

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

NEUROBIOLOŠKA I GENETI KA PODLOGA MUCANJA
NEUROBIOLOGICAL AND GENETIC BASE OF STUTTERING

SEMINARSKI RAD

Emma Stepinac

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilovi

Zagreb, 2012.

SADRŽAJ

1. Uvod.....	2
2. Vrste i karakteristike mucanja	3
3. Neurobiološka podloga mucanja	5
3.1. Neuralna obilježja mucanja.....	7
3.2. Anomalije u morfologiji mozga	8
3.2.1. Strukturne razlike u gusto i sive tvari.....	9
3.2.2. Strukturne razlike u gusto i bijele tvari	10
3.3. Percepcija, planiranje i stvaranje govora	12
3.4. Mucanje kao posljedica streptokokne infekcije.....	17
4. Geneti ka pozadina mucanja	18
4.1. Geni za kontrolu aktivnosti dopamina.....	18
4.2. Geni lizosomalnog metabolizma	19
5. Lije enje i terapija mucanja	23
6. Sažetak	26
7. Summary	26
8. Literatura	27

1. Uvod

Mucanje kao poremećaj govora prepoznato je još u starih Grka, pa je tako Hipokrat smatrao da ono nastaje zbog suhoće jezika. Ono je u velikom dijelu kasnije povijesti smatrano psihološkim poremećajem govora uzrokovanim nekim oblikom traume i psihičkog stresa u djetinjstvu, a takvo je mišljenje rašireno i u današnjem društvu. U sociološkom aspektu, posljedice mucanja mogu biti povučenost, sramežljivost i izbjegavanje razgovornih situacija, no postoje brojni poznati ljudi kao što su Marilyn Monroe, Andrew Lloyd Webber, znanstvenici Charles Darwin i Isaac Newton, te kao najpoznatiji primjer Kralj Engleske George VI prema kojem je nedavno snimljen i film, koji pokazuju da je moguće nadvladati i živjeti s poremećajem mucanja.

Ipak, suvremena istraživanja pokazuju da mucanje najčešće uzrokuju neurogene i genetičke abnormalnosti, dok je spomenuti psihogeni faktor odgovoran za daleko manji broj slučajeva nego što se mislilo. Kako i sama patim od mucanja još od ranih školskih dana, zaintrigirala me činjenica da ono može biti nasljedno, kao i neurobiološka podloga ovog često krivo shvaćenog i krivo tretiranog poremećaja.

2. Vrste i karakteristike mucanja

Mucanje je poremećaj tečnosti govora, koji se javlja kod djece u razvojnoj dobi od 3 do 6 godina, a ostaje kao stalni poremećaj u 1 % odrasle populacije. Mucanje se češće javlja u dječaka nego u djevojčica u razvojnoj dobi. Dijagnozu postavlja logoped, stručnjak za poremećaje jezika i govora, na temelju procjene jezičnih i govornih sposobnosti. Mucanje se opisuje kao niz atipičnih prekida tijekom govora, kao što su ponavljanje slogova i produljivanje govornih zvukova na početku riječi. Može doći i do blokiranja struje zraka u grlu pa osoba ne može ništa izgovoriti, jer je riječ zapela u grlu (Anderson 2011). Takvi prekidi u govoru mogu biti praćeni drhtanjem usana i/ili eljusti, treptanjem oči i sličnim obrascima ponašanja kojima osoba koja muca pokušava nadvladati zastajkivanje pri govoru (www.mucanje.com). Mucanje se, osim u razvojnoj dobi, može javiti kao posljedica moždanog udara i drugih ozljeda mozga, i u tom slučaju se radi u ne-fluentnoj afaziji koju karakterizira otežana artikulacija i proizvodnja tečajnog govora.

Mucanje se s obzirom na dugotrajnost može podijeliti na razvojno koje se javlja i obično prestaje u dobi 3-6 godina, te uznapređovalo mucanje koje se javlja u dječjoj ili adolescentnoj dobi, a ostaje prisutno kroz duži vremenski period. Uznapređovalo ili ne-razvojno mucanje ima teže simptome od razvojnog, duže trajanje i veći utjecaj na ponašanje i psihološki profil osobe koja muca (Tablica 1.).

Tablica 1. Usporedba razvojnog i uznapređovalog mucanja, prilagođeno prema Anderson 2011.

razvojno mucanje	uznapređovalo mucanje
počinje u dobi 3-6 godina	počinje u dječjoj ili adolescentnoj dobi
ponavljanje riječi i produljivanje zvukova	uz govorne poteškoće, prisutni su i fizički znakovi u ponašanju (izrazi lica, pretjerani pokreti rukama, drhtanje eljusti)
javlja se u uzbuđenim ili stresnim situacijama	prisutno u većini izražavanja, preko 10% govora
nestaje nakon nekoliko tjedana	prisutno duže od 6-12 mjeseci

Razvojno mucanje je naj eš i oblik problema u fluentnosti govora, a pogoda djeću u razvoju ije se sve kompleksnije misli nisu još uskladile s motorikim sposobnostima vezanima za izražavanje, tj. moglo bi se re i da njihovi neurološki motoriki sustavi nisu dovoljno sazreli za razinu naglog jezi nog razvoja koja se javlja u dobi 3-6 godina. Razvojno mucanje samo je privremeno stanje, koje se uve ini slu ajeva povla i kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, kada se uspostavi uspješna koordinacija tjeka misli s koordinacijom govora.

Uznapredovalo ili dugotrajno mucanje javlja se kod odraslih osoba, te mu je uzrok neurološki i/ili geneti ki, a zanimljivo je i da se eš e javlja u muškaraca nego u žena, iako u druga ijim neurološkim karakteristikama. Dosadašnja istraživanja pokazuju da najvjerojatnije dolazi do vremenske neuskla enosti u pripremi i izvršavanju govora (Sommer i sur. 2002), sli no kao i kod razvojnog mucanja u male djeće, no razlozi za tu neuskla enost su razli it razvoj mozga i morfološke razlike u strukturi mozga u odnosu na mozak ljudi koji ne mucaju.

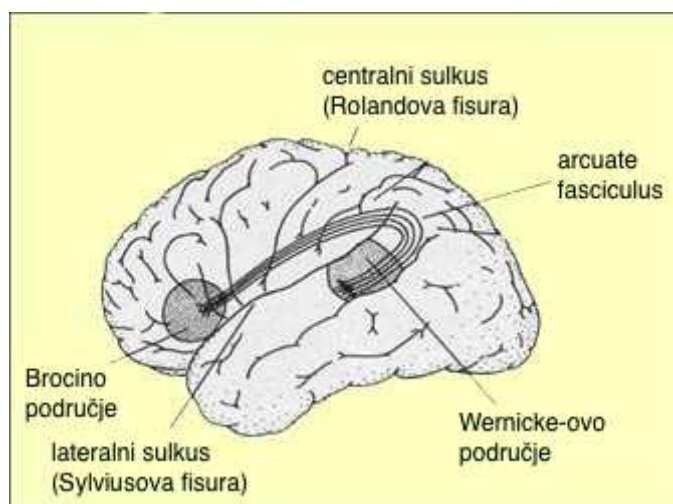
3. Neurobiološka podloga mucanja

Kako bi se objasnile poteškoće u izražavanju govora, treba prvo definirati kako nastaje govor. Govor se normalno stvara precizno koordiniranim pokretima mišića a koordiniranim od strane mozga preko osjeta sluha i dodira, a koji uključuju mehanizam disanja, mehanizam stvaranja glasa ili fonaciju i mehanizme artikulacije pod kojima djeluju grlo, nepce, jezik, usne i zubi (www.mucanje.com). Govoru, odnosno proizvodnji glasa prethodi udah i spajanje glasnica u grkljanu. Zadržani zrak iz pluća se otpušta uzrokujući vibracije na glasnicama, te nastali zvuk prolazi kroz ždrijelo prema usnoj i nosnoj šupljini, gdje se položajima nepca, jezika, usana i zubi oblikuje u pojedine glasove.

Postoji teorija o kontroli govora koja se naziva EXPLAN teorijom (Howell i sur. 2002), a govori o povezanosti jezičnog (PLAN) i motornog (EX) procesa pri kontroli i proizvodnji govora. Naime, pri normalnom tekom govora postoji tempirana koordinacija između jezičnog i motornog sustava- nakon prve aktivnosti motornog sustava, jezični sustav već ima pripremljenu novu riječ kao iduću i zadatak koji će izvršiti motorni sustav. No ako postoji poteškoća u generiranju neke određene riječi, jezični sustav će 'kasniti' te će odnos s motornim sustavom biti odgođen, što se očituje u ponavljanju dijelova riječi i zastajkivanju dok se jezični plan ne provede u potpunosti.

