

Małgorzata Kaczor

Fenyloketonuria oraz jej wpływa na rozwój psychospołeczny dziecka.

Chronic illness - intellectual development and psychosocial aspects of children treated for phenylketonuria.

Poradnia Psychologiczno-Pedagogiczna
Ul. Pardyaka 2
32-400 Myślenice

Wstęp

Choroba jest jednym z tych zjawisk, które należą do najbardziej niepożądanych w życiu i rozwoju dziecka. Przewlekłe choroby somatyczne są jednak zjawiskiem powszechnie występującym we współczesnym świecie, a coraz częściej cierpią na nie także dzieci i młodzież. Chorobę przewlekłą najczęściej uznaje się za potencjalny stresor, który przekształca dotychczasową sytuację dziecka i jego rodziny w odmienną, z określonymi wymaganiami i ograniczeniami, którym ono samo jak i jego rodzina muszą sprostać. Adaptacją w tej trudnej sytuacji jest proces radzenia sobie. Nie oznacza on biernego dopasowania się do zaistniałych wymagań poprzez zmiany zachowania, lecz jest twórczą reakcją na występujące utrudnienia i zagrożenia, która w końcowym efekcie ma doprowadzić do korzystnego bilansu zysków i strat (Pilecka, 2002). Dzieci

z przewlekłymi chorobami somatycznymi są jednak uważane za grupę ryzyka wystąpienia w ich rozwoju i funkcjonowaniu trudności różnego rodzaju i o różnym stopniu nasilenia. Zagrożone są poszczególne sfery rozwoju dziecka, a ich zakres i stopień nasilenia zależą od specyfiki danej choroby. Skutki przewlekłych chorób somatycznych są też odmienne w zależności od etapu w rozwoju dzieci i ich indywidualnych, osobistych oraz rodzinnych zasobów (Pilecka, 2002).

Co to jest fenyloketonuria?

Wrodzone choroby metaboliczne to zaburzenia metabolizmu spowodowane patologiczną informacją genetyczną. Następstwem określonej mutacji genowej jest odchylenie normalnego przebiegu odpowiedniej reakcji biochemicznej lub procesu transportu przez błony biologiczne, uwarunkowane zmianą właściwości białka enzymatycznego lub no-

śnikowego (Walczak, 1991). Najczęściej występującym zaburzeniem metabolizmu aminokwasów jest hiperfenyloalaminemia.

Fenyloalanina (Phe) jest aminokwasem egzogennym, uczestniczącym w syntezie białek. Równocześnie jest substratem do produkcji wielu hormonów, neuroprzekazników i barwników (na przykład: dopaminy, melaniny). Klasyczna fenyloketonuria (hiperfenyloalaminemia typu I) jest spowodowana wrodzonym niedoborem hydroksylazy fenyloalaniny, enzymu katalizującego przejście fenyloalaniny w tyrozynę (Walczak, 1991). Nadmiar fenyloalaniny ulega transaminacji do kwasu fenylopirogroonowego albo dekarboksylacji do fenyloetyloalaniny. Te metabolity i powstające z nich inne, następne, zaburzają normalny metabolizm (nieprawidłowości w przemianie tyrozyny i tryptofanu) i powodują uszkodzenie mózgu (Behrman, 1996).

Historia badań nad fenyloketonurią rozpoczęła się, kiedy w większości krajów wprowadzono odpowiednie leczenie. W Polsce wczesna diagnoza i leczenie fenyloketonurii zostało zapoczątkowane w 1965r. (Cabalska, Nowaczewska, Sencecka, Zorska, 1996). W latach siedemdziesiątych wystarczający dla lekarzy był fakt, iż odpowiednia dieta zapobiega upośledzeniu umysłowemu. Obecnie najistotniejszą kwestią jest rodzaj kuracji, który w pełni pozwoli znormalizować rozwój intelektualny chorych.

