

Biološka podloga mucanja

Mišura, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:746976>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

BIOLOŠKA PODLOGA MUCANJA

BIOLOGICAL BASE OF STTURERING

SEMINARSKI RAD

Katarina Mišura

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate study of Molecular biology)

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2020.

1. UVOD.....	1
2. NEURORAZVOJNA PODLOGA MUCANJA.....	4
3. STRUKTURNO ANATOMSKA PODLOGA	6
3.1. NEPOTPUNA CEREBRALNA LATERALIZACIJA U RAZVOJNOM MUCANJU	6
3.2. ABNORMALNOSTI U STRUKTURI BIJELE I SIVE TVARI	7
3.3. ABNORMALNOSTI U STRUKTURI BAZALNIH GANGLIJA	9
4. NEUROKEMIJSKA PODLOGA.....	10
5. GENETIČKA PODLOGA.....	12
6. ZAKLJUČAK	15
7. LITERATURA.....	16
8. SAŽETAK.....	20
9. SUMMARY	20

1. UVOD

Govor je jako kompleksan čin koji uključuje lingvističke, kognitivne i senzoričko-motoričke procese (Neef, 2015), zbog čega je mucanje teško jednoznačno objasniti. Etiologija i patogeneza mucanja nisu poznate (Bloodstein, 2008), zato je mucanje karakterizirano svojim simptomima. Znakovi mucanja su nenamjerni zvukovi i ponavljanje slogova, prolongacija zvukova i blokade govora (Wingate, 1964). Osoba koja muca točno zna što želi reći, ali ima problema proizvesti normalni tok govora (<https://www.nidcd.nih.gov/health/stuttering>).

Tijekom govora se javljaju i sekundarna ponašanja kao što su povećana ili abnormalna tenzija mišića lica i vrata te pokreti glave i tijela. Osobe koje mucaju često izbjegavaju riječi ili zvukove za koje smatraju da će teško producirati i situacije u kojima je vjerojatno da će mucati (Bloodstein, 2008), kao što su javni nastup, telefonski poziv i slično. Anksioznost je učestalija kod ljudi koji mucaju, do te mjere da su pojedine rane teorije sugerirale da ona uzrokuje mucanje. Međutim, to mišljenje je opovrgnuto novijim studijama (Yairi E. &, 2013). Slično ostalim poremećajima u ponašanju, uzrok mucanja je višenamjenski i povezan je s različitim genetičkim (Han T. U.-F., 2014) i okolišnim faktorima, zbog čega različite grane znanosti, kao što su psihologija (Smith, 1997), lingvistika (Coulter, 2009) i neuroznanost (Alm, 2004), pokušavaju otkriti uzrok mucanja.

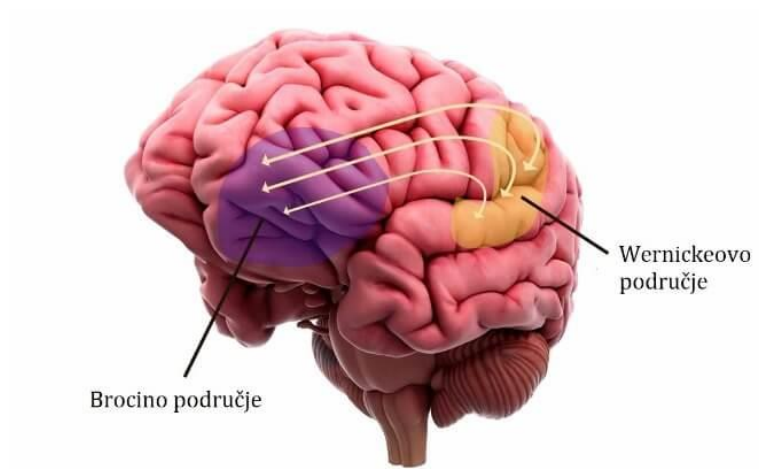
Period u kojem se počinju javljati ovakva govorna ponašanja su između treće i šeste godine života kada roditelji i okolina primjećuju promjene u jezično-govornom razvoju djeteta (Yairi E. &, 1999). Oporavak od mucanja je vrlo čest i 80% djece prestaje mucati u predškolskom razdoblju, što se očituje kroz smanjenje netočnosti u govoru. Poremećaj se i dalje nastavlja u odraslo doba u otprilike 1% ljudi. Dvostruko više dječaka od djevojčica muca u ranom djetinjstvu. U odraslo doba se omjer povećava na 4 do 5 muškaraca koji mucaju nasuprot 1 ženi (Yairi E. &, 2013). Mucanje je podjednako često u svim kulturama.

Mucanje možemo podijeliti u tri tipa: razvojno, psihogeno i neurogeno. „Razvojno mucanje je poremećaj govora kojeg karakteriziraju repeticije, prolongacije ili pauze u govoru koje ometaju normalan tok govora.“ (Zuidberg, 2015). Ono se javlja tijekom procesa razvoja jezika i govora djeteta kad djetetovi govorni mehanizmi ne ispunjavaju njegove verbalne zahtjeve. Uzorak disfluentnosti u razvojnom mucanju sugerira probleme u inicijaciji segmenata govora i u tranziciji između segmenata. Karakteristično ponavljanje zvukova kod osoba koje mucaju može reflektirati ponavljane pokušaje da se uspješno prijeđe na slijedeći zvuk koji

osoba želi proizvesti (Watkins K. E., 2016). Prilike u kojima govor nije fluentan nisu slučajno raspoređene unutar perioda govora, nego se najčešće pojavljuju na početku riječi ili rečenice.

Hoće li se mucanje nastaviti u odrasloj dobi i kakvog će biti intenziteta, ovisi o osobnim i okolišnim faktorima. Ukoliko se mucanje nastavi tijekom odrasle dobi, nazivamo ga perzistentnim mucanjem. Neurogeno mucanje se pojavljuje u odrasloj dobi kao posljedica ozljede ili bolesti centralnog živčanog sustava, primjerice traume glave, moždanog udara ili neurodegenerativne bolesti. Psihogeno mucanje je najrjeđi oblik mucanja koji je vidljiv kod osoba koje boluju od određenih vrsta mentalnih bolesti ili kod osoba koje su doživjele jak psihički stres ili strah (Zuidberg, 2015).

