

Dr Branko Pražić — Zagreb

PATOGENI FAKTORI PRENATALNE DOBI I MENTALNA ZAOŠTALOST

(Prilog klasifikaciji heredodegenerativnih bolesti)*

I

UVOD

Većina djece rađa se zdrava i dalje razvija normalno a samo mali postotak njih dolazi na svijet s očitim defektima. Te se pogreške i nedostaci ispoljuju u fizičkoj i psihičkoj strani nedjeljive čovjekove cjeline, a uzrok im je u složenom međusobnom djelovanju faktora nasljeđa i faktora okoline. Katkada će se činiti da zaostajanje u mentalnom razvitku ovisi više o jednom no u drugom činiocu, pogađajući proces razvoja u svakoj fazi postanka. Nerijetko su faktori oštećenja prisutni i prije rođenja djeteta. Uzroci mentalnog zaostajanja** odnosno retardiranja postaju dostignućima nauke sve poznatiji, mada još uvijek nije moguće u svakom pojedinom slučaju razlučiti dominaciju faktora nasljeđa pred faktorima štetnog utjecaja iz okoline, a koji bi bili odgovorniji za mentalnu zaostalost kad ona postane čita.

Pogreška se začinje kopulacijom spermija i jajeta, trenutkom udruživanja njihovih genetskih determinanti. Genetski su faktori, po sebi, nepromjenljivi, no uzrokuju oštećenja i defekte u kombinaciji s faktorima okoline. Sasvim je rijetko pojava nasljedne osobine neovisna o egzogenim faktorima (sindrom Down). U drugom će slučaju dijete oboljelo od galak-

* Rad je, u skraćenom obliku, prikazan na I simpoziju o mentalnoj zaostalosti u Celju, oktobra 1966.

** Izraz koji je danas i kod nas prihvaćen iz angloameričke suvremene terminologije a znači duševnu zaostalost. Naziv istiskuje klasični termin oligofrenije. Treba napomenuti da se u vodećim evropskim medicinskim školama, npr. francuskim i njemačkim, i dalje upotrebljava termin oligofrenija, kao i njeni stupnjevi. Uostalom, ti su nazivi i nastali u tradiciji evropske nauke.

tosemije zaostati u mentalnom razvitku zbog ishrane mlijekom, a u stvari, zbog genetske nesposobnosti da regulira promet galaktoze u organizmu. Nesumnjiv je odnos genetskih pogrešaka prema sindromu mentalne zaostalosti, kao i složenost ovisnosti snaga nasljeđa i okoline. Upravljanje se vrši biokemijskim putem. Nprekinuti tok kemijskih reakcija bjelančevina i enzima — tih osnovnih supstancija žive stanice — kontroliraju geni, jedinice nasljeđa u kromosomima.

U današnje vrijeme genetika osvaja i utvrđuje činjenice, ne više pretpostavke (PENROSE)¹. Isti autor kaže: »Mutacije gena, kao i aberacije kromosoma, mogu biti letalne ali i neutralne«. Poslije epohalnog otkrića koje su učinili THIO i LEVAN (cit. po FORD C. E.²) otprije deset godina o 23 a ne 24 para kromosoma, uslijedila je ekspanzija u naučno polje ljudske citogenetike. Gotovo da su sva područja medicine našla u tom otkriću poticaj za daljnja istraživanja — jednako endokrinologija, pedijatrija, hematologija, kancerologija, kao i neuropsihijatrija. U centru pažnje su i dalje DNA i RNA (desoksi-, i ribonukleinska kiselina), ti kemijski nosioci materijalnog supstrata nasljednih informacija. Novija saznanja o njima osvjetljavaju neistražena područja normalnih biokemijskih varijacija (HSIA i NOUYE³). Ne treba zaboraviti, da smo tek nedavno upoznati s uzrokom mongolizma, fenilketonurije, galaktosemije i drugih bolesti. Zna se za blizu stotinjak nasljednih metaboličkih oboljenja, kod kojih su pogreške metabolizma posljedica poremećaja u molekulama stanica. Iz ovog je aspekta mentalna zaostalost klinički simptom, ali je posljedica čitavog niza interferentnih faktora i njeno porijeklo sve je manje nepoznanica (PRAŽIĆ⁴).

Mentalna je zaostalost defekt, a znači duševnu nerazvijenost primarnog postanka. Ona je vezana za najranije razdoblje evolutivnog procesa i rezultat je zaustavljanja većinom svih a pretežno intelektualnih čovjekovih sposobnosti koje će on donijeti na svijet rođenjem. Nerijetko će mentalna zaostalost pratiti pojavu somatskih defekata, ali i obrnuto. Razumljiv je naučni interes za nasljedne i degenerativne pojave koje prati mentalna zaostalost, sad češće — sad rjeđe, u većoj ili manjoj mjeri.

Kongenitalni mentalni defekti, o kojima će u ovom radu biti riječ, rezultat su prije svega nepotpunog, odnosno, defektnog razvitka. Ti su defekti uvjetovani, doduše, nasljeđem, ali i brojnim drugim faktorima prenatalne dobi. FORD F. R.⁵ naglašava da je nasljeđe od najveće važnosti. Intelektualne sposobnosti ovise u 80 posto o nasljeđu. Kao i neke tjelesne anomalije, prenosi se i mentalna zaostalost i značenje se bolesnog nasljeđa ne može mimoći. To potvrđuju eksperimenti i suvremenih em-

briologa sa životinjskim fetusima (INGALLS⁶). Abnormalnosti čovjekova postanka i razvitka otkrivaju se, po pravilu, pojavom vidljivog defekta. Taj je defekt očit i sam sebe pokazuje, ili u razvoju nastane zastoj, pa neko vrijeme alarm i ne uslijedi. Takav će zastoj tek poslije upozoriti da se potraži uzrok, bilo da je neposredno prisutan ili podalji, donesen u život iz nasljeđa, ili degeneracijom, ili oštećenjem ploda pogreškom ishrane, toksinima, infekcijom preko majke, radijacijskim oštećenjem itd. Psihički razvoj direktno je ovisan o razvitku ploda, u potpunosti. Ta cjelina nastaje rastom u biološkoj ravnoteži organskih funkcija i psihičkih struktura koje su vezane za mozak i centralni nervni sistem. Kako je psihički razvitak isključivo vezan za razvoj mozga i CNS, bilo bi opravdano smatrati da je mentalna zaostalost primarno uvjetovana oštećenjem mozga, ma kojim da je uzrokom nastalo to oštećenje.

