

Nadica JOVANOVIĆ^{*1}

Milan KULIĆ[▫]

Ivana TERZIĆ^{*}

Univerzitet u Beogradu,

*Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju**

Univerzitet u Istočnom Sarajevu,

Medicinski fakultet, Foča[▫]

EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA MUCANJA - PREGLED ISTRAŽIVANJA

Primeri naslednih jezičkih poremećaja poznati su još iz antičkog doba. Mnogo pre nastanka bihejvioralne i molekularne genetike, kao formalnih disciplina, pažljivi posmatrači poremećaja mucanja uočili su da je ono familijarne prirode.

U drugoj polovini XIX veka, kada su u suštini i počela istraživanja iz oblasti govorno-jezičke patologije na naučnoj osnovi, počinje i bolje razumevanje uticaja hereditarne konstitucije na njen razvoj.

U ovom radu će biti razmatrana tri centralna pitanja za razumevanje prirode mucanja: a) osnovni principi i metode bihejvioralne genetike kao teorijske osnove za razumevanje do sada poznatih rezultata istraživanja o mucanju; b) pregled i diskusija metoda i rezultata najpoznatijih studija o mucanju (porodičnih i studija blizanaca); i c) implikacije rezultata genetskih studija u budućim istraživanjima.

Kroz pregled posebno značajnih radova iz ove oblasti koji su objavljeni tokom XX veka i opisa bihejvioralnih genetičkih istraživanja, počevši od blizanačkih i porodičnih studija mucanja, biće razmotreni i savremeni pristupi u proučavanju uloge genetike u patogenezi mucanja.

Ključne reči: mucanje, genetika, istraživanja

¹E-mail nadicaj@yubc.net

Značajna otkrića u genetici se dešavaju sa tolikom regularnošću da postaju gotovo opšta mesta. Na primer, samo u 2005. godini, locirani su geni koji povećavaju predisponiranost osobe za kancer dojke, krvi, grlića materice, disleksiju, autizam i shizofreniju. Naučnici u centrima širom sveta intenzivno se bave komplikovanim, detaljnom katalogizacijom ljudskog genoma. Začeci ovakvih saznanja su i provokativni i malo poznati jer su i mnogi naučnici bili nepripremljeni da sagledaju perspektivu rezultata dobijenih u laboratoriji i nespremni da ih primene. Mnoga pitanja danas izgledaju pretenciozno, isto kao što su i današnja saznanja izgledala u njihovim začecima. Neka od tih pitanja su i: da li će uskoro biti moguće identifikovati mnoga patološka stanja, a tako i mucanje, u ranoj ili čak i u asimptomatskoj fazi, na osnovu jednostavnog genetskog pregleda krvi, da li se identifikovani patološki geni u genomu osobe mogu jednostavno zameniti pomoću "terapije genske zamene", da li se mogu napraviti medikamenti protiv negativnih efekata odbačenog gena, da li će biti razlika u prognozi ili u tretmanu osoba sa porodičnim opterećenjem u mucanju i bez njega, da li je etično ili ne upozoriti roditelje da njihovo dete ima povećan rizik za poremećaj zbog više puta ponovljenog poremećaja u porodici, itd. Za one koji se bave dijagnostikovanjem i tretmanom mucanja, ova pitanja su veoma značajna zato što saznanje o potencijalnoj "naslednosti" samo po sebi ne znači uvećavanje posledica za svakog individualnog pacijenta.

U ovom radu će biti razmatrana tri centralna pitanja za razumevanje prirode mucanja: a) osnovni principi i metode bihevioralne genetike kao teorijske osnove za razumevanje do sada poznatih rezultata istraživanja o mucanju; b) pregled i diskusija metoda i rezultata najpoznatijih studija o mucanju (porodičnih i studija blizanaca); i c) implikacije rezultata genetskih studija u budućim istraživanjima.

Najveći deo onoga što znamo o genetici mucanja potiče iz malobrojnih studija o mucanju (porodičnih, i studija o blizancima) koje su sprovedene između 1960. i 1985. godine. Nažalost, od tada je broj empirijskih istraživanja u ovoj oblasti značajno smanjen, najverovatnije zbog metodološke kompleksnosti ovakvih istraživanja. Takođe, mucanje ne samo što je retko, već nije ni jednostavno stanje. Procenjuje se da je incidencija mucanja približno 5% kod mucanja koje traje najmanje šest meseci (Peters & Guitar, 1991). Za razliku od to-

ga, prevalencija mucanja je značajno manja, i smatra se da je 1% kod dece, i nešto manje od 1% kod odraslih (Andrews, Craig, Feyer, Hoddinot, Howie & Nelson, 1983; Peters & Guitar, 1991). Razlika između incidencije i prevalencije verovatno odražava "izlečenja" koja se dešavaju kod 50-80% dece prepubertetskog uzrasta, iz do sada nejasnih razloga (Peters & Guitar, 1991).

Procenjena prevalencija ukazuje da će u svakom uzorku vremena, 1 od 100 osoba na svim uzrastima u populaciji biti dijagnostikovana kao osoba koja aktivno muca. Od njih, jedan neodređen broj može biti uključen u istraživanje, ili će zadovoljavati osnovne kriterijume za uzorak. Oni će se razlikovati po uzrastu, težini mucanja i simptomatologiji, što sve može biti neželjen izvor varijabilnosti. Šta više, zbog karakteristika prirode poremećaja, postoji opasnost uključivanja lažno pozitivnih u uzorak (npr. mala deca sa tranzitornim poremećajima fluentnosti, ili visok nivo normalne ne-fluentnosti), ili propusta da se u uzorak uključe slučajevi stvarnog poremećaja (npr. propust u identifikovanju veoma blagog mucanja kod onih koji su izlečeni). Zbog visoko senzitivnih genetski modeliranih procedura, ovi tipovi grešaka predstavljaju ozbiljnu pretnju validnosti. Takođe, ovakve studije zahtevaju veliki uzorak (npr. podatke o stotinama parova blizanaca i/ili rođaka), što predstavlja problem za istraživače pojedince da sakupe dovoljno podataka, posebno kada se radi o blizancima. Ovakve prepreke su ukazale na potrebu za razvijanjem kolaborativnih projekata između institucija.

Opšta genetika i studija blizanaca

Primeri naslednih jezičkih poremećaja poznati su još iz antičkog doba. Na primer, pogrđni nadimci (Balbus, Blaesus) za nekoliko članova poznate rimske porodice Sempronius, jasno ukazuju na pojavu „mucanja i šuškanja,, (mucanja i dislalije) kod njenih članova. U drugoj polovini XIX veka, kada su u suštini i počela istraživanja iz oblasti govorno-jezičke patologije na naučnoj osnovi, počinje i bolje razumevanje uticaja hereditarne konstitucije na njen razvoj. Tada, takođe, počinju i istraživanja o uzrocima gluvonemosti, naslednim, kongenitalno prisutnim, kao i kasnije stečenim.