Budući da je mucanje poremećaj govora, prvenstveno je potrebno objasniti proces govora. Komuniciranje možemo gledati kroz dva aspekta, senzorički (govorni ulaz) i motorički (govorni izlaz), odnosno izgovor i njegov nadzor (Guyton A, 2017). Govor obuhvaća dvije faze psihičke obrade. Prva faza je oblikovanje misli i izbor riječi, u koju je uključeno senzoričko asocijativno područje mozga. Glavnu ulogu u tom procesu ima Wernickeovo područje u stražnjem dijelu temporalne vijuge. Druga faza je motorički nadzor nad izgovorom i sam izgovor. Tim činom smatramo artikulaciju koja uključuje mišićne pokrete usta, jezika, grkljana, glasnica i ostalih struktura. Te mišiće aktivira područje motoričke kore za lice i grkljan, a nadzor mišićne kontrakcije reguliraju mali mozak, bazalni gangliji i senzorička kora. Razaranje bilo kojeg područja može dovesti do potpune ili djelomične nesposobnosti osobe za jasan govor. Brocino područje je predmotoričko područje koje se nalazi neposredno ispred Silvijeve brazde. To je mjesto početka i izvršavanja planova i motoričkih obrazaca za izražavanje pojedinih riječi, koji uključuju podraživanje mišića grkljana, dišnih mišića i mišića usta. Brocino i Wernickeovo područje prikazani su na slici 1.



Slika 1. Prikaz Brocinog i Wernickeovog područja mozga, preuzeto s (<https://www.krenizdravo.hr/>).

Biološku podlogu mucanja možemo proučavati kroz neurorazvojne, strukturno anatomske, neurokemijske i genetičke promjene.

2. NEURORAZVOJNA PODLOGA MUCANJA

Kao što je već napomenuto, mucanje tipično počinje u ranom djetinjstvu između 2,5 i 3 godine života. Ovaj poremećaj obilježava visoka stopa oporavka, točnije 60-70% oporavka u prve dvije godine, a moguć je i kasnije (Månsson, 2000).

Proučavanjem kako se težina mucanja mijenja s dobi može se uočiti da faktori koji uzrokuju mucanje najviše promjena uvode tijekom druge i treće godine života djeteta nakon čega imaju sve manji utjecaj kroz predškolsku dob i kasno djetinjstvo te adolescenciju, što naposljetku može dovesti do nestanka mucanja u starijoj dobi. Sličan obrazac promjene s dobi se može primijetiti u promjenama živčanog sustava, primjerice promjene u gustoći sinapsi u mozgu.

Gustoća sinapsi se povećava od rođenja do prve, odnosno treće godine života, nakon čega se formira plato do sedme ili devete godine života. Naposljetku u kasnoj adolescenciji poprima niske vrijednosti karakteristične za odraslu dob (Huttenlocher, 1979). Vrijeme maksimuma gustoće sinapsi se podudara s vremenom razvoja izražajnih jezičnih sposobnosti i kognitivnih funkcija (Goldman-Rakic, 1987). Sukladno s time, ono se podudara i s tipičnim vremenom početka mucanja, ali plato traje dulje nego većina slučajeva mucanja u djetinjstvu.

Također su primijećeni i drugi aspekti neurorazvoja koji se podudaraju s vremenskim slijedom u mucanju, i to ponajviše gustoća dopaminskih receptora u strijatumu (Seeman, 1987). Postavljena je hipoteza da niski omjer D1:D2 receptora u putamenu, u kombinaciji s visokom gustoćom D2 receptora, povećava rizik za razvijanje mucanja. Tijekom djetinjstva se događa porast omjera D1:D2 i moguće je da on ima veze s oporavkom od mucanja.

Studija iz 1997. godine sugerira da bi mogla postojati dva podtipa mucanja, ono koje završava oporavkom i ono koje ustraje u odraslu dob (Ambrose, 1997). Analiza podataka je dala informacije o dva tipa gena povezanih s mucanjem, jedan tip povećava rizik prolaznog mucanja u djetinjstvu, a drugi povećava rizik perzistentnog mucanja. Čini se da su efekti ta dva tipa gena aditivni, što sugerira da oni utječu na iste cerebralne sustave u istom smjeru. Kad se proučavaju mogući uzroci mucanja važno je imati na umu da bi mucanje kod odraslih moglo predstavljati podtip mucanja i da su faktori koji uzrokuju mucanje kod odraslih drugačiji od faktora koje uzrokuju mucanje kod djece. Primjerice, smatra se da perzistentno mucanje uključuje veću frekvenciju strukturnih abnormalnosti u mozgu (Alm, 2004).

Zanimljivo otkriće je zabilježeno proučavajući razvoj jezika kod djece koja mucaju (Watkins R. V., 1999). Mjerene su izražajne jezične sposobnosti djece. Grupa koja je razvila mucanje rano u djetinjstvu (2-3 godine) je pokazala sintaktičke sposobnosti koje su bile veće od očekivanih, čak su u pojedinim aspektima jezične sposobnosti bile u skladu s normama jezičnog razvoja dvogodišnje djece. Starija djeca su pokazala jezične sposobnosti u skladu s njihovom dobi, osim grupe djece s uznapredovalim mucanjem (4-5 godina) čije su jezične sposobnosti bile ispod norme.

Aktivnost simpatikusa, odnosno simpatičko uzbuđenje, je korišteno kao marker za emocionalnu reaktivnost i stres (Dawson, 2007). Stoga je napravljeno istraživanje u kojem je uspoređeno simpatičko uzbuđenje djece s perzistentnim mucanjem s uzbuđenjem djece koja su se oporavila od mucanja (Zengin-Bolatkale, 2018). Ono je pokazalo da djeca s perzistentnim mucanjem imaju veće simpatičko uzbuđenje tijekom stresnog zadatka koji uključuje govor, što sugerira da postoji povećan rizik za ustrajnost mucanja kod djece koja rano u razvitku njihovog mucanja pokazuju povećanu emocionalnu reaktivnost.

Može se pretpostaviti da postoji „osjetljivi period“ rano u razvoju mucanja, tijekom kojeg prateća povećana emocionalna reaktivnost može povećati rizik za ustrajnost mucanja. Sukladno teoriji o razvoju govora (Locke, 1994), lingvistički kapacitet se razvija postepeno u kritičnim vremenskim periodima. Početak mucanja se podudara s osjetljivim periodom između druge i četvrte godine života tijekom koje djeca postižu značajna postignuća u receptivnim i izražajnim govornim i jezičnim vještinama (Bernstein Ratner, 1997). Slično tome, između druge i pete godine djeca tipično razvijaju širi raspon sposobnosti reguliranja vlastitih emocija (Thompson, 1994). Može se spekulirati da povećana emocionalna reaktivnost tijekom tog osjetljivog perioda može uzrokovati da se govorni i jezični sustavi razvijaju na drugačiji način u usporedbi s tipičnim razvojem.

