

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۳ شماره ۴ مهر و آبان ۱۳۹۰ صفحات ۴۱-۳۷

فراوانی تشنج و یافته های الکتروانسفالوگرافیک در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری

سیامک شیوا: گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:
E-mail: shivasiamak@yahoo.com

محمد برزگر: گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
عرفان سراجیان: گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
گیتی سید قیاسی: گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۲۸ / ۱ / ۸۹، پذیرش: ۲۹ / ۶ / ۸۹

چکیده

زمینه و اهداف: فنیل کتونوری یک اختلال مادرزادی در متابولیسم اسید آمینه فنیل آلانین است که به علت موتاسیون در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می شود. برخی از این بیماران دچار تشنجهایی هستند که گاهاً مقاوم و غیر قابل کنترل بوده باعث بستری های مکرر در بخش مراقبتهای ویژه کودکان می شود و مشکلات زیادی برای بیماران و خانواده ها ایجاد می کند.

مواد و روش ها: این پژوهش یک مطالعه مقطعی-تحلیلی است که روی ۵۰ بیمار مبتلا به فنیل کتونوری در بیمارستان کودکان تبریز انجام گرفته است. هدف مطالعه بررسی فراوانی تشنج و انواع آن و یافته های الکتروانسفالوگرافیک در این بیماران بود. از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ جهت آنالیز داده ها استفاده شد و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی بیماران، $4/49 \pm 3/67$ سال بود. ۲۵ نفر از بیماران مونث (۵۰٪) و ۲۵ نفر مذکر بودند. فراوانی تشنج در این بیماران ۳۴٪ و شایعترین فرم تشنج، تونیک کلونیک ژنرالیزه و اسپاسم شیرخواران (هر کدام ۳۵٪) بود. ۸۸٪ درصد از بیماران تشنجی EEG غیرطبیعی داشتند. رابطه معنی داری بین تشنج با سن بیماران ($P=0/329$)، جنس ($P=0/50$)، و سطح سرمی فنیل آلانین قبل از شروع درمان ($P=0/454$) یافت نشد.

نتیجه گیری: حدود یک سوم کودکان مبتلا به بیماری فنیل کتونوری اختلالات تشنجی را تجربه می کنند که اغلب از نوع اسپاسم شیرخواران یا تونیک کلونیک ژنرالیزه بوده و با EEG غیرطبیعی همراه است.

کلید واژه ها: تشنج، فنیل کتونوری، نوار مغزی

مقدمه

عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی، اختلالات رفتاری، تشنج، سفتی اندامها و تشدید رفلکسهای وتری می شوند (۲).

غربالگری این بیماری در نوزادان برخی کشورها باعث شده تا بیماری قبل از علامت دار شدن تشخیص داده شده و با محدودیت فنیل آلانین در رژیم غذایی درمان شود (۳). علی رغم اینکه در کتب مرجع میزان شیوع تشنج در کودکان مبتلا به فنیل-کتونوری ۲۵٪ ذکر شده، اما برخی مطالعات میزان شیوع آنرا ۵۰٪ و حتی بالاتر ذکر کرده اند. اگرچه مکانیسم دقیق بروز تشنج در

تشنج ها یکی از تظاهرات بالینی مهم در اختلالات مادرزادی متابولیسم می باشند، خصوصاً در تشنجاتی که در اوایل زندگی رخ می دهند باید یک علت متابولیک را در نظر داشت (۱). فنیل کتونوری یک اختلال مادرزادی در متابولیسم اسید آمینه فنیل آلانین است که به علت موتاسیون در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می شود. این اختلال به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد و بروز آن در میان نژادهای مختلف به میزان قابل توجهی متفاوت می باشد. بیماری که درمان نمی شوند دچار علائم بالینی نظیر

میانگین \pm انحراف معیار و پارامترهای کیفی به صورت فراوانی - درصد بیان شدند.

