ ماهگی ($SD = 7/78$) و حداقل و حداکثر سن زمان تشخیص بیماری به ترتیب ۱۵ روزگی (بعد از تولد) و ۲۴ ماهگی بود. حداقل و حداکثر سن شروع رژیم غذایی در این گروه نیز به ترتیب، ۱۵ روزگی و ۲۴ ماهگی و با میانگین ۷/۲۰ ماهگی ($SD = 7/75$) بود. در گروه مبتلایان به PKU، فقط والدین یکی از بیماران نسبت خویشاوندی نداشتند. از ۹ نفر باقی‌مانده والدین پنج نفر نسبت فامیلی نزدیک و والدین چهار نفر نسبت فامیلی دور داشتند. همین‌طور در گروه مورد، در هفت نفر از بیماران، سابقه فامیلی بیماری PKU در یکی دیگر از فرزندان خانواده وجود داشت.

جدول ۱- سن و بهره هوشی آزمودنی‌ها

گروه	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
مورد (سن ماه)	۱۵۹/۳۰	۴۶/۶۱۰	۷۹	۲۳۸
کنترل	۱۲۹/۳۳	۲۸/۶۸۲	۹۴	۲۰۵
بهره	۱۰۸/۴۰	۱۲/۴۴۷	۹۰	۱۲۸
هوشی	۱۱۶/۲۷	۵/۵۸۷	۱۰۶	۱۳۰



به این ترتیب که هر چه سطح فنیل آلانین بالاتر بود، تعداد خطاهای حذف نیز بیشتر بود ($p < 0/01$). در آزمون استروپ نیز بین سطح فنیل آلانین همزمان و نتایج آزمون ارتباط معنی داری مشاهده نشد. بر اساس نتایج پرسشنامه CARS، افراد شرکت کننده در مطالعه غیراوتیستیک بودند. همچنین نتایج پرسشنامه کانرز و مصاحبه بالینی، وجود ADHD را در هیچ یک از شرکت کنندگان تأیید نکرد.

بحث

متأسفانه در کشور ما غربالگری بیماری PKU انجام نمی شود و در اغلب مواقع تشخیص پس از بروز عوارض برگشت ناپذیری چون عقب ماندگی ذهنی و تشنج داده می شود. در نتیجه، رژیم غذایی با تأخیر شروع می شود و در اغلب موارد رژیم غذایی نیز دقیق نیست. گروه مبتلایان به فنیل کتونوری درمان شده در این مطالعه نیز در مقیاس کوچک دارای مشکلاتی هستند که در این گروه از بیماران ایرانی مشاهده می شود که از آن جمله می توان به تشخیص دیررس بیماری و شروع رژیم غذایی در سنین بالاتر از سن مطلوب، بار ناشی از ازدواج فامیلی بر این بیماری، سابقه مثبت بیماری و تکرار این بیماری در خانواده اشاره کرد.

مطالعات روی کودکان مبتلا به PKU که در ماه های اول بعد از تولد درمان شده اند، نشان دهنده اختلال در مهارت های سطح بالایی چون توجه، حافظه کاری، حل مسأله و سایر توانایی های اجرایی در این کودکان است (ولش، ۱۹۹۰؛ دیاموند و همکاران، ۱۹۹۷؛ لوسیانا و همکاران، ۲۰۰۱؛ لوزی و همکاران، ۲۰۰۴؛ بروم، ۲۰۰۴).

در کارکردهای اجرایی مغز بیماران مبتلا به PKU که به موقع تحت درمان قرار گرفته اند، اختلالی دیده نمی شود. در این زمینه مطالعاتی نیز روی افراد مبتلا به ADHD و اوتیسم انجام شده که بیانگر وجود نقص کارکردهای اجرایی در این دو گروه است (تهرانی دوست، رادگودرزی، سپاسی و علاقبندراد، ۱۳۸۲).