II

ETIOPATOGENETSKI PRISTUP

SHIRLEY⁷ smatra da mentalna retardacija nije bolest a niti realan dijagnostički entitet, već prije simptom udružen s različitim kliničkim sindromima genetičke, metaboličke, infektivne, traumatske, psihičke i sociogene etilogije. I doista, istražujući njene uzroke u odnosu na dob djelovanja i vrstu uzroka, mentalna zaostalost je:

- endogena — uzrokovana nasljednom transmisijom psihobiološke insufijencije. Takav primjer kromosomnog deficita je mongolizam;
- egzogena — uzrokovana patološkim promjenama u razvoju;
- teratogena — nakaznosti, uvjetovane genetski;
- embriopatska — toksično-infekciozne nokse;
- natalnog porijekla — anoksično-hipoksično-mehanička oštećenja u toku fetalnog života i akta rađanja;
- dizendokrinog porijekla — npr. kongenitalni kretinizam, mikse-dem metaboličkog porijekla;
- posljedica inkompatibilnosti Rh sistema, pa ionizantne radijacije itd.

Mentalna zaostalost znači odklon od normalnog i prosječnog i rast će proticati ispod razine u odgoju, jednako mentalno, socijalno, emocionalno ili fizički. Granični (QI 68-85) i blago retardirani (QI 52-67) sposobni su za poduku i predstavljaju pretežnu većinu svih mentalno zaostalih. Umje-

reno retardirani (QI 36-51) sposobni su za osnovno učenje normama socijalne prilagodbe. Dublje retardirani (QI 20-35) izmiču svakom odgoju. Duboko retardirani (QI ispod 20)* nesposobni su za samostalni život. U odnosu na tradicionalnu terminologiju, granični i blago retardirani odgovaraju kategoriji debila, umjereno retardirani imbecilima a dublje i duboko retardirani idiotima.

Blago retardirani i lagano mentalno zaostali opisivani su kod: Turner i Klinefelterovog sindroma, mandibulofacijalne dizostoze, familijarnog parkinsonizma, Marfanovog sindroma, hipofizne patuljivosti — nanosomije.

Umjereno retardirane ili imbecile nađe se kod: Klippel-Feilovog sindroma, kleidokranijalne dizostoze, hereditarne methemoglobinemije, Huntingtonove choree, leukodistrofije, Gaucherove bolesti.

Dublje i duboko retardirane i mentalno teško zaostale ili idiote vidi se kod: mongolizma, agenezije corporis callosi, porencefalije, tuberozne skleroze, atrofične skleroze mozga, mikrocefalije, hidrocefalije, Tay-Sachsove idiotije.

Biološke abnormalnosti čine supstrat heredodegeneracijama. Po tome, prvobitni uzrok mentalnoj zaostalosti leži u biološkim determintama, koje predodređuju otklone u deformacijama biokemijske građe budućeg organizma. Ovi endogeni faktori upotpunjuju se i mnogostruko isprepleću raznim egzogenim utjecajima. Međutim, LEVÉGUE⁸ drži da je 25 posto malformacija uzrokovano genetskom transmisijom a sve ostalo pripada egzogenim faktorima. U općoj populaciji rizik heredodegenerativne anomalije ne prelazi 0,3 posto. LENZ i suradnici pišu, da »oko 0,5 posto novorođenčadi ima jedan kromosom previše«. Kromosom, taj isključivi materijalni supstrat nasljeđa, osigurava biogenetski kontinuitet od gameta roditelja do genotipa potomaka. Čini se da se ovih 0,5 posto rađa defektnima stoga što njihov broj kromosoma u trenutku oplodnje ne odgovara genetičkim normama. Otkriće THIA i LEVANA (1956) — da stanice zdravog čovjeka sadrže diploidni broj od 23 kromosoma — upozorilo je da i mentalnu zaostalost treba promatrati kao pogrešku u diobi stanice (ROBINSON i ROBINSON¹⁰). Upravo su biokemijska molekularna istraživanja potvrdila genetsku zakonitost u upravljanju metaboličkim procesima, o čemu su biogenetičari prošlih decenija samo naslućivali, kao npr. u pitanju ponašanja gena u sintezi proteina deoksiribonukleinske (DNA) i ribonukleinske kiseline (RNA).

* Normativi su iz Prijedloga VIII revizije Svjetske zdravstvene organizacije za 1967. godinu.

Govorimo o brojnim pogreškama, no očiti genetski defekt otkriven je kod mongolizma koji je genetski jasno determiniran i predstavlja definitivno stanje, nastalo najvjerojatnije jednom mutacijom. Neki autori¹¹ misle da su mutacije gena rijetke. U stvari, recentnu mutaciju doista ne primjećujemo, već ćemo uočiti takav gen-mutant tek onda kad se pojavi neposredno, npr. ako žena s ahondroplazijom rodi dijete s istom anomalijom i malformacijom. Dakle, prava nasljedna bolest u izvornom smislu značenja je mongoloidna idiotija Langdon-Down, ili u suvremenoj terminologiji sindrom Down.

U jednom paru gena homolognih kromosoma jedan je gen obično dominantan a drugi recesivan. Pod dominantnim nasljeđem mislimo na ono nasljeđivanje u direktnom prenošenju od roditelja na djecu. Za recesivno nasljeđe kažemo da oba roditelja samo nose u sebi istu bolesnu osnovu, i za primjer spominju se krvni srodnici koji često uvjetuju teže oblike nasljedne duševne zaostalosti.

RECESIVNO se nasljeđuju ove heredodegenerativne bolesti: Gargoylismus Hurler — Pfaundler, Mormus Gaucher, Laurence — Moon — Bardet — Biedl sindrom, Lipoproteinemia, Morquio — Brailsfordova bolest, Marinesco — Sjögrenov sindrom, Degeneratio hepatolenticularis Wilson — Westphal — Strümpell, Myxoedema, Downov sindrom, Anencephalia, Hydrocephalia, Microcephalia, Surdomutitas (kongen.), Oxycephalia, spina bifida, Amyotonia congenita, amaurotična idiotija Taj — Sachs, difuzna skleroza mozga Pelizaeus — Merzbacher, torziona distonija, Hallervorden — Spatzova bolest.

DOMINANTNO se nasljeđuju: Chorea Huntington, Schlerosis tuberosa Bourneville, Neurofibromatosis Recklinghausen, Pick — i Alzheimerova bolest, Dysostosis cleidocranialis, Myotonia dystrophica Steinert, familijarna kutana porfirija, Angiomatosis Hippel — Lindau, idiopatska hemosideroza, amiloidoza, hereditarna eksterna oftalmoplegija, albinizam, Alportov sindrom.