U procesu oblikovanja i izgovaranja riječi glavnu ulogu ima Brocino područje, stražnji lateralni dio prefrontalne kore mozga, u kojem započinjaju i izvršavaju se planovi i motorni obrasci za oblikovanje pojedinih riječi. Motorički obrasci Brocinog područja obuhvaćaju vještu motoriku za nadzor grkljana, usnica, usta, dišnog sustava i drugih pomoćnih mišića za govor (Guyton i sur. 2006). Slikovnim metodama prikaza mozga dokazano je kako je Brocino područje u lijevom frontalnom režnju već i aktivnije od homolognog područja u desnoj hemisferi mozga, što potvrđuje teoriju da je nastajanje i izražavanje jezika vezano za lijevu hemisferu mozga. Razlog ovakvoj asimetriji mogla bi biti već razvijenost lijeve strane mozga u dešnjaka, koji čine većinu ljudske populacije. Treba napomenuti da je razvijeno Brocino područje u lijevoj hemisferi mozga povezano s Wernicke-ovim područjem u posteriornom temporalnom režnju, kojem se pripisuju funkcije razumijevanja i

shvaćanja govora, a igra glavnu ulogu u oblikovanju misli i izboru rije i koje će se izreći. Ova dva iznimno važna područja povezana su debelim snopom živanih vlakana (www.thebrain.mcgill.ca) koja prolaze oko lateralnog sulkusa (koji se još zove Sylviusova fisura), a naziva se *arcuate fasciculus* što znači i zakrivljeni snop (Slika 1.). Za sam proces kontrolirane artikulacije pri nastajanju govora odgovorni su mali mozak i bazalni gangliji koji također nadziru slijed i jakost mišićne kontrakcije, a njihova oštećenja mogu uzrokovati mucanje, pa i nesposobnost jasnoga govora.



Slika 1. Slikovni prikaz povezanosti Brocinog i Wernicke-ovog područja (www.thebrain.mcgill.ca)

Govorni model DIVA¹ (Guenther i sur. 2006) kao osnovu normalnog, te nog govora postavlja sinkronizaciju proizvodnje, ali i percepcije vlastitog govora. Naime, na temelju studija (Braun i sur. 1997) koje su pokazale povezanu motoriku i smanjenu auditornu aktivnost pri govoru osoba koje mucaju, može se pretpostaviti da ventralna motorika regija unaprijed šalje signale u motoriku i auditornu regiju, kojima se otkuju određene senzoričke posljedice koje je proizvela ta motorika akcija pri proizvodnji govora, pa se ti signali uspoređuju sa stvarnim dobivenim produktom (govorom).

U istraživanjima koja se bave različitim aktivnostima i strukturnim razlikama u mozgu (tako i u istraživanjima mucanja) koristi se nekoliko metoda, od kojih je najčešća metoda DTI² kao tehnika MRI³ kojom se mjeri aktivnost i povezanost

¹ DIVA- eng. *Directions into Velocities of Articulators*

² DTI- eng. *Diffusion Tensor Imaging*, tehnika MRI osjetljiva na difuzijska svojstva protona vode, čijim praćenjem se vizualiziraju neuralni putevi u mozgu

pojedinih dijelova mozga. Usporedbom vrijednosti FA⁴ kao mjere povezanosti difuzije unutar svakog voxela⁵ može se definirati razlika u parenhimu mozga između različitih pacijenata, a ta metoda zove se morfometrija temeljena na voxelima.

3.1. Neuralna obilježja mucanja

Etiologija dugotrajnog mucanja nije potpuno razjašnjena, no na temelju mnogih istraživanja nađena su 3 'neuralna potpisa' pri produkciji govora u osoba koje mucaju (Beal i sur. 2007): veća aktivacija desne hemisfere kod muškaraca ili veća bilateralna aktivacija kod žena u senzomotoričkim regijama i regijama povezanim s govorom (Broca i Wernicke-ova regija u superiornom temporalnom girusu- STG), zatim smanjena auditorna aktivnost u lijevoj hemisferi mozga te jako velika aktivnost središnjeg dijela mozga (*cerebellar vermis*). Postoji i nekoliko patofizioloških teorija o uzroku mucanja (Sommer i sur. 2002): abnormalni uzorci u dominaciji cerebralnih hemisfera s pomakom na desnu hemisferu, nepravilno funkcioniranje motorne kontrole oralnih pokreta i/ili auditorne samokontrole proizvedenog govora, te nepovezanost kortikalnih centara za govor u lijevoj hemisferi. Nepravilnosti u 'Forward model-u' na lijevoj hemisferi mozga (Miall i sur. 1996), koji predlaže da postoji unutarnji anticipirajući model tijekom motorne proizvodnje govora za usporedbu očekivanih senzoričkih posljedica govora s dobivenim govorom, te se može zamijetiti da 'Forward model' predstavlja inačicu DIVA govornog modela spomenutog ranije. Općenito, smatra se da je karakteristična povećana aktivnost desnog superiornog temporalnog girusa, u kojem se nalaze Brodmannovo područje 41 i 42 (lokacija primarnog auditornog korteksa) i Wernicke-ova regija, zapravo kompenzacija za smanjenu aktivnost homolognih regija u lijevoj hemisferi mozga, no može biti i deficit sam po sebi. Mucanje može biti uzrokovano traumom za uzrok može imati povećanu dopaminergičnu aktivnost ili oštećenje u bazalnim ganglijima, što je slučaj pri teškim ozljedama i traumama (Ludlow i sur. 1987).

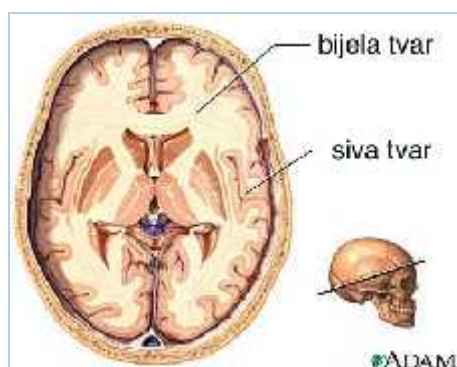
³ MRI- eng. *Magnetic Resonance Imaging*, radiološka metoda vizualiziranja unutarnjih organa i struktura u tijelu pomoću snažnog magnetnog polja

⁴ FA- eng. *Fractional Anisotropy of Diffusion*, vrijednost se povećava s uređenošću u snopova živanih vlakana, dok niske vrijednosti predstavljaju slabu povezanost vlakana

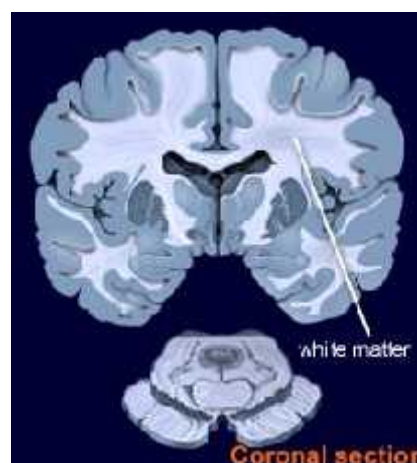
⁵ najmanja razlikovna jedinica prostora u obliku kocke

3.2. Anomalije u morfologiji mozga

Živani sustav uvijek podijeljen je na središnji živani sustav i periferni živani sustav. Centralni živani sustavine mozak i leđna moždina koje u svojoj strukturi imaju bijelu i sivu tvar, nazvanih prema različitom obojenju. Siva tvar, lat. *substantia grisea*, sadrži neuronske somi ('tijela neurona' u kojima se nalazi jezgra) i dendrite neurona (dovode signal prema somi), i u njoj se odvija pravo procesiranje informacija, i izlaznih i ulaznih. Razmještena je na površini mozga gdje se naziva cerebralni korteks, ali i u unutrašnjosti mozga gdje su bazalne ganglije, talamus, i druge strukture. Nasuprot sive tvari koja čini oko 40 % mozga, u preostalih 60 % smještena je bijela tvar, lat. *substantia alba* (www.differencebetween.net). Nju čine mijelinizirana živčana vlakna (uzrok bijele boje) ili aksoni neurona koji omogućuju komunikaciju između različitih područja sive tvari u mozgu, kao i između sive tvari u mozgu sa ostalim dijelovima tijela. *Corpus callosum* koji povezuje lijevu i desnu hemisferu mozga također je sačinjen od bijele tvari. Raspored bijele i sive tvari u mozgu prikazan je na slikama 2. i 3



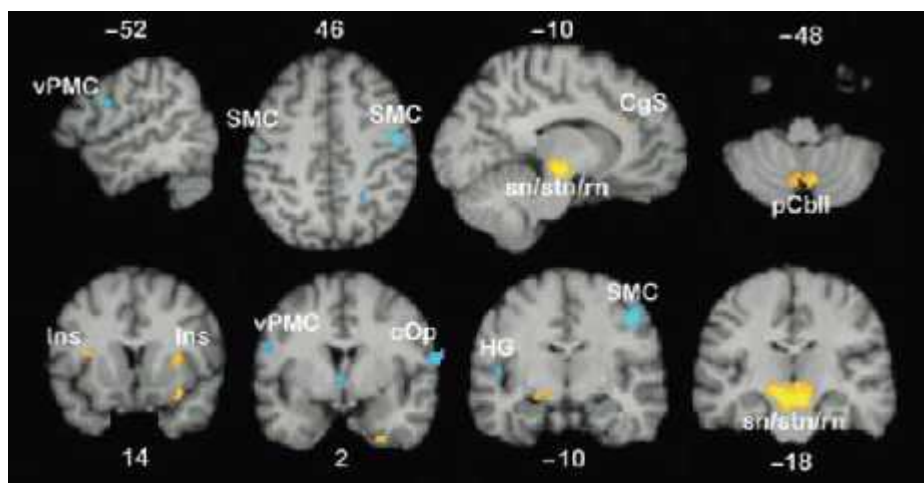
Slika 2. Transverzalni presjek mozga
(www.umm.edu)