ولش و همکاران (۱۹۹۰) با مقایسه ۱۱ کودک مبتلا به فنیل کتونوری زود درمان شده (در سنین پیش دبستانی) و ۱۱ کودک طبیعی، اختلالاتی در کارکردهای اجرایی گروه اول

جدول ۳- نتایج آزمون عملکرد مداوم (CPT) در دو گروه

CPT	گروه (مورد=۱، کنترل=۲)	میانگین	انحراف معیار	سطح
				معنی داری
خطای ارتکاب	۱	۵/۵۰	۳/۵۹	ns
	۲	۳/۹۳	۲/۳۱	
خطای حذف	۱	۴/۸۰	۲/۹۷	۰/۰۰۵
	۲	۱/۷۳	۱/۸۳	
میانگین زمان واکنش	۱	۰/۷۹	۰/۲۲	ns
	۲	۰/۷۳	۰/۱۰	
تعداد جور کردن های موفق	۱	۶۷/۷	۱۹/۹۰	۰/۰۰۵
	۲	۸۸/۲	۱۲/۲۶	

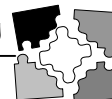
نتایج آزمون CPT

تعداد خطاهای ارتکاب در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود، ولی در آزمون مان-ویتنی این اختلاف معنی دار نبود. در حالی که تعداد خطاهای حذف در گروه مورد و گروه کنترل اختلاف معنی داری داشت، در میانگین زمان واکنش تفاوت معنی داری مشاهده نشد. همچنین نتیجه نهایی آزمون در گروه کنترل، یعنی تعداد جور کردن هایی که به طور موفقیت آمیز تشخیص داده شدند، به طور معنی داری بهتر از گروه مورد بود (جدول ۳).

نتایج آزمون استروپ

در زمان خواندن کارت نقاط و کلمات بین دو گروه تفاوت معنی داری دیده نشد. زمان خواندن کارت رنگ ها در گروه مورد طولانی تر بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود. در تعداد خطاها اختلافی بین دو گروه مشاهده نشد. شاخص تمایز که عبارت است از تفاوت زمان کارت نقاط با زمان کارت رنگ ها ($c_{time-d_{time}}$) در گروه مورد طولانی تر بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار نبود.

در این مطالعه، بین سطح فنیل آلانین همزمان و بهره هوشی ارتباطی مشاهده نشد. نتایج این بررسی بین بهره هوشی و نتایج آزمون های TOL، CPT و استروپ نیز ارتباطی نشان نداد. در این مطالعه بین سطح فنیل آلانین همزمان و نتایج آزمون TOL در هیچ یک از مراحل ارتباطی دیده نشد. در آزمون CPT، فقط در مورد خطاهای حذف ارتباط معنی داری با سطح فنیل آلانین مشاهده شد،



زمان تفکر بعدی نیز نشان می دهد که از ابتدا برای حل مسأله برنامه ریزی مناسبی نشده است. لذا فرد برای حل مسأله، نیازمند تفکر و برنامه ریزی بیشتر است. برنامه ریزی نامناسب و عدم پیش بینی حرکات لازم برای اجرای آزمون، قبل از شروع اولین حرکت، موجب افزایش تعداد حرکات برای حل هر مسأله می شود. به عبارت دیگر، هنگامی که فرد قبل از حل مسأله، حرکات لازم را پیش بینی نمی کند، احتمال حرکات اشتباه (حرکتی که در جهت هدف مسأله نیست و حتی او را از هدف که حل مسأله در تعداد حرکات کمتر است، دور می کند) و حرکات اضافی بیشتر می شود. این یافته تأیید کننده مطالعاتی است که ولش و همکاران (۱۹۹۰) با آزمون برج هانوی^۶ و لوسیانا و همکاران (۲۰۰۱) با آزمون برج لندن انجام دادند. یافته های این مطالعه نشان می دهد که کودکان مبتلا به PKU در مقایسه با گروه کنترل، در شاخص توجه آزمون CPT (خطای حذف) دارای اختلال واضح می باشند. در این مطالعه، عملکرد کودکان مبتلا به PKU در شاخص تکانشگری در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نداد که به نظر می رسد مشکل این افراد بیشتر در زمینه توجه باشد، نه در مهار پاسخ ها. نتایج نهایی آزمون (که با شاخص تعداد جور کردن های موفق نشان داده می شود) در گروه مبتلایان به PKU ضعیف تر بود.

