

Mirosław BIK-MULTANOWSKI
Jacek J. PIETRZYK

Zastosowanie komputerowych testów neuropsychologicznych oraz spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w klinicznej ocenie dorosłych pacjentów z fenyloketonurią

Use of computerized neuropsychological tests and of nuclear magnetic resonance spectroscopy in clinical assessment of adult patients with phenylketonuria

Zakład Genetyki Medycznej Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków
Kierownik ośrodka:
Prof dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk

Dodatkowe słowa kluczowe:

fenyloketonuria
neuropsychologia
magnetyczny rezonans jądrowy
populacja

Additional key words:

phenylketonuria
neuropsychology
nuclear magnetic resonance
population

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2007-2010 jako projekt badawczy (N402 3292 33)

Fenyloketonuria jest najczęstszym wrodzonym błędem metabolizmu, prowadzącym, przy braku leczenia dietetycznego do wystąpienia upośledzenia umysłowego. Osoby dorosłe często zaprzestają leczenia, narażając się na wystąpienie poważnych zaburzeń czynności mózgu. Niektórzy pacjenci nie prezentują jednak żadnych objawów, pomimo długotrwałego narażenia na wysokie stężenia fenyloalaniny w surowicy. Ponieważ stopień szkodliwości hiperfenyloalaninemii u dorosłych nie jest jasny, istnieje potrzeba poszukiwania metod diagnostycznych umożliwiających ocenę wpływu fenyloalaniny na mózg i wczesne wykrywanie typowych dla fenyloketonurii zaburzeń neuropsychologicznych. Celem badania była ocena przydatności spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i komputerowych testów neuropsychologicznych dla oceny mózgowego stężenia fenyloalaniny w warunkach hiperfenyloalaninemii oraz wczesnego wykrywania związanych z nią zaburzeń mózgowych. W grupie 50 dorosłych pacjentów z fenyloketonurią, przy użyciu komputerowego systemu CANTAB, wykonano ocenę wydolności koncentracji, pojemności pamięci roboczej i zdolności hamowania reakcji odruchowych. U 40 pacjentów przeprowadzono pomiar mózgowego sygnału fenyloalaniny techniką spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Uzyskane wyniki korelowano ze stężeniem fenyloalaniny w surowicy. Obserwowano pogarszanie się wyników testów neuropsychologicznych (zwłaszcza w zakresie wydolności koncentracji i pojemności pamięci roboczej) oraz wzrost intensywności mózgowego sygnału fenyloalaniny, proporcjonalnie do nasilenia hiperfenyloalaninemii. W dwóch przypadkach, pomimo wysokich stężeń fenyloalaniny w surowicy, stwierdzo-

Phenylketonuria is the most common inborn error of metabolism. Adult patients often discontinue dietary treatment and can subsequently develop serious brain dysfunction. Some of them, however, do not present any symptoms, despite long-term exposition to high blood phenylalanine concentration. As the extent of brain toxicity of hyperphenylalaninemia is not clear in adults, new diagnostic methods are needed to assess brain effects of hyperphenylalaninemia. The aim of the study was to evaluate the usefulness of magnetic resonance spectroscopy and of computerized neuropsychological tests for measurement of brain phenylalanine concentration and for early detection of hyperphenylalaninemia-related brain dysfunction. Assessment of sustained attention, working memory and inhibitive control was performed in a group of 50 adults with phenylketonuria by means of computerized CANTAB system. Additionally, in 40 patients, measurement of brain phenylalanine signal was done by means of magnetic resonance spectroscopy. The results were correlated with plasma phenylalanine concentrations. Worsening of neuropsychological efficiency as well as increase of brain phenylalanine concentration correlated with high levels of plasma phenylalanine. Interestingly, in two cases, despite high plasma phenylalanine concentration, low brain phenylalanine concentration was observed accompanied by good results of neuropsychological tests. This finding suggests presence of mechanisms limiting brain toxicity of hyperphenylalaninemia in some patients. It should be stressed, however, that such situation can be expected rarely, and is probably restricted to cases with moderate hyperphenylalaninemia. Combination of computerized neu-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Mirosław Bik-Multanowski
Zakład Genetyki Medycznej
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
e-mail: AgMir@mp.pl

no niską intensywność sygnału fenyloalaniny w mózgu i brak zaburzeń neuropsychologicznych, co wskazuje na możliwość występowania u niektórych pacjentów mechanizmów ograniczających mózgową toksyczność fenyloalaniny. Należy jednak podkreślić, że mniejszej wrażliwości na hiperfenyloalaninię można się spodziewać stosunkowo rzadko i jedynie przy umiarkowanie podwyższonym stężeniu fenyloalaniny we krwi. Komputerowe testy neuropsychologiczne, uzupełnione spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego wydają się przydatnym narzędziem diagnostycznym, otwierającym możliwość ostrożnej indywidualizacji zaleceń dietetycznych w warunkach kontrolowanej hiperfenyloalaninonii.