Slika 3. Koronarni presjek mozga
(www.kenkenpuzzle.wordpress.com)

3.2.1. Strukturne razlike u gusto i sive tvari

Regije aktivnosti i upravljanja informacijama nalaze se u sivoj tvari mozga, stoga istraživanja koja se bave poremećajem mucanja proučavaju moguće anomalije u funkcioniranju takvih regija zaduženih za govor, kao što su Broca i Wernicke-ovo područje, bazalni gangliji i superiorni temporalni girus. U osoba s mucanjem zamijećena je smanjena aktivnost lijeve hemisfere mozga u području primarnog auditornog korteksa odgovornog za percipiranje svih zvukova, pa tako i govora, uz povećanu aktivnost desne hemisfere mozga u područjima superiornog temporalnog girusa (BA 41 i BA 22, unutar njihovih granica dolazi i Wernicke-ovo područje), malog mozga, insule i frontalnog girusa (Beal i sur. 2007). Još neka područja koja pokazuju neobično visoku aktivnost prilikom govora u osoba koje mucaju su lijevi cingulatni sulkus i putamen, uz smanjenu aktivnost lijevog ventralnog premotornog korteksa, desnog senzomotoričkog korteksa, centralnog operculuma i lijevog Heschlovog girusa (Watkin i sur. 2008) (Slika 4.). Razlike u aktivnosti desne insule i malog mozga u skladu su s rezultatima drugih istraživanja, dok manja aktivnost lijevog Heschlovog girusa ukazuje na smanjenu percepciju zvuka i govora u lijevoj hemisferi mozga u ljudi koji mucaju. Povećana aktivnost središnjih struktura (jezgre bazalnih ganglija ili jezgre talamusa) govori i zaključak da i bazalni gangliji imaju ulogu pri mucanju, što se i događa pri velikim traumama mozga ili poremećenoj dopaminergičnoj ravnoteži. Naime, sustav bazalnih ganglija kojem se između ostalog pripisuje motorička kontrola, građan je od dopaminergičnih neurona, što znači da koristi dopamin kao glavni neurotransmiter. Velikim količinama dopamina dolazi do povećane aktivacije bazalnih ganglija, što naposljetku može utjecati na pojavu mucanja.



Slika 4. Prikaz funkcionalnih razlika između ljudi koji ne pucaju i ljudi koji pucaju (Watkins i sur. 2008). Plavom bojom označena su mjesta manje aktivnosti, a žutom bojom mjesta povećane aktivnosti u osoba koje pucaju u odnosu na normalne govornike. vPMC - ventralni premotorni korteks, cOP - centralni operculum, SMC - senzomotori korteks, CgS - cingulatni girus, sn - *substantia nigra*, pCbll - posteriorni režanj malog mozga, Ins - insula i HG - Heschlov girus.

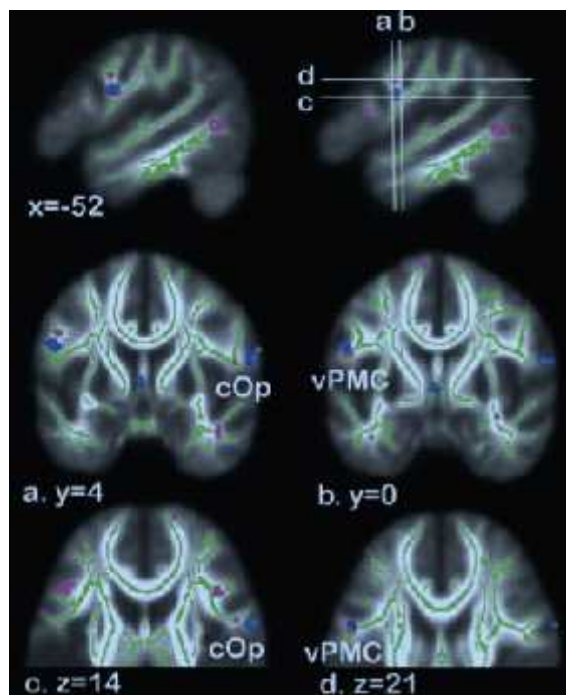
Težina poremećaja i uсталost pučanja može se već ugrubo procijeniti na temelju aktivnosti slijedećih područja sive tvari (Chang i sur. 2009):

1. regije 4p: posteriorni dio primarnog motornog korteksa, koji se još naziva Brodmannovo područje 4 ili BA
2. putamena: jedna od struktura bazalnih ganglija, regulira pokrete i utječe na procese učenja, a koristi dopamin kao neurotransmiter
3. lijeve kaudate: također jedna od jezgri bazalnih ganglija, ostvaruje komunikaciju s talamusom preko koje kontrolira razumijevanje i artikulaciju riječi i pri govoru
4. ukupnoj lateralnoj ili bilateralnoj aktivaciji mozga: muškarci koji pucaju razlikuju se od normalnih muških govornika po većoj aktivnosti desne hemisfere mozga, dok se žene međusobno razlikuju po promjenama aktivnosti u obje hemisfere mozga

3.2.2. Strukturne razlike u gustoći i bijele tvari

Analizom i usporedbom strukturnih razlika u sadržaju bijele tvari u mozgu osoba koje pucaju i onih koji ne pucaju (Watkins i sur. 2008), zaključilo se da se smanjene funkcionalne aktivnosti nalaze u područjima lijevog i desnog premotornog korteksa upravo zbog slabijeg integriteta bijele tvari koja se nalazi ispod njih i koja

o ito utje e na integraciju senzori kih i motori kih informacija pri proizvodnji te nog govora koja se u tim centrima doga a. Slikovni prikaz vrijednosti FA kao mjere integriteta bijele tvari u osoba koje mucaju i osoba koje ne mucaju (Slika 5.) prikazuje i dva podru ja lijevog korteksa karakteristi na po svojoj smanjenoj aktivaciji pri otežanom govoru: centralni operculum i ventralni premotori ki korteks.

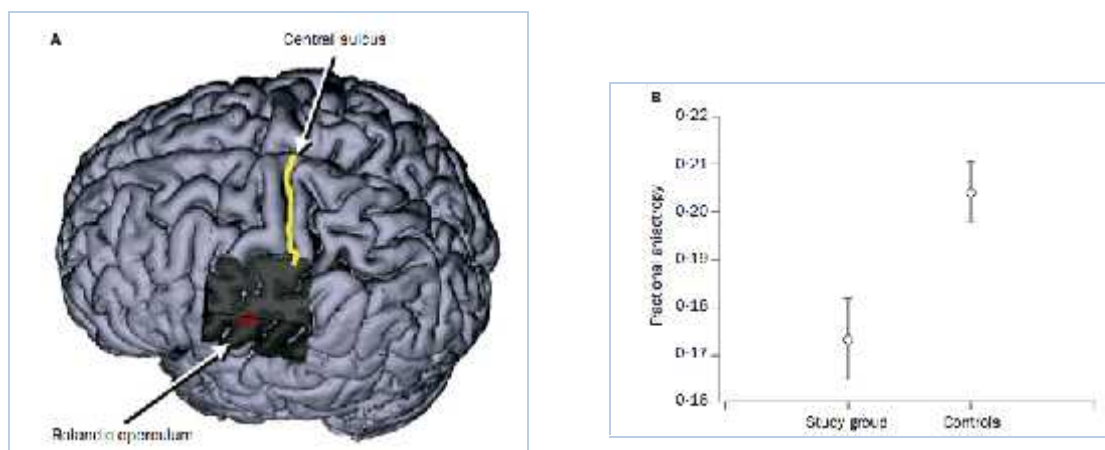


Slika 5. Strukturalne i funkcionalne abnormalnosti lijevog premotori kog korteksa i pripadaju e bijele tvari u mozgu ljudi koji mucaju (Watkins i sur. 2008). Plava boja označava podru ja gdje su ljudi s mucanjem imali zna ajno manju aktivnost u odnosu na kontrolnu grupu, a ljubi asta boja označava podru ja s nižim integritetom bijele tvari izraženim u vrijednostima FA koje imaju osobe s mucanjem. Slova a, b, c i d predstavljaju ravnine presjeka na gornjem desnom sagitalnom prikazu mozga.