Ne jednom se postavljalo pitanje psihičke traume u graviditetu i posljedica na plod. Do danas ispitivanja nisu mogla utvrditi kauzalnu vezu. Prenatalne nokse egzogenog porijekla brojne su, no u mnogo čemu još nepristupačne kliničkoj objektivaciji. Embriopatije su sve učestalije, bilo da su toksično-infekcijskog porijekla, bilo radijacijskog (mnoga žena u početku trudnoće olako stane pred rendgenski ekran, bilo iz neznanja o štetnosti, ili ne zna da je gravidna). Kongenitalnim faktorima smatramo one koji su prisutni u času rođenja, a udruženi utjecajem nasljeđa, intrauterinih akcidenata i faktora okoline. Takvi kongenitalni defekti, kao npr. nedostatak jednog dijela mozga ili nervnog sistema, nemaju i

praktične važnosti jer se ne mogu klinički korigirati¹². Takve anomalije javljaju se kao:

— afekcija mozga — agenezija, hidrocefalija, encefalokela, Tay-Sachsova idiotija, Toksoplazmoza;

— afekcija kičmene moždine — agenezija, mijelokela, Syringomyelia, Werdnig-Hoffmannova bolest;

— afekcija živaca — Recklinghausenova neurofibromatoza, Charcot-Marie-Toothova bolest;

— afekcija mišićja — Amyotonia congenita, Myotonia congenita, agenezije, dostrofije;

— afekcije kostiju — Oxycephalia, Platybasia, Dysostosis cleidocranialis, Arnold-Chiarijev sindrom, Klippel-Feilov sindrom;

— distrofije — Pagetova bolest, Chondrodystrophia, Arachnodaktylia, Gargoylismus Hurler-Pfaundler;

— fakomatoze — tuberozna skleroza, Hippel-Lindau angiomatoza, Sturge-Weberov sindrom.

Heredodegenerativne bolesti su oboljenja koja se javljaju kod više članova jedne familijarne loze. Ta su oboljenja ili displazije (smetnje u embrionalnom razvoju pojedinih područja mozga i njegovih dijelova) ili abiotrofije (degenerativne promjene i propadanje nervnog sistema)¹³. Patogeneza je, dakle, u heredodegeneraciji — sve. Abiotrofija znači degeneraciju uopće, s funkcionalnim propadanjem, a javlja se u ljudskoj vrsti pretežno u abortivnoj formi. Tipične abiotrofije su: Encephalitis periaxialis diffusa Schilder, Encephalitis concentrica Baló, kronična diseminirana skleroza, Morbus Alpers, Chorea Huntington, cerebelarna ataksija Friedreich, amiotrofična lateralna skleroza, hereditarna bulbarna paraliza, spinalna mišićna atrofija.

Mnoga oštećenja ploda nespojiva su sa životom, pa se on ugasi u pobačaju, u mrtvom rođenju ili smrti u prvim mjesecima. No, mnoga rana oštećenja ne otkrivaju nam morfološki bolesne procese u normalno konfiguriranoj lubanji. Djeca se rode kao »zdrava«, da se tek poslije ispolji klinički znak oboljenja ili oštećenja mozga. Sve heredodegenerativne bolesti su kroničnog toka, lošeg ishoda i većinom neizlječive. Vjerojatne heredodegenerativne bolesti su: Paralysis agitans Parkinson, Athetosis, Syringomyelia, Myasthenia gravis pseudoparalitica Erb-Goldflam.

Neodređenost porijekla tih bolesti odnosi se na nepoznavanje svih uzročnika. Izvjesno je da postoji neki odnos prema nasljeđu i degeneraciji,

no nije još moguće reći u kojem omjeru. Neke od heredodegenerativnih bolesti napreduju dugo vremena neprimjetno da se ispolje kasnije, kao npr. Wilsonova bolest, Huntingtonova horea, Pick-Alzheimerova bolest. Ta je napomena od posebne važnosti u diferencijalnoj dijagnostici mentalne zaostalosti od demencije kao simptoma zatajivanja kasnijeg nastanka i propadanja stečenih mentalnih kvaliteta.

III

NASLJEDNE I DEGENERATIVNE BOLESTI

Nasljedne bolesti, sensu strictiori, mogli bismo označiti kao sindrome sa strukturnom anomalijom nedostatka jedne nasljedne molekule. To su:

ksantomatoze (Hand-Schüller-Christianova bolest, Niemann-Pickova bolest, Tay-Sachsova amaurotička idiotija)

Down sindrom

kongenitalni hidrocefalus

Chondrodystrophia

Hippel-Lindau bolest

Sturge-Weberova bolest

Agammaglobulinemia congenita

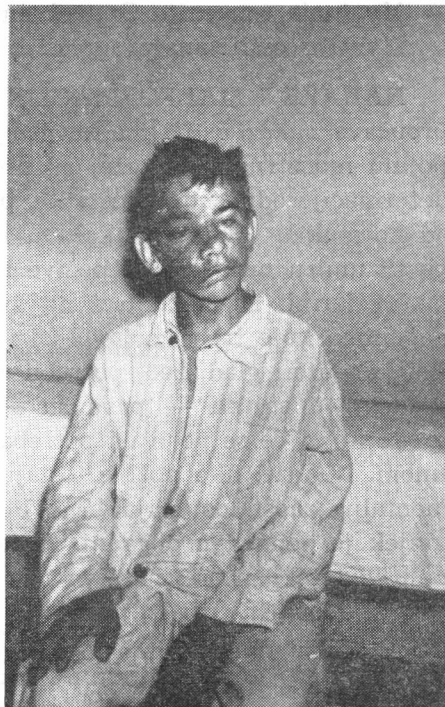
Degeneratio hepatolenticularis Wilson.

Sindromi ontogenetske distrofije, koji su nastali kao poremećaj u razvoju mezoderma i ektoderma, uzrokovane su specifičnim defektnim genima, nose naziv fakomatoze. Te ektodermoze, nastale dizontogenetskim procesom, jesu:

Sclerosis tuberosa Bourneville — rijetka bolest; kod nas ju je opisao HUDOLIN¹⁴. Karakteristika: epileptičke konvulzije, adenoma sebaceum, sklerotski tumori u mozgu, koži i organima, mentalna zaostalost do idiotije.

Neurofibromatosis Recklinghausen — neurinomi na moždanim i spinalnim živcima, defekti na kostima koje postaju mekane i lomne (ŠPIŠIĆ¹⁵) zbog dekalCIFIKACIJE. Na koži čvorovi neurinoma. Intelektualna deterioracija do teže mentalne zaostalosti.

Angiomatosis Sturge-Weber — rijetka bolest a karakterizirana ekstenzivnim krvno-žiljnim tumorima. Tipičan je hemangiom na glavi, odnosno licu, uz epileptičke atake i duboku mentalnu zaostalost (slika 1).



Slika 1.

Naevus flameus bolesnika
Sturge-Weberove bolesti

U heredodegenerativne bolesti ubrajamo:

Angiopathia Hippel-Lindau

Icterus gravis neonatorum

hereditarna ataksija Friedreich —, i cerebelarnu formu Marie

Chorea Huntington — bolest kroničnog toka i s progresivnim i ireverzibilnim propadanjem. GINSBOURG¹⁶ navodi da se to oboljenje rijetko manifestira prije petnaeste godine.