Wstęp

Fenyloketonuria jest najczęstszym wrodzonym błędem metabolizmu u człowieka. Choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i występuje w polskiej populacji z częstością około 1:7500 urodzeń. W wyniku całkowitego braku lub znacznego obniżenia aktywności enzymatycznej hydroksylazy fenyloalaniny, konwertującej fenyloalaninę do tyrozyny, u osoby chorej dochodzi do wystąpienia hiperfenyloalaninonii i następowego wzrostu stężenia fenyloalaniny w mózgu. Aminokwas ten, w wysokich stężeniach, jest dla mózgu toksyczny, a długotrwałe narażenie na jego szkodliwy wpływ prowadzi do wystąpienia u nieleczonych dzieci upośledzenia umysłowego i ciężkich zaburzeń neurologicznych [7, 20].

Powszechnie akceptowaną metodą leczenia fenyloketonurii jest konsekwentne, stałe stosowanie diety niskofenyloalaninowej od okresu noworodkowego przez całe życie. Pomimo rekomendacji stosowania diety w każdej grupie wiekowej, ciągłe jej stosowanie jest rzadkością u osób dorosłych. Sytuacja taka wynika z ogromnej uciążliwości leczenia (niesmaczna dieta, której utrzymywanie wymaga zaangażowania znacznej ilości czasu i środków finansowych oraz wiąże się z różnorodnymi ograniczeniami funkcjonowania w środowisku rodzinnym i zawodowym). W związku z tym ponad 80% dorosłych chorych na fenyloketonurię stosuje jedynie niewielkie ograniczenia dietetyczne lub też całkowicie rezygnuje z diety [22].

U części dorosłych pacjentów, którzy przerwali leczenie stwierdza się zaburzenia neuropsychologiczne takie jak pogorszenie czasu reakcji na bodźce, pogorszenie pamięci świeżej, obniżenie wydolności koncentracji czy zdolności hamowania reakcji odruchowych [4, 5, 21]. Ponadto, w przypadku zaprzestania leczenia, niejednokrotnie obserwuje się pogorszenie ogólnej jakości życia u pacjentów [2].

W populacji starszych nastolatków i dorosłych pacjentów zwraca jednak uwagę fakt różnej wrażliwości na hiperfenyloalaninię [17]. Niektórzy pacjenci wydają się wyraźnie mniej wrażliwi na jej toksyczny wpływ i nie prezentują objawów upośledzenia czynności mózgu, pomimo długotrwałego narażenia na wysokie stężenia fenyloalaniny w surowicy. Podłożem tego zjawiska mogą być różnice dotyczące wydolności transportu fenyloalaniny przez barierę

ropsychological tests and of magnetic resonance spectroscopy is a useful diagnostic method which could allow for careful individualization of dietary recommendations in selected patients with phenylketonuria.

krew-mózg [12-14,18], mózgowego metabolizmu dopaminy i serotoniny oraz syntezy białek w mózgu [6, 11].

W tej sytuacji problemem jest samo opracowanie jednolitych rekomendacji dietetycznych dla starszych nastolatków i osób dorosłych. Brak odpowiednio czułych, standaryzowanych narzędzi diagnostycznych utrudnia wczesne wykrycie dyskretnych zaburzeń neuropsychologicznych związanych z hiperfenyloalaninią a wyraźne zaburzenia pojawiają się jedynie u niektórych pacjentów i występują zazwyczaj po wielu miesiącach. W efekcie sami lekarze prezentują różne poglądy na leczenie osób dorosłych, co wyraża się znacznymi różnicami w zaleceniach dietetycznych dla nastolatków i osób dorosłych chorych na fenyloketonurię pomiędzy poszczególnymi państwami Europy i Ameryki Północnej [19].