Dobiveni rezultati podudaraju se s rezultatima ranijih istraživanja (Sommer i sur. 2002) u kojima je povezana slabija aktivnost Brodmannovog podru ja 43 u koji pripadaju centralni operculum i centralni sulcus sa strukturalno abnormalnom pripadaju om bijelom tvari ispod njega (Slika 6.). Naime, upravo bi takvo stanje bijele tvari na potezu između cerebralnog korteksa i insule moglo biti ključno za nepravilnu komunikaciju senzomotori kih regija orofarinksa⁶ i ventralnog premotori kog korteksa i operculuma odgovornih za planiranje motori kih pokreta pri

⁶ srednji ili oralni dio ždrijela

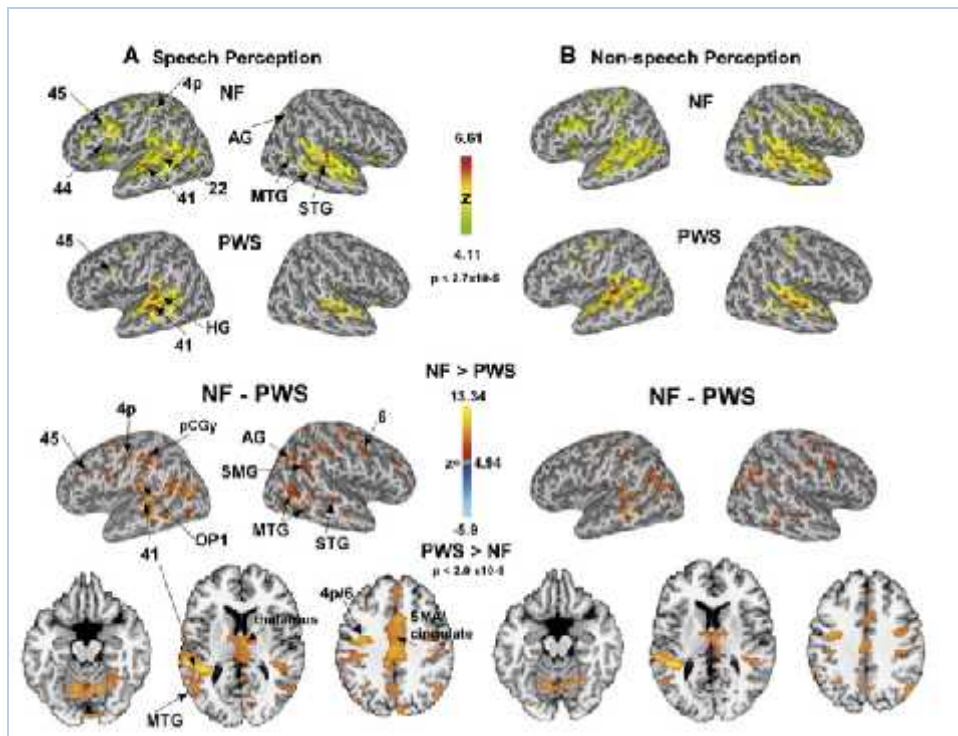
govoru i samu artikulaciju. Takvim oslabljenim prijenosom signala kroz centralni operculum dolazi do nemogu nosti senzori ko-motori ke integracije potrebne za neometan govor. Postoji i alternativna teorija da je atrofija bijele tvari u lijevoj hemisferi mozga samo posljedica ja e aktivnosti desne hemisfere mozga, no ta tvrdnja nije još uspješno dokazana.



Slika 6. Prikaz izmjenjenih područja na lijevoj hemisferi mozga u osoba koje mucaju (A), na temelju analize vrijednosti FA (B), preuzeto iz Sommer i sur. 2002.

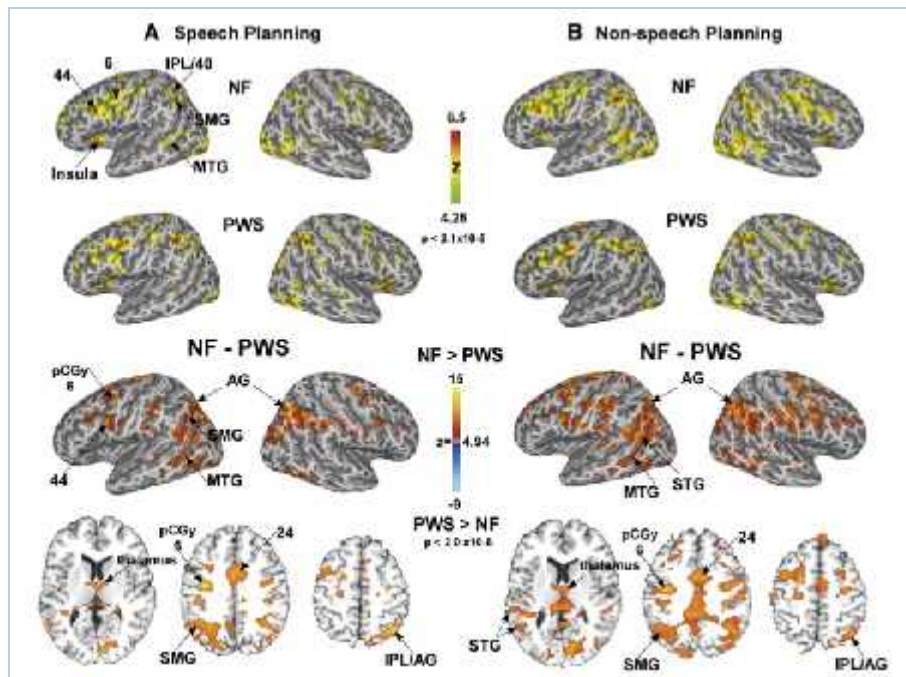
3.3. Percepcija, planiranje i stvaranje govora

Kako bi se što bolje razumjelo u kojoj to no fazi govora (percepciji dolazne informacije, planiranja nove riječi ili produkcije govora) dolazi do abnormalnosti koje uzrokuju mucanje, provedeno je istraživanje (Chang i sur. 2009) kojim se proučavala aktivnost moždanih regija u sve 3 navedene faze, s dodatkom govorne (govoreni slušni stimulans) i ne-govorne situacije (pisana riječ kao stimulans). Slike 7., 8. i 9. prikazuju usporedbe rezultata dobivenih snimanjem mozgovu pri svim etapama u govoru, kao i usporedbe osoba koje mucaju i kontrolne grupe koja ne muca.



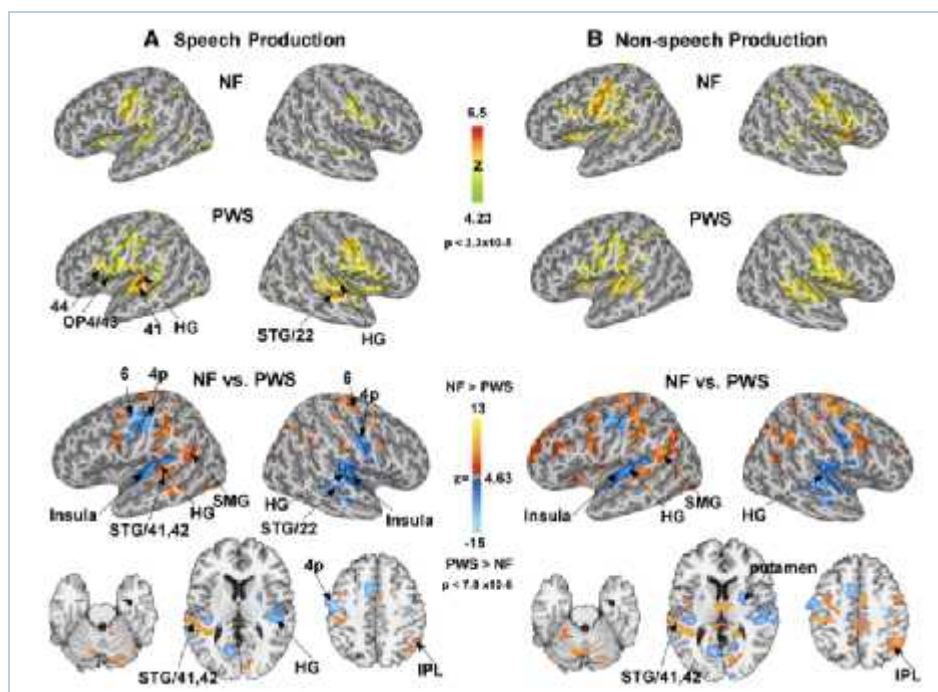
Slika 7. Usporedba aktivnosti mozga u osoba koje mucaju i onih koji ne mucaju u fazi percepcije (Chang i sur. 2009). NF označava mozak ljudi s normalnim govorom, eng. *normally fluent*, a PWS mozak ljudi koji mucaju, eng. *people who stutter*. Usporedbe NF-PWS mozgova u 3. retku označene su bojama tako da toplija nijansa označava veću aktivnost u normalnom mozgu u odnosu na osobe koje mucaju.)