Pseudosclerosis spastica Jacob-Creutzfeld

Charcot-Marie Toothova forma progresivne spinalne mišićne atrofije s jezgrovnom degeneracijom

hereditarna ataksija

Pick-Alzheimerova bolest

Paralysis juvenilis agitans Hunt

Werdnig-Hofmannova infantilna spinalna mišićna atrofija

Degeneratio hepatolenticularis Wilson

Dystrophia musculorum progressiva Erb

Myotonia congenita hereditaria Thomsen

Myatonia congenita Oppenheim
Myositis ossificans progressiva

NAKAZE I MALFORMACIJE — teratologija je grana biologije koja proučava nakaznosti i malformacije u organizmu. Nema oštre granice u pojmu monstruma (nakaze) od malformacije; razlika je samo u stupnju deformacije odnosno nedostatka, pa o nakazi govorimo ako odudara jako od normalnog. Pojave nakaza u ljudskoj vrsti nisu spojive sa životom, pa ili umiru nerođeni ili požive kratko, da se održe rijetki primjerci u lakšoj formi. Dijete dolazi na svijet s gotovim, fiziološki uslovljenim nagonima koje treba zadovoljiti i ono odmah otpočinje da se njima koristi, da utoli glad, žeđ, potrebu za snom. Te elementarne psihobiološke snage — instinkti — prva su stepenica svekolike psihičke aktivnosti, preko kojih će se poriva i potreba graditi duševni život u dodiru s okolinom. Nakaze, ako požive, ostaju na toj prvoj stepenici i kod njih je mentalna zaostalost najdublja. Pojava takve anomalije u nekoj sredini uvijek je neugodan događaj, to više što su takvi slučajevi rijetki pa ih se u jednoj generaciji takve uže sredine susreće jednom ili nijednom. Ove ontogenetske distrofije u teškoj formi su:

Anencephalia — umjesto mozgovnine, cistična masa

Acrania — bez glave

Encephalocele — moždana kila, s malformacijom ovojnica i lubanje
Cranioshisis, Porencephalia, Meningocele, Myelodisplasia.

Malformacije u blažoj formi primarne dizgenezije su:

Microcephalia, Macrocephalia

Hydrocephalus congenitus

Spina bifida aperta

Status dysraphicus

Agenesia corporis callosi

Arnold-Chiari malformacija

Klippel-Feilov sindrom

kraniostenoze: Dysostosis craniofacialis Crouzon, Dysostosis mandibulofacialis, Dysostosis cleidocranialis, Platybasia,

Arachnodaktylia Marfan

Hypertelorismus Greig

ABIOTROFIJE S DEGENERACIJOM MOZGA I CNS — u nozološkom smislu kategorije u ovoj grupi nisu još posve egzaktno distribuirane pa ni definirane. Svrstavamo ih u tipove:

degeneracija difuznog tipa — Alpersova bolest, Progeria, heredodegenerativna patuljavost;

degeneracija u bijeloj moždanoj supstanciji s demijelinizacijom — leukodistrofije (leukoencefalitis) tipa Baló, tipa Schilder, tipa Melizaeus-Merzbacher, tipa Krabbe;

degeneracija ekstrapiramidnog sistema — sindrom Parkinsona, Athetosis, Chorea Huntington, torziona distonija, spastički torticollis, Hallervorden-Spatzova bolest, Paralysis juvenilis Hunt;

degeneracija spinalnog tipa — Paralysis spinalis spastica Charcot, Refsum sindrom.

DISKRANIJE — malformacije kostiju glave. Etiologija: genetički, upalni, mehanički, endokrini faktori u međusobnom djelovanju. Osteogeneza je nepotpuna. Takve bolesti su:

Hydrocephalia — abnormalno povećanje cerebralne tekućine s proširenjem cerebralnih komora i dilatacijom glave u cijelosti a osobito u području čela. Noksa je uvijek prenatalna.

Macrocephalia

Microcephalia — poznati uzroci su intrauterine naravi, kao anoksija, upala, mehaničko oštećenje. SCHALTENBRAND¹⁷ upozorava da je uzrok ovoj anomaliji često rendgensko ozračivanje. Opseg glave u odraslih je ispod 430 mm. Dublja i duboka mentalna zaostalost prate mikrocefaliju.

Iz grupe ovih malformacija već su spomenute razne modifikacije kraniofacijalnih dizostoza kao što su Kruzonova bolest, Hypertelorismus Greig, Progeria; opisuje se i forma Hallermann-Streif s mandibulo-okulofacijalnom discefalijom.

DISTROFIJE SKELETA — deformacije kostiju glave vrlo često su kombinirane s anomalijama vrata, kralježnice i dugih kostiju. I ovdje su uzroci višestruki, a pored već dosad spomenutih pojavljuju se i hormonalni faktori. Mentalna zaostalost seže do umjerenog retardiranja. Tipovi su:

Osteogenesis imperfecta (forme Vrolik i Lobstein)

Acrocephalosyndaktylia Apert

Hyperostosis generalisata

Caput obstipum

Klippel-Feilova bolest

mijeloskleroze: Ostotis deformans Paget, Albers-Schönbergova bolest
Nanosomia

Arachnodactyilia Marfan — kod ove bolesti zahvaćeni su kralježnica i ekstremiteti. Uz to, radi se o abiotrofiji vezivnog tkiva a možda i metaboličkoj pogreški, jer je opažena abnormalna ekstremitetna aminokiseline

hidroksiprolina. Nasljeđuje se dominantno a nađen je **gigantski satelitski kromosom**. Inteligencija i nije u svakom slučaju oštećena.

Koštane anomalije nastaju i zbog disfunkcije hormonalnih žlijezda¹⁸. Takve hormonalne kompleksne osteoporoze i koštane distrofije su:

Osteodystrophia hereditaria Albright

Cushingov sindrom

Anomalije su katkada više izražene na hrskavičnom tkivu ili zglobovima. Govorimo o enhondralnim dizostozama:

Morquio-Brailsfordova bolest. Ova hondro-osteo-distrofija je mukopolisaharidoza s abnormalnom ekskrecijom mukopolisaharida u urinu,

Achondroplasia

Chondrodystrophia

familijarna koksartroza Perthes-Legg-Calvé je tipična slika ankiloziranja zglobova.

MIŠIĆNE DISTROFIJE — u području mišićnog sistema opisane su mnogobrojne anomalije, i to:

neuromuskularne bolesti — progresivna neuralna atrofija mišićja Pierre-Marie-Charcot, familijarna arefleksična amiotrofija, hereditarna progresivna spinalna mišićna atrofija (Morbus Wohlfart-Kugelberg-Welander), infantilna spinalna progresivna atrofija mišićja (Werdnig-Hofmann)

idiopatska mišićna oboljenja — Dystrophia musculorum progresiva, Dystrophia myotonica Steinert, Amyotonia congenita Oppenheim.