آزمون دیگری که در این مطالعه بررسی شد، آزمون استروپ بود که کارکردهای اجرایی مانند توجه، مهار پاسخ ها و تغییر آمایه ها را ارزیابی می کند. در مطالعه حاضر، بین دو گروه در نتایج این آزمون اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

در مطالعه ای که دیاموند (۱۹۹۷) روی ۱۴۸ کودک شش ماهه تا هفت ساله مبتلا به فنیل کتونوری زود درمان شده انجام داد، به این نتیجه دست یافت که کودکانی که سطح فنیل آلانین خونشان همزمان با اجرای آزمون ها در محدوده $600-360 \mu\text{mol/L}$ بوده است، نسبت به کودکانی که سطح فنیل آلانین آنها کمتر از $360 \mu\text{mol/L}$ بود، در اجرای آزمون های اجرایی (حافظه کاری و

مشاهده کردند. در حالی که بین دو گروه در کارکردهای غیر اجرایی (از جمله کارکردهای وابسته به لوب تمپورال) هیچ تفاوتی مشاهده نشد.

مزو کو^۱ و همکاران (۱۹۹۴) در مطالعه ای روی کودکان مبتلا به PKU که زود و در سنین مدرسه (۶ تا ۱۳ سال) درمان شده بودند، اختلالی در کارکردهای اجرایی مشاهده نکردند و بروز اختلال اجرایی در کودکان سنین پایین تر را که در سایر مطالعات به دست آمده بود، به تأخیر تکاملی این کودکان مربوط دانستند. مطالعه اشویت^۲ و همکاران (۱۹۹۴) نشان دهنده اختلال در زمان واکنش در یک آزمون مربوط به توجه مداوم در افراد ۱۷ تا ۲۴ ساله مبتلا به فنیل کتونوری با بهره هوشی طبیعی بود.

لوزی و همکارانش (۲۰۰۴)، در مطالعه ای با مقایسه ۱۴ کودک مبتلا به فنیل کتونوری زود درمان شده (گروه سنی ۸ تا ۱۳ سال) که MRI همگی آنها طبیعی بود، با ۱۴ کودک طبیعی نشان دادند که در گروه مورد، اختلالاتی در آزمون های مختلف کارکردهای اجرایی از جمله WCST، TOL، آزمون شکل کمپلکس ری-استریت^۳، آزمون مازهای الیتورن^۴ و آزمون مرتب کردن ویگل^۵ وجود دارد.

بررسی نتایج آزمون برج لندن در دو گروه نشان می دهد که بیماران مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده در برنامه ریزی اختلالاتی دارند. همان طور که گفته شد، در تمام مراحل، میانگین تعداد حرکات، میانگین زمان برنامه ریزی و میانگین زمان اجرای آزمون در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود که شاید بتوان معنی دار نشدن این اختلافات را (در بعضی مراحل) به حجم نمونه کم مربوط دانست.

سه مرحله اول آزمون زمان برنامه ریزی در گروه مورد به طور معنی دار طولانی تر از گروه کنترل بود، به این معنی که برای حل یک مسأله مشابه، گروه مورد برای پیش بینی حرکات و برنامه ریزی زمان بیشتری صرف کرد، ولی اختصاص زمان بیشتر به برنامه ریزی به نتیجه بهتر آزمون منجر نشد، یعنی تعداد حرکات گروه مورد برای حل مسأله نسبت به گروه کنترل کاهش نیافت یا زمان تفکر و اجرای آزمون نسبت به گروه کنترل کمتر نشد، به بیان دیگر صرف این زمان کمکی به اجرای بهتر آزمون نکرد. طولانی تر بودن

1- Mazzocco

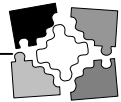
2- Schmidt

3 - Rey-Osterreith Complex Figure Test

4- Elithorn's Maze Test

5- Weigl's Sorting Test

6- Tower of Hanoi



ارتباط قابل توجهی گزارش کردند و اظهار داشتند که نتیجه آزمون با میانگین فنیل آلانین در طول زندگی بیماران ارتباطی ندارد. اگرچه در این مطالعه بین سطح Phe همزمان با آزمون و نتایج آزمون‌های گروه مورد ارتباط معنی داری به دست نیامد، در اغلب مطالعات این ارتباط تأیید شده است که به نظر می‌رسد تنظیم دقیق سطح Phe با کمک رژیم غذایی، در بهبود نتایج آزمون‌های مربوط به عملکرد اجرایی مغز نقش داشته باشد.

مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و آزمون‌های مرتبط با کارکردهای اجرایی و غیراجرایی در گروه مبتلا به فنیل کتونوری به موقع درمان شده و مقایسه آن با دو گروه مبتلا به ADHD و اوتیسم، از فیزیوپاتولوژی این اختلالات اطلاعات دقیق‌تری به دست خواهد داد.

سپاسگزاری

این پژوهش با کمک مرکز اسما و انجمن PKU (که بیماران مبتلا به فنیل کتونوری را معرفی کردند) و حمایت پژوهشکده علوم شناختی و آزمایشگاه نوروسایکولوژی (که آزمون‌ها را در اختیار ما گذاشتند) اجرا شد. همچنین از آزمایشگاه مسعود، شرکت کنندگان در مطالعه و خانواده‌های محترم آنها بسیار سپاسگزاریم.

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۷/۱۴؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۱۱/۵

- | | |
|-------------|--------------------|
| 1- Riva | 2 - Saletti |
| 3- Nichelli | 4 - Bnlgheroni |
| 5- Ardila | 6 - Pineda |
| 7- Rosselli | 8 - verbal fluency |

منابع

تهرانی دوست، م.، رادگودرزی، ر.، سپاسی، م.، و علاقیندراد، ج. (۱۳۸۲). نقایص کارکردهای اجرایی در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی. فصلنامه تازه‌های علوم شناختی، (۱)، ۵، ۹-۱.

Ardila, A., Pineda, D., & Rosselli, M. (2000) Correlation between intelligence test scores and executive function measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 31-36.

Brumm, V. L., Azen, C., Moats, R. A., Stern, A. M., Broomand, C., Nelson, M. D., & Koch, R. (2004). Neuropsychological

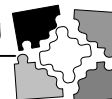
کنترل مهارتی) نتایج ضعیف‌تری کسب کرده‌اند. در مطالعه لوسیان و همکاران (۲۰۰۱) و ولگیچ و همکاران (۱۹۹۶) بین میانگین سطح فنیل آلانین در طول زندگی افراد مبتلا به فنیل کتونوری تحت درمان و بهره هوشی ارتباطی مشاهده شد. به این ترتیب که افزایش سطح فنیل آلانین با بهره هوشی کمتر همراه بود. متأسفانه به دلیل عدم پیگیری دقیق فنیل آلانین افراد مبتلا به فنیل کتونوری شرکت کننده در مطالعه حاضر، اطلاع دقیقی از سطح فنیل آلانین آنها در طول زندگی در دست نبود. تنها متغیری که در اختیار داشتیم سطح Phe همزمان با آزمون بود که با بهره هوشی افراد گروه مورد ارتباط معنی داری نداشت.

همچنین در این مطالعه، بین بهره هوشی و میزان اختلال آزمون‌های اجرایی ارتباطی مشاهده نشد که این تأییدی است بر دو فرضیه مطرح شده: اول اینکه اختلال در کارکردهای اجرایی لزوماً به دلیل بهره هوشی نیست (ریوا^۱، سالتی^۲، نیچلی^۳ و بولگرونی^۴، ۲۰۰۲) و دیگر آنکه، آزمون‌های هوش سنتی ارزیابی مناسبی از کارکردهای اجرایی ندارند (آردیلا^۵، پیندا^۶ و روسلی^۷، ۲۰۰۰).