Naučnici koji su pobornici histopatološki i audiološki orjentisane zainteresovanosti za genetske probleme, takođe pridaju značaj naslednim poremećajima jezika. Gucman (Gutzmann, 1916), pionir

fonijatrijskih istraživanja, ukazao je na genetski predodređene forme celog perifernog govornog aparata, oblika koji zavisi od nasledne formacije lobanjskih tkiva. Nadolezni (Nadoleczny, 1926) ukazuje da nasledno kašnjenje u sazrevanju motoričkih i kinestetičkih sposobnosti, može često da bude uzrok takozvanih funkcionalnih dislalija, koje obuhvataju oko 40% svih dislalija. U okviru govorno-jezičkih poremećaja, posebno su brojne biogenetske studije o slučajevima i učestalosti mucanja. Zavisno od metoda beleženja anamnestičkih podataka, javljaju se i različiti podaci o procentu naslednog uticaja kod govorno-jezičkih poremećaja. Na osnovu postojećih istorija pacijenata iz Nacionalne bolnice u Njujorku (The National Hospital for Speech Disorders in New York), istraživački tim bolnice je zaključio da hereditarnu tendenciju pokazuje oko 40% svih osoba koje mucaju, a koje su bile primljene na tretman.

Značajan napredak u razlikovanju hereditarnog i sredinskog uticaja, postignut je zahvaljujući gamelogiji, odnosno studiji o blizancima, čiji je osnivač Simens (Siemens, 1924). Od tada počinje napredak u svim disciplinama koje su povezane sa genetskim problemima, i rezultati mnogobrojnih istraživanja su objavljivani u specijalizovanim časopisima, na simpozijumima i konvencijama. Jedan od prvih značajnih rezultata, objavio je Kalman (Kallmann, 1956), u studiji o viđenju gamelogije sa psihijatrijskog aspekta. Tvrdio je da su shizofrenija i manično-depresivna psihoza genotipski specifične, budući da se ne javljaju simultano ili u mešovitoj formi kod identičnih, jednojajčanih blizanaca.

Pauling (Pauling, 1956) je smatrao da osnovu naslednih bolesti treba tražiti u molekularnoj strukturi biohemijskih telesnih supstanci. Takođe je smatrao, da se značajan napredak u profilaksi mentalne retardacije i psihoza može postići primenom znanja iz eugenike. Značajan doprinos razumevanju genetske osnove fiziološkog metabolizma dao je Vilijams (Williams, 1956). Opisujući metabolizam kao osnovu genotropskog koncepta, on je otkrio nove aspekte biohemijske genetike.

Bihejvioralna genetika

Bihejvioralna genetika je primarno fokusirana na identifikaciju faktora odgovornih za individualne razlike u okviru populacije. Čine je dva osnovna dela: istraživanje ponašanja životinja i huma-

na bihevioralna genetika. Ova dva dela međusobno razmenjuju informacije, ali i održavaju bliske veze sa znanjima iz molekularne i medicinske genetike. Međutim, s obzirom da modeli kod životinja imaju ograničene vrednosti za modeliranje fenotipa kao što je mucanje i da nemamo saznanja o lociranosti "gena za mucanje", ni genetika životinja ni molekularna genetika nisu bile uključene u analizu poremećaja fluentnosti.

Proučavanje ljudi iz perspektive bihevioralne genetike je, u stvari, proučavanje varijansi (odstupanja) onoga što čini da se jedinke u populaciji razlikuju jedna od druge. Umesto da pitaju šta je beznačajno ili prosečno za oštećenje X u toj i toj populaciji, bihevioralni genetičari radije pitaju koji faktori kreiraju varijansu oko beznačajnog oštećenja X. Izgleda da su kod mnogih oštećenja, u ove faktore uključene i genetske razlike, i razlike koje rezultiraju iz negenetskih faktora (u širem značenju sredinskih). Bihevioralna genetika pretpostavlja da se ovakve interakcije dešavaju. Ono što nju interesuje je da li značaj povezanosti varijabli može biti identifikovan i pomoći u razumevanju patogeneze određenih stanja ili ponašanja. Svaka varijanta oštećenja ili ponašanja koje se javlja u populaciji može se proučavati. Proučavana je muzikalnost, atletska snaga, verbalna sposobnost, visina, ekstrovertnost, a toj listi se može dodati i govorna fluentnost. Iako se retko smatra da fluentnost može biti kontinuirano distribuirano oštećena, izgleda da postoje određene individualne razlike u ovoj sposobnosti u okviru populacija. Ako je tako, onda se odnos uticaja genetskih i sredinskih faktora na fluentnost može istraživati metodologijom bihevioralne genetike. Na primer, možemo se pitati da li veoma fluentni odrasli takođe imaju veoma fluentne roditelje, potomke, braću i sestre, ili ako je jedan iz para monozigotnih blizanaca veoma fluentan, da li će i drugi blizanaac biti isti. U blizanačkim ili porodičnim studijama možemo početi sa izdvajanjem varijabli sličnosti (npr. oralno-motorna sekvenciona performansa ili vreme laringealne reakcije) i varijabli različitosti (npr. pre ili perinatalni, medicinski ili edukacioni faktori) koje koreliraju sa fluentnošću u uzorku populacije.

Klasična metodologija bihevioralne genetike (npr. porodična, blizanačka, varijanta usvojenja), zasniva se na matematičkim principima i predikcijama proisteklim iz znanja o tome kako se geni prenose u različitim porodičnim konstelacijama. Na primer, potpuno biološki rođena braća i sestre (ista oba roditelja) i dizigotni bli-

zanci, u proseku imaju istu polovinu polimorfnih gena (npr. gene sa dva ili više alela, ili alternativnih formi), dok polubraća i sestre kao i rođaci iz prvog kolena, u proseku imaju samo četvrtinu istih polimorfnih gena. Takođe, polovina gena na svakom polimorfnom lokusu roditelja, ista je kao kod svakog od njihove dece, osim kod monozigotnih blizanaca, koji su genetski identični, pojedini geni koji su isti u okviru porodice ne mogu se predvideti. To je ono što čini članove porodice u proseku, sličnijim međusobno nego sa osobama sa kojima nisu u rodbinskim odnosima, ali takođe pokazuje i bitne individualne razlike.

Bihejvioralna genetika i mucanje - rani radovi

Kada razmišljamo o budućnosti istraživanja genetike mucanja, jedno je sigurno: nema povratka natrag. Molekularna genetička tehnologija će nastaviti da napreduje, a ovi napreci će uskoro biti primenjeni na poremećaje mucanja. U ovom radu će biti prikazani posebno značajni radovi iz ove oblasti koji su objavljeni tokom XX veka, i opisana bihejvioralna genetička istraživanja, počevši od blizanačkih i porodičnih studija mucanja. Detaljniji pregled radova objavili su i vodeći naučnici iz oblasti mucanja (Felsenfeld 1996, 1997; Kidd, 1984; Ludlow, 1999; Pauls, 1990; Sheehan i Costley, 1977; Yairi, 1996). Biće razmotreni i savremeni pristupi u proučavanju uloge genetike u patogenezi mucanja, a biće dat i kratak pregled metodologije u istraživanju genskih lanaca i genskog udruživanja, kao i složeni postupci koji se nalaze u savremenim radovima iz genetike mucanja.