یافته ها

میانگین سنی بیماران $4/49 \pm 3/67$ سال بود که کوچکترین آنها ۹ ماهه و بزرگترین آنها $14/4$ ساله بودند. ۶ نفر از بیماران (۱۲٪) کمتر از یکسال و ۳۸ نفر از آنها (۷۶٪) کمتر از ۵ سال سن داشتند. از ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ نفر دختر (۵۰٪) و ۲۵ نفر پسر بودند. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص بیماری در $14/43 \pm 16/19$ ماه بود، سریعترین موارد تشخیص بیماری در کودکان در یک ماهگی بود که در سه نفر از بیماران (۶٪) تشخیص داده شده بود. بیشترین فاصله زمانی تشخیص بیماری پس از تولد، ۶۰ ماه (۵ سالگی) بود. اندازه دور سر ۱۳ نفر از کودکان (۲۶٪) زیر صدک ۵ بود. در ۴۴ بیمار سطح فنیل آلانین سرم در زمان تشخیص بیماری قابل استخراج بود که میانگین سطح سرمی فنیل آلانین در زمان تشخیص بیماری $28/69 \pm 10/18$ میلی گرم بر دسی لیتر بود. نتایج آزمون T-test نشان داد تفاوت معنی داری بین سطح سرمی فنیل آلانین در زمان تشخیص بیماری و زمان انجام مطالعه (پس از درمان) وجود دارد بطوریکه این رقم در زمان تشخیص بطور معنی داری بالا بوده است ($P = 0/005$).

در ۱۷ نفر از کودکان مورد بررسی (۳۴٪) سابقه تشنج وجود داشت. سن متوسط بروز تشنج در این بیماران $10 \pm 8/08$ ماهگی بود که کوچکترین آنها یک ماهه و بزرگترین آنها ۳۰ ماهه (۲/۵ ساله) بودند. ۷ نفر از این بیماران (۴۱/۱۷٪) قبل از شروع درمان تشنج های مکرر (حد اقل سه مورد تشنج در هر هفته) داشتند که پس از گذشت زمانی بعد از درمان، تعداد موارد دچار تشنج های مکرر به ۲ نفر (۱۱/۷۶٪) رسید. در $7/46$ موارد پس از شروع درمان، تشنج بیمار به کل رفع شده و اصلاً تکرار نشده بود. از ۱۷ مورد بیمار مبتلا به تشنج، ۶ نفر (۳۵/۳٪) دچار تشنج ژنرالیزه تونیک کلونیک، ۶ نفر (۳۵/۳٪) دچار اسپاسم شیرخوارگی، ۴ نفر (۲۳/۵٪) دچار تشنج کلونیک و ۱ نفر (۵/۹٪) دچار تشنج اتونیک بودند.

الکتروانسفالوگرافی در ۴۹ بیمار انجام شد (در یک مورد به علت عدم همکاری بیمار مقدور نشد) که نتایج زیر به دست آمد:

- EEG طبیعی در ۲۸ بیمار (۵۷/۱۵٪)
- فقدان امواج خواب یا امواج زمینه آهسته نسبت به سن همراه با امواج صرعی شکل در ۱۲ بیمار (۲۴/۴۸٪)
- فقدان امواج خواب یا امواج زمینه آهسته نسبت به سن بدون امواج صرعی شکل در ۹ بیمار (۱۸/۳۷٪)
- از میان ۱۷ بیمار تشنجی، ۱۵ نفر (۸۸/۲٪) EEG غیرطبیعی و فقط ۲ نفر (۱۱/۸٪) EEG طبیعی داشتند. ۲۶ مورد (۸۱/۲۵٪) از ۳۲ بیماری که در آنها تشنج گزارش نشده بود EEG طبیعی داشتند (در یک مورد از ۳۳ بیمار غیرتشنجی به دلیل عدم همکاری EEG انجام نشد). بر اساس آزمون آماری کای دو، ارتباط معنی داری بین

این بیماران بطور دقیق مشخص نیست، اما اغلب چنین توجیه می شود که آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در این بیماران دچار نقص بوده و لذا تبدیل فنیل آلانین به تیروزین مختل شده و نهایتاً این ماده در برخی بافتهای بدن بویژه مغز تجمع یافته و این اختلالات باعث تشنج می شوند. برخی مطالعات بالا بودن سطح فنیل آلانین سرم را عامل اصلی در ایجاد تشنج می دانند و معتقدند که پایین آوردن سطح فنیل آلانین باعث کاهش میزان تشنج می شود (۴).

