

Deel 2: Verklaringen van het ontstaan

1. Imitatie

- Opvatting: een kind begint te stotteren door iemand anders die stottert te imiteren(Froeshels sinds 1920)



Emil Froeschels
1885-1972

- gebaseerd op klinische ‘data’ (indrukken) en illustraties aan de hand van casi
- voorbeelden: stotterende ouders, broer, zus of ander familielid, vriend/vriendin van het kind, verkoper aan de deur... - niveau één



http://www.acsu.buffalo.edu/~duchan/history_subpages/emilfroeschels.html

andere bronnen

Mygind (1898)	13 % van de stotterende personen leert stotteren door imiteren van een stotterend familielid
Blanton & Blanton (1936)	kinderen kunnen duizend keer stotteren imiteren zonder enig echt probleem te krijgen behalve bij compulsie tot identificatie
Froeschels (1943)	12 % van wie stottert leert dit door imitatie te herkennen door het verlengen van klanken zonder samengaande spanning of druk
Otsuki (1958)	imitatie is een belangrijke causale factor bij 70 % van de stotterende personen
Soufi (1960)	gevalsstudie Ricky: imiteerde zijn neef en leerde zo stotteren
Katsovskaja (1962)	4 % van wie stottert leert het door imitatie

Problemen met het verklaren van:

- de incidentie van stotteren (3%) en de prevalentie in een algemene bevolking (1.2%)
- Wat met vlotte broers en zussen van een stotterend kind ?
- De concordantie bij tweelingen (70%) ?
- Het voorkomen bij ouders slechts gemiddeld 1 op 7 (15%)
- Het herstel van stotteren ondanks de aanwezige bron voor imitatie, kan niet verklaard worden.
- De etiologische processen om door imitatie tot persisterend stotteren te komen, of tot herstel, zijn niet verklaard.
- Het samenleven van een aantal stotterende kinderen met niet-stotterende doet stotteren bij de laatste groep niet ontstaan.
- Froeschels herzielt dit later (1943) en stelt dat imitatie de oorzaak is bij 12% van de kinderen. Uiteindelijk verlaat hij de opvatting van imitatie als oorzaak van stotteren.

2. Omgevingsreacties op normale onvloeiheden

- Opvatting: een kind begint te stotteren door reacties op normale onvloeiheden van de omgeving over te nemen (Johnson en medewerkers, 1955, 1959)



Wendell Johnson
1906-1965

- door culturele stress: 'The indians have no word for it.'
- ouderlijke reacties van afkeuring en stress (vooral van de moeder) op normale onvloeiheden veroorzaken stotteren
- (= semantogene, diagnosogene theorie)



<http://www.uiowa.edu/~cyberlaw/oldinav/wjhome.html>

Studie over het begin van stotteren: 'The onset of stuttering'

- Studies I-III tussen 1934-1957
 - Studie III:
 - bij de ouders van 150 stotterende en 150 niet-stotterende kinderen tussen 2-8 jaar oud
 - gematcht voor geslacht, leeftijd en socio-economische status
 - door 7 verschillende interviewers
 - met alle mogelijke 'within-group' en 'between-group' vergelijkingen opzoek naar significante verschillen
 - (1) een zeer uitvoerig en heel gedetailleerd interview van vaders en moeders (elk afzonderlijk) met 815 vragen over: geboorte, fysieke ontwikkeling, gezondheid, voor-geschiedenis spraak- en taalontwikkeling, psycho-sociale ontwikkeling, school, stotteren en andere spraakstoornissen in de familie, reacties op het spreken

- (2) een onderzoek van de ouders hun medische, psychische en sociale status, voorhuwelijkse geschiedenis, socio-economische status, religie, huwelijksrelatie, seksueel gedrag, sociale aanpassing, sociale attitudes, woonomgeving, gezondheid, hand-voorkeur, eigen spraakattitude en -kenmerken, pedagogische waarden, verwachtingen..
- (3) psychometrie bij de ouders met een persoonlijkheidsonderzoek (MMPI)
- (4) observatie van onvloeïendheden in spraakstalen van de kinderen

Conclusies

Om van stotteren te spreken zijn er twee partijen nodig: spreker en luisteraar

- In casu is de spreker typisch een kind tussen 2 en 4 jaar (iets ouder dan 3) en de luisteraar is gewoonlijk de moeder
- De luisteraar percipieert het kind als stotteraar. Eens dat is gebeurd, ziet die nog meer tekens in het kind die overtuigen van stotteren.
- Moeder's beslissing dat het kind stottert wordt over het algemeen aanvaard door vader. Moeder wordt nog meer bevestigd.
- Hoe meer de luisteraar akkoord gaat met 'het kind stottert', hoe meer overtuigd die wordt.

- Ook het kind reageert op moeder's reacties (aangezicht, houding, toon, woorden...) door afkeuring waar te nemen.
- Kind kan deze verwerpen, er onverschillig tegenover blijven, er bezorgd over worden.
- Kind voelt aan dat het beter moet doen, niet de onvloeiendheden moet maken.
- Dit doet spanning en onvloeiendheden stijgen met nog meer ontevredenheid voor de luisteraar, moeder en groeiende twijfel bij het kind.
- Dit leidt tot het toenemen van de spanning bij onvloeiendheden en tot stotteren.



zie citaat Johnson and associates (1959)

Experimentele studie

- Mary Tudor (22 jaar) studente van Johnson in 1939 aan de IOWA University voert experimenteel onderzoek uit bij 22 weeskinderen 10 reeds stotterend, 12 niet-stotterend
- Bij de groep van 12 research on 'evaluative labeling' d.i. kritische opmerkingen geven op normale onvloeïendheden
- Resultaten in proefschrift neergeschreven, niet publiek gemaakt, en geïnterpreteerd als causale factor voor stotteren: 'a girl covered her face with a book when she repeated words. At their fourth meeting, she put her hands over her mouth and said, 'I can't stop that stuttering.'
- Later juridisch conflict, rel in het nieuws bekend als 'the Monster Study'



Wendell Johnson
1906-1965



Mary Tudor



n = 22 weeskinderen



http://www.usatoday.com/news/nation/2007-08-26-stuttering_N.htm

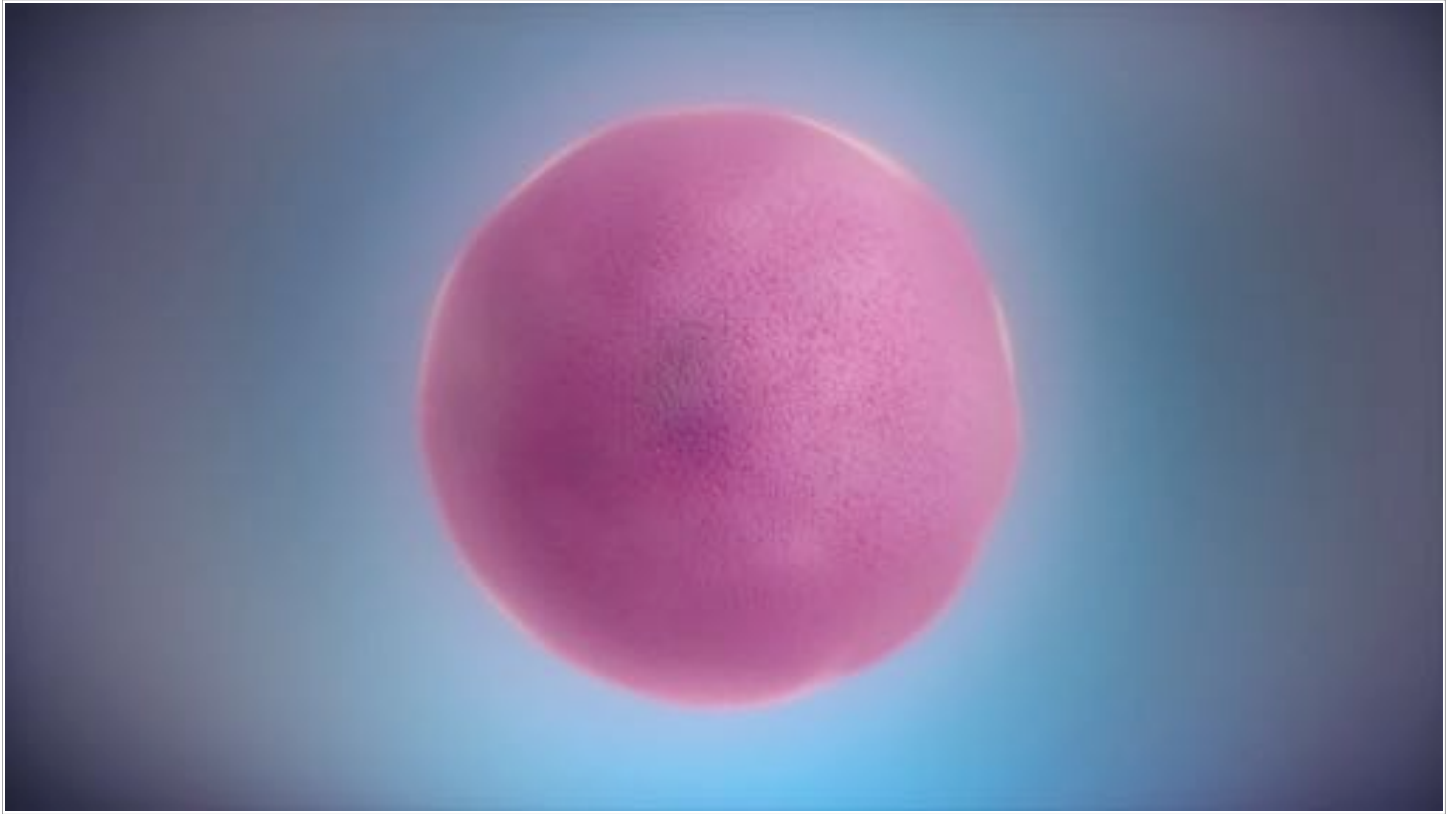
3. Cultureel bepaald (stress)