Mnogo pre nastanka bihejvioralne i molekularne genetike, kao formalnih disciplina, pažljivi posmatrači poremećaja mucanja uočili su da je ono familijarne prirode. Iako nije poznato ko je prvi pominjao ulogu porodice kod mucanja, postoji nekoliko empirijskih izveštaja o ovom fenomenu u američkoj literaturi o patologiji govora početkom 30-tih godina XX veka (Nelson, 1939), i oni se smatraju najranijim izveštajima.

Vest, Nelson i Beri (West, Nelson & Berry, 1939) su objavili veliku porodičnu studiju mucanja. Pisali su o "porodičnim vezama" kod 204 ispitanika koji mucaju i uporedili su ove proširene porodične pedigree sa pojedincima koji ne mucaju, istog pola i uzrasta, što se smatra velikim uzorkom čak i za moderne standarde. Informativni intervjui su korišćeni kako bi se utvrdilo da li su neki rođaci ikada imali

problema sa mucanjem. Kada je broj rođaka koji mucaju pronađenih u prvoj grupi upoređen sa onima otkrivenim u kontrolnoj grupi, postalo je jasno da je rodbina onih koji mucaju u znatno većem broju bila pogođena mucanjem. Podaci su govorili da se radi o odnosu u razmeri 6:1 kod porodica osoba koje su mucale. Iako favorizuju biološka, genetička tumačenja svojih nalaza, West i njegovi saradnici imali su na umu da "jaki i nagli" faktori u okruženju, teoretski mogu izazvati mucanje, i da se oni pojavljuju u slučajevima kada je nasledni faktor minimalan. Zanimljivo je to da su West i njegovi saradnici izrazili nedoumicu kako da na odgovarajući način klasifikuju rođake, kao što su npr. oni koji su rekli da su se „oporavili“ od mucanja. Te klasifikacije su i dalje predmet istraživanja.

Vipman (Wepman, 1939) je takođe objavio porodične studije koje se u suštini poklapaju sa rezultatima Westovih nalaza iz 1939. godine. Wepman je identifikovao 250 osoba koje mucaju iz škola i klinika u Čikagu i Indijani, i uporedio ih sa grupom od 250 onih koji ne mucaju. On je lično intervjuisao ključne osobe iz svih 500 porodica i iz toga je konstruisao pedigree koji pokazuju „položaj, pol i uzrast svakog mucavca“. Rezultati ovog istraživanja bili su neverovatno slični onima prema Westu i njegovim saradnicima; i prema njima je odnos bio 6:1. Wepman je primetio da je 69% (170/250) od ispitanih porodica imalo bar jednog rođaka koji muca, što znači da su imali pozitivnu porodičnu istoriju. Ovi rezultati su upoređeni sa prilično niskim procentom porodica iz kontrolne grupe, koje su imale retke slučajeve mucanja u porodičnoj istoriji (39/250 ili 16%). Kao što je West, tako je i Wepman zaključio da je mucanje nasledno (biološko) u nekim porodicama iako je on odbio da je "dogmatski stav" o biološkom naspram društvenom poreklu, posmatrajući porodicu, zaslužan za ovaj poremećaj.

Nelson, Hanter i Volter (Nelson, Hunter & Walter, 1945) su sproveli studiju blizanaca koji mucaju, i to je bio veoma sofisticiran metod za tadašnje vreme. Za razliku od ranijih studija gde istraživači nisu odvajali monozigotne (MZ) i dizigotne (DZ) blizance, ovi istraživači su shvatili da je ta razlika među ovim tipovima blizanaca bila presudan faktor kod utvrđivanja crta naslednosti. U ovom istraživanju uzorak je činilo 200 parova blizanaca (69 MZ i 131 DZ) uzrasta između 4 i 40 godina starosti. Blizanci su klasifikovani bez obzira na govorni status, odnosno oni nisu izabrani zato što jedan od blizanaca, ili oba, mucaju. Svaki blizanac ispitivan je u kućnoj atmosferi kako bi se pri-

kupile informacije o njihovim „sličnostima i navikama u govoru“. Iako su po modernim standardima, metode koje su se koristile kako bi se ustanovili zigoti (blizanački tip), u ovom istraživanju bile sirove, učinjen je ozbiljan napor da se oni klasifikuju na odgovarajući način. Neočekivan rezultat istraživanja je bio da je 20% od 200 parova blizanaca imalo bar jednog člana koji muca. Visoka stopa ove pojave pokazuje ili da je učestalost mucanja znatno veća među blizancima nego pojedincima koji nemaju blizanačkog para, ili verovatnije da je izbor blizanaca ipak bio usmeren na one sa govornom patologijom.

Ustanovljeno je da se usaglašenost mucanja značajno razlikuje među zigotima. Od deset monozigotnih parova, sa bar jednim članom koji muca, 9 je bilo usaglašeno sa poremećajem (90%). Nasuprot tome, od 30 dizigotnih parova blizanaca, koji imaju člana koji muca, samo su dva bila usaglašena za mucanje. Budući da adekvatne metodološke zaštitne mere nisu postojale u istraživanju Nelsona i sar. (1945), usaglašene vrednosti treba uzeti sa rezervom. Ova velika MZ-DZ razlika je tumačena kao dokaz da je nasleđe značajno za pojavu rizika za mucanje. Ipak, kao što je bio slučaj u porodičnim studijama ovog perioda, Nelson i njegove kolege su ispitivale alternativna (socijalna) objašnjenja za ovakva otkrića. Među više takvih kreativnih pokušaja, bilo je i objašnjenje da je veći nivo usaglašenosti pronađen kod monozigotnih blizanaca posledica postojanja „telepatskog identiteta“ koji su MZ blizanci u mogućnosti da dele. Stoga, kao i u prethodnim istraživanjima o nasleđivanju iz tog perioda, i ovi istraživači ističu značaj i bioloških i socijalnih faktora, jasno dajući prednost biološkoj zasnovanosti.

Takođe, značajna studija objavljena u ovom periodu, bila je studija pedigreea koje će simbolizovati rastući antibiološki pokret unutar istraživanja o mucanju. Studiju je izvela Marsela Grej (Marcella Graya, 1940) pod rukovodstvom Vendela Džonsona (Wendell Johansona, 1940), i objavila studiju porekla „X porodice“, koja je ostala najviše citirana genetska studija XX veka. Za razliku od većih genetskih studija koje su se izvodile u to vreme, studija Grejeve je bila fokusirana na jedan veliki pedigree (od pet generacija) i pratila je dve grane ženskih potomaka koje mucaju. Jedna grana, grana Ajova, je detaljnije proučavana. Ovaj ogranak je bio značajno veći od „ogranka Kansas“ sa kojim je upoređivan. Postojao je 31 direktni potomak i za njih su postojali dostupni podaci o govoru, u generacijama 4 i 5 Ajova ogranak, u odnosu na 17 potomaka u Kansas grani,

odnos skoro 2:1. Veličina različitosti se pojavila iz dva razloga: porodica Kansas ima manji broj članova u odnosu na drugu porodicu i nedostajao je značajan broj podataka, ili su nepoznati u ovoj grupi. Za razliku od Ajova grane, u kojoj su mnogi članovi bili direktno intervjuisani, informacije o govoru Kansas ogranka dobijene su "u toku razgovora sa članovima Ajova grane i intervjuima ili dopisivanju sa članovima porodice koji žive u Kansasu".

