

O PITANJU ETIOLOGIJE OLIGOFRENIJE

L' home en démence est un riche
devenu pauvre, l'idiot a toujours
été dans l'in — fortune et dans
la misère.

ESQUIROL (1818.)

U V O D. — Oligofrenija ili slaboumnost je defekt i znači zastoj u psihičkom razvitku. Naziv potječe od Kraepelina i ukazuje na kliničku sliku i psihološku kvalitetu. Ova mentalna zaostalost obično se svrstava prema indeksu inteligencije u kategorije debilnosti, imbecilnosti najnižeg stupnja, idiotije. I dok zdrav organizam već po rođenju otpočinje da osjeća, zapaža i vibrira u biološkoj adaptaciji porodičnom krugu, kod oligofrenog su izražajna sredstva oskudna a vitalni mehanizam zakazuje u emocionalnoj sintezi i intelektualnoj koheziji i njegova će ličnost osiromašiti i prije no što se stigla obogatiti darovima života.

Pojam mentalne retardacije ili oligofrenije varira od jedne historijske etape do druge, od jedne zajednice do druge. Oligofreni postoje u ljudskoj vrsti oduvijek. Kruta je priroda ove sama selekcionirala, a kasnije organizirana društva držala su ih kao manje vrijedne; iz svoje sredine eliminirali su ih na razne načine, jer su i onda, kao i danas, bili na teret zajednici. Nije isključeno da su baš oligofreni, fizički nedorasli i nesposobni bili oni iz čijih redova su pojedinci odvođeni na Tajget. Tek s progresom ideja humanista javlja se i misao da su oligofreni zapravo bolesnici kojima treba pomoći i štiti ih. Prije nepunih sto godina pojavljuje se naučni interes za grupu oligofrenih koje se, prema stupnju intelektualne zaostalosti, počelo klasificirati u idote, imbecile i debile.

Sindrom mentalne insuficijencije složen je od niza faktora koji ga impliciraju a to su pored intelektualne defektnosti, emocionalna, moralna, društvena i psihomotorna zaostalost uz vrlo čestu somatsku retradaciju. U svakoj općoj populaciji postotak je oligofrenih visok, prvenstveno onih čija je kategorija pomiješana u prosjek društva pa često i nisu registrirani. Ovime se misli na lakše debile čija nezrela ličnost ostaje kao najizrazitiji znak nedoraslosti i u kasnijoj dobi kada njihovi vršnjaci već dostižu duševnu zrelost i

puni vrh duševnog razvitka. Ti lakši debili uključeni su u proizvodnu grupu ljudskog društva, ostajući većinom na donjim socijalnim stepenicama, a otkrit ćemo ih na složenijim zadacima gdje redovno zataje. Više ima pristupa za razumijevanje mentalne retradacije koja se, eo ipso, datim terminima i definira prema kapacitetu bolesnika i zahtjevima društva.¹ Ali, dok se informacija o intelektualnom nivou može limitirati odgovarajućim mjernim instrumentom, socijalni aparat je zainteresiran u vrijedosti te inteligencije kao i u mogućnosti utjecaja na mentalni razvoj. Na problem oligofrenije gleda se iz više aspekata, kao što su medicinski, psihološki, pedagoški, sociološki. Bilo je pokušaja da se jedinstvenom definicijom obuhvati oligofrenija kao entitet, ali se pretežno ostajalo na opisu simptomatologije i različitosti u formi. U većini slučajeva tako komponirani sindrom nije ni moguće svesti na jedan etiološki determinirani entitet. Stoga, za ovu priliku, možda je i važnije tom pitanju uputiti se s etiološke strane nego li sa simptomatskog područja, tražeći kauzalne karike čitavog lanca od vjerojatnih uzroka postanka do gotove kliničke slike kao posljedice.

Za mnoge forme mentalne retradacije označavalo se da su »idiopatskog ili esencijalnog uzroka«, što je značilo »nepoznatog porijekla« i upućivalo o neznanju postanka te bolesti. Mada se o nasljeđu do prije nepunih sto godina (Mendel, 1866.) ništa nije znalo, već samo empirijom pratilo i ponešto slutilo, polagano je i postupno dozrijevala misao o porijeklu oligofrenije. Uskoro se učinila i gruba podjela na nasljedne i stečene forme, da tek zadnjih godina dospijemo do mogućnosti sagledati, vjerojatno, sve mnogostruke etiološke faktore. Kako su biokemija i citogenetika doprinjeli najviše rješenju porijekla oligofrenije, to će i rezultati ovih naučnih dostignuća biti posebno kasnije prikazani.