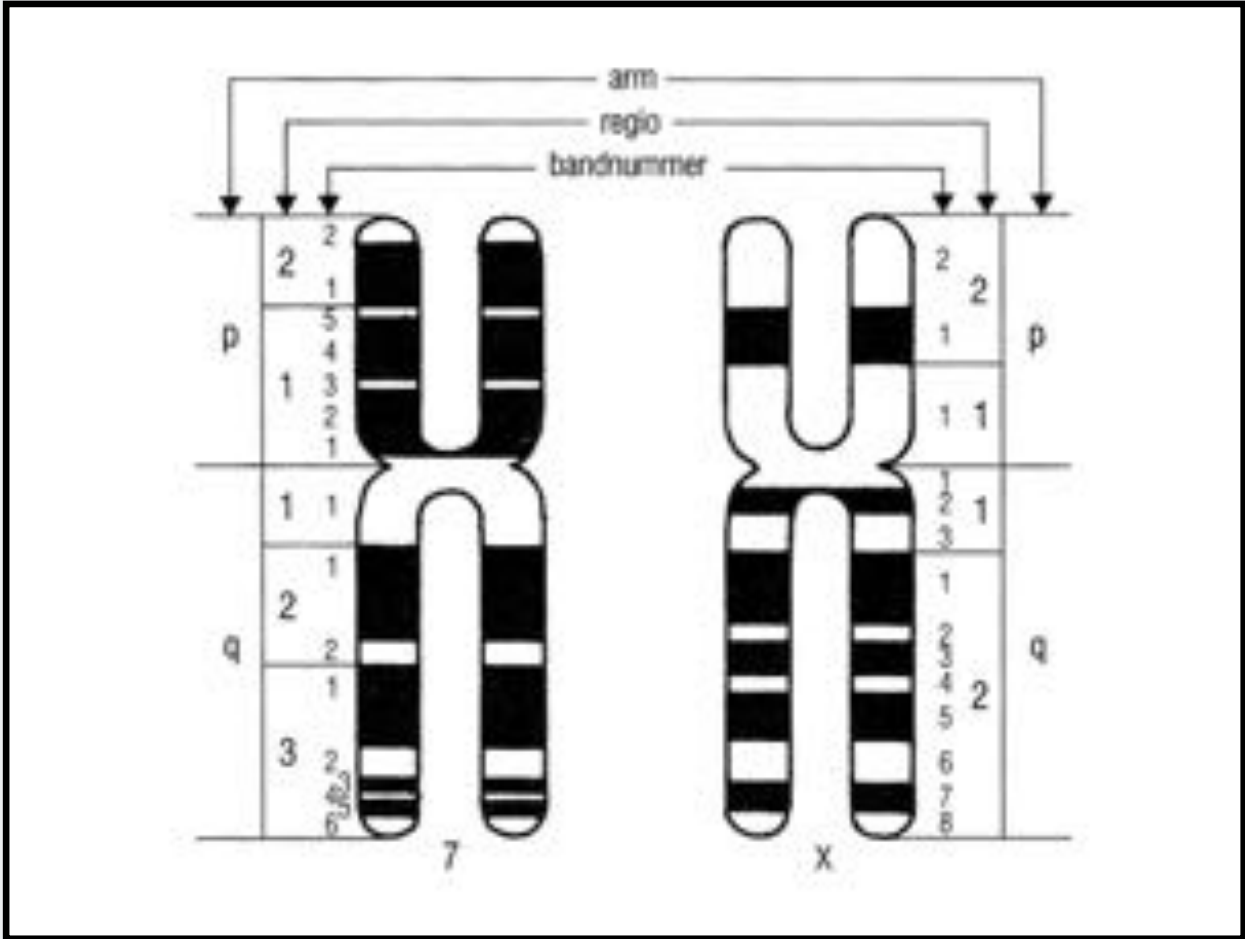
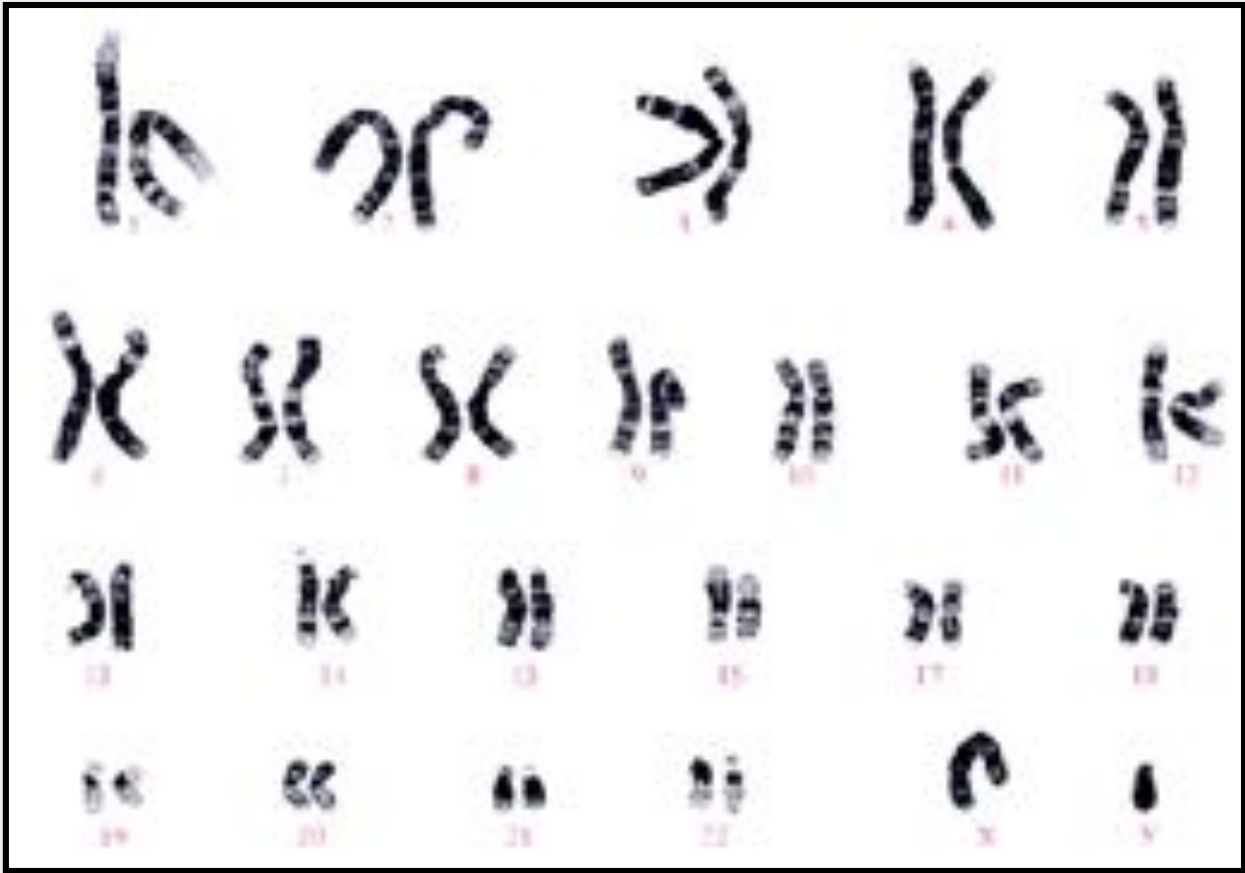
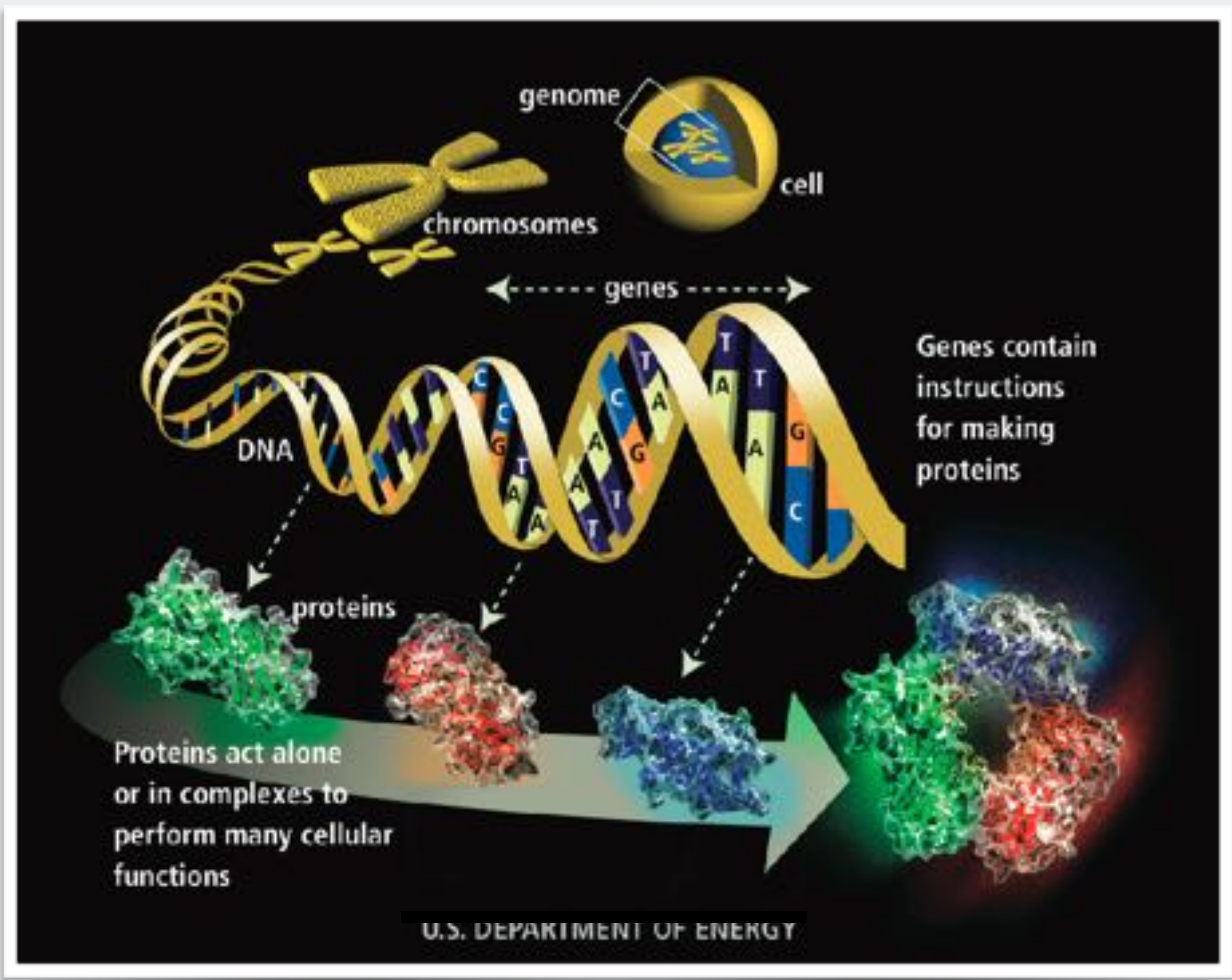
- O.l.v. Johnson een onderzoek van antropologen en sociologen bij indianenstammen.
- Dit zijn voor hen culturen waar stotteren niet zou bestaan als bewijs voor de semantogene ontstaanstheorie: ‘als je normale onvloeiendheden niet negatief evalueert en er niet op reageert, bestaat stotteren niet.’
- Leidt tot Eureka en publicatie: ‘*The indians have no word for it*’.

- Heronderzoek met correcte methodiek (o.m. taalkennis) leidt tot het vaststellen van stotteren bij indianenstammen.
- Zimmerman publiceert het artikel: *'The indians have many words for it.'*
- Ander onderzoek leidt tot de conclusie dat stotteren voorkomt ongeacht de cultuur.
- Stotteren komt voor in alle culturen met een gemiddelde prevalentie van 1.2 % (SD = 0.6).
- Stotteren komt voor in alle taalculturen en subculturen (industrieel versus agrarisch, stedelijk versus platteland...).
- Stotteren komt met een vergelijkbare prevalentie voor in diverse bevolkingsgroepen (Oosters-Westers, blank-zwart-rood-geel..)

4. Genetische predispositie

- Inleiding
 - **Modellen** voor erfelijkheid bij stotteren op basis van data over het **fenotype** (familie-studies, stamboomonderzoeken, tweelingen onderzoeken) bij persisterend stotteren en herstel.
 - **Genetisch** onderzoek: d.i. de studie **van genetisch materiaal** bij personen die stotteren (persisterend, hersteld).