3. STRUKTURNO ANATOMSKA PODLOGA

Najranija metoda oslikavanja mozga u proučavanju mucanja je pozitronska emisijska tomografija (PET, prema engl. *positron emission tomography*) za mjerenje regionalne prokrvljenosti mozga. Novije studije koriste funkcijsku magnetsku rezonancu (fMRI, prema engl. *functional magnetic resonance imaging*), no koriste se i druge metode.

Identificirana su 3 „neuralna potpisa“ mucanja (Brown, 2005): 1) prekomjerna aktivacija desne regije mozga koja je homologna Brocinoj regiji, što je konzistentno s hipotezom da je mucanje uzrokovano nepotpunom cerebralnom dominacijom (Travis, 1978), 2) prekomjerna aktivacija malog mozga, 3) nedostatak aktivnosti slušne kore.

Budući da mali mozak pomaže odrediti slijed motoričkih aktivnosti te prati i ispravlja motoričke aktivnosti tijela tako da one budu u skladu s motoričkim signalima iz motoričke moždane kore, a slušna kora ima ulogu primanja i interpretacije zvučnih signala (Guyton A, 2017), abnormalnosti u njihovoj aktivnosti bi mogle reflektirati abnormalnosti u integraciji senzoričkih posljedica motoričkih radnji koje produciraju govor (Max, 2004).

U zdravom mozgu čovjeka su prisutne dvije anatomske asimetrije: veći desni nego lijevi prefrontalni režanj i veći lijevi nego desni okcipitalni režanj (Weinberger, 1982). Međutim, te asimetrije nisu pronađene kod osoba koje mucaju (Foundas A. L.–H., 2003). Takve abnormalnosti u mozgu su pronađene kod odraslih, ali i kod djece (Mock, 2012) zbog čega se može zaključiti da se atipične asimetrije mozga javljaju vrlo rano u razvoju.

Napravljeno je istraživanje (Chang S. E., 2009) u kojem su uspoređivani uzorci aktivnosti mozga tijekom percepcije govora (mehanizam primanja i interpretacije govora), planiranja govora (inicijacija govora) i produkcije govora (generiranje govora). Aktivnost mozga je bila smanjena u primarnoj motoričkoj kori, angularnom girusu i insuli tijekom percepcije i planiranja govora kod osoba koje mucaju. Ali, tijekom produkcije govora je uočena povećana aktivnost u primarnom motoričkom korteksu, slušnoj kori i angularnom girusu.

3.1. Nepotpuna cerebralna lateralizacija u razvojnem mucanju

Hipoteza da je mucanje uzrokovano nepotpunom lateralizacijom mozga datira od 1937., kada je sličan prijedlog korišten za objašnjenje poremećaja u čitanju (Orton, 1937). Hipoteza je bazirana na opservaciji da se mucanje pojavljuje nakon prisilnog korištenja desne ruke u pisanju

kod djece koja su pokazala tendenciju za ljevorukost. Ideja je bila da poticana upotreba nedominantne ruke oslabila uzorak cerebralne lateralizacije, producirajući konflikt među dvije hemisfere.

Ipak, ostaje nejasno je li konstantno uočena prekomjerna aktivnost desne hemisfere i reduciran obrazac lateralizacije funkcija u mozgu, uzrok mucanja, posljedica mucanja, ili jednostavno korelira s mucanjem (Watkins K. E., 2016).

Povećana aktivacija mozga je pronađena u desnoj insuli i desnom supramarginalnom girusu koji su aktivirani kao dijelovi neautomatiziranog kompenzacijskog sustava koji je smanjio mucanje (Ingham R. J., 2000). Fox i suradnici (1996) su u svojem istraživanju mjerili regionalni cerebralni tok krvi u mozgu (rCBF¹, prema engl. *regional cerebral blood flow*) kao mjerilo aktivnosti mozga te pronašli da je dominacija lijeve hemisfere promijenjena kod osoba koje mucaju. Točnije, uočena je povećana desno lateralizirana aktivnost mozga u premotornom korteksu i malom mozgu.

Također, primijećen je povećan tok krvi u jezičnim regijama lijeve hemisfere povezan s mucanjem i povećan tok krvi u regijama u desnoj hemisferi mozga koji je povezan s fluentnim govorom odraslih koji mucaju (Braun, 1997). To je potvrđeno u kasnijoj studiji koja je pronašla negativnu korelaciju između aktivnosti mozga u desnoj hemisferi i težinom mucanja (Preibisch, 2003).

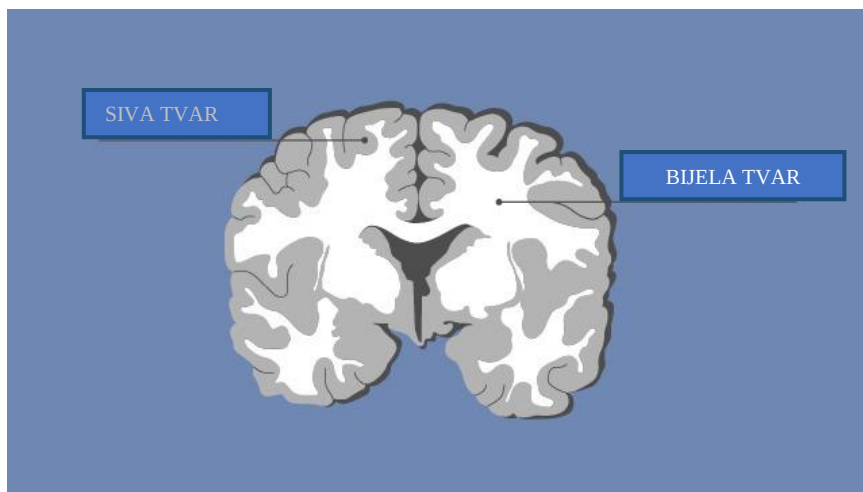
Zaključak je ipak da je aktivacija desne hemisfere, barem polovično, kompenzacijska, odnosno ogledalo reorganizacije funkcije kao odgovor na strukturne abnormalnosti u lijevoj hemisferi i rezultat povećane svjesne kontrole za inicijaciju govora (Preibisch, 2003). Teoriju nekompletne cerebralne lateralizacije ipak opovrgavaju neka saznanja, primjerice da žene uglavnom pokazuju manje lijeve dominacije nego muškarci, a mucanje je češće kod muškaraca (Ingham R. J., 2012).