Mada smo već daleko od one etape u kojoj je mentalna retradacija bila nepoznanica, za svaku kliničku sliku oligofrenije još možda nismo u mogućnosti da pouzdano vezemo i njen etiološki patogenetski faktor. Od uzroka koji dovode do mentalne retradacije nećemo se zadržavati u ovom radu na egzogenim faktorima koji imaju svoje određeno mjesto u utjecaju na psihičku zaostalost; tu su svi oni vrlo važni činioци intrauterinog života, prije svega ovisnosti o bolesti majke, o ishrani, o patološkim okolnostima rođenja. Nadalje, neće biti govora o bolestima ili traumama u ranom djetinjstvu, niti o utjecajima socijalne sredine na mentalno defektnu dječju dob. Odvelo bi nas predaleko da obuhvatimo sve te izvanredno važne probleme koji izlaze iz uže namjere ovog rada. Stoga će u ovom izlaganju izostati prikaz egzogenih patogenih utjecaja kojima je izložena majka kao što su npr. rubeola, toksoplazmoza, intoksikacije, krvne inkompatibilnosti, zatim svi perinatalni i natalni poremećaji kao što su anoksija, porođajne traume, postnatalna oboljenja i bolesti ranog djetinjstva, kao i svi epidemiološki i etnološki faktori. Biće izostavljeno i pitanje konsangviniteta, tj. učestalih konsangvinih ženidbi, što je najčešće posljedica socijalno emocionalne, etničke i geografske izolacije. Zadržat ćemo se samo na prenatalnoj dobi, dakle na onoj fazi koja sve ovom što je rečeno prethodi, a u kojoj djeluju genetički činioци, neposredno nasljeđe, dakle, endogeni faktori koji pripremaju život i koji svojim elementima tek pridonose građu za budući određeni individuum, zacrtavajući obrise njegove konstitucije.

Bez boljeg uvida u ova pitanja, porijeklo oligofrenije može ostati nepoznata ili bar velikim dijelom nejasnog uzroka. No, poznavanje ovih pitanja i odgovora pomoći će nam da se na vrijeme bolest ispravno dijagnosticira, a mnogo dijete ne svrsta samo u grupu slaboumnih, a poneko od njih da ne bude upućeno u ustanovu za mentalno zaostale. Svrhu ćemo dostići tek ako tom djetetu pomognemo na adekvatan način — ako se to još može. Naime, što je vrijeme od rođenja više odmaklo, to su mogućnosti efikasne pomoći ograničenije. U kasnijim pak godinama, pogotovo u odmakloj dobi, iskustvo pokazuje, malo šta se može za samog bolesnika da učini. Istina je da se poneki pu: ukaže na mentalnu zaostalost tek u vezi s defektima na tijelu. Takvi anatomski znaci, nekad jedva i zamjetljivi — kratka ili izdubljena lubanja, male deformirane uške, visoko nepce, duge ili kratke ruke, prekobrojni prst i ostalo, variraju i u prosjeku pa je i u normalnoj populaciji malo tko bez ikakvog takvog znaka koji smatramo degenerativnim. No, samo na ovim anatomskim podacima, naravno, ne možemo ustvrditi i značaj nasljeđa. U većini slučajeva tek očiti znak defekta, kao npr. odsustvo prstiju na rukama ili rudiment jednog ekstremiteta, upozorit će da se radi o možebitnom nasljednom fenomenu. Psihički defekt biće, međutim, najčešće uočen kasnije, u drugoj, trećoj godini, a nekad tek na početku školske izobrazbe, kada psihička insuficijencija, do tada pokrivena socioemocionalnim obzirima unutar porodice, dođe do potpunijeg izraza. Ipak, tu nema pravila i svi nasljedni i degenerativni znaci ne moraju se manifestirati u prvim godinama života. U mnogo slučajeva javit će se u kasnijim godinama djetinjstva, a neće biti rijetkost da se očituje tek u odrasloj dobi kao oboljenje (npr. Chorea Huntington), dok neke bolesti čak u fazi involucije, kao na primjer Alzheimerova presenilna demencija čija je etiologija ostala nejasna sve do danas².

Opća razmatranja o etiološkim faktorima. — Postoje endogeni i egzogeni faktori koji uvjetuju kongenitalnu malformaciju i oboljenja u raznim kombinacijama kliničkih sindroma neonatalne dobi. Danas se sve više susrećemo s abortivnim formama bolesti, pa više ne tražimo samo »čiste« kliničke slike, već i njene varijacije. Tako npr., uz mongolizam, i paramongolizam ili mongoloidnu stigmatizaciju, što će nam tek citogenetska pretraga potvrditi ili isključiti. Neobično je mnogo raznih formi i kombinacija opisanih od autora po kojima te bolesti i nose nazive: sindrom Marinesco-Sjögren, sindrom Morquio-Brailford, Pendred sindrom, Treacher Collins sindrom itd, itd. Ili te bolesti nose nazive po opisnoj simptomatologiji: Dysplasia oculodentodigitalis, nokat-patela-lakat sindrom itd. itd. Deformacije skeleta slične fokomijeliji opisane su kod novorođenčadi čije su majke uzimale u trudnoći inkriminirani preparat Talidomid. Nje rijetkost da se otkrije kod nasljedno degenerativnog oboljenja i rak, pa o takvom jednom slučaju 16 mjesecnog djeteta, kod kojeg je nađen mongolizam i akutna mijeloblastna leukemija, pišu MERCER i sur³.

U nizu opita utvrđen je efekt iradijacije na spermatogenezu, a otkrivena je i mutacija gena kod pokusnih životinja nižih vrsta, biljaka, mušica. Baš kod ovih potonjih (*Drosophila melanogaster*) potvrđen je nalaz mutagenetske aktivnosti poslije zračenja, pa kroz niz generacija, a u relativno kratkom vremenskom razdoblju, mogu se pratiti sve namjerno izazvane promjene. Gene-

tika radijacije na višim vrstama, a napose na čovjeku djeluje složenije. U ovom atomskom vijeku vjerojatno ćemo saznati tek poslije nekoliko generacija o promjenama i kod čovjeka, za što nam događaji Hirošime i Nagasaki samo najavljuju do tada nepoznata iskustva. Pokusi mogući kod nižih vrsta i sve tamo do Primata, u ljudskoj vrsti nisu mogući.