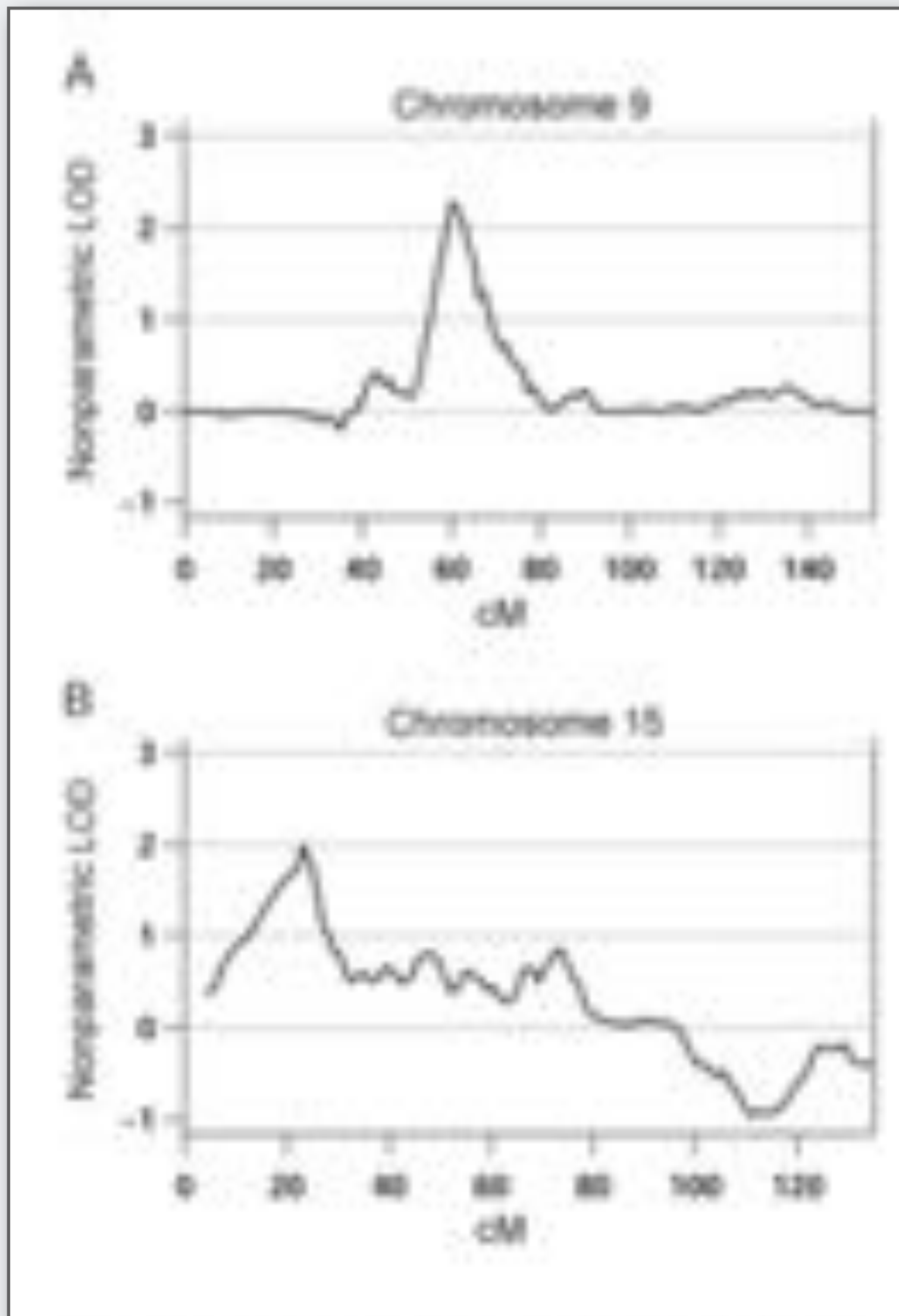




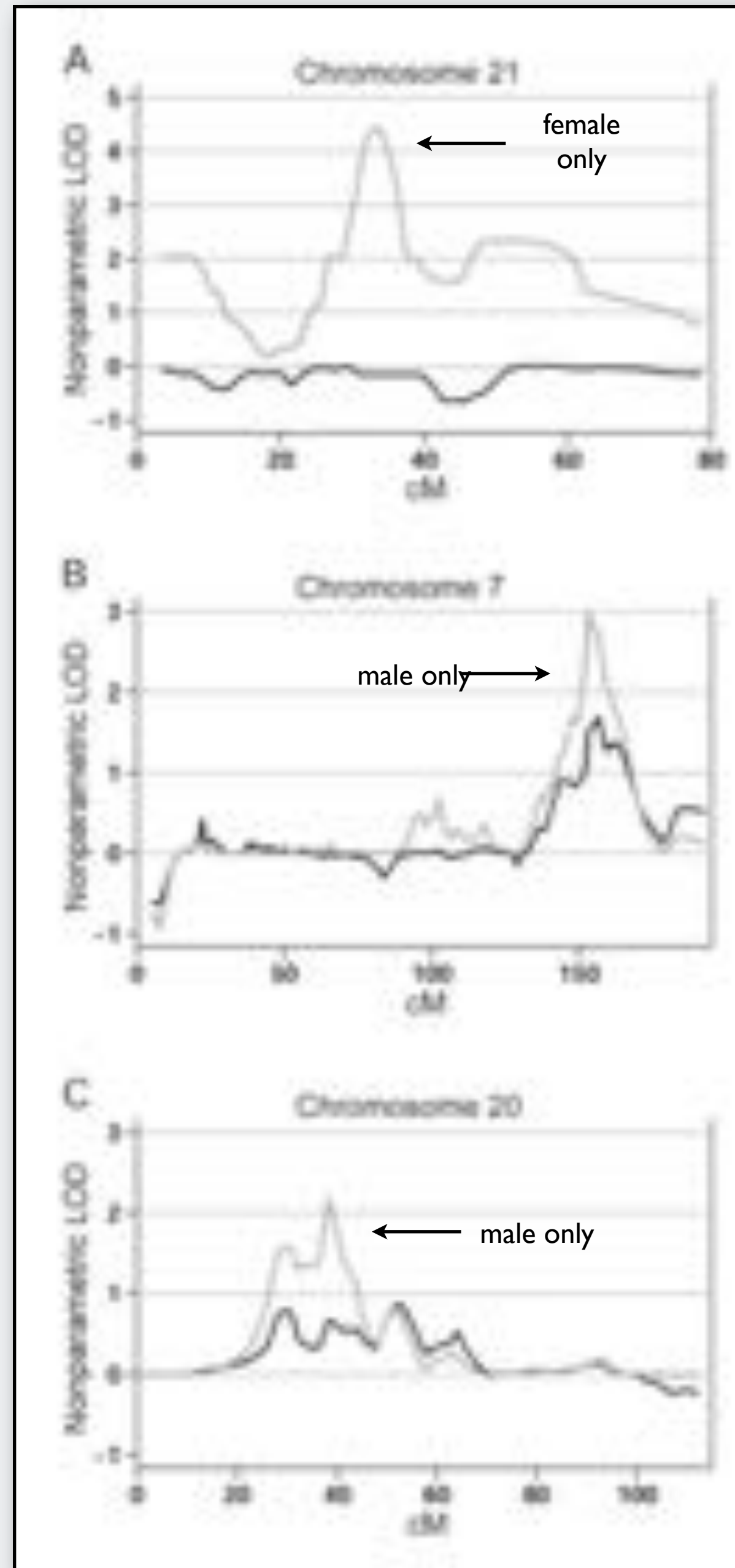
Genetische studies

- klassieke genetica
 - moleculaire genetica
 - genexpressie (nature en nurture)
 - genetische veranderingen (mutatie)
-
- 'genetic linkage' studies
 - recombinatie, recombinatiefrequentie
 - Morgan en centiMorgan (cM) (\pm 1 miljoen baseparen)
 - LOD scores

- Invloed op corticale en subcorticale structuren ?
 - morfologie van hersencellen ?
 - receptoren ?
 - hormonale functies ?
 - verbindingen tussen neuronen in hersenen ?
 - factoren verantwoordelijk voor persistentie ?
 - factoren verantwoordelijk voor herstel ?
 - interactie met milieu (intern, extern) ?



Close-up of the chromosomes with the highest evidence for linkage in the primary analysis for each phenotype definition. Chromosome 9, with a LOD score of 2.3 at 60 cM (A), and chromosome 15, with a LOD score of 1.95 at 23 cM (B), showed the highest evidence for linkage by use of the broad and narrow phenotype definitions, respectively.



Sex-specific evidence for linkage.

A. Analysis of the female-only data set (gray line) compared with the complete data set (black line) on chromosome 21, showing significant increase in the LOD score when only females are classified as affected.

B. Similar significant increase in the evidence for linkage on chromosome 7 when the male-only data set (gray line) is compared with the complete data set (black line).

C. Increased evidence for linkage also observed in the male-only data set (gray line) on chromosome 20.

Overzicht van genetische studies bij stotteren.

Bron	Chromosoom en gebied		Verwantschap fenotype
Drayna (2001)	1, 13, 17	elk 3 genen	1 om doofheid
Shugart, Mundorff, Kilshaw et al. (2004)	18p, 18q (1, 2, 10, 13)		
Riaz, Steinberg, Ahmad et al. (2005)	12q23-24 (1, 5, 7)		7 rol bij autisme; Gilles de La Tourette
Suresh, Ambrose, Roe et al. (2006)	2, 9, 15 7, 21	7 mannelijk 21 vrouwelijk 2, 7 en 9 regelgenen	
Wittke-Thompson, Ambrose, Yairi et al. (2007)	1, 3, 5, 7, 9, 13, 15		sommige i.v.m. andere spraak- taalstoornissen, retardatie of autisme
Lan, Son, Pan et al. (2009)	* 5p15.3 ** 11q23	dopaminerge genen SLC6A3* en DR2D** 5 single-nucleotide polyformismen	-verstoring dopaminerge functies -codeert voor dopaminereceptor D2

Bron	Chromosoom en gebied		Verwantschap fenotype
Kang, Riazuddin, Mundorff en Krasnewicht (2010)	12q23.3	GNPTAB genmutaties NAGPA genmutaties	-opbouw lysosomen -gerelateerd met mucopolysaccharidose, verstoord bot-, bindweefsel en neurologische symptomen
Fedyna, Drayna en Kang (2010)	12	Glu200Lys GNPTAB	-opbouw lysosomen
Raza, Riazuddin en Drayna (2010)	6, 9, 11, 16, 21	16q12.1-16q23	
Lee, Kang, Drayna en Kronfeld (2011)	16	NAGPA genmutatie	-celafbraak overbodige en beschadigde eiwitten -vouwen endoplasmatisch reiculum

Bron	Chromosoom en gebied		Verwantschap fenotype
Benito-Aragon, Gonzalez-Sarmiento, Lidell, Diez et al. (2020)	12, 16	GNPTG oververtegenwoordigen de biologische functionaliteit van de neurofilament cytoskelet organisatie	-opbouw lysosomen -cystoskelet -interactome network (eiwit-eiwit-interacties) -in. neuronaal netwerk voor spraak/stotteren
Frigerio-Domingues, C.E., Gkalitsiou, Z., Zezinka, A. Sainz, E. et al. 2019	*12, **16	GNPTAB*, GNPTG**, NAGPA**	-coderen voor eiwitten betrokken bij werking lysosomen -spraakstoornissen/stotteren -mutaties hangen samen met therapieresistentie bij persisterend stotteren
	15	AP4E1	-spastische paraplegie -stotteren
Domingues, C.E.F., Carlos, E., Grainger, K. Cheng, H. et al. 2019	11	-mutatie van een allel van hDAT A559 -polymorfisme van DRD2	-verstoring dopaminerge functies -codeert voor dopaminereceptor D2

Bron	Chromosoom en gebied		Verwantschap fenotype
Mohammadi, H., Joghatei, M.T., Rahimi, Z., Faghihi, F. et al. 2017	CYP17CC CYP19 codon 39	2 SNP voor geslachtshormen aan globuline gebonden	-hoger testosteron, dihydrotestosteron en oestradiol dehydroepiandroterone, cortisol -correleert positief met stotterernst
Raza, M.H., Dominques, C.E., Webster, R., Sainz, E. et al. 2016	16	GNTAB en GNPTG , NAGPA homozygote mutaties	-verklaren het ontstaan van stotteren bij 16% van de onderzochte groep (n=81)
Raza, M.H., Mattera, R, Morell, R. Sainz, E. et al. 2015	15	2 heterozygote varianten van AP4E1	-verstoort eiwitafscheiding door Golgi-apparaat en sgnalering naar lysosomen -deficit in intracellulaire verkeer
Domingues, C.E.F., Olivera, C.M.C., Oliveira, B.V. , Juste, F.S. et al. 2014	10q21	-deletie	<ul style="list-style-type: none"> - vertraagde spraak- en taalontwikkeling - specifieke leerstoornis - verstandelijke beperking - ontwikkelingsstotteren

Bron	Chromosoom en gebied	Verwantschap fenotype
Turner, S.J., Hildebrand, M.S., Block, S., Damiano, J. et al 2013	7 FOXP2 regelt 300 à 400 andere genen allerlei mutaties	-gerelateerd aan spraakapraxie bij kinderen, dysarthrie, dyspraxie van orale motoriek, receptieve en expressieve taalstoornissen -varianten vastgesteld gerelateerd aan stotteren
Raza, M.H., Gertz, E.M., Mundorff, J., Lukong, J. et al. 2013	2p, 3q, 3p, 14q, 15q	-geen major locus gerelateerd aan stotteren -multipale loci -2p en 15q sterke LOD-scores
Kang, C. & Drayna, D. (2012)	16 GNTAB, GNPTG NAGPA	-mucopolysaccharidose (zeldzame stofwisselingsziekte met ernstige gevolgen) -mutaties halveren cellulaire activiteit en intracellulaire werking en transport

Bron	Chromosoom en gebied		Verwantschap fenotype
Drayna, D. & Kang, C.S., (2011)	12	GNPTAB, GNTPG NAGPA genmutaties	-verstoort werking lysosomen intracellulair -gevonden bij 10% stotterende familie- verwanten
Lee, W.S., Kang, C., Drayna, D. & Kornfeld, S. (2011)	16, 25	NAGPA gen 3 mutaties	-verlaagde cellulaire activiteit van het 'uncovering enzyme' UCE betrokken bij xwerking lysosomen (128 genen coderen) -vouwpatreonen endoplasmatisch reticulum -verstoort transport naar Golgi-apparaat -afbraak van overbodige en beschadigde eiwitten

Kernachtige besluiten

- polygenetisch zonder major locus
- multichromosomaal, verscheidene genen, regelgenen en geslachtsgebonden genen
- expressie,
- bepalen vouwpatronen van het endoplasmatisch reticulum in de cel
- opbouw en functioneren van lysosomen in de cel
- afvoer celafbraak
- regeling dopaminerge functies
- bepalen cytoarchitectuur van neuronen in het brein
- bepalen structuur van gyri en sylvii
- ...

- Genetische ‘linkage’-studies en moleculaire genetische bevindingen bij (co-morbide) spraak- en taalstoornissen en persoonlijkheidskenmerken
- Voorbeelden
 - receptieve en expressieve taalontwikkelingsstoornissen
 - specific language impairment (SLI)
 - verbale ontwikkelingsdyspraxie, spraakapraxie bij kinderen
 - dysarthrie
 - dyspraxie van orale motoriek
 - dyslexie
 - neuroticisme

opmerkingen: methodische kwesties

- zorgvuldigheid van de definitie en selectie van fenotypes ?
- de inclusie of exclusie van tweelingen, ‘bilineal families’, kinderen van bloedverwante ouders...
- de invloed van de markeringsmethode (fluorescentie-techniek), de afstand(cM) en aantal SNP op de capaciteit om erfelijke informatie te verschaffen
- het leggen van verbanden tussen genotype (van stotteren) en fenotype met ook nog andere aspecten (stemming, spraak- en taalvertraging) is louter *suggestief* (*correlatief*)
- nood aan replicatie-studies en inhoudsvaliditeit: kennis van het genetisch *mechanisme* dat uiteindelijk bijdraagt tot het manifest stotteren

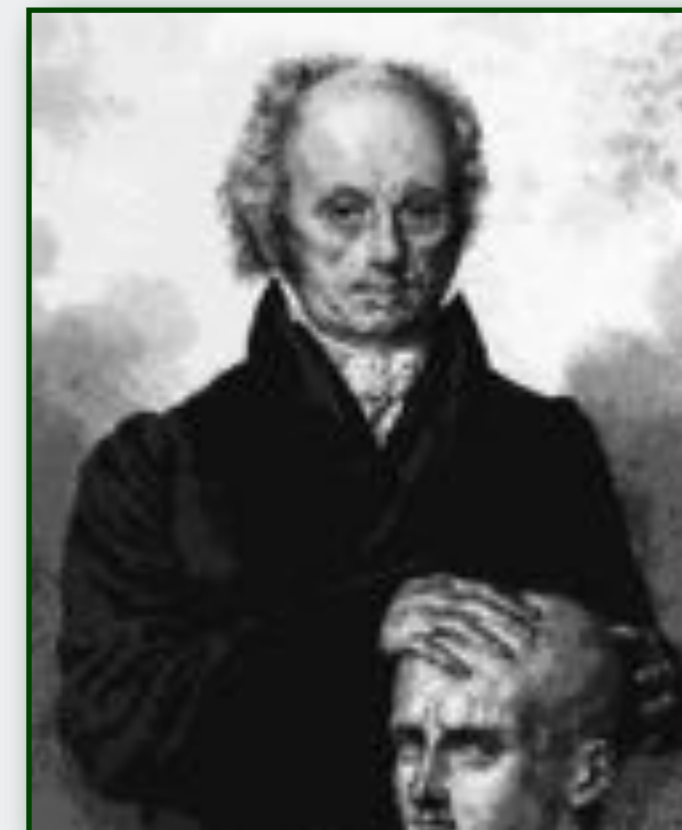
5. Cerebrale lateralisatie

Norman Geschwind (1926-1984)