Obserwacja naturalnego przebiegu nielezionej fenyloketonurii u dzieci pokazuje, że długotrwałe narażenie na hiperfenyloalaninię prowadzi zazwyczaj do nieodwracalnych zmian w mózgu. Ponieważ stopień szkodliwości hiperfenyloalaninonii dla osoby dorosłej nie jest jasny, niezwykle przydatna klinicznie byłaby możliwość wiarygodnej oceny stężenia fenyloalaniny w mózgu w warunkach podwyższonego stężenia tego aminokwasu w surowicy oraz wczesnego wykrywania zaburzeń neuropsychologicznych wynikających z obecności hiperfenyloalaninonii.

Całkowicie nieinwazyjną metodą umożliwiającą ocenę stężenia fenyloalaniny w mózgu jest spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego. Badanie spektroskopowe powinno być prowadzone w tomografie magnetycznego rezonansu jądrowego o indukcji pola magnetycznego co najmniej 1,5T. Najczęściej stosuje się jedną z dwóch technik, noszących nazwy STEAM (stimulated echo acquisition mode) i PRESS (point resolved spectroscopy sequence) [9, 15]. Uzyskane widmo spektroskopowe ma postać kolejnych pików o powierzchniach proporcjonalnych do stężenia danej substancji w badanej tkance. „Pozycję” pików na osi x określa skala ppm (*parts per million*), przy czym pik fenyloalaniny obserwowany jest przy 7,36 ppm. Na podstawie uzyskanych wyników w niektórych badaniach szacowane było bezwzględne (molarne) stężenie fenyloalaniny [8,10,16,23].

Diagnostyka zaburzeń neuropsychologicznych możliwa jest między innymi przy użyciu specjalnych testów komputerowych.

W ostatnich latach opracowano testy umożliwiające detekcję zaburzeń typowych dla choroby Parkinsona, choroby Alzheimera czy innych schorzeń neurodegeneracyjnych (www.cantab.com). Pomimo zachęcających doniesień dotyczących wartości poszczególnych testów tego rodzaju [1], u osób z fenyloketonurią dotychczas nie opracowano znormalizowanych metod diagnostycznych, pozwalających w sposób jednoznaczny stwierdzić obecność typowych zaburzeń neuropsychologicznych.

W niniejszym badaniu podjęto próbę oceny przydatności spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego i wybranych komputerowych testów neuropsychologicznych dla oceny stężenia fenyloalaniny w mózgu i wczesnej identyfikacji typowych dla hiperfenyloalaninonii zaburzeń neuropsychologicznych.

Pacjenci i metody

W badaniach brali udział pacjenci z fenyloketonurią, pozostający pod opieką Katedry Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, u których w latach 2005-2010 wykonywano pomiar ilości fenyloalaniny w mózgu metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego oraz ocenę wydolności kory przedczołowej mózgu przy pomocy komputerowych testów neuropsychologicznych. Kryteria włączenia do badań obejmowały:

- Wiek > 18 lat.
- Stwierdzenie klasycznej fenyloketonurii ze stężeniem fenyloalaniny w surowicy przy braku leczenia >1,2 mmol/l (>20mg%).
- Brak niepełnosprawności intelektualnej.
- Pisemną zgodę na udział w badaniu zgodnie z wymogami Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

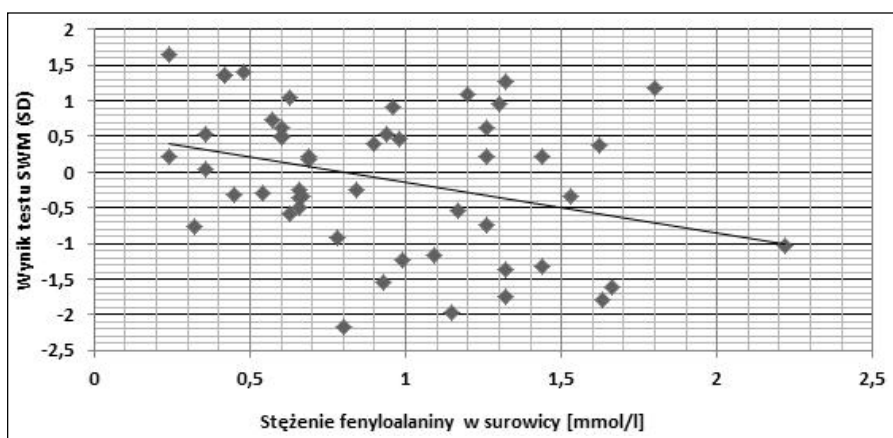
Ocenę wydolności pracy mózgu przy pomocy zestawu komputerowych testów neuropsychologicznych CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; www.cantab.com) wykonano w grupie 50 pacjentów. System CANTAB umożliwia diagnostykę różnorodnych zaburzeń czynności mózgu w oparciu o zintegrowane normy dla populacji zdrowej. Do badań wybrano testy umożliwiające detekcję pogorszenia sprawności mózgu w zakresie funkcji wrażliwych na niedobór dopaminy występujący w warunkach hiperfenyloalaninonii. Oceniano pojemność pamięci roboczej, zdolność utrzymywania koncentracji i zdolność hamowania reakcji odruchowych. Wyniki zestawiano ze średnim stężeniem fenyloalaniny w surowicy, stwierdzanym u danej osoby w okresie miesiąca poprzedzającego badanie.