Prikaz aktivnosti mozga pri percepciji izgovorene i neizgovorene riječi (Slika 2.) pokazuje kako osobe koje mucaju imaju smanjenu aktivnost lijevog superiornog temporalnog girusa (BA 41- Brodmannovo područje 41), precentralnog motora (BA 6, 4), angularnog girusa, SMA (suplementarne motorne regije) te malog mozga na desnoj strani, što čini cijeli niz regija zaduženih za motoriku, planiranje i upravljanje.



Slika 8. Usporedba aktivnosti mozga u osoba koje mucaju i onih koji ne mucaju u fazi planiranja govora (Chang i sur. 2009).

U fazi planiranja govora (Slika 8.) pokazan je nastavak manje aktivnosti motori kih regija diljem korteksa, i to u angularnom girusu, bilateralno u malom mozgu, lijevom cingulatnom girusu te desnom talamusu, područja koja su ina e odgovorna za pripremu motori kih odgovora u sljede oj fazi, fazi stvaranja govora. Zanimljivost je da je razlika u žena koje mucaju i ne mucaju bila samo u aktivnosti insule i angularnog girusa u fazi planiranja, dok se u muškaraca razlika o itovala samo u smanjenoj aktivnosti preSMA u fazi percepcije.



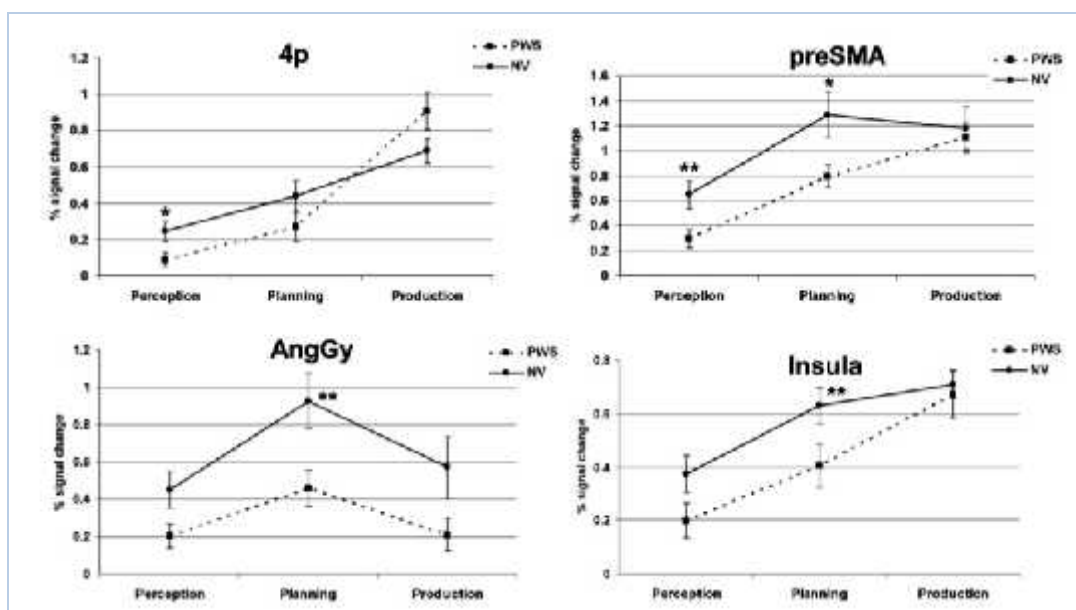
Slika 9. Usporedba aktivnosti mozga u osoba koje mucaju i onih koji ne mucaju u fazi produkcije govora, preuzeto iz Chang i sur. 2009. Pri usporedbi NF i PWS mozga u 3. retku plavom bojom označena su područja aktivnija u osoba koje mucaju nego u normalnih osoba, dok toplije boje zadržavaju prikaz područja aktivnijih u osoba koje ne mucaju.

U fazi proizvodnje govora događa se povećanje aktivnosti u određenim područjima u mozgu osoba koje mucaju, a zahvaćaju: bilateralne precentralne giruse (BA 4), Heschlov girus (HG), desni superiorni temporalni girus (BA 22) i bilateralni putamen. Ovakva stanja povećane aktivacije motoričkih i auditornih regija mogu biti rezultat povećanog truda potrebnog za stvaranje govora u osoba koje mucaju.

Za usporedbu relativne promjene signala u aktivnosti četiri motoričke regije (4p-posteriorni dio primarnog motoričkog korteksa, preSMA- dio suplementarne motoričke regije zadužene za kontrolu motorike, AngGy- angularni girus zadužen za motoričko planiranje pokreta i insula kojoj se također pripisuje motorička kontrola), provedena je i ROI⁷ analiza (Chang i sur. 2009) (Slika 10.). Statističkom obradom podataka ustanovljeno je da su najveće razlike u aktivnosti promatranih regija između osoba koje mucaju i onih koje ne mucaju upravo u zadacima percepcije i planiranja

⁷ ROI analiza- eng. *Region-of-interest analysis*, statistička analiza koja se koristi se detaljniju i anatomski točniju analizu dijelova mozga u odnosu na morfometriju temeljenu na voxelima, te se njome mogu dobiti podaci o promjeni signala u realnom vremenu, kao i korelaciji promatranih područja

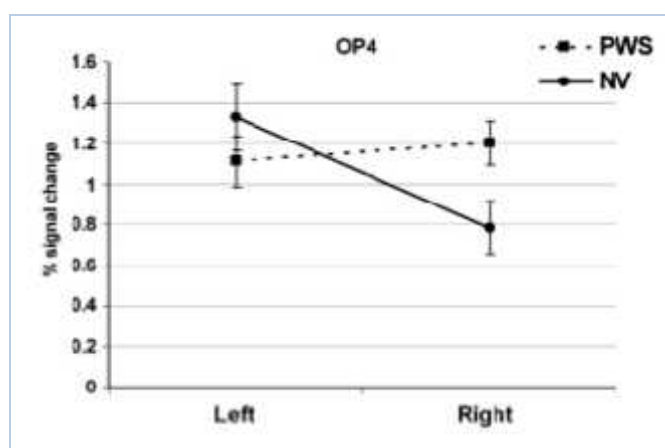
govora, i to na na in da pri percepciji govora postoje zna ajne razlike u regiji 4p, te manje zna ajne u regiji preSMA, dok pri planiranju govora dolazi do zna ajnih i manje zna ajnih razlika u regijama preSMA, angularnog girusa i insule (Slika 10.).



Slika 10. Grupne razlike u promjeni signala 4 motori ke regije (4p, preSMA, AngGy i insula) kroz zadatke percepcije, planiranja i proizvodnje govora, preuzeto iz Chang i sur. 2009 . Signali osoba koje mucaju ozna eno su oznakom PWS, a osobe koje ne mucaju oznakom NV. * p<0.05, ** p<0.01.

Osobe koje mucaju imaju manju aktivaciju motori kih regija 4p, preSMA i insule te senzori ko-motori ke regije angularnog girusa pri percepciji i planiranju govora, no pri proizvodnji govora pove anu aktivnost u primarnim motori kim i auditornim regijama, neovisno radi li se o govornim i ne-govornim situacijama. To upu uje na zaklju ak da razli ita neuralna aktivacija u osoba koje mucaju nije samo govorno-specifi na, tj. da mucanje nije samo poreme aj procesa proizvodnje fluentnog govora, ve cijelog niza postupaka planiranja koji mu prethode.

Pri samoj proizvodnji govora analizom ROI je primije ena i razli ita lateralizacija aktivnosti senzori ko-motori ke regije OP4 (Slika 11.) u osoba koje normalno govore kod kojih dolazi do smanjenja aktivnosti desne i pove anja aktivnosti lijeve hemisfere mozga, ina e zadužene za važne govorne centre, i osoba koje mucaju kod kojih dolazi do pove ane aktivnosti desne hemisfere mozga u pokušaju kompenzacije smanjene aktivnosti lijeve hemisfere mozga.



Slika 11. Analiza ROI u promjenama aktivnosti senzori ko-motori ke regije OP4 pri proizvodnji govora, preuzeto iz Chang i sur. 2009

3.4. Mucanje kao posljedica streptokokne infekcije

Noviji zabilježeni slu ajevi pokazuju kako bi se mucanje moglo svrstati u skupinu PANDAS⁸ poreme aja, koji se javljaju kao posljedica streptokoknih infekcija u tijelu. Naime, nedavno je opisan slu aj šestogodišnjeg dje aka (Maguire i sur. 2010) koji je u 6 mjeseci nelije ene streptokokne infekcije razvio težak oblik mucanja karakteriziran ponavljanjem slogova i grimasama u licu, no svi simptomi su se povukli nakon što je primjenjena terapija amoxicilinom za lije enje streptokokne infekcije. Štoviše, mucanje je prestalo relativno brzo nakon terapije antibioticima (14 dana od po etka terapije) i nije se vratilo ni nakon 6 mjeseci od oporavka. Ovakva pojava mucanja kao posljedica infekcije mogla bi potvrditi PANDAS teoriju prema kojoj dolazi do utjecaja stvorenih antitijela s bazalnim ganglijima, dijelom mozga koji je ina e povezan s pojavom mucanja. Dakako, treba uzeti u obzir da je pojava i oporavak od mucanja u navedenom klini kom slu aju mogao biti spontan, tj. bez ikakve povezanosti s bolesti ili antibiotskom terapijom (Kurlan i sur. 2004). Daljnja istraživanja o povezanosti neuroloških poreme aja i streptokoknih infekcija su prijeko potrebna kako bi se potvrdila ili opovrgla PANDAS teorija, jer u slu aju povezanosti neuroloških poreme aja sa infekcijama moglo bi se u budu nosti adekvatno prepoznati i lije iti sve simptome, pa i mucanje.