برخی از این بیماران دچار تشنجهایی هستند که گاهی مقاوم و غیرقابل کنترل بوده باعث بستری های مکرر در بخش مراقبتهای ویژه کودکان می شوند و مشکلات زیادی برای بیماران و خانواده ها ایجاد می کنند. از سویی به عقیده پژوهشگران، مشکلات و دردهای اقتصادی ناشی از این اختلال، تنها بخشی از آسیبهایی است که این بیماری به خانواده ها و جوامع وارد می کند، در حالی که بخش مهم دیگر، مشکلات روانی و اجتماعی و عاطفی حاصل از آن می باشد. با در نظر گرفتن موارد فوق و با توجه به اینکه بیمارستان کودکان تبریز مرکز ارجاع و عهده دار ارائه خدمات به کودکان مبتلا به فنیل کتونوری در استان آذربایجان شرقی می باشد، لذا در این مطالعه بر آن بودیم تا فراوانی تشنج و ریسک فاکتورهای آن، یافته های الکتروانسفالوگرافیک و رابطه آنها را با برخی عوامل مانند سن، جنس، سطح فنیل آلانین و دور سر کودکان مورد بررسی قرار دهیم تا از اطلاعات به دست آمده در برنامه ریزی های بعدی خود در جهت پیشگیری و کنترل تشنج در این بیماران استفاده نماییم.

مواد و روش ها

این پژوهش، یک مطالعه مقطعی - تحلیلی است که جمعیت نمونه آن شامل ۵۰ کودک و نوجوان مبتلا به فنیل کتونوری می باشد که پرونده کامل دارند و از بیمارستان کودکان تبریز خدمات می گیرند.

پس از جلب رضایت بیماران و والدین آنها فرم جمع آوری اطلاعات بر اساس پرسش از والدین، معاینه بیماران و داده های موجود در پرونده بیماران تکمیل شده و از همه بیماران نوار مغزی (EEG) به عمل آمد. تفسیر نوار مغزی توسط فوق تخصص اعصاب کودکان که فلوشیپ الکتروانسفالوگرافی نیز می باشند انجام گرفت.

پس از جمع بندی داده ها فراوانی کل و هر یک از انواع تشنج و فراوانی EEG غیرطبیعی و انواع یافته های غیر طبیعی در EEG محاسبه شده پارامترهای مختلف از جمله سن، جنس، دور سر، سطح فنیل آلانین فعلی و قبل درمان بین گروههای مختلف (تشنجی و غیر تشنجی، EEG طبیعی و غیر طبیعی) مقایسه شد.

از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ و تستهای آماری T-test، آزمون دقیق فیشر و X^2 جهت آنالیز داده ها استفاده شده و $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد. پارامترهای کمی به صورت

تشنج، بیقراری و ناآرامی، مشکلات رفتاری، بیش فعالی، اگرما، پوست و موی روشن و کوچکی دور سر از جمله اختلالاتی هستند که در این بیماران دیده می شوند (۱۲ و ۱۳). نتایج مطالعه ما نشان می دهند که اختلال در رشد دور سر در درصد قابل توجهی از این کودکان رخ می دهد.

بطور کلی فقط ۳-۵ درصد کل جمعیت کودکان اختلالات تشنجی را تجربه می کنند (۱۴)، این میزان برای کودکان مبتلا به فنیل کتونوری در کتب مرجع ۲۵٪ ذکر شده است. فراوانی تشنج در میان بیماران ما ۳۴٪ بود که نسبتا بالا می باشد، با اینحال در برخی مطالعات این عدد ۵۰٪ نیز گزارش شده است (۱۵، ۱۶). Pietz در مطالعه خود در سال ۱۹۹۸، Yanling و همکارانش در سال ۱۹۹۹ (۱۷)، Zhongshu در سال ۲۰۰۱ (۱۸) و Pulariani در سال ۲۰۰۵ (۱۹) میزان شیوع تشنج را در بیماران درمان نشده مبتلا به فنیل کتونوری بالا ارزیابی کردند. در خصوص شیوع بالای تشنج در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری، Villasana (۲۰) و Thompson (۲۱) بر این عقیده اند که در سالهای اخیر میزان بروز تشنج در اغلب جوامع بالا رفته و این یک عامل مخدوش کننده در ارزیابی واقعی میزان شیوع تشنج در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری می باشد. لذا نسبت دادن این افزایش شیوع صرفا به بیماری فنیل کتونوری جای بحث داشته و نیازمند مطالعات دقیقتر می باشد.