Među spomenutim neke su izrazito nasljedne i degenerativne. Treba očekivati pojavu mentalne zaostalosti, iako je ona manje opisivana.

KROMOSOMOPATIJE

Mongoloidna idiotija (sindrom Down) uzrokovana je kromosomnom translokacijom. Mentalna zaostalost je uvijek prisutna, pretežno umjerenе i dublje zaostalosti. Fenotipski bolest je karakteristična i identična u svim rasama.

Trisomija 18, Trisomija G 21 i mozaicizam danas su u centru pažnje citogenetičara zbog isključive nasljedne transmisije.

Bolest »Cri du chat« (»mačji plač«) nedavno je otkrivena (1963) anomalija genetskog mozaika kod novorođenčadi. Nastaje zbog defekta kratkog kraka kromosoma broj 5. U nekoliko opisanih slučajeva u svjetskoj literaturi zabilježena je dublja mentalna zaostalost,

IV

ENZIMOPATIJE

Enzimi su organski katalizatori koji reguliraju metaboličke procese u organizmu. Bez njih nije moguća razgradnja tvari u hrani koja se sastoji od bjelančevina, masti i ugljikohidrata, kao osnovnih sastojaka iz kojih se organizam održava. Anomalije enzima genetski su uvjetovane. Papirna kromatografija i elektroforeza informiraju nas o sintezi enzima i ekvilibriju katabolizma i anabolizma. U prirodne anomalije metabolizma ubraja se čitav niz kliničkih formi distrofija, kao npr. amiloidoza, Chorea Huntington, već spomenuta nasljedna i degenerativna bolest s očitim mentalnim zaostajanjem. Mentalna zaostalost upadljivo često prati hereditarne metaboličke bolesti, čije glavne predstavnike dijelimo u grupe:

1. POREMEĆAJI METABOLIZMA AMINOKISELINA

Phenylketonuria (u evropskoj literaturi poznatija pod nazivom fenilpiruvična oligofrenija). Kod 0,5—3 posto¹⁰ svih mentalno zaostalih nađen je ovaj enzimatski poremećaj u vidu insuficijencije fenilalanin hidroksilaze, s otežanim pretvaranjem fenilalanina u tirozin. Mentalna deteori-zacija seže sve do razine idiotije.

Hartnupova bolest takav je poremećaj u metabolizmu proteina kod kojeg je defektna resorpcija triptofana inhibicijom enzima triptofan pirolaze.

Degeneratio hepatolenticularis Wilson (i pseudosklerozza Westphal-Strümpell) je nesistematizirana hiperaminoaciduria s više metaboličkih poremećaja, a oštećenja CNS i jetre, te konkomitantnom pojavom mentalnog zatajivanja.

Tyrosinosis je sindrom poremećaja metabolizma tirozina i njegovih metabolita s povišenom ekskrecijom tih tvari u urinu.

Mentalna retardacija opisana je kod »Maple-syrup« bolesti, te kod Jakob-Creutzfeldove bolesti, tih izrazitih enzimopatija. To je primijećeno i kod drugih poremećaja metabolizma bjelančevina, respective, aminokiselina, kao što su bolesti: Hyperprolinemia, Histadinemia, Citrullinuria, Hyperglycinemia, Homocystinuria, Cystathionuria, Hypophosphatasia, Galactosemia, Cystinosis.

2. POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI. LIPOIDOZE

Usljed jednog defektnog gena dolazi do promjena u biokemizmu osnovnih lipoida (holesterol, cefalin B, lecithin...) uz abnormalnu enzimatsku aktivnost vezanjem za polipeptide. To su oboljenja celularnog metabolizma lipoida i s nasljednom demijelinizacijom. Najčišći primjer među ovim neurolipidozama je Tay-Sachsova bolest.

Idiotia infantilis amaurotica Tay-Sachs je abiotrofija s degeneracijom lipoidnih stanica ganglija u koje se ulaže lecithin. Klinički nalaz je karakterističan i postojan, uz brzo opće propadanje. Rezultat je odsustva enzima koji pomaže u stvaranju normalnih cerebrozida. Sljepoća i idiotija su konstantni. Liječenje nije moguće.

Morbus Gaucher je poremećaj u metabolizmu glukocerebrozida. U kliničkoj slici dominiraju hepatosplenomegalija i mentalna zaostalost, uz neurološke ispade.

Morbus Hand-Schüller-Christian

Morbus Niemann-Pick je sfingomijelinoza s brojnim organskim i neurološkim simptomima, te mentalnom zaostalosti.

U ovu grupu spadaju i Hallervorden-Spatzova bolest, Pelizaeus-Merzbacherova bolest, Gargoilizam (?), leukodistrofije tipa Van Bogaert, Krabbe, Schilder i druge.

3. POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA

Galaktosemija — nastaje uslijed nedostatka enzima uridyltransferaze. Time je onemogućena razgradnja mliječnog šećera galaktoze, te dolazi do galaktosuriije. Evidentno je organsko i mentalno propadanje, ako se ne eliminira mlijeko i galaktoza iz hrane.

Hurler-Pfaundlerova bolest je prototip²⁰ mukopolisaharidoze s poremećajem mukopolisaharida u visokoj ekskreciji u urinu. Upravo ta akumulacija mukopolisaharida alarmni je znak koji će upozoriti na bolest.

U hereditarne metaboličke bolesti spadaju i:

Porphyria — hepatosideroza s poremećajem metabolizma pigmenta porfirina a pojavljuje se u više kliničkih formi,

Alportova bolest s poremećajem tubularnog transporta a slikom nefropatije s hematurijom, gluhoćom,

Diabetes insipidus nefrogenes.

DIZENDOKRINOPATIJE

Odavno je zapaženo da žlijezde s unutrašnjim lučenjem u poremećaju metabolizma svojih produkata hormona uvjetuju pojavu mentalnog zaostajanja. Ovo je to intenzivnije što se poremećaj pojavi ranije. Predstavnici ove grupe su:

Kretenizam — posljedica jake i rane hipofunkcije tiroidne žlijezde, uz zastoje u razvitku nekih dijelova centralnog nervnog sistema. Posljedica je niz tjelesnih ispada i defekata u intelektualnoj sferi s mentalnom zaostalosti razolikog stupnja od blaže do teške forme. Bolest je i recesivno nasljedna.