Kada su upoređeni iskazi ove dve grane, kod Ajova grane je pronađen veći broj sadašnjih i bivših mucavaca u 4. i 5. generaciji (11/31 direktni potomci), u odnosu na Kansas granu (1/17 direktni potomci). Ono što ostaje značajno u ovom radu jeste njegovo snažno i neortodoksno tumačenje. U razmatranju otkrića Grejeva ja odbacila nalaz "obična hereditarna hipoteza" na račun razlike u frekvenciji mucanja koja je nađena među ograncima. Umesto toga, oslanjajući se na retrospektivne i anegdotske izveštaje iz Ajova grane, ona je zaključila da su verovatno dve grane razvile drugačije "semantičko okruženje" u odnosu na govor i na mucanje. Konkretno, ona zaključuje da su pripadnici Ajova grane, koji mucaju bili "svesni mucanja," možda kao rezultat jakog uticaja nekog uticajnog pripadnika Ajova grane iz 4. generacije, koji je imao težak oblik mucanja.

U poređenju sa modernim standardima, nepotpuna i nesistematična utvrđivanja potomaka i neadekvatni dijagnostički postupci koji su korišćeni u Gray studiji, doprineli su da ovi rezultati budu prikazani kao malo više od anegdote. Slična, druga neslavna studija porekla, nazvana je Kallikak studija, koju je objavio Godard (Goddard, 1914) a citirao Geret (Geret, 1961). Ovo istraživanje je pratilo brojne potomke Martina Kallikaka, poslovnog gospodina koji je imao decu sa dve žene. Jedan red srodnika poticao je od "dangubljenja Martina Kallikaka i jadne maloumne kafanske devojke". Ova grupa je imala "stotine potomaka najniže vrste ljudskih bića. Kao grupa, oni predstavljaju izopačenost, kriminal i socijalnu bezvrednost" (Geret, 1961). Nasuprot tome, potomci njegove supruge proizveli su "na stotine ljudskih bića najviše vrste", uključujući i menadžere, pravnike, lekare, nastavnike, i poslovne ljude.

Zatišje sredine XX veka

U odnosu na prethodne dve decenije, 50-te i 60-te godine XX veka mogu se smatrati kao "mirno" doba istraživanja genetike

mucanja. Iako razlozi za to nisu sasvim jasni, verovatno je da su biološki usmerena istraživanja, generalno bila manje važna tokom ovog perioda jer su po filozofiji bila nespojiva sa Džonsonovom veoma uticajnom sredinskom „dijagnosogenom“ teorijom o etiologiji mucanja. Stoga je ironično, da je jednu od zabeleženih porodičnih studija iz ovog perioda izveo upravo Džonson. Kao deo veće studije, istražujući pojavu mucanja, Džonson i njegove kolege dobili su informacije o istoriji govora od 150 porodica sa "decom koja navodno mucaju" i 150 porodica iz kontrolne grupe" dece koja navodno ne mucaju". Rezultati istraživanja pokazuju da je oko 6% ispitanih roditelja kontrolne grupe prijavilo pozitivnu porodičnu istoriju mucanja u poređenju sa 23% roditelja „navodno mucajuće dece“, što znači skoro četvorostruko više. Iako Džonson i njegove kolege nisu osporavali ovaj nalaz i pokazali su da se mucanje češće javlja među rođacima „navodno mucajuće dece“, tumačenje ovog nalaza i njihovo antihereditarno verovanje je ilustrovano u sledećem citatu: „Postoje dva glavna razloga koja karakterišu razlike u porodici. Jedan je biološki, genetski, nasledni, a drugi razlog je socijalni, običajni, tradicionalni i nastao je obučavanjem. Razlog zbog koga se mucanje javlja u porodici je više stvar tradicije nego gena. U nekim porodicama u pozadini iskustva sa mucanjem postoji i zabrinutost kao i skup stavova i tendencija da se deca koja uče da govore privikavaju na nepravilnosti u svom govoru.“

U isto vreme Gavin Andrews i Mary Harris su sproveli epidemiološka istraživanja o mucanju u takozvanoj New Castle studiji u Engleskoj (Andrews & Harris, 1964).

Podaci iz porodične istorije su dobijeni intervjuom i upitnicima od porodica 213 osoba koje mucaju, i potiču od tri uzorka koji se ne preklapaju. Jedan uzorak su činila deca školskog uzrasta od 9 do 11 godina koja mucaju (N=78) i dve klinički bazirane grupe, grupe A i grupe B. Kliničku grupu A je činilo 83-oje dece prosečnog uzrasta od 6 godina koja su bila na terapiji na klinici zbog mucanja, u periodu od oko 3 godine. Grupu B su činile 52 osobe prosečnog starosnog uzrasta od 20 godina, odnosno „svi adolescenti i odrasle osobe koje mucaju“, koje su bile na lečenju na Univerzitetškoj klinici u toku 1963. godine.

U poređenju sa prethodno navedenom New Castle studijom, ova je bila mnogo bolje osmišljena. Umesto da jednostavno sagledava proporciju porodica koje su imale članove koji mucaju u od-

nosu na druge ispitanike, ovo istraživanje prikazuje pojedinačne rizike kod mucanja (prema tipu odnosa) za članove porodice prvog stepena (prvog kolena, npr., različiti rizici za braću nasuprot rizicima za sestre ispitanika koji mucaju). Pored toga, ova studija je uključila i analizu rizika za rođake u funkciji pola ispitanika, tačnije ovo je bilo prvo ispitivanje na osnovu koga je zaključeno da se nivo mucanja povećava u porodicama sa ženskim ispitanicima koji mucaju. Rezultati New Castle studija su pokazali da približno 13% prvostepenih rođaka ispitanih slučajeva takođe mucaju (13% roditelji, i 14% braća ili sestre). Uporedni podaci nisu dobijeni kod kontolinskih porodica. Umesto toga, ove vrednosti su poređene sa ranije objavljenom stopom prevalencije mucanja u populaciji, u periodu detinjstva i adolescencije (oko 3%). U ovoj studiji, sklonost ka mucanju nije bila ekvivalentna za oba pola. Nije iznenađujuće da je više muških rođaka (otac i brat), u odnosu na ženske (majka i sestra) mucalo (19% naspram 7%). Možda je još interesantnije da je ranije zabeležen mali, ali značajan rizik za članove porodice koji se zasnivao na polu ispitanika. Rizik za mucanje među rođacima (roditelji i braća i sestre) ženskih ispitanika bio je znatno viši nego kod rođaka muških ispitanika koji mucaju (20% naspram 12%). Za razliku od prethodnih studija, istraživači sa N. C. Univerzite-ta koji su proučavali genetske hipoteze, spekulisali su o načinu prenosa genetskih informacija koji su se podudarali sa njihovim podacima. Nakon ispitivanja šablona prenosa u okviru porodica zaključili su da „čini se da je prenos putem zajedničkog dominantnog gena sa multifaktorskom pozadinom razumna pretpostavka“. Potencijalni značaj negenetskih faktora takođe je priznat i od ovih istraživača, što se vidi iz njihove izjave da „genetsko nasleđe, bilo jednog gena ili poligeno ne bi trebalo da isključi mogućnost postojanja drugih negenetskih uzroka, tačnije, složeni i različiti poremećaji, kao što je mucanje, verovatnije su rezultat mnogobrojnih faktora“.