Podstawowym pytaniem jest to, jaki w danym wieku powinien być optymalny poziom Phe i kiedy, oraz czy w ogóle, można w bezpieczny dla zdrowia sposób rozluźnić stosowanie restrykcyjnej diety. Odpowiedź na te pytania jest dość trudna między inny-

mi z powodu zróżnicowania wewnętrznego grup chorych i zmian jakie następują w toku rozwoju w funkcjonowaniu bariery krew-mózg, co zapewnia większą ochronę przed wysokim stężeniem Phe w późniejszych latach życia.

Wpływ fenyloketonurii na rozwój intelektualny dziecka – co „mówią” wyniki testów inteligencji

Wpływ przewlekłych chorób somatycznych na rozwój i funkcjonowanie systemu nerwowego u dzieci budzi kontrowersje. Istnieją w tej kwestii dwa stanowiska. Zwolennicy pierwszego twierdzą, że system nerwowy dzieci jest szczególnie podatny na wszelkiego rodzaju uszkodzenia ze względu na swoją niedojrzałość. Przedstawiciele drugiego stanowiska sądzą, że plastyczność rozwijającego się układu umożliwia wykorzystanie mechanizmu kompensacji i przejęcie zaburzonych funkcji przez inne jego obszary. Jeśli jednak z określonych powodów dochodzi do uszkodzeń centralnego ośrodka nerwowego w pierwszych latach życia, to konsekwencją może być między innymi obniżenie ogólnego poziomu inteligencji (Farmer, 1994 za: Pilecka, 2002). Niekorzystne zmiany w funkcjonowaniu poznawczym mogą być też niekiedy bardzo subtelne i nie poddawać się diagnozie klinicznej czy neurologicznej, jednak mieć wpływ na jakość życia pacjentów poprzez zakłócenia procesów pamięci, rozumienia czy wahania nastroju (Pilecka, 2002).

Ponieważ wysoki poziom Phe odgrywa kluczową rolę w rozwoju intelektualnym chorych na PKU wiek, od którego można rozluźnić dotychczasową restrykcyjną dietę jest

przedmiotem nieustannych kontrowersji. W badaniach nad wpływem PKU na poziom rozwoju intelektualnego stosuje się przede wszystkim testy inteligencji. Testy dają szansę maksymalnej obiektywizacji oceny oraz szansę dokonywania porównań inter- i intrapersonalnych. Tak też postępuje się w badaniach nad PKU, obliczając iloraz inteligencji osób z PKU w kolejnych latach życia porównuje się te wyniki między sobą, a także rozpatruje w stosunku do zdrowej populacji. Skala inteligencji Wechslera dla dzieci (WISC-R) stosowana w badaniach składa się ze Skali Słownej, Skali Bezślowej oraz Skali Pełnej.

Od kiedy wprowadzono program wczesnej diagnozy w zakresie fenyloketonurii badania dotyczące rozwoju intelektualnego chorych odgrywają istotną i pozytywną rolę w prowadzeniu ich terapii (Brumm, Grant, 2010). Sprawność układu nerwowego u osób chorych na PKU może bowiem zostać zakłócona przez wysokie stężenie Phe. Dlatego istotne jest kontrolowanie ilości dostarczanej Phe podczas kolejnych posiłków. Okresem w czasie którego stosowanie restrykcyjnej diety jest konieczne są pierwsze lata życia dziecka. Rozluźnienie diety po okresie przedszkolnym nie wpływa już, zdaniem niektórych badaczy, na obniżenie poziomu II. W badaniach prowadzonych w Niemczech stwierdzono, iż utrzymywanie osoczowej Phe na poziomie $<360 \mu\text{mol/l}$ u dzieci w wieku przedszkolnym pozwala na utrzymanie wyników II w granicach dopuszczalnej normy, mimo zliberalizowania diety w okresie szkolnym. Pomimo to, stwierdzono istotną różnicę pomiędzy ilorazami inteligencji dzieci zdrowych i chorych (Burgard, Schmidt,

Rupp, Schneider, Bremer, 1996). Weglage i jego współpracownicy (Weglage, Fünders, Wilken, Schubert, Ullrich, 1993) stwierdzili na przykład, iż średni poziom II u pacjentów z fenyloketonurią wynosi 93.6.