3.2. Abnormalnosti u strukturi bijele i sive tvari

Siva tvar je smještena u moždanoj kori, malom mozgu, bazalnim ganglijima i drugim subkortikalnim stukturama, a sastoji se od tijela neurona, dendrita, glija stanica (astrocita i oligodendrocita), sinapsi i kapilara (https://en.wikipedia.org/wiki/Grey_matter). Suprotno tome, bijela tvar je građena od mijeliziranih aksona i sastavni je dio neuralnih mreža u mozgu

¹ rCBF je mjerilo aktivnosti mozga jer aktivni mozak treba više kisika u usporedbi s manje aktivnim tkivom mozga, stoga povećanje toka krvi znači veću aktivnost mozga

(https://en.wikipedia.org/wiki/White_matter). Raspored bijele i sive tvari u mozgu prikazan je na slici 2.



Slika 2. Raspored bijele i sive tvari u mozgu, prilagođeno i preuzeto s (<https://www.technologynetworks.com/tn>).

Na temelju smanjene frakcijske anizotropije, mjere mikrostrukture bijele tvari, uočen je smanjen integritet bijele tvari koja povezuje kortikalne regije frontalnog i temporalnog režnja u lijevoj hemisferi, a koja je tipično uključena u govor (Büchel, 2004). Drugo snažno otkriće u studijama strukturnog oslikavanja puteva bijele tvari je abnormalnost žuljevitog tijela (lat. *corpus callosum*). Funkcija *corpus callosum* je povezivanje dvije hemisfere mozga zbog čega je integritet bijele tvari od koje je sačinjen ključan za integriranje informacije između hemisfera i funkcionalnu lateralizaciju mozga (Chang S. E., 2009).

Kod ljudi koji mucaju opisane su strukturne abnormalnosti u slušnoj kori i putevima koji povezuju slušnu koru i motoričke regije frontalnog režnja koje su uključene u govor. Također je pronađen smanjeni integritet bijele tvari u putu kojem iz primarne motoričke kore do malog mozga dolaze informacije o željenom slijedu mišićnih kontrakcija, kao i put primanja osjetnih informacija iz perifernih dijelova tijela. Osim navedenih aferentnih puteva, i eferentni putevi iz dubokih jezgara malog mozga pokazuju smanjeni integritet bijele tvari. Ali, nije poznato jesu li abnormalnosti bijele tvari uzrok ili rezultat poremećaja (Connally, 2013).

Primijećene su i neuroanatomske abnormalnosti sive tvari u kortikalnim regijama mozga povezanih s govorom (Foundas A. L., 2001). Pronađen je povećan volumen sive tvari u desnom i lijevom superiornom temporalnom girusu. Autori su zaključili da je ta abnormalnost rizični faktor za pojavu razvojnog mucanja. I u drugim studijama je primijećen povećani volumen sive tvari (Chang S. E.-J., 2008), i to ponajviše u bilateralnoj primarnoj motornoj kori.

S druge strane, smanjen volumen sive tvari je uočen u malom mozgu i dorzalnom dijelu produžene moždine (Song, 2007).

Aktivnost mozga, anatomija i povezanost između regija mozga bitnih u govoru su promijenjeni kod osoba s razvojnim mucanjem. Neke promjene nisu posljedica kompenzacije, već postoje i tijekom djetinjstva (Chang S. E., 2013) i zbog toga mogu biti faktori koji doprinose razvojnog mucanju.

3.3. Abnormalnosti u strukturi bazalnih ganglija

Bazalni gangliji su najveće subkortikalne strukture u ljudskom prednjem mozgu koje utječu na motoričko ponašanje, emocije i spoznaju (Graybiel, 2000). Alm i suradnici (2004) su predložili teoriju prema kojoj je ključni uzrok mucanja oslabljena sposobnost bazalnih ganglija u vremenskoj kontroli za inicijaciju slijedećeg motornog segmenta u govoru. Točnije, predloženo je da motorički krugovi sklopa bazalni gangliji – talamus – korteks, koji povezuje gotovo cijelu moždanu koru s moždanom korom frontalnog režnja, vjerojatno imaju ključnu ulogu u mucanju.

Iako ima mnogo studija o anatomskim razlikama kod osoba koji mucaju, postoji potreba za longitudinalnim (dugotrajnim) studijama kod djece koje mucaju. Na taj način se kroz godine mogu pratiti funkcionalne i strukturne razlike u mozgu između ljudi koji mucaju i kontrolnih ispitanika, kao i mehanizmi oporavka. Te regije mozga se mogu koristiti kao markeri ili indikatori za razvijanje razvojnog mucanja kod djece i mogu poslužiti kao potencijalna mjesta za kiruršku intervenciju. Također, mogu biti korišteni kao nove potencijalne mete za razvijanje lijekova. Abnormalnosti u mozgu bi se mogle primijetiti rano, čak i prije pojave simptoma razvojnog mucanja i tako spriječiti njegov nastanak.

4. NEUROKEMIJSKA PODLOGA

Dopamin je kemijska tvar male molekulske mase, točnije amin, koja ima ulogu neuroprijenosnika. Luče ga neuroni koji potječu iz srednjeg mozga, a završeci tih neurona se uglavnom nalaze u bazalnim ganglijima. Njegov učinak je obično inhibicijski (Guyton A, 2017), a djeluje na pokret, emociju i centar za nagrađivanje u mozgu. Receptori dopamina imaju ključnu ulogu u svakodnevnim aktivnostima, a najviše su prisutni u centralnom živčanom sustavu. Postoji 5 tipova dopaminskih receptora, od kojih svaki ima drugačiju ulogu. Receptori D1 i D2 su povezivani s mucanjem.

Dopaminergični lijekovi su testirani za terapiju protiv mucanja. Uglavnom su korišteni blokatori dopamina, ali također i stimulatori. Blokatori dopamina su korišteni jer su smatrani sredstvom za smirenje (Kent, 1963). Lijek koji je najviše testiran za terapiju mucanja je D2-blokator haloperidol. Sugerirano je da je haloperidol više efikasan u terapiji mucanja od većine drugih neuroleptika² zbog njegove velike specifičnosti za D2-receptore (Brady, 1991).