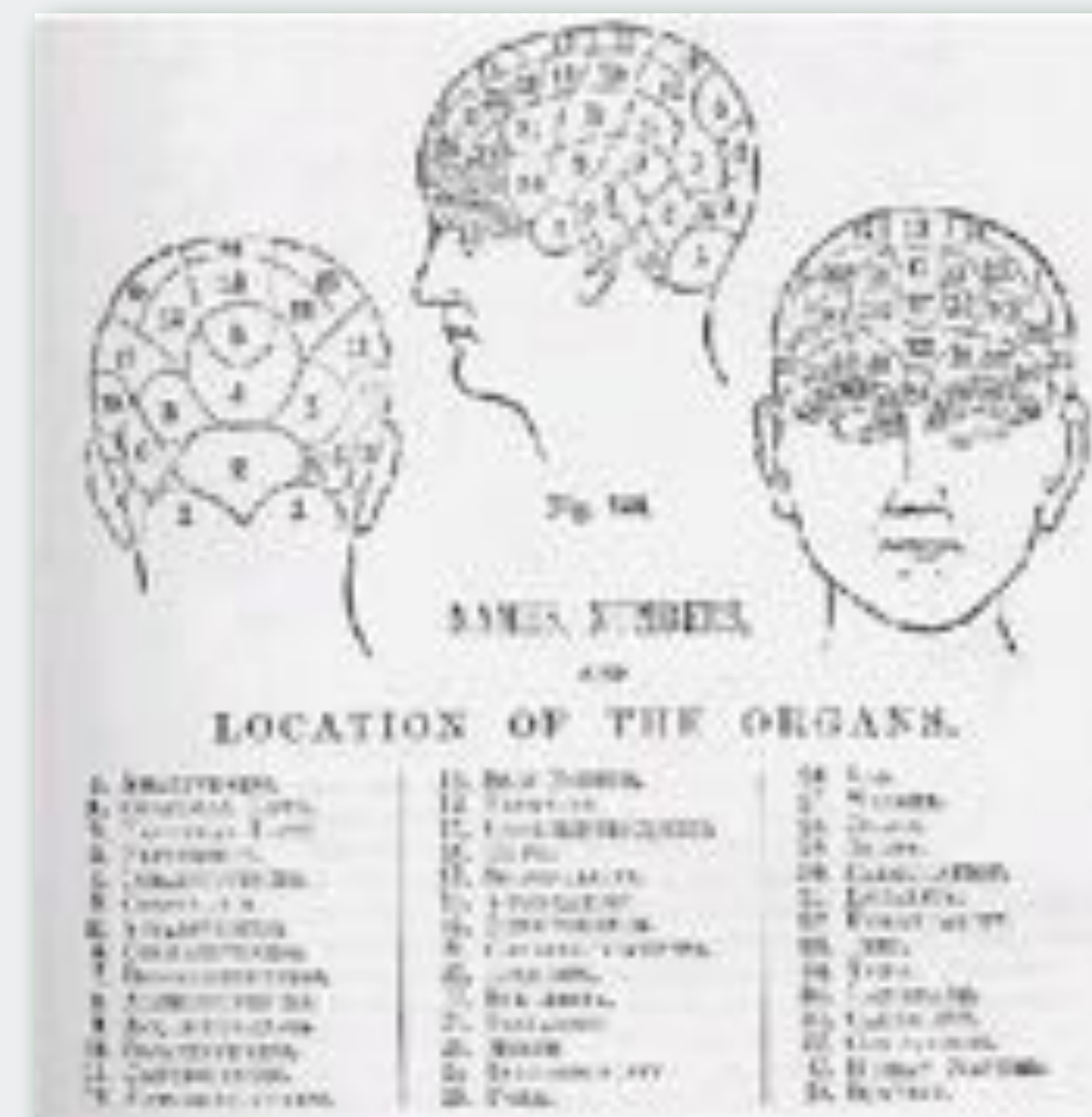
Albert Galaburda

5. 1. Beknopte voorgeschiedenis

- Galenus (130-200 na Chr.) lokaliseerde als eerste ‘de ziel in de hersenen’: de ventrikelvloeistof (geaccepteerd tot in de zestiende eeuw).
- Frenologie: verschillende geestelijke functies werden door bevoelen van schedel aan de vorm van de schedel gerelateerd. (Vandaar: ‘talenknobbel’.)
- Franz Joseph Gall (1758-1828), Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881) en Mark Dax (1771-1837): cerebrale dominantie voor spreken



Franz Joseph Gall
1758-1828



- Paul **Broca** (1824-1880): onderscheid tussen taal- en spraakvermogen en lokalisatie van cerebrale zones
- Carl **Wernicke**, (1848-1905) ‘der aphasischen symptomcomplex, eine psychologischer Studie auf anatomischer Basis’
- Lee Edward **Travis** & Samuel **Orton** (1920):
 - rol van cerebrale dominantie en lateralisatie bij het ontstaan van stotteren
 - gebrek van een dominante hemisfeer ten opzichte van de andere leidt tot stotteren
 - spieren worden neuraal gestuurd door twee hemisferen wat gesynchroniseerd moet worden
 - synchronisatie lukt als één van beide hersenheften dominant is ten opzichte van de andere



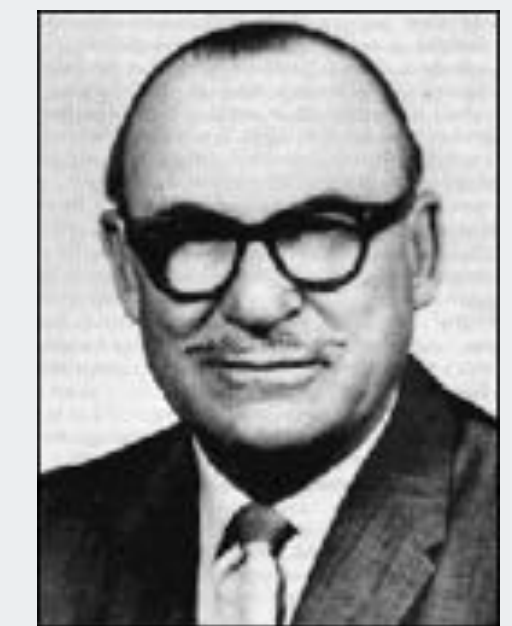
Paul Broca
1824-1880



Carl Wernicke
1848-1905



Samuel Orton
1879-1948



Lee Edward Travis
1896-1987

- Mensen die stotteren missen de juiste marge voor cerebrale dominantie.
- Dit resulteert in inadequate synchronisatie van zenuwimpulsen naar de spreekspieren.
- 1934 electromyografie (EMG) en beschrijving van potentialen van m. masseter sinister en dexter tijdens vlot spreken en stotteren
- Cerebrale dominantie en lateralisatie werd afgeleid uit links- of rechtshandigheid (bepaald door vragenlijsten, schrijftaken...)
- Cerebrale dominantie afleiden uit handvoorkeur bleek onjuist (experimenten van Van Riper, van Johnson). De EMG bleek een stottersymptoom te beschrijven, niet te verklaren.

Beperkingen van de eerste theorieën over cerebrale dominantie en lateralisatie:

- te eenvoudige en onjuiste voorstelling van zaken:
 - voor spraak en taal is er één dominante hemisfeer
 - dat is de linker cerebrale dominantie voor rechtshandigen en de rechter voor linkshandigen
 - bijna alle rechtshandigen hebben linker cerebrale dominantie voor taal en 60 % van de linkshandigen heeft een linker cerebrale dominantie voor taal en 40 % een rechter cerebrale dominantie
 - dominantie en lateralisatie is niet enkel corticaal; ook subcorticale area zijn asymmetrisch ook bij taal
- later is gebleken dat er ook chemische asymmetrie bestaat

5.2. Cerebrale lateralisatie (Geschwind & Galaburda, 1985)

Essentiële kenmerken

- Biologische mechanismen doen lateraliseren, wat leidt tot o.m. een *asymmetrisch* zenuwstelsel.
- Genetische factoren zijn hierbij belangrijk.
- Speciale aandacht gaat uit naar de prenatale omgeving in de baarmoeder, meer bepaald naar de rol van het groeihormoon testosteron en verwante factoren.
- Verschillende prenatale en postnatale factoren wijzigen de richting en omvang van de biologisch structurele verschillen.



Albert Galaburda



Norman Geschwind
1926-1984

Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral Lateralization. Biological Mechanisms, Associations, and Pathology. *Archives of Neurology*, 42, 428-654.

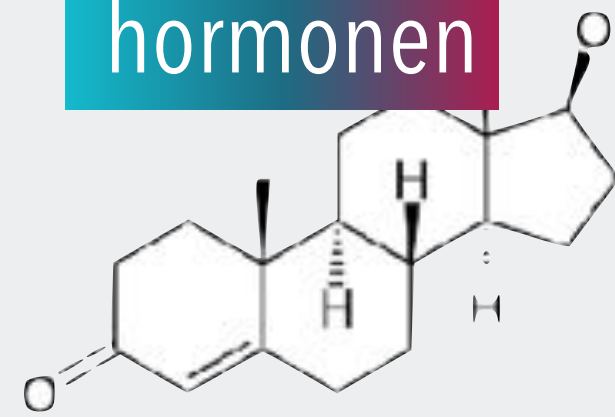
essentiële kenmerken

- De abnormale cerebrale dominantie leidt tot
 - ontwikkelingsstoornissen zoals dyslexie, stotteren
 - bepaalde talenten (hoogbegaaftheid, ruimtelijke talenten)
 - wijzigingen in het immuunsysteem, huid en skelet en andere organen met implicaties voor functies

uterus



hormonen



genen



prenatale ontwikkelingsprocessen

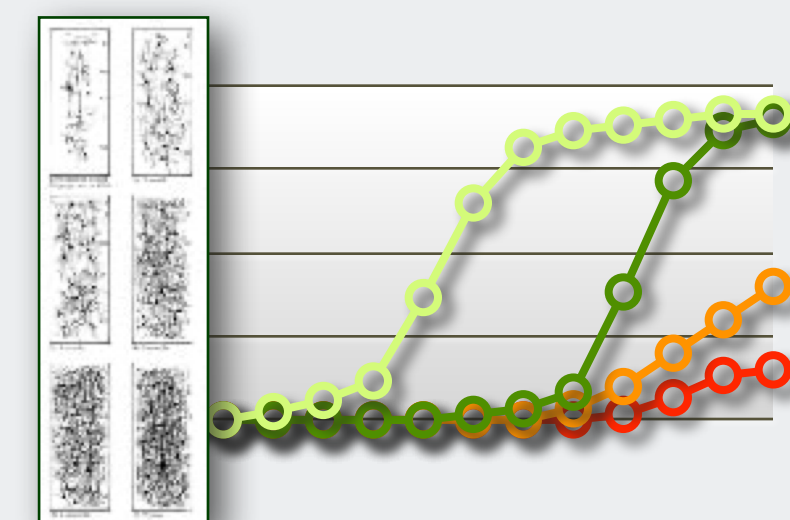
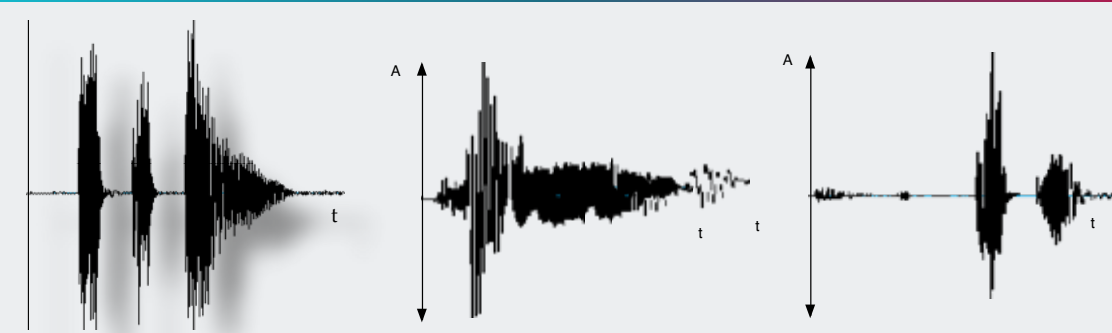