Uvijek prisutan biološki mehanizam održava ravnotežu koja ovisi o suradnji gonada i ostalih endokrinih žlijezda. Primjeri, gdje je taj ekvilibrium poremećen a uz to i s izrazitom kromosomnom anomalijom su Klinefelterov, Turnerov i Downov sindrom ili pak Laurence-Bardet-Biedl okulodiencefalni sindrom sa slikom specijalne kliničke varijante oligofrenije. Uočen je odnos hipotireoidizma i mentalne retardacije, kongenitalnog gonadalnog oboljenja i imbeciliteta, stanja lipoida u ganglijskim stanicama mozga i mentalne insuficijencije. Nadalje su ispitivane anomalije aminokiselina, anomalije ugljikohidrata te metabolizma elektrolita, što je sve i putokaz za ocjenu kvalitete mentalnog defekta. MONCRIFT⁴ piše, da rana detekcija i liječenje ovih poremećaja mogu ponekad prevenirati (dodajmo, barem zaštititi) duševno zdravlje kad je ono bolešću ugroženo. Razvojni aspekti retardacije udruženi su s poremećajima na skeletu uz motorne poremećaje i kasnije sve veće smetnje ličnosti u adaptaciji.

Anatomski defekti lakše se otkrivaju, dok mentalna retardacija često tek sekundarno. To su razne morfološke abnormalnosti embrija i fetusa, anomalija rasta organizma, malformacije koštanog sistema, ekstremiteta, lubanje i ličnih kostiju, te kralježnice. Osobito se lako i rano otkrivaju koštano-skeletne anomalije, kao što su metafizealne dizostoze, multiple egzostoze, sinotoze, rahishize, hiperplazije, ahondroplazije, distrofije itd. Ili na kardiovaskularnom sistemu kao dekstrokardija, situs inversus, familijarna koarkta cija aorte, esencijalna hipertenzija. Danas se ispravljaju stavovi i mišljenja o uzroku mnogih bolesti. Na primjer intermitentna porfirija — nasljedna bolest u kojoj enzimatski defekt uzrokuje neuropatiju perifernih živaca, mentalnu insuficijenciju i konvulzije. Hipoteza ROWLANDA⁵ jest da bitna biokemijska abnormalnost nije urinarna ekskrecija porfirina, već ekscesivno stvaranje i ekskrecija porofobilinogena i njegovog protektora delta — aminolevuliničke kiseline. Zatim, u ponekim slučajevima, kao npr. u pitanju Leberove kongenitalne amauroze, nije još riješeno radi li se o disgenezi ili o abitortiji kao posljedici neispravne i nedovoljne ishrane. Nadalje je naučno interesantan fenomen kongenitalna gluhoća o kojoj treba misliti uvijek tamo gdje u jednoj porodici ima više no jedno dijete gluho od rođenja i bez za to poznatog uzroka. Tu će, vjerojatno, recesivni gen biti odgovoran za gluhoću, dok je dominantni gen to mnogo rjeđe⁶.

Cini se da i neposredni familijarni faktori sudjeluju u spletu mogućih uzroka, pa je obraćana pažnja na statističke pokazatelje dobi roditelja kao i razlike u njihovoj starosti. Rhesus — negativna majka češće će rađati djecu s defektima i mentalnom retardacijom. Ispitivani su i hereditarni faktori u humanoj leukemiji. Za detaljniji studij nedostaju tačni genealoški podaci. Danas je mnogi heredopat kličnik svestrano obrađen, no ne i njegova najbliža krvna okolina, što je za naučno istraživanje apsolutni zahtjev. Kombiniranim biokemijskim i genetičkim ispitivanjima kao i primjenom novih citoge-

netjskih metoda, u boljoj smo mogućnosti no prije da postavimo — po diskretnim zadacima pa sve do izrazitih simptoma karakterističnih za određenu bolest — ispravnu kliničku dijagnozu a time i genetičku prognozu.

Ispitujući odnos genetičkog defekta, biokemijske pogreške i metaboličke promjene u ogledalu patofiziološke dinamike, ukazat će nam se psihopatologija mentalne zaostalosti kao nadasve složen problem.

Biokemijski problemi. — Sve savršenije laboratorijske metode doprinijele su da humana citogenetika i njena klinička primjena u mentalnoj zaostalosti krene zadnjih godina snažno naprijed. Tako se uz fiziološku genetiku našla i biokemija na istom radu. Značajno otkriće bila je konstatacija da je dezoksiribonukleinska kisesina (DNK) nosilac nasljednih osobina. Ova aminokiselina, čija se molekula nalazi u samom kromosomu, interferira s jednom drugom aminokiselinom, a ta je ribonukleinska kiselina (RNK). Ribonukleinska kiselina obavlja genetički transport ka ribosomima u citoplazmi stanice i njena je funkcija represija enzima. Faznim mikroskopom to se i može vidjeti da reguliranje sinteze ribonukleinske kiseline u jezgri stanice vrši se uz učešće histona.