در مطالعه Czochanska و همکارانش ۷۲٪ بیماران دچار تشنج از نوع اسپاسم اینفانتیل بودند (۱۵). در مطالعه ما نیز (۳/۳۵٪) دچار تشنج ژنرالیزه تونیک کلونیک و (۳/۳۵٪) دچار اسپاسم شیرخواری بودند. در این مطالعه، رابطه معنی داری بین سن و جنس و اندازه دور سر با وجود تشنج و EEG غیر طبیعی دیده نشد. همچنین رابطه معنی داری بین وجود تشنج و EEG غیر طبیعی با سطح سرمی فنیل آلانین یافت نشد. این در حالی است که در اغلب مطالعات به وجود رابطه مستقیم تشنج و سطح سرمی بالای فنیل آلانین تاکید شده است. در مطالعه Blaskovics و همکارانش بیمارانیکه سطح فنیل آلانین اولیه آن ها بالاتر بود بیشتر دچار EEG غیرطبیعی بودند و هیچکدام الگوی Hypsarhythmic نداشتند (۱۶). در مطالعه Gross و همکارانش بیمارانیکه فنیل آلانین بالای ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند و نیز بیمارانیکه سن بالاتری داشتند بیشتر دچار EEG غیرطبیعی بودند (۲۲). اگر چه EEG های غیرطبیعی معمولا با بدتر شدن وضعیت بالینی همراه نیستند اما حتی در شرایطی که بیمار وضعیت بالینی خوبی دارد نیز می تواند نشانه ای از اختلال عملکرد CNS باشد (۲۲). Sarkissian, Shedlovsky و همکارانشان در مطالعات خود ذکر کرده اند که بروز تشنج در ارتباط مستقیم با سطح فنیل آلانین سرم می باشد (۲۳، ۲۴). Pascucci, Puglisi-Allegra و Joseph and Dyer همراه با همکارانشان در مطالعات خود که بر روی حیوانات انجام داده اند، ارتباط معنی داری بین سطح فنیل آلانین سرم و آسیب آناتومیکی مغز یافته اند (۲۷-۲۵). همه بیماران ما قبل از شروع درمان سطح سرمی فنیل آلانین بالا داشتند اما فقط ۳۴٪ آنها

تشنج و EEG غیرطبیعی وجود دارد ($P < 0/005$). میانگین سنی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری که دچار حملات تشنجی بوده اند، $3/61 \pm 5/60$ سال و بیماران بدون حملات تشنجی $3/63 \pm 3/92$ سال بود. بررسی آزمون T-test نشان داد تفاوت آماری معنی داری از لحاظ سن بیماران در دو گروه تشنجی و غیرتشنجی وجود ندارد ($P = 0/126$). میانگین سنی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری با EEG غیر طبیعی $4/82 \pm 3/40$ و در بیماران با EEG طبیعی $5/54 \pm 3/14$ سال بود. بررسی آزمون T-test تفاوت آماری معنی داری از لحاظ سن بیماران در دو گروه با EEG طبیعی و غیرطبیعی نشان نداد ($P = 0/326$).

۹ بیمار از ۱۷ بیمار مبتلا به تشنج دختر ($52/94\%$) و ۸ نفر از آنها ($47/05\%$) پسر بودند. نتایج آزمون آماری کای دو نشان داد تفاوت معنی داری از لحاظ بروز تشنج در کودکان دختر و پسر وجود ندارد ($P = 0/50$). از ۲۱ بیمار مبتلا به فنیل کتونوری با EEG غیرطبیعی، ۱۱ نفر دختر و ۱۰ نفر پسر بودند. نتایج آزمون دقیق فیشر نشان داد تفاوت معنی داری از لحاظ EEG غیرطبیعی در کودکان دختر و پسر وجود ندارد ($P = 0/451$).

میانگین سطح سرمی فنیل آلانین در بیماران دچار حملات تشنجی در زمان تشخیص بیماری $28/68 \pm 7/36$ و در بیماران بدون این حملات، $28/69 \pm 11/62$ میلی گرم بر دسی لیتر بود. نتایج آزمون T-test تفاوت معنی داری بین سطح سرمی فنیل آلانین در بیماران تشنجی و غیرتشنجی نشان نداد ($P = 0/998$). در مقایسه سطح سرمی فنیل آلانین در زمان مطالعه در دو گروه فوق (مبتلا به تشنج و غیرمبتلا به آن) نیز تفاوت معنی داری یافت نشد ($P = 0/454$). تفاوت آماری معنی داری بین اندازه دور سر (صدک) و بروز تشنج در مبتلایان به فتیل کتونوری وجود نداشت ($P = 0/503$).