Tabela 1 zawiera opis zastosowanych testów.

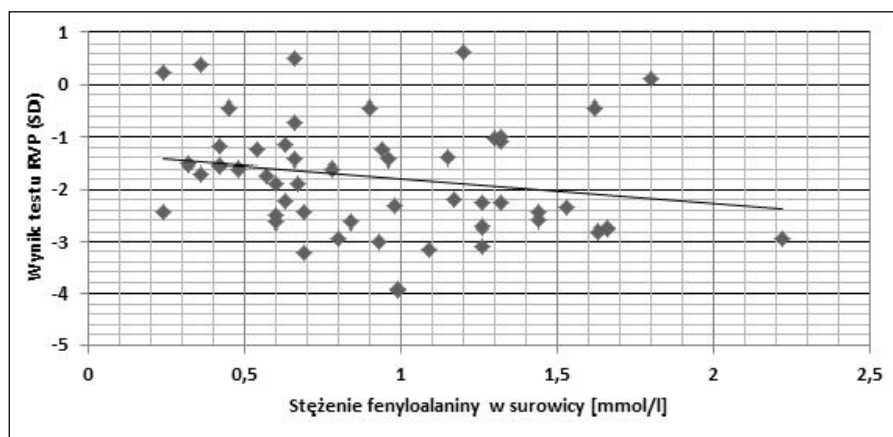
Ocenę stężenia fenyloalaniny w mózgu metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego wykonano w grupie 40 pacjentów. Badane osoby zostały obciążone jednorazową, doustną dawką L-fenyloalaniny produkcji firmy SHS w ilości 50mg/kg masy ciała. Po upływie 6 godzin od obciążenia (dla umożliwienia

Tabela I
Zastosowane testy neuropsychologiczne systemu CANTAB.
 Neuropsychological tests included in the CANTAB system.

Nazwa testu	Zastosowanie	Opis zadania	Oceniana wartość / jednostka pomiaru
SWM (Spatial Working Memory)	Test oceniający pojemność pamięci roboczej.	Na ekranie komputera pojawia się kilka kolorowych kwadratów ("pudełek"). Zadaniem osoby badanej jest znalezienie w każdym z nich niebieskiego "klocka". Osoba badana dotyka poszczególnych "pudełek", otwierając je w ten sposób (komputer wyposażony jest w ekran dotykowy) i, drogą eliminacji, znajduje poszczególne "klocki". W kolejnych próbach liczba "pudełek" stopniowo się zwiększa, dla minimalizacji efektu wyuczenia zmienia się również ich kolor i rozmieszczenie na ekranie.	Liczba błędów definiowanych jako ponowne wskazanie uprzednio opróżnionego "pudełka"; wynik w formie odchylenia standardowego (normy populacyjne skorygowane dla wieku osoby badanej zintegrowane w systemie CANTAB)
RVP (Rapid Visual information Processing)	Test oceniający zdolność do utrzymywania koncentracji.	Na ekranie komputera, w pseudolosowym porządku, z prędkością 100/min, pojawiają się cyfry od 2 do 9. Osoba badana musi zareagować poprzez naciśnięcie przycisku w przypadku pojawienia się określonych sekwencji cyfr (2-4-6, 3-5-7, 4-6-8).	Skuteczność detekcji zadanych sekwencji cyfr (normy populacyjne skorygowane dla wieku osoby badanej zintegrowane w systemie CANTAB)
SST (Stop Signal Task)	Test oceniający zdolność do zahamowania wyuczonych, odruchowej reakcji.	Test składa się z dwóch części. W części treningowej osoba badana ma za zadanie jak najszybsze naciśnięcie lewego lub prawego przycisku (przyciski umieszczone są na specjalnej przystawce do komputera), w odpowiedzi na pojawiające się na ekranie strzałki skierowane w danym kierunku. W części pomiarowej na pojawiające się strzałki należy reagować jak dotychczas, jednak przycisku nie wolno naciskać (reakcja zahamowania) w przypadku usłyszenia specjalnego, krótkiego sygnału dźwiękowego.	Odsetek prawidłowych reakcji zahamowania



Rycina 1
Wyniki testu SWM (ocena pojemności pamięci roboczej).
 The results of the SWM test (working memory assessment).