Normalni razvitak pretpostavlja normalni metabolizam i enzima i hormona. Nastanu li biokemijske anomalije, npr. anoksija embrija, toksična afekcija, imat će to za rezultat anatomsku leziju kao izraz metaboličke abnormalnosti. Na ovaj način biokemija morfogeneze došla je u prvi plan. Nasljedni prenos biokemijskih svojstava, ali i defekata, odvija se uz sintezu enzima u tek strukturiranom genu. Međutim, biosinteza proteina nosi sa sobom i nepredviđene devijacije, pa o funkciji i sintezi DNK i RNK ovise moguće promjene u strukturi kao i nove metaboličke osobine u bjelančevini citoplazme. Tako na primjer etiogeneza kromatin-pozitivnog Klinefelterovog sindroma, i pored obilne literature o tom oboljenju, praćenom često s umjerenom izraženom psihičkom insuficijencijom, ostala je još uvijek neodređena. Nije, naime, objašnjeno da li je značajniji poremećaj u sklerozi i hijalinizaciji tubula testikularnog vezivnog tkiva ili je smetnja u funkciji permeabilnosti metaboličko-enzimatske i hormonalne prirode, ili je pak porijeklo u intratubularnoj mikroleziji⁷.

Kromatografskom metodom stižemo dalje od hipoteza o nasljeđu metaboličkih bolesti. To, nam doduše, još ne mogu potvrditi biosintetičke promjene na ispitanicima koji su stradali u Hirošimi. Kad se pojavi biokemijska abnormalnost, nju možemo pratiti u transportu kao nasljeđen metabolički defet u vezi RNK — enzimatiski inhibitori — gen. Tada će nastala biološka anomalija nekog nasljednog enzimatškog defekta ostati trajno vezana za određeni gen.

Do danas još nisu razjašnjeni i svi drugi biokemijski odnosi i biosintetičke reakcije koje držimo odgovornim za patološka skretanja. Samo na području krvnih oboljenja čitav je još niz nenačetih problema koji čekaju svoje odgovore, kao npr. učestalost varijacije krvnih proteina, hemoglobinopatije, nasljedni poremećaji koagulacije, trombopoetska insuficijencija⁸ itd. Ili pojava hemokromatoze reprezentirana nastupom ksantinurije, pa intolerancija fruktoze kod neke djece, što je samo vjerojatno izraz energetskeg metabolič-

kog poremećaja glikogenolize inhibicijom fosforilaze kao slika poremećaja fiziološke ravnoteže. Za idiopatsku steatoreju zna se da tu postoji specifični nasljedni metabolički defekt koji je rezultat insuficijencije jednog instinalnog mukoznog proteolitičkog enzima⁹.

Eksperimentalna ispitivanja otkrivaju sve nove i nove vidokruge. Tako se prati s pažnjom utjecaj egzogene RNK na stanica rasta i makromolekularnu sintezu u kulturi fibroblasta embrija pileta. Ili sinteza bjelančevina u suspenziji kulture ljudskih stanica u logaritamskom rastu. Posvećuje se interes biokemijskim promjenama u ritmu aktivnosti enzima kod nasljedne muskularne distrofije. U biokemijskim promjenama možda leži i baza alergijskih reakcija. Veza između djelovanja metaboličkih inhibitora i psihičke retardacije nesumnjiva je, to potvrđuju analize ekskrecije aminokiselina kod oligofrene djece, što je ispitivano u većoj grupi koja je uz mentalnu insuficijenciju pokazivala i brojne kongenitalne abnormalnosti¹⁰.

Citogenetski problemi. — Čovjek i njegovi kromosomi danas su u centru pažnje medicinske genetike. I ne samo ove. Na području genetike sreću se i ukrštaju naučni putevi raznih struka, kao što je demografija, sociologija, antropologija, matematika itd. Dugo se nije znalo koju ulogu ima nasljeđe u humanoj patologiji pa je prije bakteriološke ere bila česta pojava da su se mnoge kronične infekciozne bolesti ubrajale u nasljedne.

O problemima humane genetike razmišlja se tek od SPENCERA koji nagađa da bi neki citološki faktori mogli doći u obzir kao materijalne jedinice za prenos svojstava. MENDEL je ponovo otkriven 1900. i s njim genetika dobiva u okviru biologije naučni status. SUTTON (1902). tvrdi da su kromosomi nosioci nasljeđa a nešto kasnije JOHANSON naziva te jedinice nasljeđa u kromosomu genima, a MORGAN (1934.) to dokazuje na mušici *Drosophila melanogaster*. Dok je opća genetika upotrebljavala za opite sve pogodne životinjske i biljne vrste, dotle se razvoj u humanoj genetici kretao tako kako ga je zakon slučaja sam upriličio. MORGAN je, dakle, naglasio ulogu gena kao nosioca nasljeđa, a svaki bi kromosom bio nosilac određene grupe osobina koje u genima ostaju nepromjenljive i na neki način čuvane od ascendentna do descendentna. Veza preko koje prelaze nasljedna svojstva od roditelja na potomstvo jesu njihove dvije gamete — ovulum i spermij. To je most preko kojeg nasljedna svojstva roditelja prelaze u novi organizam. U procesu oplodnje dolazi do stapanja jezgara ovih gameta. Kromatin, iz kojeg je izgrađena jezgra, diferencira se u tračke nukleoproteinskih molekula. Ti trački su kromosomi, poredani u parovima i svaki par ima svoj određeni oblik, mjesto, veličinu i njihov broj je karakterističan za svaku vrstu. Čovjek se rodi, živi i umire s uvijek istim brojem kromosoma. Po klasičnoj genetičkoj formuli postoje kod čovjeka 48 kromosoma poredanih u 24 para. Za formiranje jedne jedine nasljedne osobine bila bi mjerodavna dva gena koja leže na korespondirajućim mjestima u kromosomu. Geni imaju svoja određena mjesta uzduž kromosoma i poredni su linearnim redom pa ostaju međusobno povezani sve dok kromosom održi svoj integritet. Ako se ova veza ipak prekine u nekom paru gena, može doći do rekombinacije nasljednog materijala sa posljedicom stvaranja nove nasljedne osobine. U normalnoj embriogenezi su 23 para kromosoma po obliku i funkciji posve jednaki a 24. par pokazuje