Napredak krajem XX veka

U odnosu na prethodne dve decenije, 70-tih i 80-tih godina XX veka, genetska istraživanja doživljavaju napredak, velikim delom zahvaljujući naporima jednog čoveka, geneticara sa Yale univerzite-teta i njegovih kolega. Grupa Yale predvođena Kenneth Kidd-om

objavila je 13 radova na temu mucanja i genetike, u periodu između 1977- 1984. godine.

Metodološki napredak je počeo od Andrews-a i Harris-a sa New Castle univerziteta, a Yale univerzitet je genetska istraživanja o mucanju uveo u novu eru. Važna prednost je bio sastav istraživačkog tima, koji je uključivao kvantitativne (bihejvioralne) genetičare, molekularne biologe i logopede. Sada je razumljivo da genetska istraživanja kompleksnih fenotipova zahtevaju stručnost naučnika iz raznih disciplina. Yale studija o mucanju predstavlja plod zajedničkog, multidisciplinarnog rada.

Do trenutka kada su sumirani svi rezultati istraživanja, Yale projekat je obuhvatao informacije o govornoj istoriji na uzorku od 600 adolescenata i odraslih osoba koje mucaju, evropskog porekla, i nešto više od 2000 njihovih prvostepenih rođaka. Većina ispitanika je prijavljena od strane logopeda čiji je zadatak bio da dijagnostikuju osobe koje mucaju. Približno polovina ispitanih subjekata intervjuisana je kako bi potvrdili dijagnozu, a polovina je popunila upitnike. Za razliku od njih, dijagnoza mucanja koje se javljalo među prvostepenim rođacima nije morala biti verifikovana od strane logopeda. Umesto toga, oni su klasifikovani kao „ pogođeni mucanjem”, najčešće na osnovu iskaza ispitanika koji mucaju.

Iako priznajući da bi direktni intervju sa rođacima bio bolji način dijagnostičke strategije, Yale istraživači su branili svoje odluke uz napomenu da bi "bilo koja greška u podacima prouzrokovana zbog nemogućnosti da se direktno intervjuišu svi rođaci, ako je prisutna, mogla samo da poveća učestalost mucanja kod rođaka"

Učestalost mucanja među rođacima ispitanih slučajeva u Yale studiji je veoma slična onoj iz istraživanja NewCastle univerziteta koje su sproveli Andrews i Harris, 1964 godine. Yale studija je pokazala da približno 16% prvostepenih rođaka ispitanih mucavaca, takođe mucaju: 13% roditelji, 14% braća i sestre, a 21% potomaka (Kid, 1983). Pored toga, kao što su Endruz Haris i Kid (1983) utvrdili, pronađeni rizik od mucanja u prvostepenom srodstvu kod ženskih ispitanika je bio veći od rizika između srodnika muških ispitanika (20% prema 13%). U odnosu na stope rasprostranjenosti mucanja u populaciji, Kid je zaključio da je učestalost mucanja nađena među rođacima ispitanika bila značajno povišena, što obezbeđuje dodatnu podršku za posmatranje mucanja u okviru biološke porodice.

Više od bilo kojih prethodnih genetskih istraživanja mucanja, Yale studija je ilustrirala značaj i opseg porodičnih studija, i to je bez sumnje jedno od njihovih najvećih dostignuća. Dva rada objavljena 1983. godine usmerena su na fenomen oporavka kod mucanja (Cox & Kidd, 1983; Seider et al., 1983). U većini prethodnih genetskih studija o mucanju, uporni i oporavljeni slučajevi nisu bili dobro diferencirani mada, kao što je napomenuto, problem klasifikacije oporavljenih slučajeva je bio prepoznat. Kid i njegove kolege su koristili sopstvene bogate podatke kako bi ispitivali ovaj fenomen, pri tome obezbeđujući, za buduće istraživače, model koji uključuje epidemiološka pitanja u bihevioralne genetske opise vezane za ovaj poremećaj. Ono šta je nastalo iz njihove analize oporavka, nastavlja da intrigira istraživače i danas. Među prvostepenim rođacima odraslih ispitanika sa perzistentnim mucanjem, istraživači su otkrili da se između 45% i 51% onih koji su "ikada mucali" brzo oporavilo. Ženski srodnici su prijavili značajniji oporavak (66%) nego muški rođaci (46%) i oni su verovatno prijavili početak mucanja u ranijim godinama i oporavili su se ranije (u proseku 12 godina za muškarce i 9;3 godine za žene).

Jedan od osnovnih ciljeva Yale porodične studije je bio da se ispituju suprotstavljene hipoteze o prenosu mucanja koristeći state-of-the-Art segregaciju analize programa. Čini se da je komplementarni cilj bio da se obezbede informacije o genetskom modeliranju. U periodu od preko deset godina, Kid i njegove kolege su objavili šest radova u kojima su razmatrali uklapanje modela i njegovo tumačenje (Cox, 1988; Kidd, 1977, 1980, 1983, 1984; Kidd, 1978). Koks, Kramer i Kid su objavili prvu, i još uvek najveću segregacionu analizu ovog poremećaja (Cox et al., 1984). U poredjenju sa prethodnim studijama porodice koje su samo spekulisale o najverovatnijem načinu prenosa mucanja, u istraživanju Koks i saradnika, korišćeni su specijalizovani segregacioni programi, kako bi zapravo testirali konkurentne modele prenosa. Da bi to uradili, podatke o poreklu 386 odraslih ispitanika i njihovih rođaka u prvom stepenu srodstva, u Yale studiji, su uključili u dva segregaciona programa (POINTER i PAP). Rezultati oba programi su bili dosledni i pokazali su da se najbolje uklapa onaj model u kome se mucanje prenosi kao multifaktorijalno-poligeno stanje (tj. stanje u kome više genetskih lokusa i/ ili spoljnih faktora imaju uticaja na mucanje). Iako multifaktorski model najbliže odgovara njihovim dobijenim podaci-

ma, Cox i njegovi saradnici su primetili da segregacija na jednom ili više glavnih lokusa nije mogla biti odbijena za podskup porodica.