Rycina 2
Wyniki testu RVP (ocena zdolności koncentracji osoby badanej).
 The results of the RVP test (sustained attention assessment).

maksymalnego wchłonięcia się z przewodu pokarmowego podanej dawki fenyloalaniny) wykonane zostało badanie spektroskopowe. Bezpośrednio przed badaniem, od każdego uczestnika pobrana została próbka krwi w celu oznaczenia stężenia fenyloalaniny w surowicy.

Badanie spektroskopowe prowadzono na aparacie typu Sonata Maestro Class (Siemens) o indukcji pola magnetycznego 1,5 T. Dla uzyskania optymalnej jako-

ści widma spektroskopowego - w oparciu o dane z piśmiennictwa i doświadczenia własne [3, 8, 9, 10, 15, 16, 23] - zastosowana została technika PRESS z próbko-

średniego sygnału tła stwierdzanego u osób zdrowych. Analiza uzyskanych wyników obejmowała ocenę intensywności mózgowego sygnału fenyloalaniny w zależności od stężenia fenyloalaniny w surowicy.

Wyniki

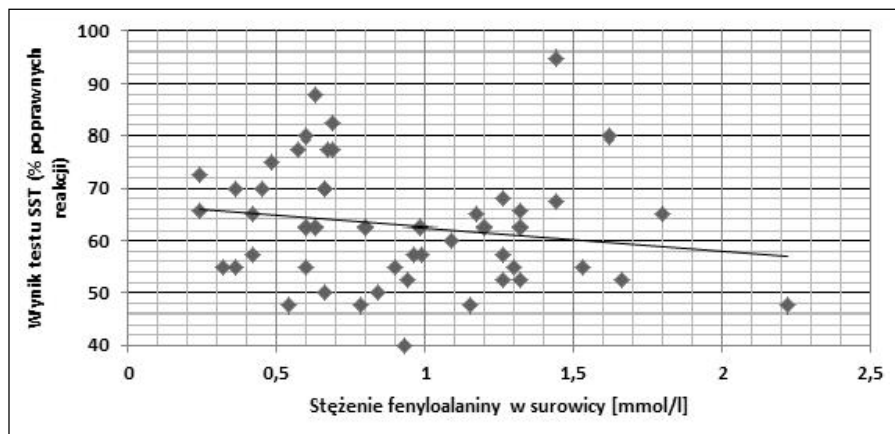
W przeprowadzonych badaniach neuropsychologicznych stwierdzono wyraźną tendencję do uzyskiwania przez pacjentów gorszych wyników w miarę zwiększania się nasilenia hiperfenyloalaninemii. Tendencja ta widoczna była szczególnie wyraźnie w testach SWM i RVP. Należy zauważyć, że wyniki uzyskiwane przez pacjentów w teście RVP były generalnie słabe, w znacznej większości przypadków poniżej średniej dla populacji zdrowej, nawet w przypadku stężeń fenyloalaniny w surowicy poniżej 0,72 mmol/l.

Rycinie 1, 2 i 3 przedstawiają wyniki uzyskiwane przez pacjentów w trakcie badań neuropsychologicznych w zależności od stężenia fenyloalaniny w surowicy.