stalnu različnost prema spolu kojem pripada te se i naziva spolni kromosom ili heterokromosom. Ali, dok su ženske spolne stanice u pogledu kvalitete kromosoma međusobno posve jednake (jedan je označen kao X kromosom a ostali 23 posve su istovjetni), kod zrelih muških stanica dvije su vrste — jedne imaju po jedan X kromosom i 23 jednaka kromosoma kao i ženske spolne stanice, dok druge imaju umjesto X kromosoma jedan manji, označen kao Y kromosom. Ako se sastane u kopulaciji jajašce sa spermijem koji je nosilac X kromosoma, rezultat će ženski embrio, a ako se spoji sa spermijem koji nosi Y kromosom, rezultat će muški embrio. Ako se pak u novom organizmu ujedine dvije identične determinante, jedna će dominirati i njena jače ispoljena svojstva biće dominantna, dok će svojstva druge homologne determinante ostati prikrivena i potisnuta, tj. recesivna. Zna se, međutim, da između ovih determinanti gena je uključen niz prelaza. Utvrđeno je da je dominantni tip nasljedstva kod bolesti Chorea Huntington, tuberozne, skleroze, Arachodactylia Marfan, Crouzonove bolesti drugih. Recesivni tip nasljedstva nađen je kod fenilpiruvične oligofrenije, Littleove bolesti, Tay-Sachsove amaurotične idiotije i niz još drugih THIO i LEVAN¹¹ (1956., objavili su značajno otkriće utvrdivši da somatske stanice zdravog čovjeka sadrže diploidni broj od 46 kromosoma, odnosno 23 para kromosoma. Ovim otkrićem oborena je stara teza o 48 kromosoma koji se broj nalazio uvijek u radu s konzervativnom tehnikom na histološkim rezovima testisa. Spomenuti autori su upotrebili novu tehniku s gajenjem ljudske stanice u kulturi tkiva a u prisustvu kolhicina koji sprečava stvaranje diobenog vretena, zaustavlja mitozu u metafazi kada je promatranje kromosoma elektronskim mikroskopom i najpodesnije. Godine 1959. otpočinjše serija ispitivanja između niza heredodegenerativnih bolesti i promjena u kromosomima. Ovo je novo poglavlje u etiologiji heredodegenerativnih bolesti otvoreno istraživanjem mongolizma. Naime, kod ovih bolesnika nađen je po jedan mali prekobrojni kromosom koji nastaje zbog izostanka diobe jednog kromosoma u vrijeme gametogeneze, a uz to je utvredn i znatan pomak kromosoma. Pojava ovog suvišnog kromosoma signal je koji već ukazuje da će se i kod descendenata pojavljivati ta anomalija i da treba očekivati mongolizam.

U suvremenim istraživanjima primjenjuju se nove tehnike citološkog ispitivanja pa se promatra genetska abnormalnost na stanicama bukalne sluznice ili periferne krvi, npr. po metodi BARRA¹², kojom se može tačno izdiferencirati genetski spol od somatskog spola. Takva ispitivanja otkrivaju malo-pomalo gdje i u kojoj mjeri su baš genetički faktori odgovorni za određenu bolest. Zapaženo je da se kod nekih formi mentalne insuficijencije češće susreće gonadalna disgeneza, a opisana je i familijarna varijanta kromosoma kod jednog bolesnika s abnormalnom diferencijacijom spola. Ovo je otvorilo vrata u patologiju i citogenetiku gonodalnih poremećaja. Otkrivanje učestalosti pojave hipogonadizma, te kroz to abnormalnosti u sekundarnim spolnim osobinama, ukazuje na deformacije kromosoma sekusualnosti. Sve češće se opisuje abnormalnost seksualnih kromosoma u populaciji mentalno defektne djece. Tako TURNER¹³ opisuje dva bolesnika od kojih je jedan 12 godišnji dječak imao niz kongenitalnih abnormalnosti a u leukocitima periferne krvi nađeno mu je 45 kromosoma. Drugi slučaj jako izraženog mongolizma tako-

đer je imao stanice sa 45 ali i 46 kromosoma. (O blizancima ovdje neće biti riječi, no ispitivanja o njima u brojnim radovima ne potvrđuju iznesene zaključke).