Na temelju anatomije bazalnih ganglija i njihove funkcije je vidljivo da pretjerano izlučivanje dopamina vodi generalnoj disinhibiciji motoričkih i drugih bihevioralnih impulsa. S druge strane, nedovoljno izlučivanje dopamina vodi generalnoj inhibiciji pokreta i impulsa, što govori da je dobro regulirana razina dopamina esencijalna za pravilno funkcioniranje bazalno ganglijskih krugova (Alm, 2004).

Kao što je već napomenuto, blokada D2 inhibitornih receptora dovodi do povećane aktivnosti indirektnog puta u funkciji bazalnih ganglija, što dovodi do jačanja inhibicije motorne aktivnosti (Alm, 2004). To objašnjenje je sukladno s opservacijom da su efekti haloperidola reduciranje prekomjernih motornih aktivnosti tijekom mucanja, a ne reduciranje broja prekidanja fluentnog govora.

Pronađeni su i stimulansi koji stimulirajući dopamin i noradrenalin u nekim slučajevima reduciraju mucanje, na primjer korištenje amfetemina (Fish, 1962), stimulansa fenmetrazina i D2-blokatora kloropromazina (Langova, 1964). Smanjenje mucanja je zabilježeno tijekom korištenja ecstasy-ja koji djeluje na funkcije bazalnih ganglija. Istraživanja su pokazala da njegov učinak ide serotonergičnim mehanizmom, indirektno modulirajući sistem dopamina. Egzaktni mehanizam je još uvijek nepoznat, ali je predložen agonistički efekt na serotoninški receptor subtip 5-HT_{1a} ili 1b (Iravani, 2003). Ecstasy nije prikladan za liječenje mucanja zbog

² Neuroleptici su lijekovi koji smanjuju simptome psihoze ili psihotičnih stanja, ponajviše u liječenju shizofrenije (<https://en.wikipedia.org/wiki/Antipsychotic>).

sumnji da može inducirati Parkinsonovu bolest (Kuniyoshi, 2003), te zbog rizika zlouporabe i ovisnosti. Primijećeni su i efekti drugih serotonergičnih lijekova na mucanje, osobito SSRI (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*) paroksetina koji spada u antidepresive (Costa, 2000). Paroksetin pokazuje sličnosti s agonistima 5-HT_{1a} receptora (Sokolowski, 1999). Agonistički učinak na 5-HT_{1a} receptor je predložen i za ecstasy, pa je moguće da paroksetin i ecstasy utječu na mucanje istim putem.

Fluorodopa (FDOPA) je prekursor dopamina koji se koristi za mjerenje brzine sinteze dopamina u mozgu (Barrio, 1997). Osobe koje mucaju su u studiji koja je koristila metodu oslikavanja mozga FDOPA-PET pokazale oko 3 puta veći unos dopamina u razne dijelove mozga, u usporedbi s kontrolom. Ako su ti podaci točni, oni impliciraju da dobar dio ljudi koji mucaju ima devijantan sustav izlučivanja dopamina.

Moguće je da visoka aktivacija dopamina može dovesti do povećanog odgovora i na impulse koji uključuju nagradu, ali i prijetnju. Radovi pokazuju povećanu bihevioralnu aktivaciju kod ljudi koji mucaju, aktivaciju motoričkih pokreta i ponašanja povezanih s temperamentom. To je sukladno s efektima visoke aktivacije dopamina.

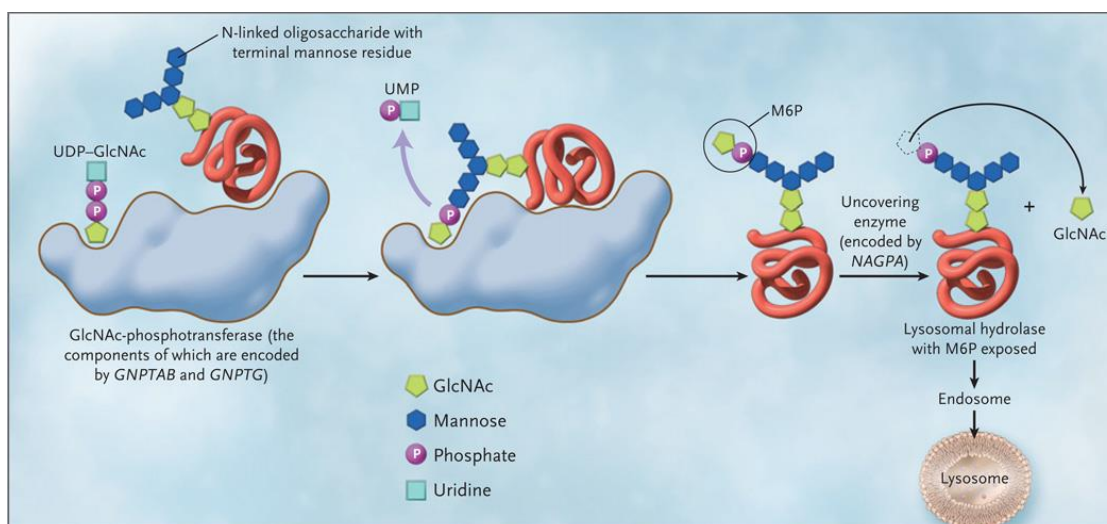
Često je kliničko iskustvo da na težinu mucanja utječu stres i općenito emocionalne situacije. Taj aspekt je kompatibilan s modelom da je mucanje poremećaj bazalnih ganglija. Smatra se da stres i tenzije karakteristično pogoršavaju motoričke nedostatke i abnormalne pokrete u svim ekstrapiramidalnim (bazalno ganglijskim) sindromima, dok ih relaksacija poboljšava (Ropper, 2005).

Sugerirano je da su dopaminergični neuroni signal za učenje ponašanja (Waelti, 2001), na način da se jačaju ponašanja koja su više nagrađujuća od predviđenog i slabe ponašanja koja nisu pružila predviđenu nagradu. Taj model varijacije ispuštanja dopamina može biti relevantan za automatizaciju govornih motornih uzoraka. Tako bi se negativno emocionalno iskustvo mucanja moglo opisati kao iskustvo koje je bilo manje nagrađujuće od očekivanog, zbog čega se smanjuje izlučivanje dopamina i slabi motorički program za željeni govor koji nije uspio. Ovaj mehanizam bi mogao rezultirati „začaranim krugom“, gdje negativna iskustva mucanja vode povećanju težine mucanja.