⁸ PANDAS predstavlja akronim za pedijatrijske autoimune neuropsihijatrijske poreme aje povezane sa streptokoknim infekcijama, od kojih se naj eš e spominju Tourettov sindrom i opsesivno-kompulzivni poreme aj

4. Geneti ka pozadina mucanja

Ideja da bi uzrok mucanja mogao biti geneti ke prirode, a time i nasljedan, relativno je nov na in gledanja na sam poreme aj mucanja koji se po eo razvijati unazad zadnjih 70 godina. U prvim istraživanjima hipoteze nisu bile usmjerene na geneti ku komponentu i nasljednost, ve se smatralo da je obiteljska pojava mucanja (da se esto pojavljuje unutar iste obitelji) posljedica psihosociološkog fenomena kojim bi mucanje bilo primjer nau enog ponašanja (Johnson 1942), što je dakako krivo. Sre om, do danas je napravljen velik napredak te se preko bihevioralne i statisti ke genetike u kojima su prou avane u estalosti mucanja u jednojaj anih i dvojaj anih blizanaca, naposljetku razvila biološka genetika ili genetika mucanja. Dvije najzastupljenije metode za prou avanje geneti kih mutacija i uzroka mucanja su analiza povezanosti te genski-specifi no pretraživanje (Kraft i sur. 2011). Obje metode temelje se na analizi varijacija geneti kih biljega⁹ unutar obitelji ili cijelih populacija, s tom razlikom da analiza povezanosti prou ava uzorak naslje ivanja velikih regija DNA pomo u njihovog sunaslje ivanja s biljegom u blizini, dok se genski-specifi no pretraživanje koncentrira na analizu jednog 'gena kandidata'. Metodom analize povezanosti napravljena su brojna istraživanja, u kojima su se svakim novim radom predstavljali neki drugi kromosomi kao potencijalni uzro nici mucanja, te bi kona ni popis sadržavao regije kromosoma 2, 3, 5, 9, 12 i 13, uz izmijenjeni kromosom 7 specifi an za muške osobe, te kromosom 21 za ženske osobe koje mucaju. Puno preciznija i pouzdanija analiza u odnosu na velike kromosomske regije koje sadržavaju i do nekoliko gena, zasigurno je genski-specifi no pretraživanje kojim se umnažaju regije od interesa, identificiraju polimorfizmi i uspore uju s rezultatima genotipizacije kontrolne populacije kako bi se povezao odnos gena i svojstva koje se pojavljuje, u ovom slu aju mucanja.

4.1. Geni za kontrolu aktivnosti dopamina

Dopamin kao glavni neurotransmiter nigrostriatalnog puta¹⁰, uklju enog u motori ku petlju bazalnih ganglija za stvaranje i kontrolu pokreta, smatra se jednim

⁹ geneti ki biljezi su dijelovi DNA (sekvence nukleotida) s velikim stupnjem varijacije, te se na temelju njihovog polimorfizma mogu razlikovati pojedinci i populacije

¹⁰ neuralna komunikacija izme u substantie nigre i striatuma

od mogu ih uzroka mucanja. Na temelju nestog pojavljivanja poremećaja ADHD¹¹ u djece koja mucaju, a kojeg uzrokuje povećana aktivnost dopaminergičnih neurona, pokušalo se povezati poremećaj mucanja s genima odgovornima za pojavu ADHD (Lan i sur. 2009). Jedan od njih, gen SLC6A3 koji se nalazi na kromosomu 1 uključuje se u transport dopamina, dok gen DRD2 s kromosoma 11 kodira za dopaminski receptor D2 (www.ghr.nlm.nih.gov), jedan od ukupno pet različitih dopaminskih receptora u mozgu. Rezultati su pokazali kako postoji značajna varijacija unutar gena DRD2 kod osoba koje mucaju (Lan i sur. 2009), iz čega se može zaključiti da je višak dopamina ili hiperaktivnost dopaminergičnog sustava mogući razlog stanja mucanja.

Pozitronskom emisijskom tomografijom¹² (PET) potvrđena je veća dopaminska aktivnost u osoba koje mucaju, i to u područjima prefrontalnog korteksa, insule i bazalnih ganglija (Wu i sur. 1997). Dopaminsku teoriju potvrđuju i slučajevi naknadno stečenog mucanja (Movsessian 2005) uzrokovanog Theophyllinom¹³, lijekom koji inhibira GABA i adenozične receptore u neuronskim sinapsama. Inhibicijom GABA receptora dolazi do poremećaja ravnoteže ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitera u sustavu uzrokujući i disfunkciju vlakana bijele tvari povezanom s Brodinim područjem, dok se inhibicijom adenozičnih receptora potiče dopaminergična transmisija između neurona, od kojih je najvažnija ona u bazalnim ganglijama, jednom od ključnih mjesta nastanka mucanja.

4.2. Geni lizosomalnog metabolizma

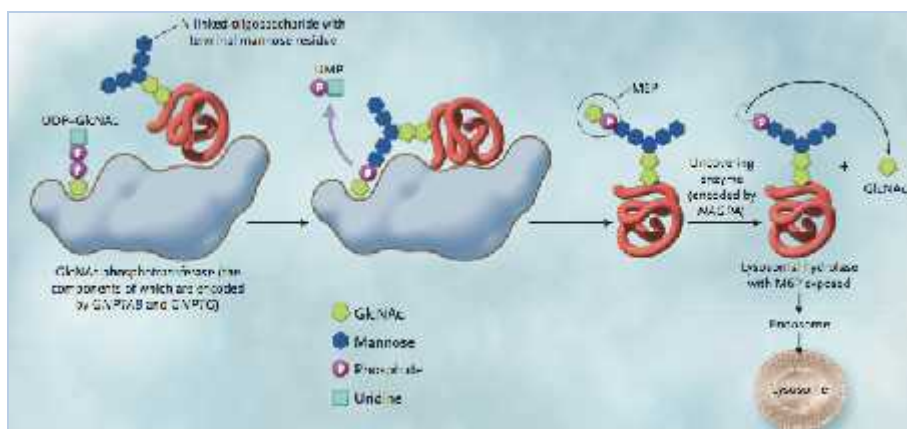
Još jedno genetičko istraživanje (Kang i sur. 2010), provedeno na pakistanskoj široj obitelji s nestom pojavom mucanja (pod šifrom PKST72) s kontrolnim obiteljima Sjeverne Amerike, otkrilo je 3 gena čije mutacije su potencijalni uzroci mucanja. Na temelju polimorfizama na njima u q regiji 12. kromosoma specifičnih za članove pakistanske obitelji koji mucaju, geni koji se povezuju s pojavom mucanja su kodirajuć i geni za signalne enzime u lizosomalnom metabolizmu¹⁴ mozga (Slika 12.).

¹¹ poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

¹² test identifikacije aktivnosti pojedinih organa ili dijelova mozga praćenjem unosa i prijenosa radioaktivno obilježene difuzibilne tvari

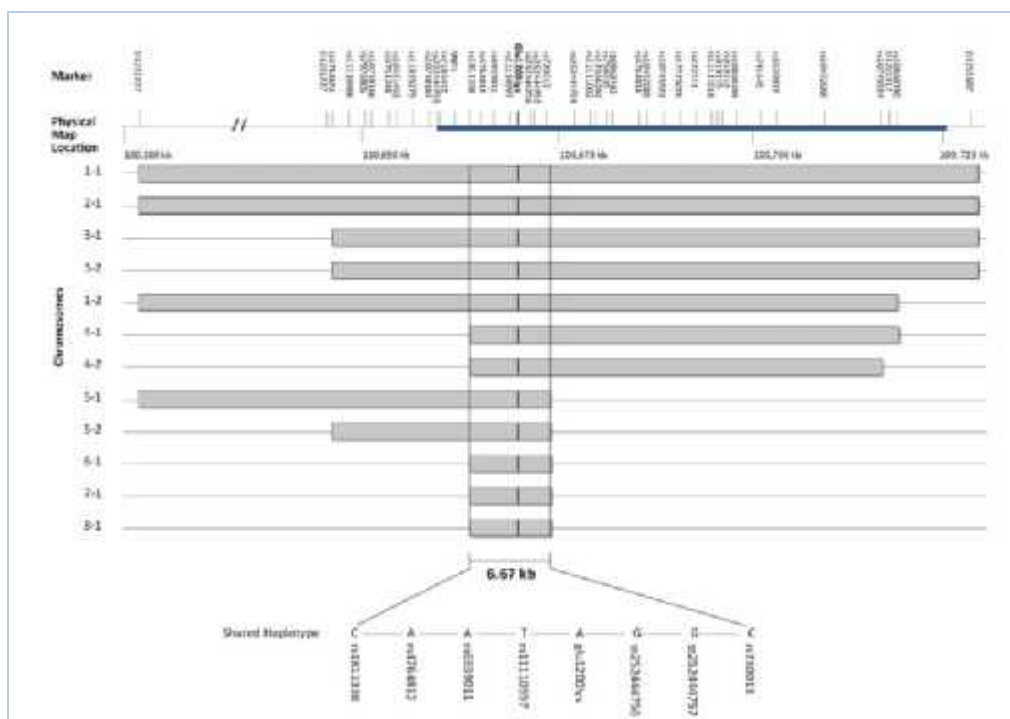
¹³ lijek za terapiju respiratornih bolesti, npr. astmu