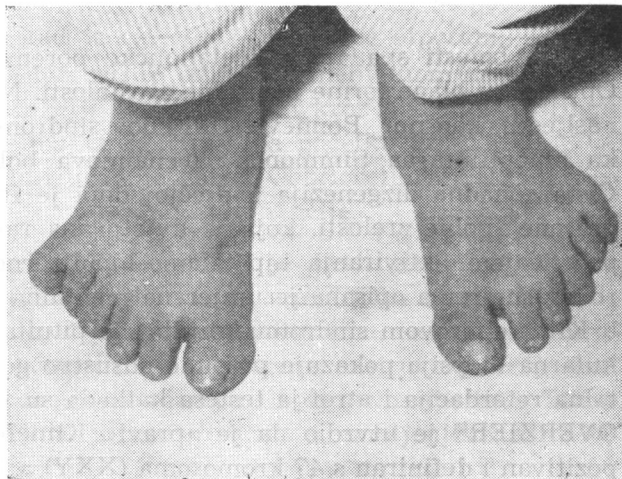
U ranoj dobi pojavljuju se psihička i fizička oštećenja kao posljedica hipofunkcije paratiroidnih žlijezda. Ove kliničke forme su Tetania strumipriva, hipoparatiroidni kretinizam i Seabright-Bantam sindrom.

Nadalje, ličnost mentalno ne dozrijeva i kod oboljenja zbog disfunkcije hipofize i tu se najčešće susreće:

Nanosomia pituitaria, Akromegalia s divovskim rastom i hipertrofijom kostiju šaka, stopala i glave.

Morbus Cushing je posljedica disfunkcije diecefalo-hipofizarnog sistema. Još tipičniji predstavnik poremećaja ovog sistema je:

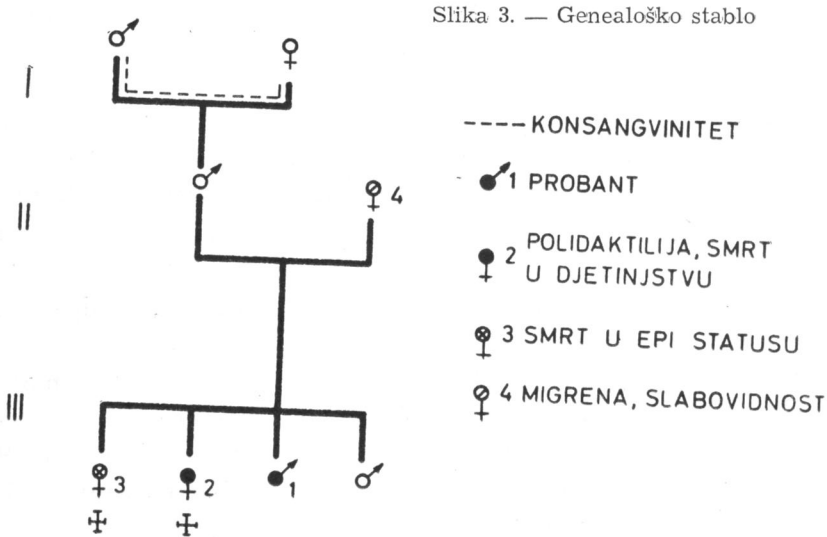
Dystrophia adiposogenitalis (Syndroma Laurence-Moon-Bardet-Biedl). To je heredodegenerativna anomalija recesivnog nasljeđivanja, a kardinalni simptomi su: tapetore-tinalna degeneracija, pretilos s hipogenitalizmom, polidaktilija i mentalna zaostalost (Slika 2).



Slika 2.

Prekobrojnost prstiju
bolesnika Laurence-Moon-
-Bardet-Biedlove bolesti

U nastojanju da se osvijetli genealoški put ovog bolesnika (J. B. 17 godina, mat. br. povijesti bolesti 15236/1960) tragalo se za skupnim i individualnim karakteristikama nasljednih osobina. Tako se među stigmama obratila pažnja na poli-sindaktiliju, koju neki autori²¹ ističu kao učestaliji znak nasljeđivanja u ovoj grupi. Rast njegovog genealoškog stabla je kratak, odnosno, u socio-biološkom smislu ide unatrag, linija se prebrzo gubi. Kod ovog bolesnika, porodični crtež izgleda ovako:



GONADNE DIZGENEZIJE

Ove bolesti spadaju u metaboličke poremećaje endokrinog sistema. Opisane su blage forme mentalne zaostalosti. Neki oblici su i dominantno nasljedni, kao npr. Bonnevie-Ullrichov sindrom. Kompleksnog je postanka hipopituitarna Simmonds-Sheehannova bolest s općom kaheksijom. Čista gonadna dizgenezija u dječjoj dobi je Pubertas praecox — bolest prerane spolne zrelosti, koja je uvjetovana ranim gonado-stimulativnim podsticajem aktiviranja hipotalamo-hipofizarnog područja. Kod Turnerovog sindroma opisana je umjerena mentalna zaostalost. Hipogonadizam u Klinefelterovom sindromu rezultat je pituitarne insuficijencije a testikularna biopsija pokazuje potpuno odsustvo germinativnog epitela. Mentalna retardacija i atrofija testesa katkada su jedini znaci abnormalnosti. OVERZIER²² je utvrdio da je »pravi« Klinefelterov sindrom kromatin pozitivan i definiran s 47 kromosoma (XXY) a fenotipski su svi muškarci.

Isti autor črži da je »pravi« hermafroditizam veoma rijedak a češći je pseudohermafroditizam, i to muški, s gonadama samo jednog spola a rudimentima drugog spola.

Poremećaje metabolizma vitamina prate vrlo često psihičke smetnje akutnog i kroničnog tipa, kao i mentalno zaostajanje. Takve tipične bolesti su dječji skorbut, rahitis, tetanija, pelagra i druge avitaminoze.

V

EMBRIOPATIJE

Pored embriopatija kongenitalnog porijekla (kongenitalna spastička mono-di-paraplegija, Ichtyosis Sjögren, kongenitalna gluhoća — sljepoća) značajna je grupa bolesti uzrokovanih infekcijom i toksičnim oštećenjem ploda, krvnim poremećajem i radijacijskim oštećenjem. Starost od 6 tjedana dob je života kad postoji najveća osjetljivost ploda na nokse i na majčina oboljenja. Za mnoge slučajeve mrtvorodene djece treba okriviti metabolizam majke više no onaj kod djeteta. Čitav je niz infekcija majke, koje aficiraju fetus, a izazivaju teška oštećenja pa i smrt ploda (akutna bakterijalna infekcija, tuberkuloza, sifilis, influenza, poliomyelitis, Rubeola Varicelle, Morbilli). Intoksikacije kininom, ugljenmonoksidom, alkoholom, medikamentoznim sredstvima često se okrivljuju za malformacije kod novorođenčadi. Odavno se u literaturi upozorava na dvije forme:

Rubeolla — virusno oboljenje, uzrokuje teška tjelesna oštećenja i duboku mentalnu zaostalost djeteta, to više što majka ranije oboli. Dijagnoza je teška a nesigurna u interepidemijskoj fazi. Nema mogućnosti da se virus utvrdi u početku, kad je oštećenje ploda već otpočelo.