5. GENETIČKA PODLOGA

Postoji snažni dokazi da je razvojno mucanje nasljedni poremećaj, primjerice podatak da je rizik da osoba muca značajno veći ukoliko joj bliski rođaci mucaju (Kidd, 1981). Potraga za genima koji su uključeni u razvitak mucanja je bila otežana zbog kompleksnih uzoraka nasljeđivanja, pojave ranog oporavka i neravnoteže u broju žena i muškaraca koji mucaju.

Kako bi se identificirali geni uključeni u mucanje napravljena je studija u 44 obitelji u Pakistanu (Kang, 2010). Najprije je pronađena značajna povezanost mucanja s kromosomom 12, a daljnjim istraživanjem je identificirana besmislena mutacija u genu *GNPTAB* (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase*) kod 28 članova u promatranim obiteljima. Pokazano je da su geni *GNPTG* (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase*), *GNPTAB* i *NAGPA* (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase*) uključeni u lizosomalni metabolizam, prikazan na slici 3., vjerojatno povezani s uzrocima mucanja. Gen *GNPTG* je lociran na kromosomu 16, a kodira za gama podjedinicu enzima GlcNAc-fosfotransferaze, dok gen *GNPTAB* smješten na kromosomu 12 kodira za alfa i beta podjedinicu istog enzima. Gen *NAGPA* se nalazi na kromosomu 16 i kodira za drugi enzim lizosalnog metabolizma, GlcNAc-1-fosfodiester-N-acetilglukozaminidazu. Također su postavili hipotezu da su varijacije u genima *GNPTAB* i *GNPTG* koje su uključene u mucanje na drugačijim pozicijama nego one mutacije koje uzrokuju mukopolidozu tipa 1 i 2, neurodegenerativne lizosomalne bolesti nakupljanja.



Slika 3. Lizosomalni metabolizam, preuzeto i prilagođeno iz Kang, 2010.

Analizom gena *GNPTG* i gena uključenih u organizaciju citoskeleta neurofilamenata (*NEFH* (engl. *neurofilament heavy*), *NEFL* (engl. *neurofilament light*) i *INA* (engl. *internexin*

neuronal intermediate filament protein alpha)) je pronađena veza između lizosomalnog metabolizma, organizacije neurofilamenata i mucanja (Benito-Aragón, 2020). Kao funkcionalna poveznica između njih su izdvojeni geni *CDK5* (engl. *cyclin dependent kinase 5*), *SNCA* (engl. *synuclein alpha*) i *ACTB* (engl. *actin beta*). Ta saznanja podupiru teoriju da je mucanje prouzročeno disfunkcijom lizosomalnog metabolizma koja štetno djeluje na organizaciju neurofilamenata neuralne mreže uključene u govor. Njihova analiza je identificirala regije povezane s mucanjem u korteksu, i to ponajviše u lijevom superiornom temporalnom girusu, lijevoj insuli i bilateralnom parijentalnom režnju, kao i u desnom putamenu i desnoj regiji malog mozga. Također je uočeno da se neuronska mreža povezana s mucanjem poklapa s Brocinim i Wernickeovim područjem. Ekspresija gena *GNPTG* je kolokalizirana s neuronskom mrežom u mozgu povezanom s mucanjem, što također vrijedi i za gene *NEFH*, *NEFL* i *INA*. Mucanje je povezano i s drugim staničnim procesima kao što je transport povezan s mitohondrijima i glikoliza. Ova analiza je fokusirana na proučavanje relativno velike baze podataka na temelju istraživanja na maloj djeci koja mucaju. Zbog toga se misli da je izdvojena neuronska mreža usko povezana s patofiziologijom kod mucanja i da su na nju manje utjecali procesi kompenzacije.

Han i suradnici (2014) su proučavali druge gene koji su povezivani s perzistentnim mucanjem, gen *FOXP2* (engl. *forkhead box P2*) i *CNTNAP2* (engl. *contactin associated protein 2*). Gen *FOXP2* kodira za transkripcijski faktor koji kontrolira ekspresiju gena *CNTNAP2*, koji kodira za protein koji u živčanom sustavu služi kao receptor i molekula za adheziju stanica (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CNTNAP2>). Ekspresija gena *GNPTAB* i *GNPTG* u tkivima mozga je ravnomjernije raspoređena nego ekspresija gena *FOXP2* i *CNTNAP2*. Relativni uzorci ekspresije gena *GNPTAB*, *GNPTG* i *NAGPA* su drugačiji od uzoraka ekspresije gena *FOXP2* i *CNTNAP2* samo u malom mozgu, što sugerira da bi mali mozak mogao imati specifičnu funkciju u patogenezi mucanja. Zaključak istraživanja je da ovi geni ne sudjeluju u genezi perzistentnog mucanja.

Neka zajednička neuroanatomska obilježja nađena su u ljudima i pticama pjevicama (Arriaga, 2012). Osim vokalizacije ptica pjevica, može se proučavati i vokalizacija miševa budući da se oni glasaju u ultrazvučnom području. Miševi se koriste kao modelne životinje za istraživanje ljudskih poremećaja u govoru i sugeriraju duboku evolucijsku konzervaciju nekih neuralnih mehanizama uključenih u vokalizaciju.

Sukladno tome, napravljeno je istraživanje u kojem su proučavane mutacije u genu *GNPTAB* u miševima (Han T. U., 2019). Mutacije u mišjem *Gnptab* genu su uzrokovale deficite

u vokalizaciji koji su slični deficitima u govoru ljudi koji mucaju. Kada se druge mutacije u *GNPTAB* genu uvedu u miša, točnije mutacije *Gnptab* Ser321Gly i Ala455Ser, one također produciraju deficite u vokalizaciji, a pritom ne utječu na druga nevokalna ponašanja. U miševima koji su homozigoti za mutaciju *Gnptab* Ser321Gly je imunohistokemijskim metodama (tkivo je obojano s antitijelima na glijalni fibrilarni kiseli protein) primijećeno smanjenje boje u astrocitima, ponajviše u *corpus callosumu*, dok bojanje cerebralnih Purkinjeovih stanica, oligodendrocita, mikroglija stanica i dopaminergičnih neurona nije bilo značajno različito. Pronašli su da samo astrocit-specifični *Gnptab*-deficijentni miševi pokazuju vokalizacijske deficite. To podupire hipoteze koje govore da mucanje uzrokuje deficiti u komunikaciji između hemisfera. Deficiti u astrocitima prije nisu dovođeni u vezu s mucanjem, ali noviji rezultati su pokazali da ove stanice imaju aktivnu ulogu u patogenezi neuroloških poremećaja, međutim nije poznat mehanizam na koji funkcionalni deficit u genu *Gnptab* dovodi do drugačije gustoće astrocita u mozgu.