Z drugiej strony wielu badaczy wskazuje na istotność utrzymywania restrykcyjnej diety również w okresie szkolnym do 10 r.ż. (Fishler, Azen, Henderson, Friedman, Koch, 1987). Według ostatnich doniesień okazuje się jednak, iż wyniki badań inteligencji korelują z poziomem utrzymywania odpowiedniej diety w każdym wieku. Dlatego też jej kontrola jest ważna na każdym kolejnym etapie rozwoju chorych (Vilaseca, Lambruschini, Gómez-López, Gutiérrez, Fusté, Gassió, Artuch, Campistol, 2010).

W niektórych badaniach analizuje się dodatkowo uzyskany przez pacjentów profil w teście WISC-R. Zaobserwowano, iż obniżone są tu zarówno wyniki w Skali Słownej jak i Bezślowej (Griffiths, Demellweek, Fay, Robinson, Davidson, 2000). Szczególnie niskie wyniki osiągane są w następujących podtestach: Wiadomości, Braki w obrazkach, Historyjki, Klocki, Kodowanie i Układanki. Z wyjątkiem Wiadomości wszystkie wymienione podtesty należą do Skali Bezślowej. Niektórzy badacze jednak wskazują na możliwość podwyższenia II poprzez obniżenie poziomu osoczowej Phe. Trefz, Cipcic-Schmidt i Koch (2000) uważają, iż nawet późno podjęte leczenie u dzieci przed 7 rokiem życia z niskim ilorazem inteligencji powoduje wyraźny wzrost poziomu II.

Nie brakuje też badań, w których nie stwierdzono różnic w poziomie II pacjentów z PKU przestrzegających reżimu diety w porów-

naniu z osobami zdrowymi (Stemerink, van der Meere, van der Molen, Kalverboer, Hendrix, Huisman, van der Shot, Slijper, van Spronsen, Verkerk, 1995).

Poziom Phe wpływa więc, jak wynika z większości badań, w bardzo istotny sposób na poziom funkcjonowania intelektualnego pacjentów z PKU. Natomiast sprzeczne czasem wyniki badań mogą wynikać też z trudności w określeniu wszystkich czynników mogących mieć wpływ na rozwój umysłowy pacjentów, jak choćby różnego rodzaju powikłań w trakcie leczenia, oddziaływań stymulacyjnych i wychowawczych środowiska czy też szerokiego zakresu patogenicznych czynników biologicznych, chorobowych i społecznych.

Rozwój emocjonalny i społeczny dzieci chorych na fenyloketonurię – czyli w jakich sferach mogą pojawić się trudności i czy zawsze?

Nie tylko jednak poziom rozwoju umysłowego chorych jest przedmiotem zainteresowania ze strony badaczy. Istotne jest bowiem również to, w jaki sposób osoby te radzą sobie z wymaganiami stawianymi na kolejnych etapach edukacji oraz jak przebiega ich rozwój emocjonalno-społeczny. Badania epidemiologiczne wskazują, iż dzieci z przewlekłymi chorobami somatycznymi stanowią grupę ryzyka wystąpienia trudności w psychospołecznym przystosowaniu i mogą one ujawniać się w trzech obszarach:

- funkcjonowanie emocjonalne i samoocena;
- przystosowanie społeczne i kontakty rówieśnicze;
- osiągnięcia szkolne (Pilecka, 2002).

Proces społecznego przystosowania dziec-

ka przewlekłe chorego w środowisku szkoły może być utrudniony zaburzeniami równowagi nerwowej i emocjonalnej. Dzieci z uogólnionymi objawami nadpobudliwości i zahamowania mają problemy w adaptacji do wymagań i oczekiwań nauczycieli oraz norm obowiązujących w grupie rówieśniczej (Maciarz, 2001).