بحث

در این مطالعه فراوانی تشنج در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری و یافته های EEG و همچنین ارتباط آنها با سطح سرمی فنیل آلانین مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین سن تشخیص بیماری ۱۶ ماهگی بوده و در ایده ال ترین حالت، بیماری فقط در سه نفر، در سن ۱ ماهگی تشخیص داده شده بود. متوسط سن شروع درمان نیز، ۱۹ ماهگی و کمترین آنها ۱ ماهگی بوده است. مطالعات نشان داده اند که برای پیشگیری از بروز عوارض بیماری، درمان که عمدتا شامل تغذیه درمانی است در صورتی بیشترین تاثیر را خواهد داشت که این اقدام ها تا قبل از سومین هفته زندگی نوزاد شروع شود (۵). متاسفانه هیچیک از بیماران ما قبل از یک ماهگی تشخیص داده نشده بودند. این امر لزوم برنامه ریزی و اجرای غربالگری این بیماری را در کشورمان تاکید می نماید.

طیف اختلالات عصبی در فنیل کتونوری درمان نشده، از اختلالات بسیار ساده تا عقب ماندگی شدید ذهنی، اختلالات حرکتی و صرع را شامل می شود (۶-۱۱). عقب ماندگی ذهنی،

فنیل کتونوری، بلافاصله پس از تولد اتفاق نیفتاده و پس از چند ماه بروز می کند (۱۱).

Diamond (۳۰)، Brumm (۳۱)، Hanley (۳۲) و همکارانشان در مطالعه خود ذکر کرده اند که اگرچه رژیم غذایی محدود شده از نظر فنیل آلانین در بهبود و کنترل سایر علائم بیماری بسیار موثر می باشد، اما در کنترل علائم عصبی مانند تشنج چندان موثر نیست. برعکس، Pietz (۱۱)، Yanling (۱۷) و Zhongshu (۱۸) در مطالعات خود ذکر کرده اند هرچه شروع رژیم غذایی خاص در مبتلایان به فنیل کتونوری با تاخیر آغاز شود، احتمال بروز تشنج بالاتر است.

نتیجه گیری

حدود یک سوم کودکان مبتلا به بیماری فنیل کتونوری دچار تشنج می شوند که اغلب از نوع تونیک کلونیک ژنرالیزه و اسپاسم اینفانتیل می باشد. شروع تشنج در بیمارانی که درمان نشده اند می تواند حتی در یک ماهگی باشد که گاهی این تشنجات مقاوم می باشند و با درمان نیز بطور کامل بهبود نمی یابند. حدود ۴۳٪ مبتلایان به فنیل کتونوری، EEG غیرطبیعی دارند و فراوانی این یافته در میان آنهایی که دچار تشنج می شوند بالاتر است.

References:

- Pearl PL, Bennet HD, Khademian Z. Seizures and Metabolic Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005; **5**(2): 127-133.
- Hahnel S. Brain MRI Abnormalities in phenylketonuria. *Clin Neuroradiology* 2008; **18**(1): 19-24.
- Horster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okum JG. Phenylalanine Reduces Synaptic density in Mixed Cortical Cultures from Mice. *Pediatric Reserch* 2006; **59**(4): 544-548.
- Martynyuk AE, Ucar DA, Yanj DD, Norman WM, Carney PR, Dennis DM. Epilepsy in Phenylketonuria: A Complex Dependence on Serum Phenylalanine Levels. *Epilepsia* 2007; **48**(6): 1143-1150.
- Elsas LJ, Acosta PhB. Inherited metabolic disease; Amino Acids, Organic Acids, and Galactose. In: Shils M, Shike M, Ross A (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 2006; PP: 909-945.
- Farhud D. Phenylketonuria and its Dietary Therapy in Children. *Iran J Pediatr* 2008; **18**(1): 88-98.
- Bauman ML, Kemper TL. Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 1982; **58**(1): 55-63.
- Poser CM, Van Bogaert L. Neuropathologic observations in phenylketonuria. *Brain* 1959; **82**(1): 1-9.
- Guttler F, Lou H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behavior and neuropsychological function. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1986; **9** Suppl 2: 169-177.
- Pennington BF, Van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuria children. *American Journal of Mental Deficiency* 1985; **89**: 467-474.
- Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Current Opinion in Neurology* 1998; **11**(6): 679-688.
- Weglage J, Pietsch M, Funders B, Koch HG, Ullrich K. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 1995; **84**(4): 412-415.
- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; **29**(1): 31-41.
- Shiva S, Ashrafi MR, Mostafavi F, Abbasi F, Rabbani A. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid function tests. *Iran J Pediatr* 2003; **13**(2): 101-106 (Persian).
- Czochańska J, Wilmowska A, Borzymowska J, Koślacz-Folga A, Jackowska K. Seizures in