بسیاری از مطالعات، بیانگر وجود ارتباط بین سطح فنیل آلانین همزمان و نتایج آزمون‌های مربوط به عملکرد PFC هستند. ولش و همکاران (۱۹۹۰) اختلال در انجام آزمون‌هایی چون برج هانوی و روانی کلام^۸ را با سطح فنیل آلانین همزمان با آزمون و تا حد کمتری با میانگین فنیل آلانین در زندگی افراد مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده مرتبط دانستند. ریس و همکاران (۱۹۹۴) بین سطح Phe همزمان و تعداد خطاهای انجام شده در آزمون ویسکانسین (WCST) ارتباط قابل توجهی پیدا کردند. ولگیچ و همکاران (۱۹۹۶) بین نتیجه آزمون استروپ و فنیل آلانین همزمان

outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: A preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27 (5), 549-66.

Curtuis, H. C., Vollmin, J. A., & Baerlocher, K. (1972). The use of deuterated Phenylalanine for the elucidation of the



phenylalanine-tyrosine metabolism. *Clinica Chimica Acta*, 37, 277-85.

Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. (1997). *Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU*. Monographs of the Society for Research in Child Development, 62 (4, Serial no. 252).

Følling, I. (1994). The discovery of Phenylketonuria. *Acta Paediatrica Supplement*, 407, 4-10.

Koochmeshgi, J., Bagher, A., & Hosseini-Mazinani, S. M. (2002). Incidence of phenylketonuria in Iran estimated from consanguineous marriages. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25, 80-81.

Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C. L., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27, 115-125.

Luciana, M., Sullivan, J., & Nelson, C. A. (2001). Associations between Phe nylalanine to Tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for Phenylketonuria. *Child Development*, 72 (6), 1637-1652.

Mazzocco, M. M., Nord, A. M., Van Doornick, W., Greene, C., Kovar, C., & Pennington, B. (1994). Cognitive development among children with early-treated Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 10, 133-151.

Rezvani, I. (2004). Phenylalanine section of defects in metabolism of aminoacids. In R. E. Behrman et al. (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed, chap 74, (pp. 398-402). Philadelphia: Saunders.

Ris, M., Williams, S., Hunt, M., Berry, H., & Leslie, N. (1994). Early treated Phenylketonuria: Adult neuropsychologic outcome. *Journal of Pediatrics*, 124, 388-392.

Riva, D., Saletti, V., Nichelli, F., & Bulgheroni, S. (2002). Neuropsychological effects of frontal lobe epilepsy in children. *Journal of Child Neurology*, 17 (9), 661-667.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of The Royal Society B: Biological Sciences*, 298, 199-209.

Schmidt, E., Rupp, A., Burgard, P., Pietz, J., Welgage, J., & Sonnevile, L. (1994). Sustained attention in adult Phenylketonuria: The influence of the concurrent Pheylalanine blood level. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 16, 681-688.

Schopler, E., Reichler, R. J., & Renner, B. R. (2002). *The childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Ninth Printing. Western Psychological Services (WPS).

Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2000). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In C. R. Scriver, A. Beaudet, W. S. Sly & D. Valle (Eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp. 1015-1037). New York: McGraw Hill.

Seddigh, A., Azadi, B., Ebrahimi, M., Ghafarizadeh A., Koochmeshgi J., Hosseini-Mazinani, S. M. (2001). Prevalence of hyperphenylalaninemia in the Iranian institutionalized developmentally delayed. *Journal of Inherited metabolic Disease*, 24 (suppl. 1)

Smith, M. L., Klim, P., Mallozzi, E., & Hanley, W. B. (1996). A test of the frontal-specificity hypothesis in the cognitive performance of adults with Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 12, 327-341.

Stemerding, N. B. A., Molen, M. W., Kalverboer, A. F., Vander Meere, J. J., Huisman, J., De Jong, L. W., Slijper, F. M. E., Verkerk, P. H., & Van Spronsen, F. J. (1999). Prefrontal dysfunction in early and continuously treated Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 16 (1), 29-57.

Waisbren, S. E., & Levy, H. L. (1991). Agorophobia in Phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 14, 755-764.

Welgage, J., Pietsch, M., Funders, B., Kosh, H. J., & Ulrich, K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processor in early-treated children with Phenylketonuria. Result of impaired frontal lobe function. *European Journal of Pediatrics*, 155, 200-204.

Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated Phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development*, 61, 1697-1713.