U nameri da testiraju alternativne modele prenosa, Kid i saradnici su dali ubedljiva objašnjenja za posmatrane srodničke uticaje na mucanje. Njihov polno-specifični (takodje se naziva i polno-modifikovani ili polno-ograničen) model praga, opisan na različite načine u više radova (Kidd, 1980, 1983, 1984; Kidd, Kidd, i Records, 1978), u suštini je predlagao da se gonotip/genotipovi mucanja ispoljavaju kao različito osetljivi u zavisnosti od pola. Zato što je hipotetički "prag mucanja" veći za žene, pretpostavlja se da će više participirajućih (genetskih ili sredinskih) faktora koji dovode do mucanja morati da bude prisutno kod žena kako bi se prešao prag i ispoljio poremećaj. Ovaj model mucanja ima dve pretpostavke, koje odgovaraju prikupljenim podacima o mucanju: (1) u populaciji muca više muškaraca nego žena i (2) žena koja muca, nosilac više štetnih predisponirajućih faktora, ima više mucajućih rođjaka. Iako su ovi rodbinski (polni) uticaji bili prepoznati i ranije, Kid i saradnici su bili prvi koji su ponudili sofisticirani i potencijalno proverljivi model koji objašnjava njihovo postojanje.

Konačno, Yale porodična studija trebalo bi da se tretira kao prvo bihevioralno genetsko istraživanje o mucanju koje uključuje procenu varijable životne sredine kao cilja projekta. Koristeći „shot-gun“ strategiju procene, Koks, Sider i Kid (Cox i sar., 1984b) su intervjuisali 14 porodica sa „čestim“ mucanjem i 10 kontrolnih porodica kako bi utvrdili da li neka od 124 prenatalne, medicinske, razvojne, socijalne, obrazovne ili roditeljske varijable pravi razliku između osoba koje mucaju od njihovih nemucajućih rođjaka, i od kontrolnih slučajeva. Zanimljivo je da je uprkos velikom broju testiranih varijabli, nađeno nekoliko značajnih razlika među grupama. Budući da je studija metodološki pogrešna, npr. istraživači su se slabo oslanjali na retrospektivu, i mnogim ajtemima u proceni je nedostajala osetljivost, rezultati nisu mogli da obezbede konačni test za sredinske (etiološke) hipoteze za ovaj poremećaj. Međutim, bez obzira na njegova ograničenja, konačni empirijski rad iz Yale studija doveo je do važnog zaključka: negenetski faktori, iako teško uočljivi, zaslužuju da budu ispitivani. Pomalo je ironično, ali se nekako i uklapa, da je u privođenju kraju svog izuzetno produktivnog programa istraživanja, tim koji je postao poznat kao pionirski u genetičkim istraživanjima o mucanju, obezbedio uslovni (iako ne

savršeni) model za konceptualizovanje i procenjivanje negenetskih faktora unutar mucajućih i nemucajućih porodica.

Iako je Yale tim dominirao u genetskim istraživanjima o mucanja 1970-tih i 1980-tih, jedna uticajna blizanačka studija, koja nije povezana sa projektima Yale, objavljena je u ovom periodu. Pauline Howie je 1981. god. objavila svoja otkrića kod 29 blizanačkih parova istog pola (6 do 27 godina starosti) koji su bili izabrani za ovo istraživanje zato što je bar jedan član imao prijavljenu istoriju mucanja. Kada su usklađene korigovane uzrasne stope nađene među 16 monozigotnih parova i upoređene sa stopama nađenim kod 13 dizigotnih parova, rezultat je pokazao jak genetski uticaj na mucanje. Posebno, 63% monozigotnih blizanaca u ovoj studiji (10/16 parova) su konkordantno afektirani parovi u poređenju sa samo 19% (3/13) od dizigotnih blizanaca. Iako ove razlike ukazuju na značajnu ulogu genetike, Howie je zabeležila da se velika podgrupa identičnih blizanaca (oko 40%) ipak razlikovala po mucanju. Ona je obrazložila da postojanje tih neslaganja MZ parova osvetljava „značaj interakcije genetskih i sredinskih faktora u etilogiji ovog poremećaja“, logičan zaključak, do koga su došli skoro svi njeni prethodnici.

Iako ograničeno, uključujući skromnu veličinu uzorka i heterogeni uzrast ispitivanih blizanaca, rezultati Howie istraživanja (1981) su zapravo primenljiviji nego rezultati objavljeni u mnogo većoj blizanačkoj studiji koju je sproveo Nelson sa saradnicima 1945. godine. Howie je uspela da iskoristi poboljšanja u statističkoj analizi i testiranju zigota koja nisu bila dostupna u prethodnim decenijama. Pored toga, za vreme dok je sprovedeno ovo istraživanje bilo je više primenjenog znanja o neophodnim zaštitnim merama potrebnim u slučaju blizanaca. Na primer, Howie je razumela važnost obezbeđivanja nezavisnosti u dijagnostici, kao i neophodnost korišćenja standardnih i precizno utvrđenih definicija za klasifikovanje blizanaca kao onih koji mucaju ili koji ne mucaju.

Savremena istraživanja o genetici mucanja

Devedesete godine XX veka nastavile su da budu produktivan period za istraživanja genetike mucanja. Pojavila su se dva multidisciplinarna tima koja su nastavila rad svojih prethodnika u bihevioralnoj genetici. Jedan od ovih timova (Illinois grupa) objavio je

podatke iz njihove potencijalne porodične studije mucanja kod male dece (Ambrose & al., 1993, 1997), dok je druga grupa (Australijska grupa) objavila rezultate iz dve, zasnovane na kvazi-populaciji, blizanačke studije (Andrews & al., 1991; Felsenfeld & al., 2000).

Pored ovih bihevioralnih genetskih studija, 90-tih se pojavljuju nekoliko nezavisnih molekularnih genetskih studija o mucanju, uključujući i kasnije opisane genetski povezane studije mucanja koje su bile podržane od nacionalnog instituta zdravlja. Tačnije, 1990-te bi mogle biti upamćene kao „dekada zrelosti“ za istraživanje genetike mucanja, reflektujući, u velikom delu, dodavanje molekularne nauke poljima bihevioralnih genetskih istraživanja mapa.

Glavni genetički ciljevi projekta o mucanju u ranom detinjstvu, Univerziteta Ilionois, bili su slični kao i oni u prethodnim porodičnim studijama mucanja, uključujući proveravanje porodične celine, ispitujući stepen poremećaja među tipovima srodstva, ispitujući efekat pola i testirajući alternativne modele prenosa koristeći segregacionu analizu. Na kraju se može zaključiti da rezultati ovih analiza dopunjavaju i ponavljaju otkrića koja se nalaze i u prethodnim istraživanjima. Ono što najviše razlikuje ovaj projekat od njegovih prethodnika jeste uzrast ispitanika. Za razliku od većine genetskih studija o mucanju, 69 ispitanih slučajeva u Ilionois projektu bila su deca predškolskog uzrasta, koja su bila „u početnom stadijumu mucanja“. Ambrose, Yairi i Cox (1993) formirali su uzorak ispitanika koji je činilo 69-oro dece, uzrasta od dve i šest godina, i (1997) uzorak od 66-oro dece uzrasta od dve do osam godina. Nije bilo jasno da li su ovi uzorci bili nezavisni ili je bilo subjekata koji su se preklapali između ove dve studije. Za istraživače Ilionois grupe ova razlika u izboru uzorka je bila značajna iz dva osnovna razloga: 1. ona smanjuje pristrasnost uzorka koja može biti prisutna u porodičnim studijama, koje utvrđuju samo hronične slučajeve mucanja kod odraslih i 2. informacije o poreklu koje su bile sakupljane o članovima porodice od početnog ispitanika, smatrane su „svežijim“, a samim tim i pouzdanijim.