I krvne grupe su došle u centar interesa citogenetskog ispitivanja, jedna ko kod odraslih kao i kod djece. Od interesa su imunohematološke pretrage i ispitivanja sa markiranim genima, radioaktivno obilježenima. Ima autora¹⁴ koji drže da neka vrsta autoimuniteta predstavlja predisponirajući faktor za aberaciju kromosoma. Opažane su i anomalije kromosoma u hemoblastoza. u leukemiji, pa neće biti rijetkost koincidencije Klinefelterovog sindroma sa monogolizma ili neke krvne anomalije, tumora sa kromosomnom alteracijom. Čini se da ispitivanja kromosoma u odraslih bolesnika akutne leukemije s nalazom abnormalnosti kromosoma doprinosi pitanju porijekla leukemije. Danas se genetička ispitivanja kao i sinteza polipeptida vrše na mikrobima (Salmonella, Escherchia coli i dr.) dok se prije oogeneza ispitivala na mušicama, bijelim miševima, Leghorn pilićima, i to jednako nasljeđe normalnih osobina kao i patologija kromosoma i numeričkim i strukturalnim aberacijama. Kod čovjeka se kromosomi polimorfizam ispituje kod fetusa, prematurusa, abortiranih. Kod djece ksomosomna konstrukcija ukazuje na konstante i njihove varijacije unutar iste genetičke kategorije. Genetički faktori u etiologiji mentalnih oboljenja imaju svoje određeno mjesto i onda kad nam se čini da djeluju daleko od osnovnih mehanizama Mendelovih zakona o nasljeđivanju.

Geni, nosioci nasljeđa, podložni su promjenama, mutaciji. Ovo nije posve jasno, zašto se događa¹⁵. Mutacije predstavljaju promjene u strukturi ili rasporedu gena u kromosomima. To je trajna negativna promjena, za koju se smatra da nastupi nekad spontano, a s njom je možda kauzalno vezana i pojava promjena u određenom enzimu. Ne znamo ništa ni o brzini ritma kojim se događa mutageneza. Kad se pojavi, mutacija uvijek znači trajnu promjenu za hereditet, čime se povećava teratogeni potencijal. Primijećeno je da postoje geni koji smanjuju vitalnost — geni deletarnih osobina. U laboratorijskim ispitivanjima na *Drosophila melanogaster* opažano je prisustvo letalnih gena u 2 — 3 % javljanja¹⁶. Ovi letalni geni mogu da unište život već u embrionalnoj fazi ili ubrzo poslje rođenja, pa se i na njih nekada misli u slučajevima rane smrti iz nepoznatih razloga.

Čovjek današnjice obilato je izlagan radijacijskom zračenju, počev od čestih rentgenskih pregleda do povremenih zasićenja atmosfere mikro-česticama iz kozmosa. Ima i dokaza da su tkiva koja se brzo diferenciraju (mozak i nervni sistem npr.) u vrijeme izlaganja najviše i pogođena. Stanica tkiva mozga ili pluća fetusa, in vitro izloženi ionizantnom zračenju, reagirat će alteracijom kromosoma. Svakako da su embrionalna tkiva veoma osjetljiva prema ovim oštećenjima i nailazi se često na nakaznosti čovječjeg embrija poslije slučajnih zračenja netom implantiranog ploda. Psihičke promjene ponašanja sa definitivnim i kroničnim efektom nakon ionizantne radijacije opisao je DAVIS u svojim eksperimentima na majmunima¹⁷. KNYPER i sur.¹⁸ ispitivali su efekt ionizantnog zračenja na mitotičku aktivnost i dezoksiribonukleinsku kiselinu fibroblasta. Genetički efekti kozmičke radijacije na *Drosophili* potvrdili su Müllerovu hipotezu da kozmička radijacija može

uzrokovati raskide kromosmnog lanca¹⁹. Naučna pažnja okrenuta je i odnosu mutacije i raka, odnosno kromosomne alteracije i karcinogeneze, a traži se i razlog zašto u jednom organizmu postoje stanice raznog broja kromosoma. Biologije radijacije induciranih kongenitalnih anomalija upućuje također na uzroke mentalne retardacije.

Mentalna zaostalost prati uvijek u stopu kongenitalne anomalije kao što su nakaznosti (sندر. Arnold-Chiari), malformacije (Dysostosis cranio-facialis Crouzon, Arachnodactylia Marfan itd.) fakomatoze (Neurofibromatosis Recklinghausen, Mb. Sturge-Weber i dr.) a napose mongolizam. Oligofrenija je vrlo često vezana za sva nasljedna metabolička oboljenja, kao što su ona s poremećajem metabolizma bjelančevina (fenilpiruvična oligofrenija npr.) s poremećajem metabolizma ugljikohidrata (Gargoylismus i dr.) s kongenitalnim poremećajem metabolizma masti (Mb. Nieman-Pick, infatilna amaurotična idiotija i dr.). Oligofrenija prati i dizendokrina oboljenja (Myxoedem, sندر. Laurence-Moon-Bardet-Biedl i dr.) te čitav još niz nediferenciranih metaboličkih poremećaja kao što su Chorea Huntington, Leucoencephalitis van Bogaert, Degeneratio hepatolenticularis Wilson te brojna neuromuskularna oboljenja, kao što su Dystrophia myotonica²⁰ i dr.