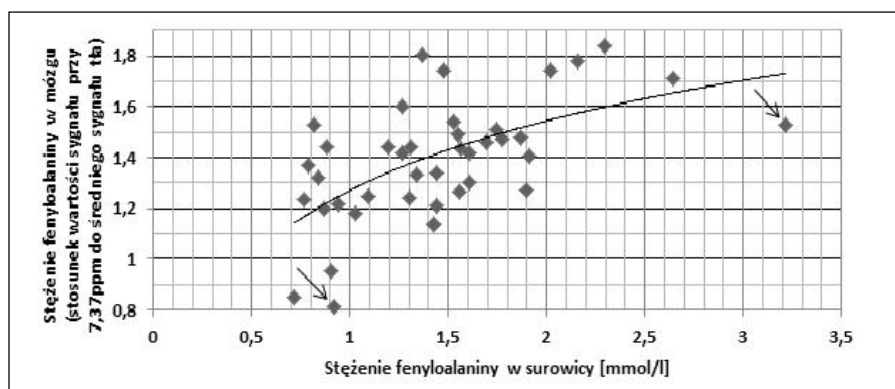
W badaniach przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdzono proporcjonalną zależność intensywności sygnału przy 7,36 ppm i stężenia fenyloalaniny w surowicy. U niektórych pacjentów intensywność odpowiadającego fenyloalaninie sygnału przy 7,36 ppm nie przekraczała jednak intensywności sygnału tła obserwowanego u osób zdrowych. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku umiarkowanej hiperfenyloalaninemii (poniżej 1,0 mmol/l), nieznacznie przekraczającej wartości rekomendowane w Polsce (u dorosłych stężenie fenyloalaniny w surowicy nie powinno przekraczać 0,72 mmol/l). Z drugiej strony, u kilku kolejnych pacjentów, przy analogicznych stężeniach fenyloalaniny w surowicy zaobserwowano wyraźny mózgowy sygnał tego aminokwasu, znacznie przekraczający wartość tła. Obserwacja to może pośrednio sugerować obecność osobniczych różnic efektywności transportu fenyloalaniny przez barierę krew - mózg.

We wszystkich pozostałych przypadkach, w których stężenie fenyloalaniny w surowicy przekraczało 1,2 mmol/l, w badaniu spektroskopowym widoczny był wyraźny sygnał fenyloalaniny.

W dwóch przypadkach, pomimo bardzo



Rycina 3
Wyniki testu SST (ocena zdolności do zahamowania odruchowej reakcji).
The results of the SST test (inhibitive control assessment).



Rycina 4
Mózgowe stężenie fenylalaniny w zależności od jej stężenia w surowicy. Strzałkami zaznaczono pacjentów, którzy w testach neuropsychologicznych uzyskali wyniki powyżej średniej dla populacji zdrowej pomimo stwierdzanej u nich znacznej hiperfenylalaninemii.
Brain phenylalanine concentration as a function of its plasma concentration. Patients who achieved very good results in neuropsychological tests, despite considerable hyperphenylalaninemia, are marked with arrows.

wysokich stężeń fenylalaniny w surowicy w trakcie badań neuropsychologicznych, pacjenci uzyskali wyniki wyższe od średniej dla populacji zdrowej. Jednocześnie mózgowy sygnał fenylalaniny w badaniu techniką spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego u jednego z pacjentów nie przekraczał sygnału tła a u drugiego był stosunkowo niski pomimo stężenia fenylalaniny w surowicy prawie pięciokrotnie przekraczającego dopuszczalną normę. Co szczególnie interesujące, rozwój intelektualny obydwu pacjentów jest prawidłowy (u pierwszego z nich stwierdza się inteligencję na poziomie wybitnym), pomimo rozpoczęcia leczenia fenylketonurii dopiero w czwartym miesiącu życia, co powinno spowodować wystąpienie niepełnosprawności intelektualnej. Ponadto, osoby te od kilku lat nie przestrzegają zaleceń dietetycznych a sporadyczne kontrole stężenia fenylalaniny w surowicy wykazują stałą hiperfenylalaninemię około 1,2 mmol/l.

Zależność obserwowanych stężeń fenylalaniny w surowicy i intensywności spektroskopowego sygnału tego aminokwasu a także wyniki uzyskane przez wspomnianych powyżej pacjentów przedstawiono na rycinie 4.

Dyskusja

Zastosowane metody diagnostyczne umożliwiły u przebadanych pacjentów zarówno detekcję zaburzeń neuropsychologicznych (komputerowe testy systemu CANTAB) jak i stwierdzenie podwyższonego stężenia fenylalaniny w mózgu (spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego). Ogólna, pozytywna ocena dotycząca przydatności klinicznej powyższych metod wymaga jednak przeanalizowania ich ograniczeń.

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, jako narzędzie diagnostyczne u pacjentów z fenylketonurią, proponowana była przez kilka zespołów badawczych w Europie i w USA [8,-10,12,13,15,16,18,23]. Doświadczenia poszczególnych zespołów opierały się jednak często na badaniach nielicznych grup pacjentów, użyciu aparatury o różnych parametrach i wykorzystaniu kilku, nie zawsze porównywalnych metod. Początkowe zainteresowanie tą metodą nieco osłabło wobec stwierdzenia stosunkowo dużej zmienności uzyskiwanych wyników oraz stosunkowo niewielkiej czułości techniki, umożliwiającej miarodajny pomiar mózgowego stężenia fenylalaniny jedynie w warunkach wyraźnej hiperfenylalaninemii [3]. Wydaje się jednak, że również w warunkach umiarkowanej hiperfenylalaninie-