Według niektórych badaczy pacjenci z PKU, mimo podjęcia wczesnego leczenia, mają więcej trudności w szkole niż ich zdrowi rówieśnicy (Gassió, Fusté, López-Sala, Artuch, Vilaseca, Campistol, 2005). Przejawiać się to może na przykład w problemach dotyczących osiągania zamierzonych celów w przebiegu edukacji szkolnej (Gentile, Ten Hoedt, Bosch, 2010). Chorzy częściej powtarzają klasy (Rey F., Abadie, Plainguet, Rey J., 1996), wykazują mniejszą motywację osiągnięć, gorzej oceniają swoje możliwości, uzdolnienia szkolne (Weglage, Fünders, Wilken, Schubert, Schmidt, Burgard, Ullrich, 1992). Analizując jednak wyniki badań widoczne jest, iż różnice w przebiegu szkolnej edukacji dzieci są przedstawiane w jednych (np. Węgry), ale nieistotne w innych krajach (np. Szwajcaria) (Burgard, 1997, za: Tiefenthaler, 2000). W Austrii procent pacjentów z PKU, którzy kończą studia jest niższy w porównaniu z populacją osób zdrowych (Tiefenthaler, 2000). Oceniając osiągnięcia szkolne należy pamiętać nie tylko o wynikach badań dotyczących rozwoju funkcji intelektualnych ale również specyficznych zaburzeń pojawiających się u pacjentów w zakresie np. uwagi, której sprawne funkcjonowanie zapewnia efektywność wykonania większości czynności. Dlatego też w procesie edu-

cyjnym należałoby uwzględniać potrzeby dzieci z PKU i dostosowywać do nich stosowane metody pracy.

W zakresie sfery emocjonalnej badania wskazują na pojawianie się u pacjentów, takich problemów jak np. nadruchliwość, niepokój, wyższy poziom lęku. Zwraca się jednak równocześnie uwagę, iż tym więcej obserwowanych jest problemów w funkcjonowaniu dzieci im gorsza kontrola diety, wyższy poziom fenyloalaniny (Smith, Beasley, Wolff, Ades, 1988).

Jak się więc okazuje dla funkcjonowania chorych istotne znacznie ma to, czy kontynuowane jest nadal leczenie czy też stosowanie diety zostało przerwane. U dzieci wcześniej objętych leczeniem, u których zaprzestano kontroli diety stwierdzono obniżenie poziomu funkcjonowania społecznego (Matthews, Barabas, Cusack, Ferrari, 1986). Chang i Fisch (1976) wskazują natomiast w swym badaniu na związek pomiędzy czasem trwania diety oraz nasileniem obserwowanych problemów w zakresie zachowania oraz rozwoju emocjonalnego dzieci. Długi okres stosowania diety korelował w ich badaniu z mniejszym nasileniem trudności. Inne wyniki uzyskuje się w badaniach chorych wcześniej objętych leczeniem i utrzymujących dietę. W grupie dziesięcioletków z PKU nie zaobserwowano wyższego poziomu ryzyka wystąpienia poważnych objawów emocjonalnego lub behawioralnego nieprzystosowania (Weglage, Rupp, Schmidt, 1994). Mimo to trudności w zakresie psychospołecznego funkcjonowania chorych były widoczne u starszych pacjentów, którzy w porównaniu z rówieśnikami zgłaszali

m.in. mniejszą satysfakcję z życia, mniejszą otwartość, wzrost fizycznych dolegliwości (Weglage, Fünders, Ullrich, Rupp, Schmidt, 1996). Należy jednak zauważyć, iż nasilenie problemów w sferze emocjonalnego oraz społecznego funkcjonowania było większe u tych pacjentów, których cechowała gorsza kontrola diety.

Badacze zwracają też uwagę na to, iż czasem trudności w zakresie nawiązywania relacji społecznych, problemy emocjonalne i inne zaburzenia mogą pozostać u tych pacjentów niezauważone przez lata (Gentile, Ten Hoedt, Bosch, 2010).