Rast ploda. — I koja riječ o plodu. Uvijek kad se odlučimo prići bliže tako složenom pitanju uzroka oligofrenije, moramo se uputiti dublje no što su to prvi dani života djeteta, sve tamo do nulte tačke kada se pokreće mehanizam života, a čas rođenja još je vrlo daleko. Samo u toku prvog mjeseca sićušna tačkica poveća se gotovo deset hiljada puta. U tom napretku jedna promjena priprema put drugoj, da se cijeli plan odvijee po nekoj preciznoj shemi. Jer ovaj rast koji traje oko 276 dana, biografija je svih naša, naša biološka kronologija. A patogenetski faktori već napadaju embrio i kasnije fetus.

S vremenom se počeo upirati prst i na konstitucionalnu dispoziciju s jednakim udjelom učešća u normalnoj embriogenezi kao i patološkom razvitku. TRAMER²¹ upozorava da se pojam endogenog i egzogenog kao uzroka oboljenju, može teoretski raščlaniti na jasne i razumljive nazivnike, no u praksi nije ih moguće odvojiti kao zasebne činioce. To je pogotovo otežano kad govorimo o konstituciji koja znači naslijđene i stečene trajne osobine jednog čovjeka, ona predstavlja konačnu sumu svih karakteristika budućeg individuma, određene u momentu oplodnje.

Život fetusa, prenatalnog organizma, vidjeli smo koliko će mu ovisiti o činjenici da li je rođen prije ili poslije normalnog graviditeta. Ponegdje nedozrelost pojedinih organa, negdje nesumnjive strukturalne i funkcionalne posljedice asfiksije neonata, a gdje kada već neonatalna smrt i prije no što je ušao u životni krug: spol — dob — rasa — familijarna sredina — socijalna grupa. Sa sobom bi donio na svijet i neka nagonско — afektivna iskustva dok bi o majci ovisilo sve ono kasnije kada će ga majka uvesti u širinu svijeta cjelokupne okoline. Patofiziološka dinamika skreće ga, međutim, u ličnost s veoma oskudnim afektivnim modulacijama čiji se razvitak odvija u obrnutom smjeru, u regresiju, da se ubrzo intelektualano i emociionalno zaustavi.

Zaključak. — Oligofrenija predstavlja mentalni defekt s općom psihičkom retardacijom a prije svega oskudnim intelektualnim kapacitetom. Pojava oligofrenije uz nasljedno degenerativnu bolest nije pravilo, ali po učestalosti je daleko više no izuzetak. Cijeli spektar etioloških faktora uvjetuje njen postanak, od nasljednih, prenatalnih, perinatalnih, preko konstitucionalne predispozicije do organskog deficita mozga, postnatalnih uzroka i drugih. U evoluciji od Darwina i mendelijanske genetike do radiobioloških iskustava iz Hirošime, naše se znanje staložilo na činjenici da su kongenitalne malformacije posljedica, dok je uzrok strukturalnoj abnormalnosti organizma u pojavi disembriogeneze koja vjerojatno ometa domet normalne psihičke razine.

Biokemijska maturacija mozga ovisi o metabolizmu glutaminske kiseline u centralnom nervnom sistemu, o biološkoj ravnoteži metabolizma aminokiselina, ugljikohidrata i metabolizma elektrolita, o dinamici odnosa enzima i hormona. Upravo sinteza RNK i DNK znače veliki napredak i put se otvara dalje do sinteze polipeptida, aminokiselina i polinukleida, što predstavlja ključ osnove genetske strukture. To više ne zvuči kao utopija i nije daleko vrijeme kada će se moći uspješno da kontrolira genetički plan jedne grupe.

Novo metode identificiranja 46 kromosoma kod čovjeka i otkriće kvantitativne kromosne iregulacije podložne patološkim promjenama aberacije, daljnji su uspjeh na polju citogenetskih otkrića. Principi nasljeđivanja u humanoj genetici nisu nipošto istovjetni onima kod biljaka i nižih animalnih vrsta. Genetička ispitivanja kod čovjeka vrše se tek od nedavna a već se se uspješno kontrolira efekt specifičnog genotipa na individualnu reproduktivnost. Danas se prate određeni genetički mehanizmi u kromosomima radioaktivnim obilježavanjem gena, idući dalje od genetičke hipoteze o efektu dirigitiranih mutacija i pojave deletarnih gena. Određivanjem genetičkog spola kod novorođenčadi moguće je održavati genetički ekvilibrij. Trebalo bi predložiti da analize kromosoma budu obavezne za novorođenčad. Tako bi se već na samom početku odvajalo mongolizam, kongenitalne malformacije, anomalije spola i druge forme s mentalnom retardacijom. Kromosomnu analizu bi trebalo raditi i u svim slučajevima suspektivnih nalaza, a osobito kontrolu genetski determiniranih varijanata.

Rano otkrivanje ovih pojava i egzaktno poznavanje tih pitanja biće odlučno za prognozu i eventualnu terapiju kongenitalnih metaboličkih oboljenja. Eksperimentalna farmakogenetika znači daljnji doprinos ovog širokog područja problema. Možebitni toksični efekt nekog lijeka (npr. Talidomid) trebalo bi svestranije ispitati, i ne samo u vezi s dotičnim preparatom, već u okviru populacije općeg morbiditeta s kretanjem pojave kongenitalne malformacije u usporedbi s erom prije i poslije uzimanja takvih lijekova. Biće potrebno u svakom pojedinom slučaju da se provede iscrpna genetička egzaminacija s biokemijskim pretragama osobito ispitivanjem enzimatskog stanja.