mii (sytuacja typowa dla znacznej liczby dorosłych pacjentów) spektroskopia może okazać się przydatna. W niniejszym badaniu u kilku chorych, u których stężenie fenylalaniny w surowicy przekraczało zalecaną normę, ale nie było wyższe niż 1 mmol/l, mózgowy sygnał przy 7,36 ppm nie przekraczał sygnału tła obserwowanego u osób zdrowych. Z drugiej strony u innych badanych osób, przy porównywalnym nasileniu hiperfenylalaninemii, spektroskopia wykazywała wyraźnie zwiększone stężenie fenylalaniny w mózgu. Taki wynik może świadczyć o istnieniu indywidualnych różnic w zakresie wydajności transportu fenylalaniny przez barierę krew-mózg, co było wielokrotnie postulowane w światowym piśmiennictwie [13,16,18]. Brak detekcji sygnału fenylalaniny przy równoczesnym braku zaburzeń neuropsychologicznych mógłby świadczyć o wysokiej mózgowej tolerancji hiperfenylalaninemii u danego pacjenta.

Możliwość wczesnego wykrywania dyskretnych zaburzeń pracy mózgu u dorosłych chorych na fenylketonurię wydaje się być bardzo istotna. Stwierdzenie zaburzeń zwiększa szanse na skuteczną interwencję terapeutyczną, nawet przy niskim wskaźniku "compliance" pacjenta. W takim przypadku pacjent zostaje skonfrontowany z konkretnym wynikiem badania a nie tylko z, nie do końca popartym „twardymi” medycznymi faktami, przekonaniem lekarza co do konieczności kontynuacji leczenia dietetycznego.

Zastosowane w niniejszym badaniu testy, dostępne w systemie CANTAB, wydają się przydatnym narzędziem diagnostycznym. Umożliwiają stwierdzenie obniżonej wydolności specyficznych, wrażliwych na hiperfenylalaninemię, dopaminozależnych funkcji mózgu [4-6, 21]. Szczególnie przydatne wydają się testy oceniające pojemność pamięci roboczej i zdolność utrzymywania koncentracji. Zintegrowane w systemie normy pozwalają na powtarzalną ocenę wyników uzyskiwanych przez pacjentów. Wczesna detekcja zaburzeń neuropsychologicznych jest szczególnie istotna z perspektywy możliwości zwiększenia bezpieczeństwa leczenia dorosłych pacjentów zazwyczaj nie stosujących zalecanej diety.

Zastanawiający jest fakt stwierdzenia niskiej wydolności koncentracji u większości pacjentów, nawet w przypadku prawidłowego stężenia fenylalaniny w surowicy. Obserwacja ta jest zbieżna z doniesieniami z piśmiennictwa dotyczącymi przewlekłej obecności zaburzeń koncentracji nawet u prawidłowo leczonych pacjentów z fenylketonurią [4]. Należy jednak pamiętać, że większość polskich dorosłych chorych na fenylketonurię rozpoczynała leczenie po ukończeniu pierwszego miesiąca życia, a więc później, niż wynika to z aktualnych zaleceń. Nie jest więc wykluczone, że stwierdzone deficyty neuropsychologiczne mogą być wynikiem stosunkowo późnego wdrożenia leczenia.

Na uwagę zasługuje fakt stwierdzenia u dwóch wyjątkowych pacjentów zupełnie prawidłowych wyników testów neuropsychologicznych oraz stosunkowo niskiego mózgowego sygnału fenylalaniny, pomimo współistnienia wyraźnej hiperfenylalaninie-

mii. Wyniki te mogą świadczyć o większej odporności mózgu na szkodliwy wpływ hiperfenyloalaninemii, lub też potwierdzać hipotezę dotyczącą obecności osobniczych różnic w efektywności transportu fenyloalaniny przez barierę krew-mózg. Należy jednak podkreślić, że tego typu korzystnej sytuacji można się spodziewać jedynie u nielicznych, dorosłych pacjentów z fenylketonurią, przy umiarkowanym podwyższeniu stężenia fenyloalaniny w surowicy (co odpowiada sytuacji obserwowanej aktualnie u opisanych dwóch osób). Znaczna hiperfenyloalaninemia wydaje się natomiast jednoznacznie korelować z istotnym wzrostem stężenia fenyloalaniny w mózgu, implikując konieczność konsekwentnego leczenia dietetycznego wobec niebezpieczeństwa wystąpienia poważnych zaburzeń czynności mózgu.