U Ilionois projektu došlo se do jednog zanimljivog otkrića. Vraćajući se na problem koji je interesovao Yale grupu dvadeset godina ranije, Ambrose i saradnici (1997) podelili su ispitanike na one sa perzistentnim (upornim) mucanjem i na one koji su se oporavili od mucanja 36 meseci nakon njegove pijave. Kada su upoređeni pedigrei (porekla) grupa, u porodicama je primećena značajna ten-

dencija oporavka statusa do "izlečenja", drugim rečima porodice su pokazivale ili istrajnost u mucanju ili oporavak. Ambrose i saradnici predstavili su interesantnu biološku hipotezu kako bi objasnili ovaj efekat, smatrajući da verovatno „perzistentno mucanje može biti izraz osnovnog mucanja sa istim glavnim (genetičkim) lokusom kao i za oporavljeno mucanje, ali sa drugim genima koji povećavaju tendenciju istrajnosti”.

Dve blizanačke studije o mucanju su takođe sprovedene devedesetih godina i obe identifikuju slučajeve mucanja iz Australijskog blizanačkog projekta (ATP). U prvom od ovih istraživanja Andrews i saradnici (1991) procenjivali su odgovore iz upitnika koje je dalo 3810 odraslih blizanačkih parova, kako bi identifikovali pojedince koji su potvrdno odgovorili na pitanje o mucanju. Iz ovog velikog uzorka otkriveno je 135 parova koji su imali bar jednog člana koji se samostalno prijavio da ima mucanje (50 monozigotnih i 85 dizigotnih parova). Od 50 MZ parova, 10 (20%) je bilo konkordantno za mucanje, u odnosu na samo 3% DZ parova. Kada su sa ovim podacima uklopljeni genetički modeli, model koji se najbolje uklapao bio je onaj u kojem je 71 % varijansi (neslaganja) u odgovornosti (za mucanje) pripisano genetičkoj varijansi (neslaganju), sa preostalih 29% pripisanih jedinstvenom okruženju pojedinca.

Na kraju decenije, istraživači iz Sjedinjenih Američkih Država i Australije udužili su snage kako bi završili drugu blizanačku studiju mucanja. Ovog puta uzorkovana je mlađa grupa iz ATP studije. Ispitivani subjekti u ovoj studiji izdvojeni su iz uzorka od 4269 parova blizanaca uzrasta od 21-28 godina. Ovim blizancima su poslani upitnici o zdravlju u periodu od 1990. do 1992., i odgovori su dobijeni od 1567 parova i od 634 pojedinca iz blizanačkog para (ukupno 3768 odgovora). U upitniku su postojala dva pitanja o mucanju, i ona su korišćena kako bi se identifikovali pozitivni slučajevi mucanja. Jednom identifikovani, ovi slučajevi (n=331), njihovi blizanci iz para, kao i kontrolni uzorak intervjuisani su telefonom kako bi se potvrdila dijagnoza. Na kraju, 91 ceo par blizanaca (38 MZ i 53 DZ) imao je bar jednog člana koji muca (što je otkriveno u fazi intervjuisanja u ovoj studiji). Od ovih 17/38 MZ i 8/53 DZ parova je bilo konkordantno za prisustvo poremećaja, koji su odgovarali stepenu konkordantnosti kod korespondirajućih parova od 45 i 15% za MZ i DZ blizance, pojedinačno. Multivarijantne sturkturane jednačine modeliranja ovih podataka otkrile su da se otprilike 70% odstup-

nja u odgovornosti za mucanje i kod žena i kod muškaraca pripisuje genetskom uticaju, uz podsećanje na uticaj okruženja koje nije zajedničko, isto za sve. Pre ovih analiza, podaci su ispravljani radi utvrđivanja pristrasnosti, korišćenjem bipolarne procedure analize. Felsenfeld i saradnici (2000) su bolje opisali ovu proceduru. Važno je napomenuti da ovaj rezultat modeliranja, koji genetiци pripisuje veoma značajnu količinu varijanse (odstupanja) u odgovornosti za mucanje, je gotovo identičan rezultatu modeliranja nađenom kod odrasle blizanačke grupe koju je ispitivao Andrews 1991. godine.

Današnja i buduća istraživanja o mucanju

Opisani napreci u bihevioralnoj genetici, iako impresivni, bleđi su u poređenju sa astronomskim naučnim napretkom do kojeg je došlo tokom poslednje dve decenije u molekularnim genetičkim laboratorijama širom sveta. Genetičke mape ljudi su konstruisane i prerađene, nabrojana je većina ljudskih gena, i veliki delovi ljudskih genoma imaju jasno utvrđene DNK sekvence (Hunt i sar., 1999). Instrumenti i tehnike Projekta o ljudskom genomu su pružile ogroman podsticaj izučavanju gena koji izazivaju bolesti kod ljudi. Ovi napreci su korišćeni kako bi objasnili defekte koji leže u osnovi stotina različitih genetičkih oboljenja, obuhvatajući sva uobičajena genetička oboljenja ljudi, kao i ona ređa.

Nacionalni institut SAD za gluvoću i druge komunikacione poremećaje (Nacionalnog instituta zdravlja - NIH), sprovodi studije genetičkog povezivanja kod mucanja. Genetska epidemiologija mucanja ima dosta sličnosti s drugim slučajevima koji su ovde uspešno proučavani (Drayna, 1997). Studija je fokusirana na afektirane srodničke parove, predomonantno pogođenu braću i sestre i koristi neparametarske metode analize, uključujući metodu deljenja alela (*allele-sharing*). Uzorak mora biti veliki, nekoliko stotina pogođenih srodničkih parova.

Ako se otkriju predisponirajući geni za mucanje, postoji nekoliko koraka koji mogu da se preduzmu kako bi se poboljšala dijagnoza i tretman ovog poremećaja. Na primer, u jednom trenutku možemo identifikovati podgrupe pogođenih slučajeva na osnovu razlikovanja njihovih „genetičkih profila“. Ova informacija može biti korisna prilikom „sparivanja“ klijenata za odgovarajući tretman koji će biti najefikasniji za njihov profil i u predviđanju dugoročnih rezultata.