دچار تشنج شدند و با درمان و پایین آوردن فنیل آلانین سرم اغلب این تشنجات کنترل شدند. این یافته نشان می دهد اگر چه پایین آوردن سطح سرمی فنیل آلانین در کنترل تشنج در این بیماران نقش قابل توجهی دارد، اما بالا بودن سطح فنیل آلانین تنها علت تشنج در این بیماران نیست. Joseph (۲۷) و Pascucci (۲۵) در مطالعه خود ذکر کرده اند در موشهای آزمایشگاهی مانند بیماران مبتلا به فنیل کتونوری تجمع بالای فنیل آلانین در مغز باعث کاهش مونو آمین هایی مانند سروتونین، دوپامین، و نوراپی نفرین می شود. تجمع فنیل آلانین باعث مهار آنزیم آمین هیدروکسیلاز شده که نقش تبدیل کننده تیروزین و تریپتوفان به سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین را دارد (۲۸). Clinckers (۲۸) و Jobe (۲۹) در مطالعات خود در سالهای اخیر بر این امر تاکید داشته اند که کمبود همین نورآدرنرژیک ها مخصوصا سروتونین اختلالات تشنجی را باعث می شود. علی رغم موارد فوق، Martynyuk معتقد است که عوامل دیگری در بروز تشنج در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری موثر می باشند که از آن جمله سن بیماران می باشد. وی معتقد است که هیپرفنیل آلانیمی جهت ایجاد ضایعه مغزی و بروز تشنج نیاز به زمان داشته و با افزایش سن این اتفاق خواهد افتاد (۴). در تایید این یافته می توان به نتایج مطالعه Pietz در سال ۱۹۹۸ اشاره کرد که وی نیز، دریافته که تشنج در نوزادان مبتلا به

- phenylketonuria. *Neurol Neurochir Pol* 1997; **11**(3): 283-287.
16. Blaskovics M, Engel R, Podosin RL, Azen CG, Friedman EG. EEG pattern in phenylketonuria under initiated dietary treatment. *Am J Dis Child* 1981; **135**(9): 802-808.
 17. Yanling Y, Qiang G, Zhixiang Z, Chunlan M, Lide W, Xiru W. A clinical investigation of 228 patients with phenylketonuria in mainland China. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1999; **30** Supple 2: 58-60.
 18. Zhongshu Z, Weiming Y, Yukio F, Cheng-LNing Z, Zhixing W. Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria. *Brain and Development* 2001; **23**(7): 552-557.
 19. Pulariani TD, Geladze NM, Khachapuridze NS, Mindadze AB. Peculiarities of epileptic syndrome in children with metabolic disorders of nervous system. *Georgian Medical News* 2005; **128**: 62-66.
 20. Villasana D, Butler IJ, Williams JC, Roongta SM. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1989; **12**(4): 451-457.
 21. Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl BD, Rylance G, Davidson DC. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1990; **336**(8715): 602-605.
 22. Gross PT, Berlow S, Schuett VE, Fariello RG. EEG in phenylketonuria Attempt to establish clinical importance of EEG changes. *Arch Neurol* 1981; **38**(2): 122-126.
 23. Sarkissian CN, Boulais DM, McDonald JD, Scriver CR. A heteroallelic mutant mouse model: a new orthologue for human hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolis* 2000; **69**(3):188-194.
 24. Shedlovsky A, McDonald JD, Symula D, Dove WF. Mouse models of human phenylketonuria. *Genetics* 1993; **134**(4): 1205-1210.
 25. Pascucci T, Ventura R, Puglisi-Allegra S, Cabib S. Deficits in brain serotonin synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 2002; **13**(18): 2561-2564.
 26. Puglisi-Allegra S, Cabib S, Pascucci T, Ventura R, Cali F, Romano V. Dramatic brain aminergic deficit in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 2000; **11**(6): 1361-1364.
 27. Joseph B, Dyer CA. Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. *Journal of Neurochemistry* 2003; **86**(3): 615-626.
 28. Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Hippocampal dopamine and serotonin elevations as pharmacodynamics markers for the anticonvulsant efficacy of oxcarbazepine and 10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazepine. *Neuroscience Letter* 2005; **390**(1): 48-53.
 29. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behavior* 2005; **7**(4): 602-619.
 30. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin D. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monograph of the Society for Research in Child Development* 1997; **62**(4): 1-208.
 31. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2004; **27**(5): 549-566.
 32. Hanley WB. Adult phenylketonuria. *American Journal of Medicine* 2004; **117**(8): 590-595.