¹⁴ proces stvaranja i pakiranja lizosoma u stanici



Slika 12. Lizosomalni metabolizam u kojem sudjeluju geni GNPTAB, GNPTG i NAGPA povezani s mucanjem (Kang i sur. 2010). Geni GNPTG i GNPTAB kodiraju za enzime kojima se stvara manoza-6-fosfat biljeg prepoznavanja na lizosomalnim kiselim hidrolazama, a otkrivaju i enzim kodiran genom NAGPA modifira dodani biljeg pretvaraju i ga u visokoafinitetni ligand koji se veže na receptore potrebne za pakiranje lizosomalnih hidrolaza u endosome i lizosome.

Gen GNPTG (zadužen za sastavljanje - i -podjedinice GlcNAc-fosfotransferaze u lizosomalnom metabolizmu) ima lokaliziranu ekspresiju u mozgu, i to podrujima hipokampusa i malog mozga odgovornima za motoriku funkciju te nog govora (Kang i sur. 2010). Za gen GNPTAB, koji kodira za -podjedinicu GlcNAc-fosfotransferaze, na en je zajedni ki haplotip, tj. jedinstvena kombinacija alela koji okružuju mutaciju Glu1200Lys (Slika 13.) na temelju ega je otkrivena i starost mutacije koja se pojavila samo jednom prije 14 300 godina ili 572 generacije, te se od tada naslje uje (Fedyna i sur. 2011).



Slika 13. Prikaz mutacije u genu GNPTAB okružene zajedni kim haplotipom u svim uzorcima 12. kromosoma ljudi koji mucaju (Fedyna i sur. 2011). Plava linija ilustrira poziciju gena GNPTAB, a mutacija Glu1200Lys vertikalnom crnom crtom. Osjen ana siva podru ja predstavljaju regije istog haplotipa, a dužinom 6.67 kb obilježen je haplotip zajedni ki svim kromosomima.

Mutacije gena NAGPA (Lee i sur. 2011), iji je proteinski produkt GlcNAc-1-fosfodiester-*N*-acetilglukozaminidaza ili 'otkrivaju i enzim' koji sudjeluje u stvaranju signala na kiselim hidrolazama kako bi ih lizosomalni metabolizam prepoznao za daljnje pakiranje u endosome i lizosome, nisu još prona ene ni u jednom poreme aju osim pri kroni nom mucanju pa se smatra da je gen NAGPA najve i kandidat za uzro nika mucanja.

Iako se zaklju cima izvedenima iz po etnog istraživanja pakistanske obitelji (Tablica 2.) pripisuju mnoge mane u znanstvenoj zajednici (mutacije se ne pojavljuju samo kod ljudi koji mucaju, razli ite mutacije mogu i ne moraju uzrokovati mucanje u razli itim obiteljima, statisti ki slaba zna ajnost korelacije mutacija i mucanja, nije objašnjena uloga lizosomalnog metabolizma u nastanku mucanja), dobili su veliku medijsku pozornost kao prvi otkriveni 'geni za mucanje'.

Tablica 2. Statisti ki podaci istraživanja razli itih mutacija u genima GNPTAB, GNPTG i NAGPA koji bi mogli biti odgovorni za pojavu mucanja, preuzeto iz Kang i sur. 2010.

Gene	Mutation	Change in Amino Acid	Pakistani Case Subjects (N=123)	Pakistani Controls (N=96)	North American=British	
					Case Subjects (N=270)	Controls (N=275)
<i>no. of mutation alleles</i>						
GNPTAB						
Exon 9	c.961A>G	p.Ser321Gly	1	0	0	0
Exon 11	c.1363G>T	p.Ala455Ser	0	0	2	0
Exon 13	c.1875C>G	p.Pro624Leu	1	0	0	0
Exon 19	c.3598G>A	p.Clu.1200Iys	8	1	2	0
GNPTG						
Exon 1	c.11_19dup	p.Leu5_Arg7dup	0	0	1	0
Exon 2	c.74C>A	p.Ala25Glu	0	0	2	0
Exon 3	c.688C>G	p.Leu230Val	0	0	1	0
NAGPA						
Exon 2	c.252C>G	p.His84Gln	0	0	2	0
Exon 8	c.980C>T	p.Arg328Cys	0	0	4	0
Exon 10	c.1588_1555del	p.Phe513SerfsX113	0	0	1	0

5. Liječenje i terapija mucanja

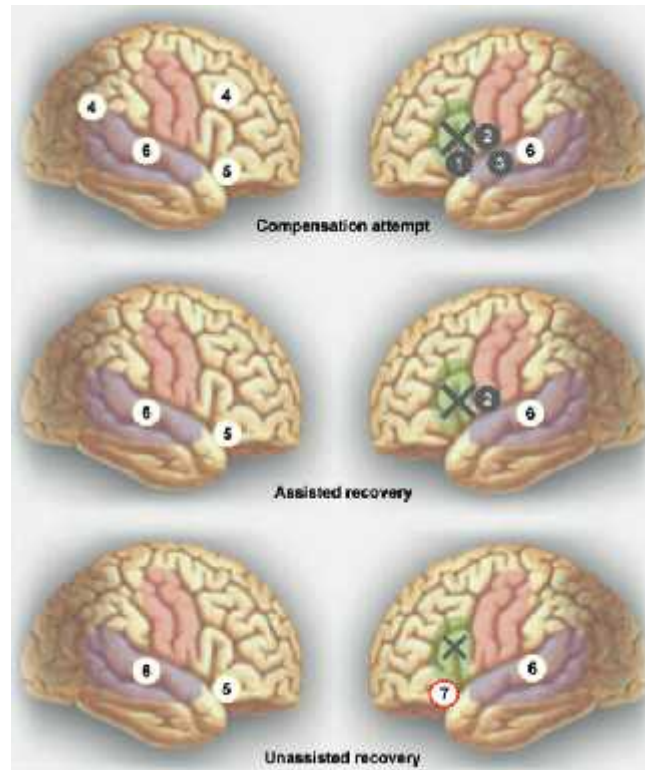
Govorne terapije su najstarija metoda liječenja, to nije savladavanje mucanja različitim vježbama za bolju artikulaciju, fonaciju, kontrolu daha, i sl. Ipak, na temelju dosadašnjih saznanja u neurološkoj pozadini poremećaja, najbolje tehnike za bolju tečnost govora su npr. prijevazavanje s drugima uglas ('zborski govor'), umjereni govor uz metronom, govor koji je auditorno zamaskiran većom bukom da govornik sam sebe ne čuje ili pjevanjem onoga što se želi reći (Watkins i sur. 2008). Naime, time se nameće stalni vanjski ritam govora kojim se aktiviraju auditorna temporalna područja mozga i sinkroniziraju područja planiranja govora s motoričkim regijama (Sommer i sur. 2002), inače nepovezane regije u osoba koje mucaju. Tehnika pjevanja koristi se i za tretiranje drugih poremećaja govora (npr. afazije i autizma) jer direktno stimulira mišićnu strukturu za disanje, fonaciju i artikulaciju, pritom uključuje integraciju auditornih i senzoričko-motornih procesa, a može potaknuti i plastične promjene za stvaranje alternativnih puteva kako bi se zaobišle abnormalne regije u mozgu (Wan i sur. 2010). Nakon primijenjene terapije uočljive su promjene u većoj aktivaciji obje hemisfere mozga (www.stutteringhelp.org), no tek konstantnim održavanjem terapije savladavanje mucanja vidljivo je uspješan napredak (Slika 14.) u smanjenju aktivnosti u obje, a posebice desne strane mozga. Ključna je reaktivacija regije BA 47/12¹⁵ i centralnog operculuma koji se nalazi blizu abnormalne regije bijele tvari povezane s mucanjem, što upućuje na mogućnost kompenzacije prisutne abnormalnosti (Watkins i sur. 2008).