Trudności w funkcjonowaniu pacjentów z PKU można odnieść do problemów, które pojawiają się w trakcie psychospołecznego rozwoju dzieci przewlekłe chorych. Dzieci te częściej niż ich zdrowi rówieśnicy ujawniają problemy adaptacyjne, zarówno natury wewnętrznej jak i zewnętrznej oraz niższy poziom globalnej samooceny (Pilecka, 2002). Należy jednocześnie pamiętać, iż w grupie dzieci dotkniętych tą samą chorobą dają się zauważyć bardzo duże różnice indywidualne w zakresie bogactwa symptomów i stopnia ich nasilenia (Bennett, 1994 za: Pilecka, 2002). Ogólnie można przyjąć, że nie ma bezpośredniej zależności pomiędzy rodzajem choroby a zmianami w rozwoju emocjonalnym dzieci. Tak jak w każdej innej sytuacji stresowej reagują one bardzo różnie (Pilecka, 2002). Dodatkowo trudności w ocenie danych o problemach emocjonalnych wynikają z tego, iż diagnoza ich opiera się najczęściej na trzech źródłach pochodzenia: rodziców, dzieci i nauczycieli. Zgodność używanych w ten sposób ocen jest co najwyżej umiarkowana (Pilecka, 2002).

Próbując znaleźć czynniki mogące mieć negatywny wpływ na rozwój emocjonalno-społeczny pacjentów z PKU wskazuje się, iż mogą być one wynikiem między innymi stresu związanego z ograniczeniami diety oraz samej choroby przewlekłej. Duża liczba pacjentów zgłasza bowiem istotne trudności z utrzymywaniem diety (Weglage, Fünders, Ullrich, Rupp, Schmidt, 1996). W procesie leczenia nie należy więc zapominąć o oferowaniu pomocy psychologicznej i konsultacji rodzicom i samym pacjentom.

Podsumowanie i wnioski

Trudno jest więc odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie o zakres deficytów intelektualnych osób z PKU, a także ewentualne trudności w ich rozwoju emocjonalno-społecznym. Przestrzeganie zalecanej diety jest jednak bardzo istotne dla prawidłowego funkcjonowania chorych. Ważną kwestią jest też możliwość pomocy psychologicznej kierowanej do osób z PKU i udzielanego im, oraz ich rodzinom wsparcia w radzeniu sobie z pojawiającymi się problemami. Dodatkowym czynnikiem, który należałoby uwzględnić w analizie mogących pojawiać się trudności w rozwoju emocjonalno-społecznym dzieci powinien być kontekst ich systemu rodzinnego. Należy pamiętać, iż przystosowanie rodziców do choroby przewlekłej dziecka w dużym stopniu zależy między innymi od otrzymywania wsparcia społecznego. Dlatego też w planowaniu procesu leczenia powinno uwzględnić się również współpracę z psychologiem, który mógłby m.in. udzielać wsparcia czy też prowadzić działania mające na celu rozwijanie umiejętności radzenia sobie pacjentów i ich ro-

dziców z napotykanymi w trakcie kolejnych etapów rozwoju problemami.

Streszczenie

Wrodzone choroby metaboliczne to zaburzenia metabolizmu spowodowane patologiczną informacją genetyczną. Klasyczna fenyloketonuria jest spowodowana wrodzonym niedoborem hydroksylazy fenyloalaniny, enzymu katalizującego przejście fenyloalaniny w tyrozynę. Sprawność układu nerwowego u osób chorych na fenyloketonurię może zostać zakłócona przez wysokie stężenie fenyloalaniny (Phe). Dokonany przegląd badań koncentruje się na specyfice rozwoju poznawczego chorych na fenyloketonurię, wpływie leczenia na ten rozwój oraz cechach funkcjonowania emocjonalno-społecznego chorych i ich osiągnięciach szkolnych.

Słowa kluczowe: fenyloketonuria (PKU), choroba przewlekła, inteligencja (II), rozwój emocjonalno-społeczny, osiągnięcia szkolne.

Summary:

Phenylketonuria (PKU) is caused by the absence or inactivity of phenylalanine hydroxylase, the enzyme that converts the amino acid phenylalanine to tyrosine. It is believed that the accumulation of phenylalanine and its metabolites is toxic to the central nervous system. The present paper focuses on intellectual development, psychosocial aspects and school achievement in phenylketonuria.

Key words: phenylketonuria (PKU),

chronic illness, intellectual development, psychological characteristics, school achievement.