Wnioski

Przeprowadzone badania wydają się potwierdzać przydatność spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w połączeniu z komputerowymi testami neuropsychologicznymi, jako wartościowego uzupełnienia dotychczasowych metod diagnostycznych u starszych nastolatków i dorosłych z fenylketonurią. Kombinacja obu powyższych technik otwiera możliwość ostrożnej indywidualizacji zaleceń dietetycznych dla wybranych pacjentów, cechujących się niskim stężeniem fenyloalaniny w mózgu i brakiem specyficznych zaburzeń neuropsychologicznych w warunkach kontrolowanej hiperfenyloalaninemii.

Piśmiennictwo

- Bik-Multanowski M., Mozrzyms R., Nowacka M. et al.:** Use of handheld computers for assessment of prefrontal cortex function in patients with PKU. *Mol. Genet. Metab.* 2005, 86, S142.
- Bik-Multanowski M., Didycz B., Mozrzyms R. et al.:** Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008, DOI 10.1007/s10545-008-0978-7.
- Bik-Multanowski M., Pietrzyk J.J.:** Brain phenylalanine measurement in patients with phenylketonuria: a serious diagnostic method or just reading tea leaves? *Mol. Genet. Metab.* 2007, 91, 297.
- Christ S.E., Huijbregts S.C., de Sonnevile L.M., White D.A.:** Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol. Genet. Metab.* 2010, 99 (Suppl. 1), S22.
- Christ S.E., Steiner R.D., Grange D.K. et al.:** Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Dev. Neuropsychol.* 2006, 30, 845.
- de Groot M.J., Hoeksma M., Blau N. et al.:** Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol. Genet. Metab.* 2010, 99 (Suppl. 1), S86.
- Huttenlocher P.R.:** The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur. J. Pediatr.* 2000, 159, S102.
- Koch R., Moats R., Guttler F. et al.:** Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Pediatrics* 2000, 106, 1093.
- Kreis R., Pietz J., Penzien J. et al.:** Identification and quantitation of phenylalanine in the brain of patients with phenylketonuria by means of localized in vivo 1H magnetic-resonance spectroscopy. *Pediatr. Res.* 1995, 37, 244.
- Leuzzi V., Bianchi M.C., Tosetti M. et al.:** Clinical significance of brain phenylalanine concentration assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000, 23, 563.
- Martynuk A.E., van Spronsen F.J., van der Zee E.A.:** Animal models of brain dysfunction in phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2010, 99 (Suppl.1), S100.
- Moats R.A., Moseley K.D., Koch R., Nelson M. Jr.:** Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics* 2003, 112, 1575.
- Möller H.E., Weglage J., Wiedermann D., Ullrich K.:** Blood-brain barrier phenylalanine transport and individual vulnerability in phenylketonuria. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1998, 18, 1184.
- Möller H.E., Weglage J., Wiedermann D. et al.:** Kinetics of phenylalanine transport at the blood-brain barrier investigated in vivo. *Brain Research* 1997, 778, 329.
- Novotny E.J. Jr., Avison M.J., Herschkowitz N. et al.:** In vivo measurement of phenylalanine in human brain by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr. Res.* 1995, 37, 244.
- Pietz J., Kreis R., Boesch C. et al.:** The dynamics of brain concentration of phenylalanine and its clinical significance in patients with phenylketonuria determined by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr. Res.* 1995, 38, 657.
- Primrose D.A.:** Phenylketonuria with normal intelligence. *J. Ment. Defic. Res.* 1983, 27, 239.
- Rupp A., Kreis R., Zschocke J. et al.:** Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2001, 21, 276.
- Schwietzer-Krantz A., Burgard P.:** Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 2000, 159 (Suppl. 2), S70.
- Smith I., Beasley M.G., Ades A.E.:** Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch. Dis. Child.* 1990, 65, 311.
- Stemerdink N., van der Molen M.W., Kalverboer A.F. et al.:** Prefrontal dysfunction in early and continuously treated phenylketonuria. *Dev. Neuropsych.* 1999, 16, 29.
- Walter J.H., White F.J., Hall S.K. et al.:** How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002, 360, 55.
- Weglage J., Möller H.E., Wiedermann D.:** In vivo NMR spectroscopy in patients with phenylketonuria: clinical significance of interindividual differences in brain phenylalanine concentrations. *J. Inherit. Met. Dis.* 1998, 21, 81.