Miševi s abnormalnim vokalizacijskim fenotipom, kojeg karakteriziraju vokali s dužim pauzama između slogova, su u suglasju s fenotipom koji je već nađen u miševima koji su imali neku drugu mutaciju u genu koji je povezivan s mucanjem (Fujita, 2008). Značajnije promjene su primijećene u miševima s mutacijom Ser321Gly nego Ala455Ser, točnije uočene su povišene razine 3 kiseline hidrolaze u plazmi. Osim toga, napravljeni su modeli miševa koji imaju mutacije u *FOXP2* genu koje također uzrokuju nedostatak vokalizacije u mladuncima (Shu, 2005).

6. ZAKLJUČAK

Mucanje je poremećaj govora koji se javlja u ranom djetinjstvu, a njegov uzrok možemo gledati kroz neurorazvojne, strukturno anatomske, neurokemijske i genetičke promjene u organizmu. Razvoj mozga nastavlja se nakon rođenja i okarakteriziran je period unutar kojeg dijete razvija jezične i govorne sposobnosti. To je najosjetljivije vrijeme za razvoj mucanja, ali ohrabrujuća je velika stopa oporavka kroz kasno djetinjstvo i odraslu dob. Metode oslikavanja mozga su omogućile uočavanje strukturnih razlika u mozgu osoba koje mucaju, od kojih se najviše ističu nepotpuna lateralizacija mozga, abnormalnosti u aktivnosti malog mozga i slušne kore, kao i abnormalnosti strukture bijele i sive tvari te bazalnih ganglija. U terapijske svrhe su najviše korišteni dopaminergični lijekovi budući da je dopamin glavni neuroprijenosnik povezan s mucanjem. Ovaj poremećaj je jako nasljedan što potvrđuju istraživanja koja su utvrdila gene povezane s mucanjem, a to su geni uključeni u lizosomalni metabolizam i organizaciju neurofilamenata. Za razvijanje novih terapijskih mogućnosti potrebna su dodatna istraživanja.

7. LITERATURA

- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations *Journal of communication disorders*, 37(4), 325-369. *Journal of communication disorders*, 325-369.
- Ambrose, N. G. (1997). The genetic basis of persistence and recovery in stuttering. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 567-580.
- Arriaga, G. Z. (2012). Of mice, birds, and men: the mouse ultrasonic song system has some features similar to humans and song-learning birds. *PloS one*, 7(10), e46610.
- Barrio, J. R. (1997). Biological imaging and the molecular basis of dopaminergic diseases. *Biochemical pharmacology*, 54(3), 341-348.
- Benito-Aragón, C. G.-S.-T. (2020). Neurofilament-lysosomal genetic intersections in the cortical network of stuttering. *Progress in Neurobiology*, 184, 101718.
- Bernstein Ratner, N. (1997). Stuttering: A psycholinguistic perspective In Curlee RF & Siegel GM (Eds). *Nature and treatment of stuttering: New directions* , 99-127.
- Bloodstein, O. &. (2008). *A handbook on stuttering* . New York: Thomson Delmar Learning.
- Brady, J. P. (1991). The pharmacology of stuttering: A critical review. *The American journal of psychiatry*, 148, 1309-1316.
- Braun, A. R. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H2 (15) O positron tomography study. *Brain: a journal of neurology*, 120(5), 761-784.
- Brown, S. I. (2005). Stuttered and fluent speech production: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 25(1), 105-117.
- Büchel, C. &. (2004). What causes stuttering? *PLoS Biol*, 2(2), e46.
- Chang, S. E. (2013). Neural network connectivity differences in children who stutter. *Brain*, 136(12), 3709-3726
- Chang, S. E. (2009). Brain activation abnormalities during speech and non-speech in stuttering speakers. *Neuroimage*, 46(1), 201-212.
- Chang, S. E.-J. (2008). Brain anatomy differences in childhood stuttering. *Neuroimage*, 39(3), 1333-1344.
- Connally, E. L. (2013). Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain and language*, 131, 25-35.
- Costa, D. &. (2000). Stuttering: an update for physicians. *Cmaj*, 162(13), 1849-1855.
- Coulter, C. E. (2009). Childhood stuttering and dissociations across linguistic domains: A replication and extension. *Journal of fluency disorders*, 34(4), 257-278.
- Dawson, M. E. (2007). The electrodermal system. U *Handbook of Psychophysiology* (str. 2, 200-223). Cambridge: Cambridge University Press.

- Fish, C. H. (1962). Effect of amphetamines on speech defects in the mentally retarded. *California medicine*, 96(2), 109.
- Foundas, A. L.–H. (2003). Atypical cerebral laterality in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*, 61(10), 1378-1385.
- Foundas, A. L. (2001). Anomalous anatomy of speech–language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology*, 57(2), 207-215.
- Fox, P. T. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature*, 382(6587), 158-162.
- Fujita, E. T. (2008). Ultrasonic vocalization impairment of Foxp2 (R552H) knockin mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(8), 3117-3122.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child development*, 601-622.
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current biology*, 10(14), R509-R511.
- Guyton A, H. J. (2017). Medicinska fiziologija. *Medicinska fiziologija* , 506(7),584-586,721,731). Zagreb: Medicinska naklada.
- Han, T. U. (2019). Human GNPTAB stuttering mutations engineered into mice cause vocalization deficits and astrocyte pathology in the corpus callosum. *Proceedings of the National Academy of Science*, 116(35),17515-17524.
- Han, T. U.-F. (2014). A study of the role of the FOXP2 and CNTNAP2 genes in persistent developmental stuttering. *Neurobiology of disease*, 69, 23-31.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163(2), 195-205.
- Ingham, R. J. (2012). Brain activity in adults who stutter: similarities across speaking tasks and correlations with stuttering frequency and speaking rate. *Brain and language*, 122(1), 11-24.
- Ingham, R. J. (2000). Is overt stuttered speech a prerequisite for the neural activations associated with chronic developmental stuttering? *Brain and Language*, 75(2), 163-194.
- Iravani, M. M. (2003). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) inhibits dyskinesia expression and normalizes motor activity in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated primate. *Journal of Neuroscience*, 23(27), 9107-9115.
- Kang, C. R. (2010). Mutations in the lysosomal enzyme–targeting pathway and persistent stuttering. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 677-685.
- Kent, L. R. (1963). The use of tranquilizers in the treatment of stuttering. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 28(3), 288-294.
- Kidd, K. K. (1981). Vertical transmission of susceptibility to stuttering with sex-modified expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(1), 606-610.