Slika 14. PET slike u osoba koje mucaju prije i nakon prvog tretmana te godinu dana nakon održavanja terapije protiv mucanja (www.stutteringhelp.org)

¹⁵ Brodmannovo područje 47/12- dio frontalnog korteksa zadužen za procesuiranje lingvističke sintakse

Nasuprot asistiranom oporavku pomoć u govornih vježbi, postoji i neasistirani oporavak (Kell i sur. 2009), koji se događa prirodno i bez potrebne terapije, kod veine djece s razvojnim mucanjem. Prirodni oporavak češći je u ženskih nego muških osoba s poremećajem mucanja, a sumnja se da je, poput samog mucanja, genetički nasljedna osobina (Ambrose i sur. 1997). Ono što ga razlikuje od ostalih načina oporavka od mucanja je dodatna aktivacija lijevog BA 47/12 (Slika 15.), dok je za oba načina oporavka bila ključna inaktivacija desnih posteriornih struktura.



Slika 15. Shematski prikaz razlika u aktivnosti mozga pri govoru osobe koja muca, osobe s asistiranim i osobe s neasistiranim (prirodnim) oporavkom (Kell i sur. 2009). Na lijevoj strani su prikazane desne hemisfere mozga, a na desnoj strani slike lijeve hemisfere mozga. Zeleno prekriženo područje predstavlja centralni operculum iznad abnormalne bijele tvari, specifične za stanje mucanja. Označene su aktivne regije za pojedino stanje: 1-lijeva anteriorna insula; 2-motorički korteks zadužen za artikulaciju; 3-superiorni temporalni girus; 4-dorzalni sustavi; 5- desni BA 47/12; 6-bilateralni auditorni korteks; 7-lijevi BA 47/12.

Dodatni način liječenja mucanja je popravljjanjem dopaminske neravnoteže (koja se povezuje uz poremećaj) lijekovima. Koriste se antagonisti dopamina koji blokiraju dopaminske DR2 receptore u mozgu i smanjuju dopaminergičnu transmisiju u neuronskim putevima, a primjer je Haloperidol (Haldol®) kao prvi takav lijek

korišten za liječenje mucanja (Lavid 2005). No upravo zbog takvog na ina djelovanja, nuspojave slične na Parkinsonovu bolest, a tijekom godina korištenja može uzrokovati tardivnu diskineziju¹⁶, stoga se danas primjenjuju sigurniji lijekovi SDA (serotonin-dopamin antagonisti). Oni blokiranjem receptora 5HT-2¹⁷ i DR2 također inhibiraju dopaminergične neuralne puteve, a treba napomenuti da se primjenom takvih lijekova (olanzapine- Zyprexa® i risperidone- Risperdal®) ne može izliječiti mucanje, već samo smanjiti neka obilježja mucanja u svakodnevnom govoru.

¹⁶ trajno stanje nekontroliranih pokreta mišića lica i jezika

¹⁷ serotonininski receptor tipa 2

6. Sažetak

Mucanje je poremećaj govora popraćen zastajkivanjem, ponavljanjem slogova i općenito otežanim tokom izgovaranja misli. Prema pojavi i trajanju se dijeli na razvojno mucanje u djece dobi 3-6 g. i oporavak se događa u većini slučajeva, dok se kronično mucanje koje traje čitavog života može samo ublažiti govornim terapijama i lijekovima. Dokazane su brojne morfološke anomalije u strukturi mozga ljudi koji mucaju, no sve više se istražuje i genetska pozadina odgovorna za pojavu ovog poremećaja. Dosad nije dokazano jedinstveno porijeklo mucanja, pa je izgledno da postoji više oblika i tipova mucanja ovisno o uzroku. Potrebna su daljnja istraživanja za bolje razumijevanje patofiziologije mucanja, kako bi se u budućnosti mogli razvijati lijekovi ili čak genske terapije prilagođene svakom pojedincu i njegovom obliku mucanja.

7. Summary

Stuttering is a speech disorder characterized by prolongations, part-word repetitions and overall difficulties with fluent utterance. By its onset and duration, stuttering is divided on developmental stuttering in children aged 3-6 years, whose recovery occurs in most of the cases, and persistent stuttering that lasts for a lifetime and can only be mitigated with speech or drug therapies. There are numerous arguments for various morphological anomalies in the structure of a stuttering brain, but the number of researches on genetic background of the disorder is also increasing. Hitherto there hasn't been found a unique origin of stuttering, so it's likely that there are several subtypes of stuttering depending on the cause. Future research is required for better understanding of pathophysiology underlying stuttering, so the upcoming treatments or even gene therapies can be targeted and adjusted for individual cases.

8. Literatura

- Ambrose N, Cox N, Yairi E, 1997. The genetic basis of persistence and recovery in stuttering, *Journal of Speech, Language and Hearing Research* **40**, 567– 580.
- Anderson K, 2011, Developmental stuttering: A transition between early talking and eloquent speech, *Texas Child Care*, 24-27
- Beal D, Gracco V, Lafaille S, De Nil L, 2007. Voxel-based morphometry of audiotry and speech-related cortex in stutterers, *NeuroReport* **18**, 1257-1260
- Braun A, Varga M, Stager S, Schulz G, Selbie S, Maisog J, Carson R, Ludlow C, 1997. Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H2150 positron emssion tomography study, *Brain* **120**, 761-784
- Chang S, Kenney M, Loucks T, Ludlow C, 2009. Brain activation abnormalities during speech and non speech in stuttering speakers, *NeuroImage* **46**, 201-212
- Fedyna A, Drayna D, Kang C, 2011. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation, *Journal of Human Genetics* **56**, 80-82
- Guenther F, Ghosh S, Tourville J, 2006. Neural modeling and imaging of the cortical interactions underlying syllable production, *Brain Lang* **96**, 280-301
- Guyton A, Hall J. 2006. Medicinska fiziologija, Medicinska Naklada, Zagreb, pp. 714-722
- Howell P, Au-Yeung J, 2002. The EXPLAN theory of fluency control and the diagnosis of stuttering, *Pathology and Therapy of Speech Disorders*, 75-94
- Johnson W, 1942. A study of the onset and development of stuttering, *Journal of Speech and Hearing Disorders* **7**, 251-257
- Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin J, Drayna D, 2010. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering, *The New England Journal of Medicine*, **362**, 677–685.
- Kell C, Neumann K, von Kriegstein K, Posenenske C, von Gudenberg A, Euler H, Giraud A, 2009. How the brain repairs stuttering, *Brain* **132**, 2747-2760
- Kraft S, Yairi E, 2011. Genetic bases of stuttering: The state of the art, *Folia Phoniatica et Logopaedica* **64**, 34-47
- Kurlan R, Kaplan E, 2004. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical consideration for the clinician, *Pediatrics* **113**, 883-886

- Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, Chu Q, Lai Q, Xu F, Li Y, 2009. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese, *Journal of Human Genetics* **54**, 457-460
- Lavid N, 2005. Serotonin-dopamine antagonists in the treatment of stuttering, *International Stuttering Awareness Day Online Conference*
- Lee W, Kang C, Drayna D, Kornfeld S, 2011. Analysis of mannose 6-phosphate uncovering enzyme mutations associated with persistent stuttering, *The Journal of Biological Chemistry* **286**, 39786-39793
- Ludlow C, Rosenberg J, Salazar A, Grafman J, Smutok M, 1987. Site of penetrating brain lesions causing chronic acquired stuttering, *Annals of Neurology* **22**, 60-66
- Maguire G, Viele S, Agarwal S, Handler E, Franklin D, 2010. Stuttering onset associated with streptococcal infection: A case suggesting stuttering as PANDAS, *Annals of Clinical Psychiatry* **22**, 283
- Miall R, Wolpert D, 1996. Forward models for physiological motor control, *Neural Network* **9**, 1265-1279
- Movsessian P, 2005. Neuropharmacology of theophylline induced stuttering: the role of dopamine, adenosine and GABA, *Medical Hypotheses* **64**, 290-297
- Sommer M, Koch M, Paulus W, Weiller C, Buchel C, 2002. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering, *Lancet* **360**, 380-383
- Wan C, Rueber T, Hohmann A, Schlaug G, 2010. The therapeutic effects of singing in neurological disorders, *Music Perception* **27**, 287-295
- Watkins K, Smith S, Davis S, Howell P, 2008. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering, *Brain* **131**, 50-59
- Wu J, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, Fallon J, Najafi A, 1997. Increased dopamine activity associated with stuttering, *Clinical Neuroscience and Neuropsychology* **8**, 767-770
- www.ghr.nlm.nih.gov/gene
- www.differencebetween.net/science/health/difference-between-grey-and-white-matter/
- www.kenkenpuzzle.wordpress.com/2010/06/29/detecting-alzheimers-earlier/
- www.mindhive.mit.edu/node/101
- www.mucanje.com/omucanju/opcenito-o-mucanju/
- www.stutteringhelp.org/Default.aspx?tabid=167
- www.thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_10/a_10_cr/a_10_cr_lan/a_10_cr_lan.html
- www.umm.edu/imagepages/18117.htm