Toksoplazmoza — može biti uzrok izrazitom mentalnom zaostajanju. Uzročnik je protozoon a infekcija fetusa uslijedi kroz placentu u drugoj polovini trudnoće, pošto se majka inficirala na početku graviditeta. Dokazuje se serološki. Karakterističan je nalaz: Chorioretinitis, Encephalomyelitis, hidrocefalus i intracerebralne kalcifikacije.

ERYTHROBLASTOSIS FETALIS — tek je 1944. godine upozoreno da neslaganje krvnih grupa može biti uzrok hemolitičke bolesti novorođenčadi. Među hemoglobinopatijama nasljednog tipa, inkompatibilnost Rh faktora roditelja može dovesti do ekscesivne destrukcije eritrocita. Godine 1950. učinjena je prva potpuna izmjena krvi novorođenčetu. Takva »exchange« transfuzija kojom je novorođenčetu zamijenjena krv Rh negativnom, može biti spasonosno,

RADIJACIJSKA OŠTEĆENJA — nastaju najčešće radioskopijom. Jonizantno zračenje izaziva promjene u genetskoj tvari, ovisno o dozi ozračivanja primljenih R jećinica. Sve veća je učestalost oštećenja kromosoma kod pojedinaca izlaganih zraćenju i drži se da je ovo artificiojalno radijacijsko zraćenje najčešći uzrok mutacijama gena. Ispitivanja na tom području možda će imati znaćenja u nalaženju uzroka malignih tumora. Oštećenja se manifestiraju nejednoliko, a katkada poslije više generacija.

VI

PERINATALNA OŠTEĆENJA MOZGA

Mentalna zaostalost predodređena je brojnim prenatalnim faktorima koji skreću razvitak fetusa i kasnije ploda. Čitav je niz razlićitih mogućnosti oštećenja na putu do rođenja djeteta, i od njih su znaćajna:

Hipoksija — smetnja dovoda kisika u mozak, koji je izvanredno osjetljiv organ i najmanje smetnje u cirkulaciji krvi mogu izazvati parenhimatoznu nekrozu s trajnim klinićkim posljedicama. Hipoksija je i čest uzrok mrtvorodenju.

Paralys's spastica Little (diplegia, hemiplegia) nastaje intrauterinim oštećenjem. Etiologija nije posve poznata, mada se okrivljuje trauma, no nije posve izvjesno u kojoj fazi intrauterinog života, odnosno rođenja, djeluju traumatski agensi. Neki autori drže da je uzrok u intrauterinof intoksikaciji s promjenama na mozgu a posljedicama u karakteristićnoj spastićkoj kljenuti donjih udova i obligatnoj mentalnoj zaostalosti.

Treba spomenuti da postoje još brojne bolesti i sindromi kojima se još ne znaju svi uzročnici, a koje su u nekom odnosu prema mentalnoj zaostalosti. Tu su:

Shizofrenija, diabetes, infantilna demencija Heller — bolesti kod kojih se spominju genetićki faktori, mada oni nisu i dokazani. Za multiplu sklerozu sve više se drži da u njenom postanku sudjeluje i nasljedna komponenta. Za Potterov sindrom malformacija okrivljuje se kromosomna abnormalnost. Za Louis-Barrov sindrom cerebelarne ataksije i okulokutalne teleangiektazije i mentalne zaostalosti ne zna se pouzdani uzrok. De Langeov sindrom s mikrocefalijom, somatskim anomalijama i mentalnom zaostalosti čeka egzaktciju definiciju. Peutz-Jeghersov sindrom dominantnog nasljeđivanja, Russel-Silverov sindrom, areflektićna heređitarna distazija Roussy-Lévy, polidistrofićna oligofrenija, albinizam, Marinesco-Sjögren-Larsson sindrom — trebat će klinićku reviziju.

Esencijalna forma epilepsije ponovo dolazi u centar naučne pažnje (KOCH²³, LENNOX²⁴) pa se ima utisak da nije riješeno pitanje odnosa nasljeđa prema epilepsiji. Primijećeno je, naime, da u rodbini genuinog epileptičara na elektrcnecefalogramu ima promjena kao i daleko veće učestalosti epilepsije.

Nije riješen ni odnos tumora i faktora nasljeđa (BARR i MOORE²⁵). Dijagnostika tumora mozga u ranoj dobi obično je teška. To su ili kongenitalni tumori, ili česti meduloblastom malog mozga, što se kasno otkriva.

VII

ZAKLJUČAK

Prikazane grupe i njihove bolesti svojim markantnim osobinama reprezentiraju patologiju prenatalne dobi. Nije ni bila svrha ovog rada da iznese sve bolesti tog perioda, sigurno najznačajnijeg za čovjekov razvitak. Neke su od spomenutih bolesti samo nasljedne, neke samo degenerativne, neke metaboličke, a mnoge su i jedno i drugo i treće, u raznolikim kombinacijama. Među spomenutim bolestima ima sindroma čiji su opisi u literaturi već zaboravljeni, pa poslije ponovo opisani i »otkriveni«.

Iznesena klasifikacija prenatalnih poremećaja ima praktičnu namjenu da se osvijetli prisustvo mentalne zaostalosti koja prati te poremećaje redovito, negdje u većoj, negdje u manjoj mjeri. Tvrdi se da nema heredodegenerativne bolesti s intaktnim psihičkim razvojem. Negativan utjecaj očituje se na posredan ili neposredan način. Trebalo bi diskutirati o još mnogim stvarima s tog područja prebogatog problemima kao, na primjer, može li se i kada je to već moguće utvrditi da se radi o redukciji a ne retardaciji, pošto je i redukcija prisutna u mnogo slučajeva, samo što ju je teže prepoznati a odvija se jednako na širokoj psihoorganskoj osnovi kao i mentalna zaostalost.

Mentalna zaostalost je fundamentalna tačka cjelokupne dječje psihijatrije kako s genetičkog, psihopatološkog, kliničko-medicinskog, tako i socijalno-preventivnog aspekta. Na području molekularne biologije učinjen je u posljednjih dvadesetak godina takav progres nevjerovatnih razmjera, da se naučna otkrića brzo smjenjuju u genetičkom dešifriranju čovjekova porijekla. Samo se pričinja da pojedinac nije ništa uložio da se rodi. Jer, prešao je put ogromne udaljenosti. Sav naučni uspjeh postignut je biokemijskim istraživanjima novim citogenetskim metodama.

Strukturne anomalije i metabolički defekti dobivaju svoje genetsko objašnjenje. Sve recentne kvalitete koje pojedinac ispolji ovisne su o čitavom prijednom putu. Naša sadašnjost uvjetovana je prošlošću kao procesom razvoja. U suvremenoj medicinskoj nauci, medicinska genetika zauzima sve važnije mjesto i omogućuje tačniju dijagnostiku, potpuniji uvid u etiologiju, kao i mogućnosti liječenja i prevencije. O strukturi stanica i njihovu životnom ciklusu, o kromosomnoj strukturi, o kemizmu i biosintezi aminokiselina, o genetičkoj kontroli, o poremećajima i defektima enzima još uvijek se ne zna sve. Danas je nedvojbeno, da je genetička transmisija puno složenija nego jednostavno prenošenje udruženih faktora. Rast ploda zaostaje zbog primarne bolesne osnove, s jedne, i patološke okolnosti razvoja, s druge strane, u interferenciji usporednog djelovanja.