Geschwind & Galaburda, 1985

anatomische & functionele predispositie

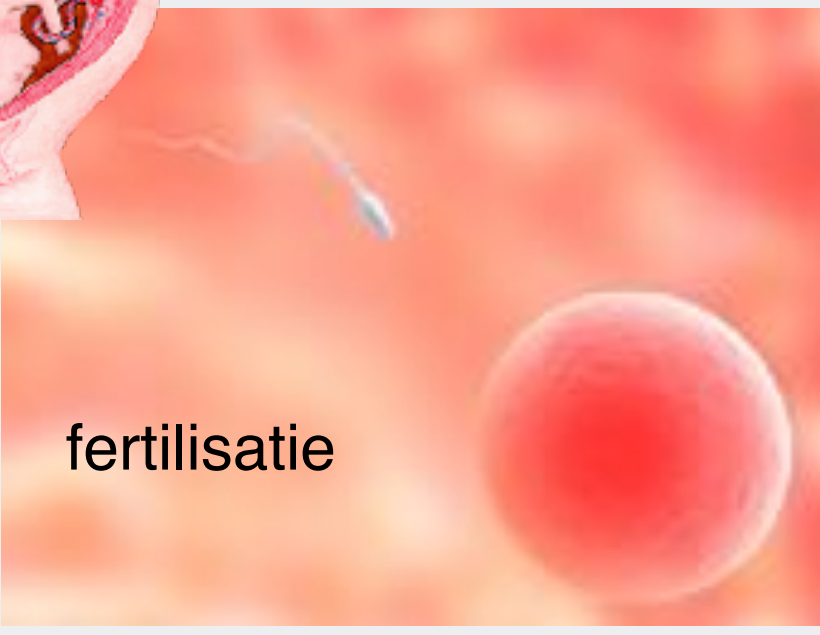
postnatale ontwikkelingsprocessen

stottermomenten

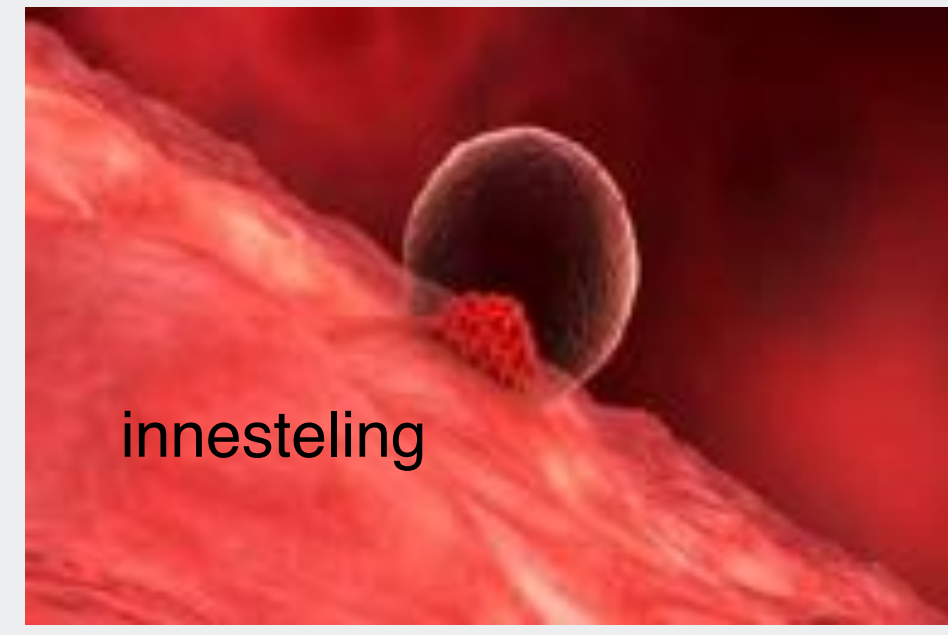


neurofunctionele ontwikkeling
spraak- en taalontwikkeling
uitlokkende stimuli

uterus



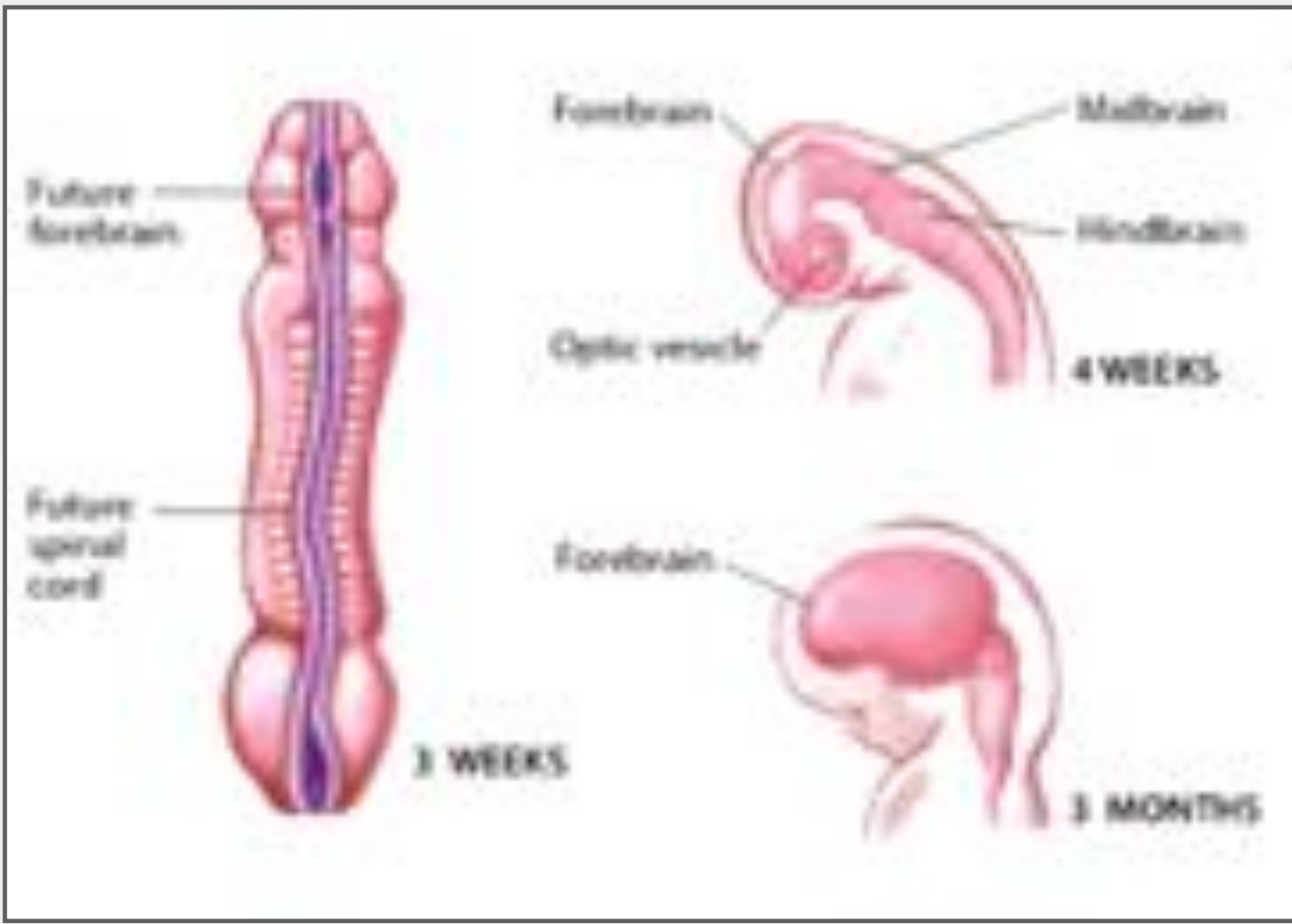
fertilisatie



innesteling



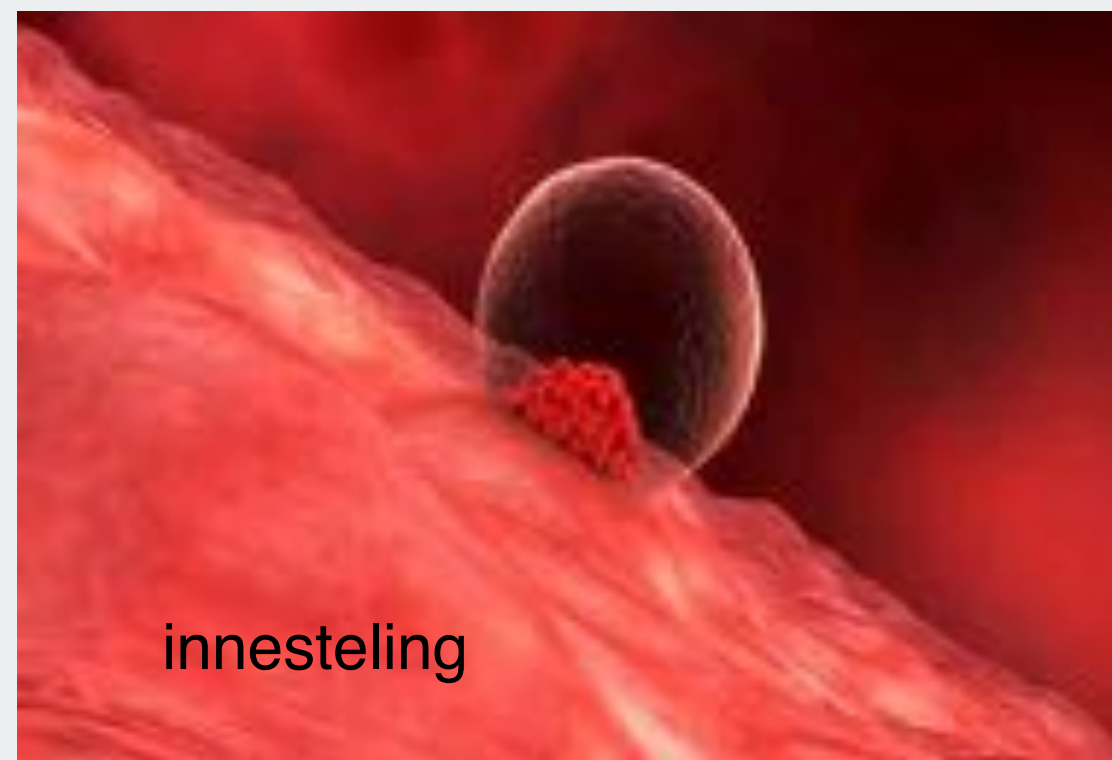
4 weken



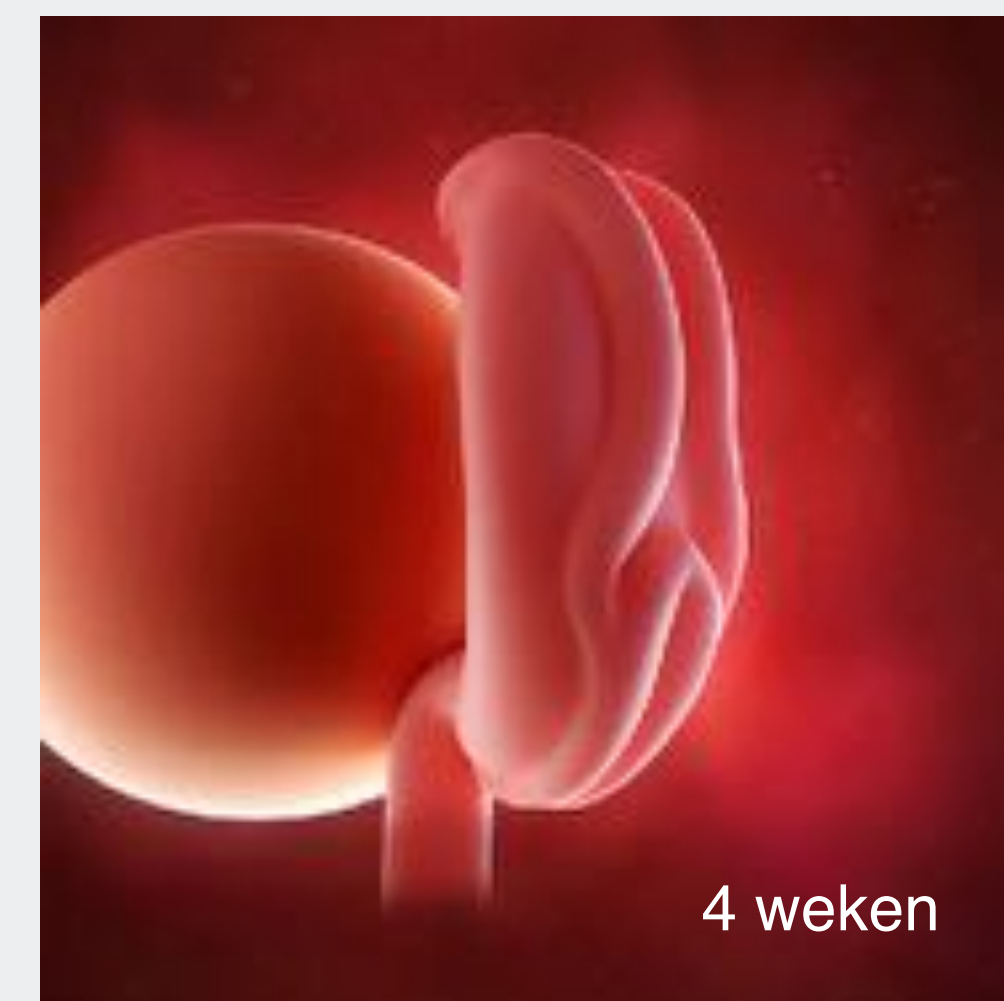
6 weken



fertilisatie



innesteling



4 weken



6 weken



7 weken



12 weken



15 weken



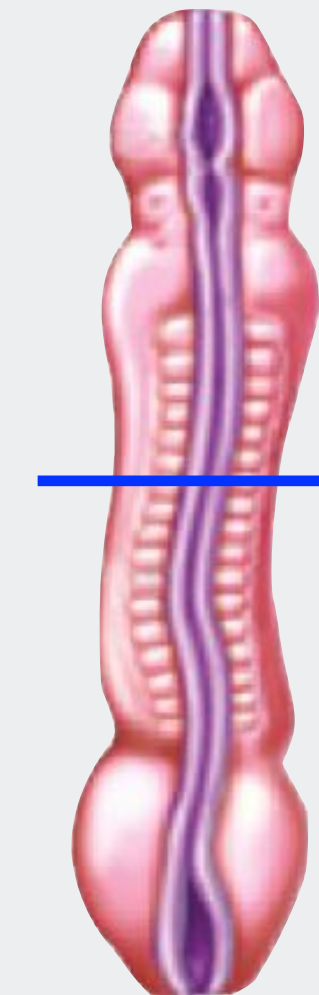