Globalna javnost sve više postaje informisana i zainteresovana za napretke u medicinskoj genetici. Interesovanje za ovu temu je naročito jako unutar porodica koje imaju neki poremećaj. Kako bi ilustrovali ljudsku kompleksnost u ovoj situaciji, zamislimo porodicu sa više članova koji mucaju kojima je logoped objasnio da geni „igraju značajnu ulogu“ u povećanju rizika za ovaj poremećaj. Kako se ova poruka može razumeti? Možemo li da predvidimo pitanja koja će nastati kao posledica ove informacije? Na primer, da li će ova porodica pretpostaviti da mi znamo koji su to srodnici koji su pod najvećim rizikom? Da li će oni verovati da će, s obzirom da je njihovo porodično mucanje genetsko, samim tim biti i nepromenljivo i da se ne može tretirati? Ako je glavni gen za mucanje identifikovan i objavljen u medijima, da li to znači i da je pronalaženje leka ili hiruška intervencija za ovaj poremećaj blizu? Da li će se porodice raspitivati o skrining testiranju za svoje dete koje još uvek nema simptome? Da li će članovi porodice kriviti jedni druge za prenošenje gena odgovornih za mucanje?

Kako bi se odgovorilo na ova i sva druga osetljiva pitanja koja potiču iz nove genetike, rastući istraživački savez se razvio između genetičara i stručnjaka iz oblasti prava, sociologije i medicinske etike. Projekat ljudskog genoma je aktivno promovisao ovaj napor stvarajući multidimenzionalnu podelu kako bi ostvario etičke, socijalne i pravne implikacije (ELSI) u istraživanju humane genetike. Oko 5% budžeta Projekta ljudskog genoma je usmerena ka finansiranju ELSI donacija i obrazovnih programa i iako neki mogu misliti da je ovo i suviše skromno, ona ipak predstavlja pokušaj naučnika ovog projekta da budu proaktivni u vezi sa potencijalnim društvenim uticajima tehničkih informacija koje će širiti. Sada se jasno vidi da javni i profesionalni programi edukacije o genetici moraju biti razvijeni kako bi se omogućilo da stanovništvo ima razuman nivo „genetske pismenosti“.

Američka asocijacija za govor, jezik i sluh (ASHA) je takođe uložila velike napore kako bi razrešila ove i druge ELSI potrebe koje su vezane za struku. ASHA je 1998. godine koordinirala razvojem i distribucijom upitnika o genetici koje je dobilo 600 nasumično izabranih članova ASHA-e (Willig & al., 2000). Od 364 člana koji su odgovorili na ovu anketu, negde oko 20% je imalo nekog iskustva u genetici. Kada im je postavljeno pitanje kako su stekli znanja o najnovijim genetskim pitanjima, velika većina je rekla

da su veliki broj ili čak sva saznanja stekli putem medija. Willig i njegovi saradnici su predstavili nekoliko mogućih mehanizama za unapređenje genetske pismenosti kod profesionalaca - članova udruženja, uključujući i razvijanje univerzitetskih obuka, koje podrazumevaju diskusiju, i povećavanje edukacionih mogućnosti za članove i korisnike ASHA.

UMESTO ZAKLJUČKA

Porodične i blizanačke studije pojavljuju se u literaturi još tridesetih godina XX veka i većina je došla do istog zaključka: geni igraju važnu ulogu u određivanju ko će, a ko neće mucati. Istraživanja navedena u ovom radu postavila su neophodne osnove za projekte molekularne genetike koji su se tada izvodili ili su tek bili u planu. Glavni geni koji predisponiraju mucanje nisu još uvek locirani. Ipak, razumno je predvideti da će takvi geni, ako postoje, biti identifikovani i da će se pojaviti u studijama u narednim decenijama. Kada se to desi, pokrenuće lanac naučnih skupova koji mogu obećavati velike napretke za osobe koje mucaju. Ipak, mnoge osobe koje mucaju, kao i njihovi logopedi nemaju dovoljno sofisticiranih naučnih znanja koja bi im omogućila da tumače molekularna genetska otkrića koja se mogu javiti u bliskoj budućnosti. Zbog toga se interdisciplinarna istraživanja nameću kao neophodna.

LITERATURA

1. Jovanović-Simić, N., Ninković, D., Andreou, A.S. (2008). Uticaj elemenata nasleđa na pojavu mucanja, U: Radovanović D. *U susret inkluziji – dileme u teoriji i praksi*, str. 637-650.
2. Jovanovic-Simic N., Andreou A. Stelios. (2007). Influence of heredity on stuttering in cypriot primary school children, 8th World Congress for People Who Stutter, Abstract Book, pp. 20, Cavtat/Dubrovnik, Croatia.
3. Ninkovic, D. (2000). Medicinska genetika, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd
4. Kulic, M., Stanimirovic, Z., Đelic, Z., Novakovic, M. (2010). Humana genetika, Medicinski fakultet, Foča.
5. Cheng, T., Cohn, R., & Dover, G. (2008). The genetics revolution and primary care pediatrics. *Journal of American Medical Association*, 299, 451-453.
6. Clyman, J., Nazir, et al. (2008). The impact of a genetics education program on physicians' knowledge and genetic counseling referral patterns. *Med Teach*, 29, 143-150
7. Guttmacher, A., Porteous, M., & McInerney, J. (2007). Educating health-care professionals about Genetics and Genomics. *Nature Reviews: Genetics*, 8, 151-157.
8. Sanlaville, D. & Verloes, A. (2007). CHARGE syndrome: an update. *European Journal of Human Genetics*, 15, 389-399.
9. Jovanovic N., Kulic M., Ninkovic D., Andreou S. (2010). Analysis of speech language statu of family members of stuturer children from families with hereditary predisposition, 28th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP), Abstract book, pp. 164, Athens, Greece.
10. Jovanovic N., Andreou S., Ninkovic D., Dobrota N. (2010). Elements of hereditary predisposition that may contribute to stuttering, 28th World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP), Abstract book, pp. 154, Athens, Greece.
11. Jovanović Simić N., Kulić M., Ristić S. (2010). Stavovi roditelja o uzrocima mucanja kod dece sa genetskim opterećenjem, Dani defektologa Srbije, Zbornik rezimea radova, Zlatibor. str. 36.

EPIDEMIOLOGY AND GENETICS OF STUTTERING - REVIEW OF RESEARCH

Nadica Jovanović*, Milan Kulić[■], Ivana Terzić*
University of Belgrade,
*Faculty of Special Education and Rehabilitation**
University of East Sarajevo,
Medical Faculty, Foča[■]

Summary

Hereditary language disorders have been known since ancient times. Long before the development of behavioral and molecular genetics as formal disciplines, careful observers of stuttering disorder identified its familial nature.

Hereditary influences on speech and language disorders became clearer in the second part of the 19th century, when scientifically based research in this field started.

Three main questions regarding understanding the nature of stuttering will be considered in this paper: a) the basic principles of behavioral genetics as a theoretical basis for understanding available research results on stuttering; b) review and discussion of methods and results of the most widespread studies on stuttering (family and twin studies); c) implications of the results of genetic studies in future research.

Contemporary approaches to the study of the role of genetics in pathogenesis of stuttering will be considered by reviewing the most significant papers in this field from the 20th century, and describing behavioral genetic research starting with twin and family studies

Key words: stuttering, genetics, research

Primljeno: 14. 10. 2010.