U općoj populaciji mentalno zaostalih najbrojnija je grupa lakše nedovoljno razvijenih a manje je brojna težih i teško ili duboko zaostalih. U prosjeku je polovina svih slučajeva nasljednog porijekla. Prema AVČINU (cit. po SARVAN²⁶) oko 12.000 oštećene djece rađa se godišnje u našoj zemlji. Zahvaljujući većoj njezi i boljim higijenskim uvjetima ta djeca manje umiru, ali se postotak invalidne djece povećava.

Prirodna selekcija i nasljeđivanje usko su povezani na putu evolucije ljudske vrste. O genetičkoj homeostazi nedovoljno znamo. A upravo o etiologiji i moramo najviše znati, kako bismo stigli k jedinstvenom cilju — mogućnostima liječenja i prevencije heredodegenerativnih bolesti. Današnji napredak nauke i boljih uvjeta života omogućava da se može pomoći onima koji su genetički hendikepirani. S druge strane takvi pojedinci zasnivaju porodicu i prenose defekte potomcima, pa time genetska prognoza tih descendenata postaje loša. Već se vrše pokušaji da se pomogne genetički hendikepiranima kirurški i medicinski preventivno. Još uvijek se događaju iz neznanja promašene trudnoće zbog Rh imunizacije. Ne treba smetnuti s uma da ima četvrt vijeka što se zna za Rh faktor, eks-sangvinotransfuziju, i da se uspješno spektroskopski istražuje amniotski prostor, kao i da se vrše prenatalne intrauterine transfuzije. Svake godine moglo bi se spasiti na hiljade djece koja obole od fenilketonurije, kad bi se uveo Guthrieov test kao obavezan kod novorođenčadi. Zaštitnim mjerama postizemo veće uspjehe nego liječenjem. Sve zavisi o razvojnoj fazi u kojoj se otpočne djelovati. Samo se tako mogu ublažiti pogreške nasljeđa i efekti degeneracije. Nosioци štetnih gena moraju interesirati svakog pojedinca društva. Biološka sudbina genetski hendikepiranih, naša je budućnost.

NAPOMENA: Bolesnike, čije su fotografije prikazane, autor je klinički obradio i tretirao na neurološko-psihijatrijskom odjelu bolnice »Dr Mladen Stojanović« u Zagrebu. Ovom se prilikom zahvaljuje šefu odjela, docentu dru V. Hudolinu, koji je dopustio korištenje bolničkog bolesničkog materijala.

LITERATURA

1. Penrose, L. S.: Einführung in die Humangenetik, Springer, Berlin, 1965.
2. Ford, C. E.: Human Cytogenetics, Acta genet. med. et gemell. Vol. XI, 3, 1962.
3. Hsia, Y. i Inouye, T.: Inborn Errors of Metabolism, Year Book, med. publ. Chicago, 1966.
4. Pražić, B.: O pitanju etiologije oligofrenije, Defektologija, I, 1, 1965.
5. Ford, F. R.: Diseases of Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence, Thomas, Springfield, 1960.
6. Ingalls, T. H.: Causes and Prevention of Developmental Defects, J. A. M. A., 161, 1956.
7. Shirley, H. F.: Pediatric Psychiatry, Harvard University, Cambridge, Mass. 1963.
8. Levéque, B.: Embriopathie et Phetopathie, Annales de pediatrie, 8, 1964.
9. Lenz i surad.: Deutsche medizinische Wochenschrift, 7, 1966.
10. Robinson, N. B., i Robinson, N. M.: The Mentally Retarded Child, Mc Graw — Hill, New York, 1965.
11. Carter, C. O.: Congenital Abnormalities, Clinical Aspects of Genetics, Pitman, London, 1961.
12. Nielsen, J. M.: Clinical Neurology, Hoeber, New York, 1951.
13. Glavan, I.: Živčane bolesti, Med. knjiga, Beograd, 1951.
14. Hudolin, V.: Tuberozna skleroza, Anali bolnice »Dr M. Stojanović«, Vol. II, supl. 5, 1963.
15. Špišić, B.: Ortopedija, Šk. knjiga, Zagreb, 1952.
16. Ginsbourg, M.: Les Chorees durables de l'enfant, Revue de neuropsychiatrie infantile, 10-11, 1966.
17. Schaltenbrand, G.: Die Nervenkrankheiten, Thieme, Stuttgart — Berlin, 1951.
18. Smokvina, M.: Kosti i zglobovi, JAZU, Zagreb, 1959.
19. Bickel, H., Grüter, W.: Prophylaxe und Behandlung der Phenylketonurie, Dtsch. med. Wschr., 86: 39, 1961.
20. Mc Kusick, V. A.: The Mucopolysaccharidoses, Circulation, I, 31, 1965.

21. Walker, J. T.: A pedigree of Extra — digit V Polydactyli in a Batutsi Family, *Ann. Hum. Genet.* 25, 1961.
22. Overzier, C.: Die Intersexualität, Thieme, Stuttgart, 1961.
23. Koch, G.: Zur Erblichkeit der Epilepsien, *Med. Welt*, 25, 1965.
24. Lennox, W. G.: The Heredity of Epilepsy as Told by Relatives and Twins, *J. A. M. A.*, 146, 1951.
25. Barr, M. L. i Moore, K. L.: Chromosomes, sex- chromatin and Cancer, *Canad. Cancer Conf.*, 2, 3, 1957.
26. Sarvan, M.: Neki aktuelni problemi jugoslovenske pedijatrije, *Jatros*, 3, 1967.

Dr. Branko Pražić — Zagreb

PATOGENE FACTORS OF PRENATAL PERIOD AND MENTAL RETARDATION

SUMMARY

Mental retardation occupies a main position in the psychopathology of infancy. By means of up-to-date possibilities, the investigations of this phenomenon leads us to more exact findings. The organic substrata are being discovered, such as condition the pathological process of retardation in mental maturation and development. Mental retardation is concomitant to many hereditary diseases with degeneration either in a severe or in a mild form. On the clinical side the paper deals with a large group of heredodegenerative diseases in which the patients are handicapped also in the region of mental development.

Nowadays, by means of a well-organized preventive, we are in a position to observe the carriers of genes of certain diseased phenomena. An early therapeutic influence on embryonic injuries an intruterine diseases is also possible. Besides, there remains the fact of taking great pains in the rehabilitation especially of severe forms of retardation, with the aid of psychiatric and orthopedic methods.