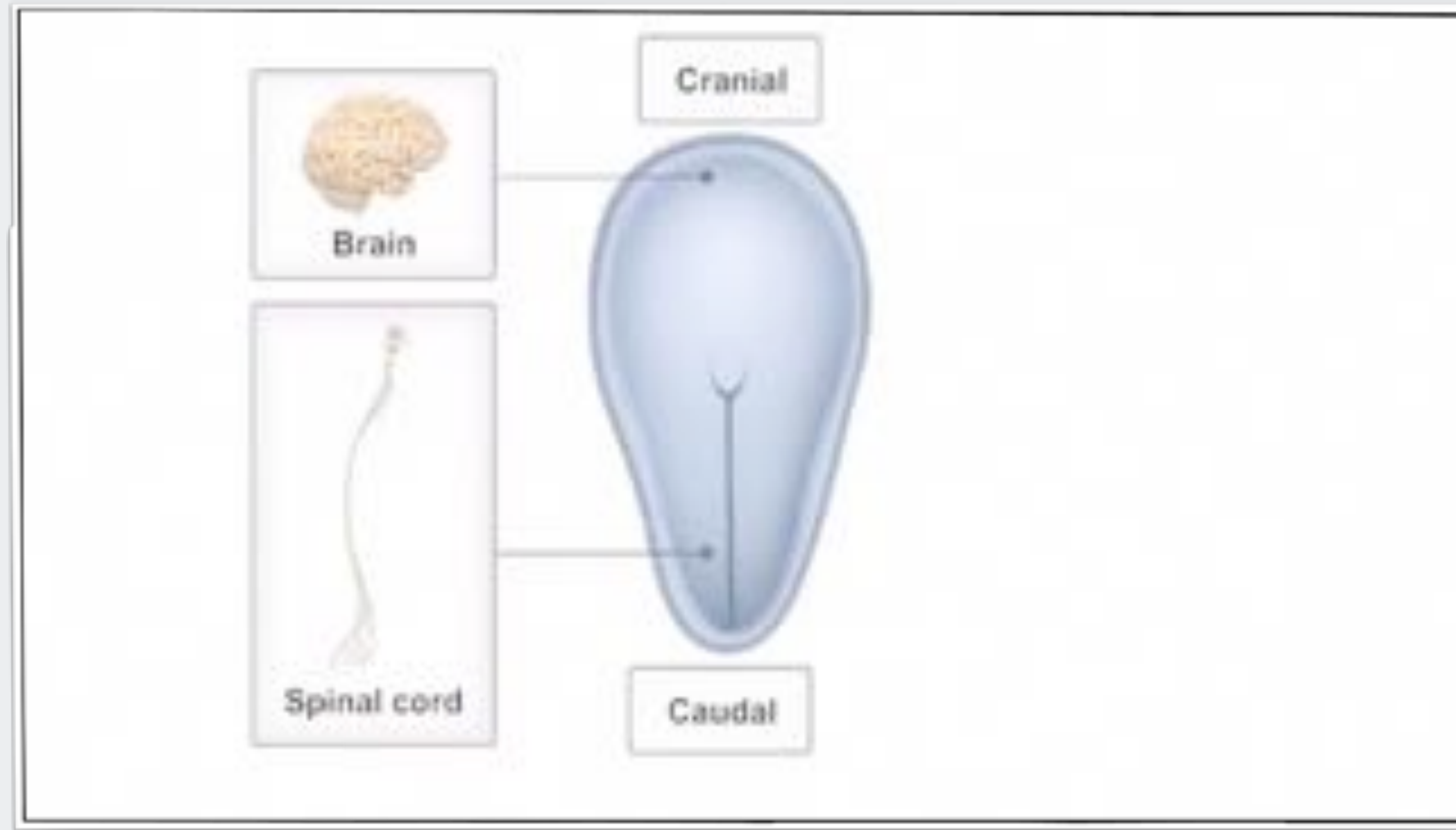
16 weken



19 weken

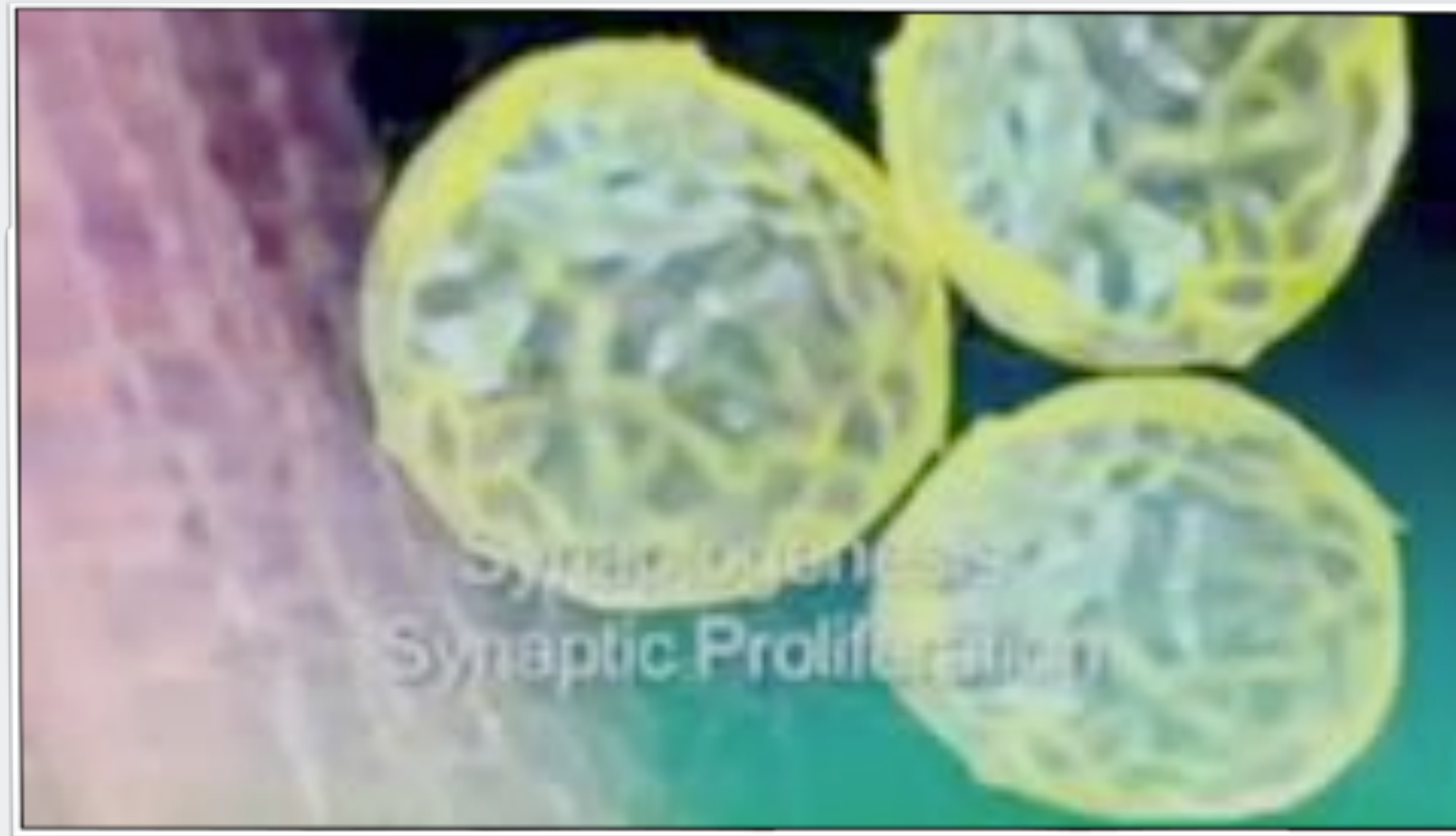




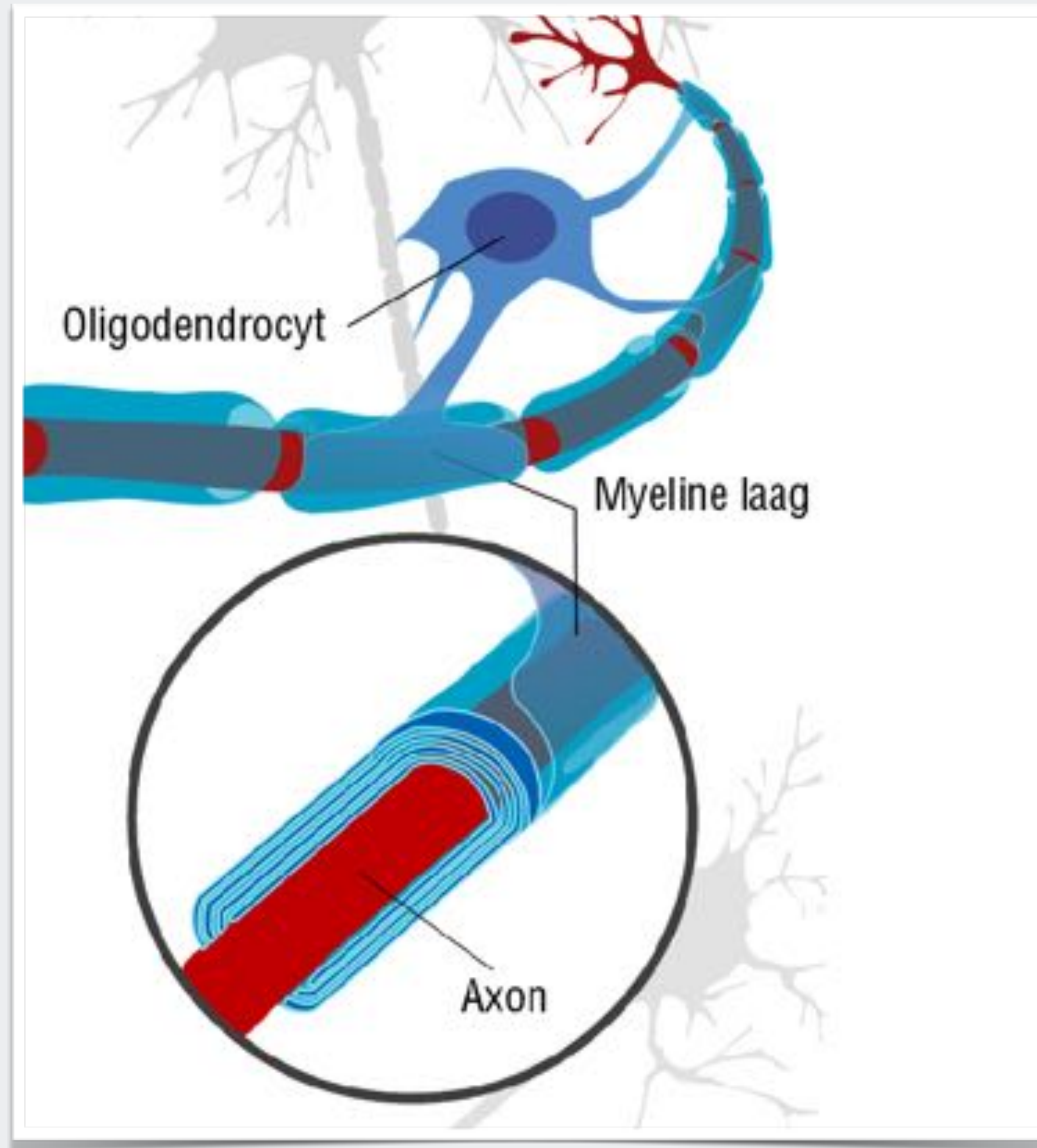


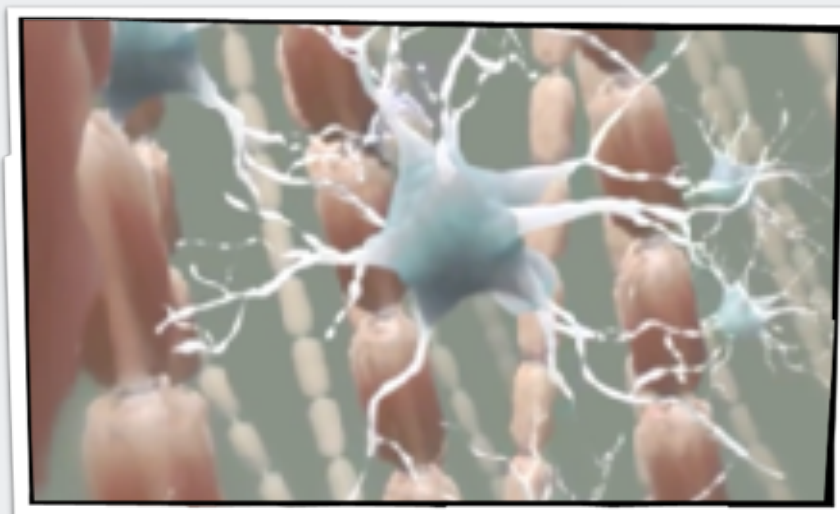


- **Migratie van cellen** (tussen 6de en 8ste week)
eerste golf van migratie naar de corticale plaat en eerste differentiatie ('cell death')



- **Celdifferentiatie** (rond de 16de week) voor de celmigratie naar de oppervlaktelagen is voleindigd. De fase duurt postnataal verder.
- Tijdens de celdifferentiatie groeien neuronen, ontwikkelen hun **dendrieten** en **axonen** en leggen **synaptische contacten**.