- Kuniyoshi, S. M. (2003). MDMA and parkinsonism. *New England Journal of Medicine*, 349(1), 96-97.
- Langova, J. &. (1964). Some results of experimental examinations among stutterers and clutterers. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 16(4), 290-296.
- Locke, J. L. (1994). Gradual emergence of developmental language disorders. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 37(3), 608-616.
- Månsson, H. (2000). Childhood stuttering: Incidence and development. *Journal of fluency disorders*, 25(1), 47-57.
- Max, L. G. (2004). Unstable or insufficiently activated internal models and feedback-biased motor control as sources of dysfluency: A theoretical model of stuttering. . *Contemporary issues in communication science and disorders*, 31(Spring), 105-122.
- Mock, J. R. (2012). Atypical brain torque in boys with developmental stuttering. *Developmental neuropsychology*, 37(5), 434-452.
- Neef, N. E. (2015). The neurobiological grounding of persistent stuttering: from structure to function. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(9), 63.
- Orton, S. T. (1937). *Reading, writing and speech problems in children*. London: Chapman and Hall, Ltd.
- Preibisch, C. N. (2003). Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *Neuroimage*, 20(2), 1356-1364.
- Ropper, A. H. (2005). *Adams and Victor's principles of neurology*. New York: McGraw Hill Medical.
- Seeman, P. B. (1987). Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse*, 1(5), 399-404.
- Shu, W. C. (2005). Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9643-9648.
- Smith, A. &. (1997). Stuttering: A dynamic, multifactorial model. *Nature and treatment of stuttering: New directions*, 2, 204-217.
- Sokolowski, J. D. (1999). The behavioral effects of sertraline, fluoxetine, and paroxetine differ on the differential-reinforcement-of-low-rate 72-second operant schedule in the rat. *Psychopharmacology*, 147(2), 153-161.
- Song, L. P. (2007). Gray matter abnormalities in developmental stuttering determined with voxel-based morphometry. *Zhonghua yi xue za zhi*, 87(41), 2884-2888.
- Thompson, R. A. (1994). Emotion regulation: A theme in search of definition. *Monographs of the society for research in child development*, 25-52.
- Travis, L. E. (1978). The cerebral dominance theory of stuttering: 1931–1978. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 43(3), 278-281.
- Waelti, P. D. (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*, 412(6842), 43-48.

- Watkins, K. E. (2016). The neurobiology of developmental stuttering. *Neurobiology of language* , 995-1004.
- Watkins, R. V. (1999). Early childhood stuttering III: Initial status of expressive language abilities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(5), 1125-1135.
- Weinberger, D. R. (1982). Asymmetrical volumes of the right and left frontal and occipital regions of the human brain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 11(1), 97-100.
- Wingate, M. E. (1964). A standard definition of stuttering. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 29(4), 484-489.
- Yairi, E. &. (1999). Early childhood stuttering I: Persistency and recovery rates. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42, 1097–1112.
- Yairi, E. &. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of fluency disorders*, 38(2), 66-87.
- Zengin-Bolatkale, H. C. (2018). Sympathetic arousal as a marker of chronicity in childhood stuttering. *Developmental neuropsychology*, 43(2), 135-151.
- Zuidberg, M. R. (2015). The neurobiological differences in the cerebrum between persons with developmental stuttering and their fluently speaking peers. U D. Santiago, *Stuttering: Risk Factors, Public Attitudes and Impact on Psychological Well-Being* (str. 57-91). New York: NOVA Science publishers, Inc.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Antipsychotic>.
- https://en.wikipedia.org/wiki/Grey_matter.
- https://en.wikipedia.org/wiki/White_matter.
- <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CNTNAP2>. .
- <https://www.krenizdravo.hr/> .
- <https://www.nidcd.nih.gov/health/stuttering>.
- <https://www.technologynetworks.com/tn>.

8. SAŽETAK

Mucanje je poremećaj govora kojeg obilježavaju ponavljanje slogova, prolongacija zvuka i blokade u govoru, kao i sekundarna ponašanja poput tenzija mišića i vrata. Javlja se između treće i šeste godine života, s visokom stopom oporavka. Mucanje je češće kod muškaraca nego žena, s omjerom 4:1 u odrasloj dobi. Postoje 3 tipa mucanja: razvojno, psihogeno i neurogeno. Razvojno mucanje je najčešće i razvija se tijekom razvitka jezika i govora djeteta. Osobe koje mucaju znaju što žele reći, no imaju problema u inicijaciji govora. Različite grane znanosti poput psihologije i lingvistike su pokušale objasniti uzroke mucanja, no najvažnija saznanja pruža neuroznanost. Identificirane su regije u mozgu povezane s mucanjem i strukturne abnormalnosti tih područja, kao i promjene u njihovoj povezanosti. Kao najvažniji neuroprijenosnik povezan s mucanjem izdvaja se dopamin, a identificirani su i geni uključeni u patogenezu mucanja. Do sada je napravljeno puno studija, no daljnje istraživanje je potrebno, ponajviše dugotrajne studije koje bi omogućile nove uvide u terapijske mogućnosti.

9. SUMMARY

Stuttering is a speech disorder characterized by repetition of syllables, prolongation of sound and blockages in speech, as well as secondary behaviours like tension of face and neck muscles. It occurs between age of three and six with a high rate of recovery. Stuttering occurs more often in males than females, with a ratio of 4:1 in adults. There are 3 types of stuttering: developmental, psychogenic and neurogenic. Developmental stuttering is most common and occurs during the child's development of language and speech. Persons who stutter know what they want to say, but have difficulties in initiation of speech. Various science disciplines like psychology and linguistics have tried to explain causes of stuttering, but neuroscience provides the most important findings. Regions of brain involved in stuttering and their structural abnormalities have been identified, as well as changes in their interconnections. The most important neurotransmitter implicated in stuttering is dopamine. Also, several genes involved in pathogenesis of stuttering have been identified. A lot of studies have been conducted so far, but additional investigation is necessary. Longitudinal studies are the most needed in order to provide new therapeutic opportunities.