Ostaje još mnogo toga da se uradi na tom polju, a uspjeh će ovisiti o fazi u kojoj počinjemo djelovati. Naš napor će inače biti usmjeren k ublaživanju zapreka nasljeđa, degeneracije i endogenih faktora. Biće od interesa i konfrontirati stanja uhranjenosti, antropometrijske rezultate, genetsko biokemijske pokazatelje i kliničke nalaze s antropološkim komparativnim rezulta-

tima prema grupi ispitanika insuficijentne djece, kao i kompenziranih psihičkih invalida. Ova ispitivanja će imati eugenički značaj.

Kada se bude mislilo na provenciju oligofrenija i nasljedno degenerativnih bolesti — što se još nigdje ne vrši organizirano — morat će se obavezno vršiti kromosomna analiza i roditelja i svih krvnih rođaka. Somatske abnormalnosti određuju se nakon poroda grubo makroskopski i već se misli na potrebne ispravke, no kod poremećaja psihičkog razvoja to obično izostaje a korekcije se vrše puno kasnije i svode se na brigu o definitivno stvorenim mentalno retardiranim licima gdje su naknadne ispravke mučne i vrlo teške, a rezultati po pravilu minimalni.

Na kraju, moramo se uvijek pitati koliko smo u stanju da spriječimo pojavu mentalne zaostalosti jer ova nije samo medicinski već i socioekonomski problem. U svim slučajevima do sada liječena je posljedica a ne uzrok, i pružana je pomoć da oligofreni samo lakše podnose svoj inveterirani definitivni invaliditet. Kada se bude citogenetskim putem mogla vršiti korekcija kromosomnog mozaika, npr. kod mongolizma, i za bolesnika i njegovu okolinu učinit će se mnogo više a možda i sve, da ne postane izgubljen. Okrenuti pogledima k budućnosti u kojoj ne bi trebalo biti ni fizičkog ni duševnog siromaštva, pouzadno možemo zaključiti da će čovjek to manje biti nepoznanica, što budemo više i bolje znali otkuda je došao i šta je sa sobom na svijet donio.

LITERATURA

1. Richards B. W., *Canad. psychiat. Ass. J.*, 1963, 8/5 (281—286)
2. Pražić B., *Vlastito ispitivanje*, 1957.
3. Mercer et all., *Cleveland Clin.*, 1963, 30/4 (215—224)
4. Moncrist A., *Lancet*, 1960, 2/7145 (273—278)
5. Rowland L. P., *Dis. Nerv. System*, 1961, 22/4 (II) (21—32)
6. Pražić M., *Usmeno saopćenje*, 1964.
7. De la Balze et all., *Ann. Endocrin. (Paris)* 1963, 24/1 (1—15)
8. Pražić B. i sur., *Vlastito ispitivanje*, 1963.
9. Rally C. R., all., *Canadian med. Ass. J.* 1964, 90/5 (345—348)
10. Van Gelderen H. et all., *Acta paediat. (Uppsala)* 1963, 52/I (41—48)
11. Reed S. C., *Counseling in Medical Genetics*, edited by Saunders, Phila, 1963.
12. Barr M. L., *Cytologic Tests of Chromosomal Sex*, *Sex. Prog. in Gynecol.*, 3/131, 1957.
13. Turner B., *Proc. Aust. Ass. Neurol.* 1963, 1/I (41—42)
14. Fialkow P. J., *Lancet*, 1964, I 7331 (474—475)
15. Penrose L. S., *The Biology of mental defect*, edit. Sidgwick and Jackson Limited, London (64—65), 1954.
16. Crow J. F., et all., *Amer. Natural*, 1964, 98/898 (21—32)
17. Davis R. T., *J. Genet. Psychol.* 1963, 102/2 (311—324)
18. Knyper Ch. M. A. et all., *Exp. Cell. Res.*, 1962., 1962., 28/3 (459—479)

19. Reddi O. S., et all., Nature, 1964, 201/4914 (96—97)
20. Klein D., La Dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse, Editions (Médecine et Hygiène, Genève, 1958.
21. Tramer M., Lehrbuch der allgemeinen Kinderpsychiatrie, Benno Schwabe u. Co. Verlag, Basel, 1949.

S U M M A R Y

The author give a survey of heterogenous factors of oligophrenia. This morbid state of mental deficiency was looked upon only in the mirror of the intelligence quotient. Nowadays the oligophreno retarded patient is considered as an integrally deficient personality in all its psychic productions and we criticize it by comparison with the total existing situations. Our interest is directed first of all toward the level of maturity of the patients personality, because maturity is the indicator of the possibilities of its rehabilitation. Biochemical and citogenetic disorders are decisive for the genesis of heredo-generative illness as well as oligophrenia, not excluding the possibility of the existence of hereditary diathese and predispositions for mental or physical affection. Ethiopatogenetic criticism as well as the manner of their function has not been set in a definite form, but the latest investigations of the problem inform us about the justifiability of a scientific founded optimism. It has been suggested that even a slightly retarded child be universally medically treated but first of all biochemically and citogenetically. Because no community will be unconcerned either a the born child be above average, average or intellectually border case, or an imbecill, idiot or one with debility.

(Primljeno 8. 2. 1965.)