- **Myelinisatie** (voor de geboorte tot laat in het postnataal leven). Lange neuronen myeliniseren eerder dan kortere. De linker hemisfeer matureert later dan de rechter. Myelinisatie bij vrouwen eerder dan bij mannen.

5.3. De normale ontwikkeling van het brein

- Geen enkel neuron wordt in de cortex zelf gevormd.
- Alle corticale neuronen worden voortgebracht in de neurale tube.
- Vandaar migreren ze naar hun toekomstige plaats.

5.3.1. Ruimtelijke en tijdsgradiënten

- 1. Cellen bestemd om afgescheiden morfologische gebieden te bevolken stammen van afzonderlijke bronnen.
- 2. Cellen bestemd om afgescheiden morfologische gebieden te bevolken stammen van afzonderlijke bronnen.

- 3. Cellen worden geproduceerd met een bepaalde volgorde qua lengte: eerste de lange neuronen, dan de middelste en tenslotte de kleine neuronen.
- 4. Gliacellen (steunweefsel voor neuronen) bestemd voor een bepaald gebied in het brein, neigen te ontstaan na de neuronen.
- 5. Fylogenetisch oudere gedeelten van het brein ontwikkelen zich ontogenetisch eerder.
- 6. Migratie van cellen.
- 7. Differentiatie van cellen en maturatie: neuronen nemen hun eindbestemming in en groeien en leggen verbindingen.
- 8. Massaal afsterven van neuronen (zelfs tot in postnatale periode).

- 9. Celmigratie die volgt op de bouw van neuronen, treedt met golven op. Er wordt, in lagen, een corticale plaat gevormd.
- 10. De cellen die later aankomen, moeten dus migreren door de verschillende lagen tot aan de oppervlakte.
- 11. Neuronen zijn blijkbaar constant in beweging. Ze passeren soms zelfs hun uiteindelijke bestemming om er nadien naar terug te keren.
- 12. De ventriculaire zone wordt dunner omdat er meer cellen uit migreren en de dubbel gelaagde corticale plaat wordt dikker.

5.3.2. Timing van migratie en processen

- Rond 6de week zwangerschap: productie van neuronen start.
- Tussen 6de en 8ste week: eerste golf van migratie naar de corticale plaat en eerste differentiatie.
- Tussen 8ste en 10de week: de subventriculaire zone wordt gevormd.
- Van de 11de tot de 13de week: de corticale plaat wordt tweelagig en verdikt tot de 15de week.
- Tussen 24ste en 32ste week is de celmigratie naar de cortex voltrokken.
- De celdifferentiatie zeker in dieper gelegen lagen begint rond de 16de week, voor de celmigratie naar de oppervlaktelagen is voleindigd. De fase duurt postnataal verder.

- Tijdens de **celdifferentiatie** groeien neuronen, ontwikkelen hun dendrieten en axonen en leggen synaptische contacten.
- **Myelinisatie** start voor de geboorte tot laat in het postnataal leven. Lange neuronen myeliniseren eerder dan kortere.
- Als factoren de **groei remmen** van delen van de linker hemisfeer, dan treden veranderingen op in andere regio's (de homologe zones van de andere hemisfeer en de onaangetaste delen van dezelfde hemisfeer).
- Het afsterven van neuronen ('**cell death**') treedt pre en postnataal op. Dit resulteert in grotere neuronen en meer neuronen in niet aangetaste regio's.

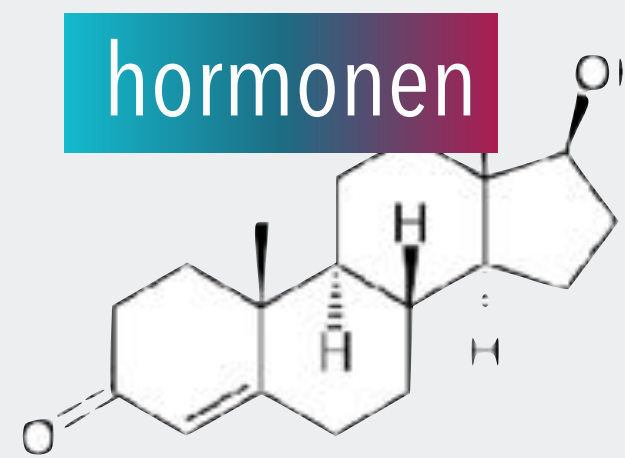
- De eventuele **vertraging van groei** hoeft niet de hele zwangerschap te duren. De patronen in cerebrale dominantie hangen af van het tijdstip in de zwangerschap waarop testosteron-niveau's en verwante factoren optreden.
- De groei van de **rechter hemisfeer** die eerder optreedt, betekent dat die minder onderhevig is aan versturende invloed.
 - De gyri en sulci ontwikkelen zich eerder dan in de linker hersenhelft.
 - Het linker planum temporalis ontwikkelt in de 31ste week van de zwangerschap; het rechter 7 à 10 dagen eerder.
- Als er vroeg groeistoornissen van de rechter hemisfeer optreden, persisteren die later meer en hebben die een groter impact.
- Mannelijke hersenen matureren later dan vrouwelijke.
- De linker hemisfeer matureert later dan de rechter.

Opmerking

- De groei, migratie en afsterven van neuronen spelen niet alleen een rol bij het ontstaan van pathologie, maar zorgen ook voor het bestaan van talenten ('the pathology of superiority').
- Dit is het geval bij het bestaan van extreem hoge talenten ook bij dyslexie, stotteren, autisme.

5.3.3. De rol van hormonen (prenataal)

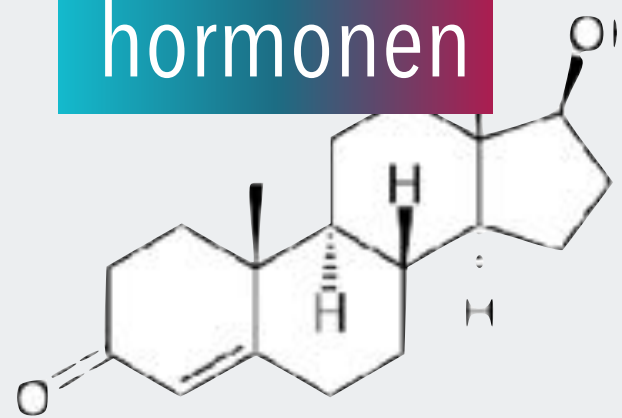
- Het menselijk brein is reeds asymmetrisch tijdens de foetale periode met een patroon lijkt op dat bij volwassenen.
- Vrouwelijke en mannelijke foetussen worden blootgesteld aan maternale hormonen en hormonen uit de placenta.
- Eens de mannelijke testes ontwikkelen, bereikt testosteron hoge niveau's. De vrouwelijke foetus wordt ook blootgesteld aan testosteron maar in mindere hoeveelheid.
- Hormonale effecten zijn beperkt tot:
 - de breinzones uitgerust met de specifieke receptoren en enzymen
 - de kritische periode waarin receptoren gevoelig zijn voor een bepaald hormoon



- **Testosteron**

- receptoren ruim verspreid in vele neurale en niet neurale weefsels
- heeft effect op de migratie van neuronen
- beïnvloedt de groei van vele andere weefsels onder meer van structuren betrokken bij de immuniteit
- brengt een verandering op gang in de structuren van specifieke nucleï in de hypothalamus en limbisch systeem
- beïnvloedt de specifieke manier waarop genen tot expressie komen

hormonen



- **Andere hormonen:**
 - **Progesteron** met een vermannelijkend effect op een vrouwelijke foetus
 - **Oestrogenen** stimuleren corticale maturatie en myelinisatie
 - **Androgenen** interfereren met het effect van oestrogenen
- **Hormonen bij stotteren post nataal:**
 - **Testosteron** bij groei en groeispurt (gehalte 4 à 5 groter bij stotterende kinderen)
 - **Cortisol** als gevolg van stress bij stotteren (hoger bij stotterende kinderen en in relatie tot stotterernst; scherpt aandacht en sensoriek)
 - **Dopaminerge hormonen** en rol van de n. accumbens bij conditionering



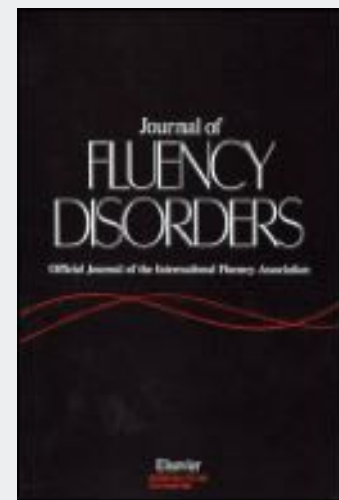
5.3.4. De rol van genen (prenataal)

- polygenetisch zonder major locus
- verschillende chromosomen, verscheidene genen, regelgenen en geslachtsgebonden genen
- functie?
 - bij spraak- en taalontwikkelingsstoornissen
 - bepalen vouwpatronen van het endoplasmatisch reticulum in de cel
 - opbouw lysosomen in de cel
 - afvoer celafbraak
 - regeling dopaminerge functies
 - bepalen cytoarchitectuur van neuronen in het brein
 - bepalen structuur van gyri en sylvii

5.4. 'Pathologische' asymmetrie bij stotteren

- **onderzoeken** gericht op het vaststellen van mogelijke, **anatomische afwijkingen**:
 - van grotere hersengebieden
 - van cytoarchitectuur
 - van corticale en subcorticale structuren
- **onderzoeken** gericht op vaststellen van **neurale en hormonale werking**:
 - inhibitie en excitatie van hersengebieden
 - hormonale correlaten

- **vergelijkende onderzoeken:**
 - conditie vlot spreken en stotteren bij stotterende volwassenen
 - conditie vlotte sprekers en stotterende sprekers
 - conditie andere spraakstoornissen (spastische dysfonie, Gilles de la Tourette)



Ingham, R. (ed.) (2003) Special Issue Brain Imaging & Stuttering. *Journal of Fluency Disorders* (28), 4, 263-426

Neumann, K. (ed.) (2018) Special Issue Neuroimaging in Stuttering Research. *Journal of Fluency Disorders*, 55, 1, 1-156



Boey, R. (2012) *Fenomenologie en epidemiologie van stotteren: een overzicht en synthese*. Belsele: VVL


Vaststellingen

- afwijkingen in diverse hersenstructuren
 - **afwijkingen** qua **densiteit** van witte en grijze materie (ectopie)
 - **disfunctionele myelinisatie** (fractionele anisotropie)
 - neurale **disconnectie**
 - afwijkende celmigratie en celdifferentiatie
 - **afwijkende asymmetrische** dynamische **lateralisatie**
 - **corticaal** en **subcorticaal**
 - **afwijkende cytoarchitectuur** en **vouwpatronen** (gyri, sylvi)