Literatura cytowana:

1. Behrman, E. R. (1996). Podręcznik pediatrii-Nelson. Warszawa: PWN
2. Bennet, S.D. (1994). Depression among children with chronic medical problems: A meta analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 19, 149-170.
3. Brumm, V.L., Grant, M.L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99 [Suppl 1], 18-21.
4. Burgard, P. (1997). Recent results on intelligence, school education and information processing in patients early treated for phenylketonuria (PKU). *Pediatrica Polska* 6[Suppl 1], 25-32.
5. Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V., Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, 41(3), 368-374.
6. Burgard, P., Schmidt, F., Rupp A., Schneider, W., Bremer, H. J. (1996). Intellectual development of the patients of German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 155 (1), 33-38.
7. Cabalska, M.B., Nowaczewska, I., Sendzicka, E., Zoorska, K. (1996). Longitudinal study on early diagnosis

and treatment of phenylketonuria in Poland. *European Journal of Pediatrics*, 155 (1), 53-55.

8. Chang, P., Fisch, R.O. (1976). Observation of behavioral and personality characteristics of phenylketonurics according to their dietary duration: Early treatment and normal intelligence. *Psychological Reports*, 39, 835-841
9. Farmer, M.E. (1994). Cognitive deficits related to major organ failure: The potential role of neuropsychological testing. *Neuropsychology Review*, 2, 117-159.
10. Fishler K., Azen C., Henderson R., Friedman E., Koch R. (1987). Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *American Journal of Mental Deficiency*, 92, 65-73
10. Gassió, R., Fusté, E., López-Sala, A., Artuch, R., Vilaseca, M.A., Campistol, J. (2005). School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatric Neurology*, 33(4), 267-71.
11. Gentile, J.K., Ten Hoedt, A.E., Bosch, A.M. (2010). Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities- a review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99 [Suppl 1], 64-67.
12. Griffiths, P. V., Demellweek, C., Fay, N., Robinson, P. H., Davidson, D. C. (2000). Wechsler subscale IQ and profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 82, 209-215.
13. Maciarz A. (2001). Psychoemocjonalne i wychowawcze problemy dzieci przewlekłe chorych. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”

14. Matthews, W. S., Barabas, G., Cusack, E., Ferrari, M. (1986). Social quotients of children with phenylketonuria before and after discontinuation of dietary treatment. *American Journal of Mental Deficiency*, 91(1), 92-94.
15. Pilecka, W. (2002). *Przewlekła choroba somatyczna w życiu i rozwoju dziecka*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
16. Rey, F., Abadie, V., Plainguet, F., Rey, J. (1996). Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris Study. *European Journal of Pediatrics*, 155 [Suppl 1], 39-44.
17. Smith I., Beasley M.G., Wolff O.H., Ades AE. (1988). Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *The Journal of Pediatrics*, 112(3), 403-8
18. Stemerink, B.A., Meere, J.J. van der, Molen, M.W. van der, Kalverboer, A.F., Hendrix, M.M., Huisman, J., Shot, L.W. van der, Slijper, F.M., Spronsen, F.J. van., Verkerk, P. H. (1995). Information processing in patients with early and continuously- treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 154(9), 739-746.
19. Tiefenthaler, M. (2000). Comments on patterns of academic achievement among early treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159 [Suppl 2], 100-101.
20. Trefz, F., K., Cipcic-Schmidt, S., Koch, R. (2000). Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159 [Suppl 2], 145-148.
21. Vilaseca, M.A., Lambruschini, N., Gómez-López, L., Gutiérrez, A., Fusté, E., Gassió, R., Artuch, R., Campistol, J. (2010). Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutrición Hospitalaria*, 25(1), 60-66.
22. Walczak, M. (1991). *Zarys pediatrii*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.
23. Weglage, J., Fünders, B., Ullrich, K., Rupp, A., Schmidt, E. (1996). Psychosocial aspects in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 155 [Suppl 1], 101-104.
24. Weglage, J., Rupp, A., Schmidt, E. (1994). Personality characteristics in patients with phenylketonuria treated early. *Pediatric Research*, 35, 611-3.
25. Weglage, J., Fünders B., Wilken, B., Schubert, D., Ullrich, K. (1993). School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 82, 582-586.
26. Weglage, J., Fünders, B., Wilken, B., Schubert, D., Schmidt E., Burgard, P., Ullrich, K. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 151(7), 522-5.