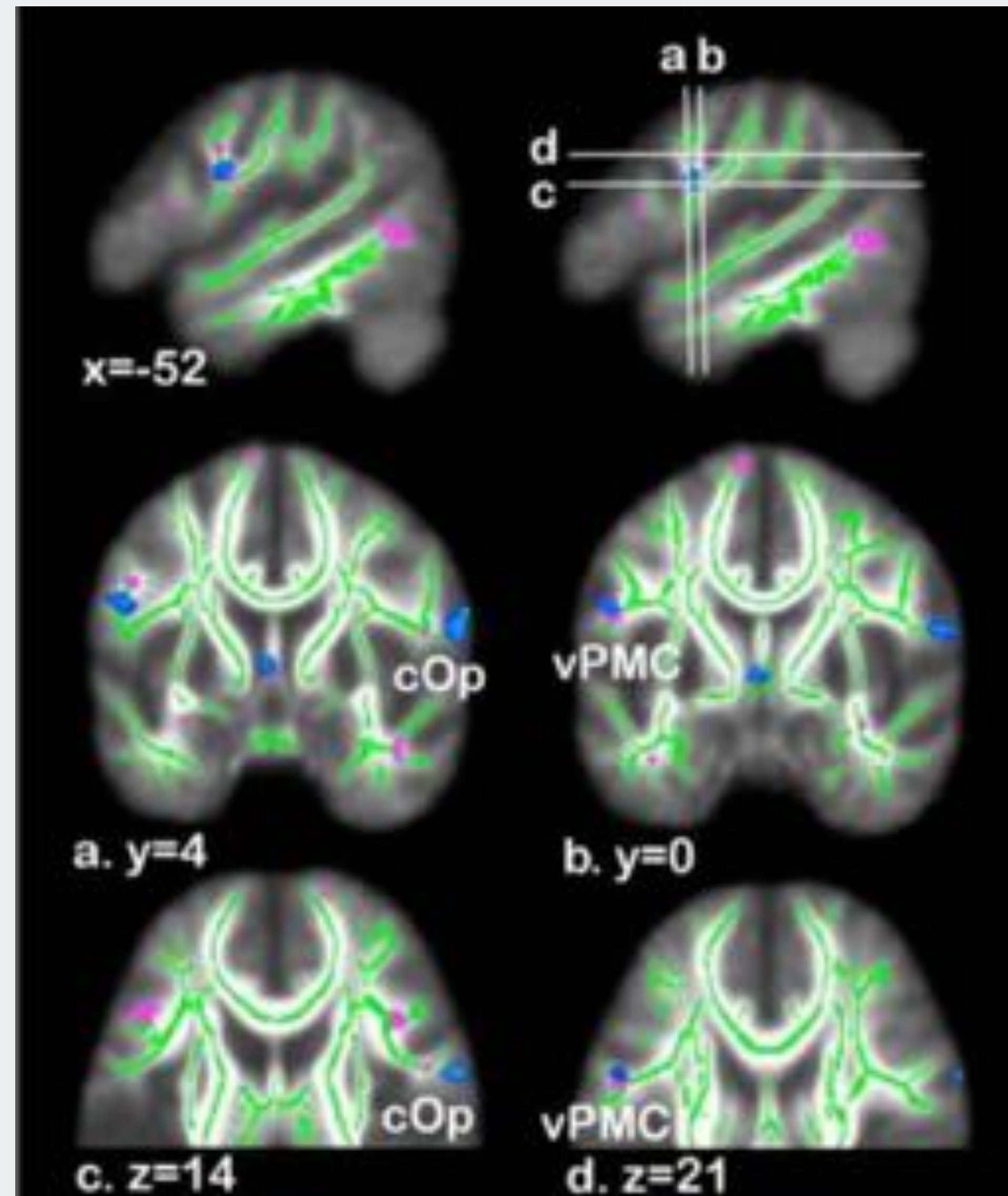
voorbeelden van regio:

- van de gyri links en recht frontale voorhoofdskwab
- vouwpatronen van secundaire en tertiaire sylvii
- afwijkende myelinisatiestructuren links met functionele *disconnectie* tussen de gebieden van de lobus temporalis superior en de lobus frontalis inferior (beide taalgebieden)
- overwoekering in premotorische cortex inferior dexter (overcompensatie)
- vergroting van de rechter en linker planum temporalis en verwante gyri
- verminderde witte materie in centrale gebieden
- ...

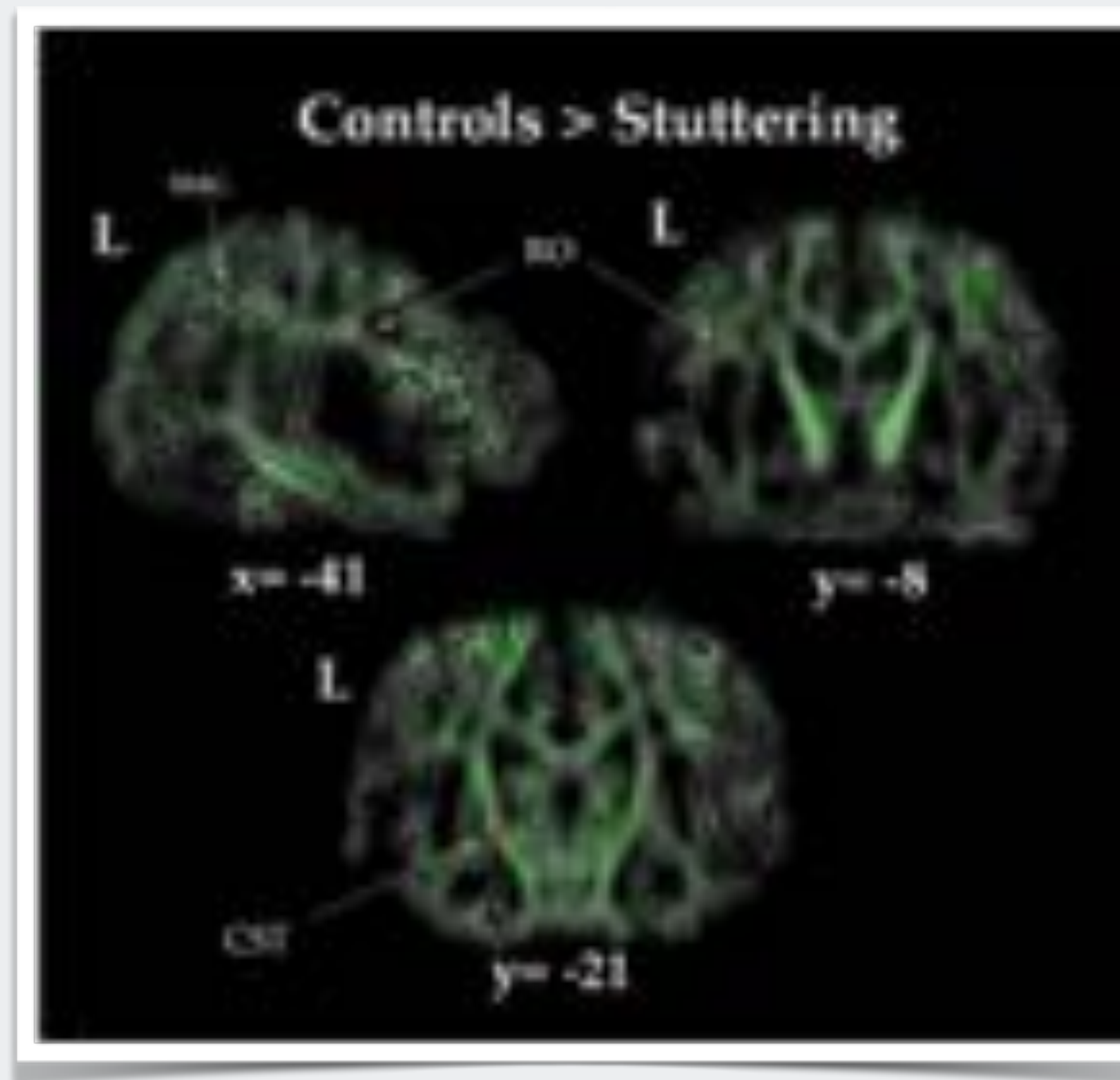
- subcorticale afwijkingen (basale ganglia, dopamine-receptoren)
- afwijkingen in sensorisch zenuwstelsel (orale sensoriek, auditieve sensoriek) mogelijk een functioneel gevolg
- verhoogde exciteerbaarheid in corticale motorische zones
- hypo-activatie van de sensorische en auditieve associatiegebieden (links achter centraal)
- atypische basale ganglia activiteit
- e.a.

 verminderde witte materie

 verminderde functie

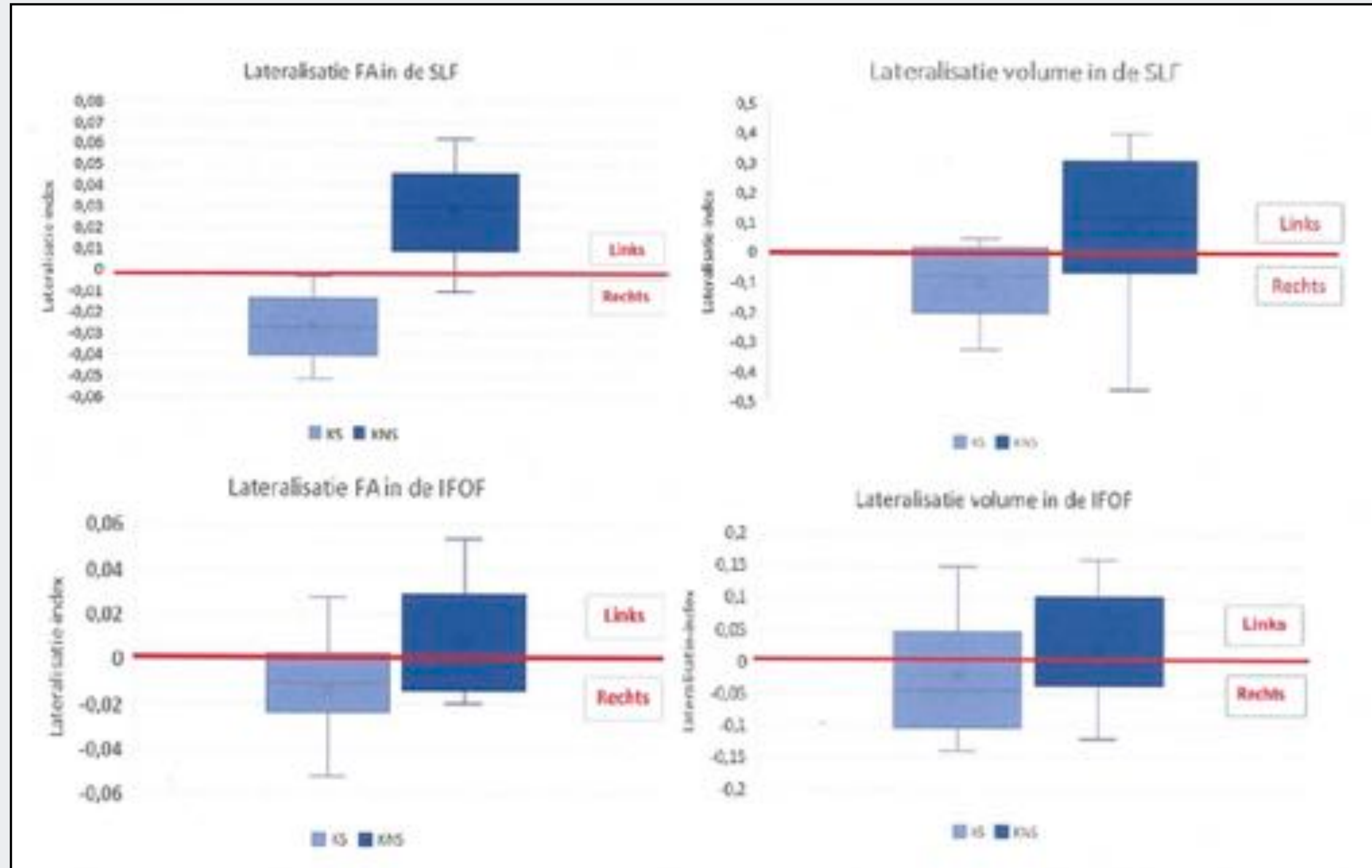


Chang et al. 2008

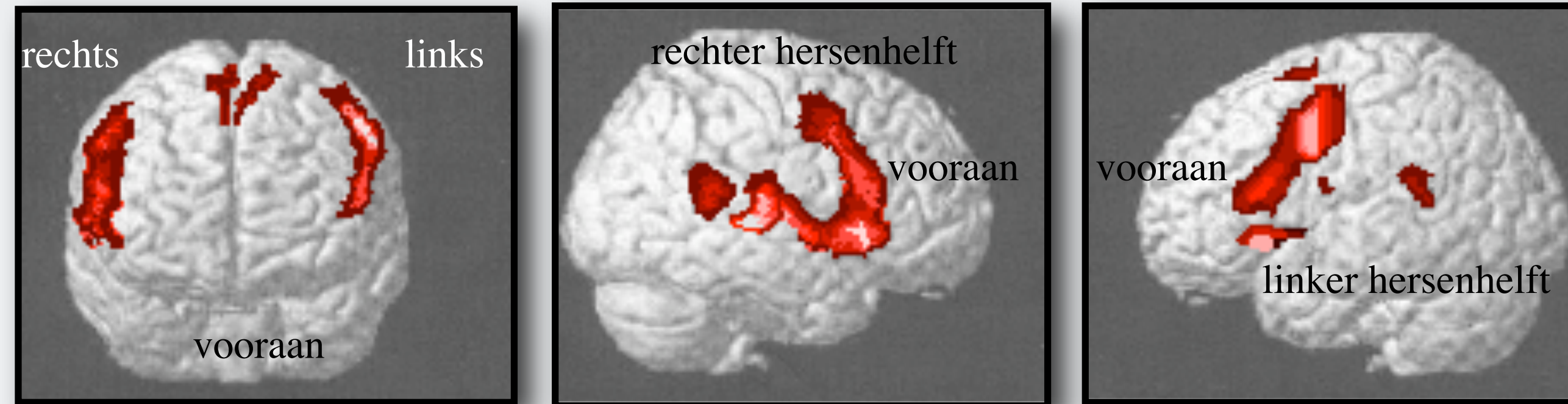


Areas where normally fluent children exhibited significantly higher fractional anisotropy (FA) values compared to stuttering children (persistent and recovered) are shown in red overlaid on the mean FA skeleton (green) and the mean FA map. Z values were thresholded at an uncorrected $p < 0.001$.

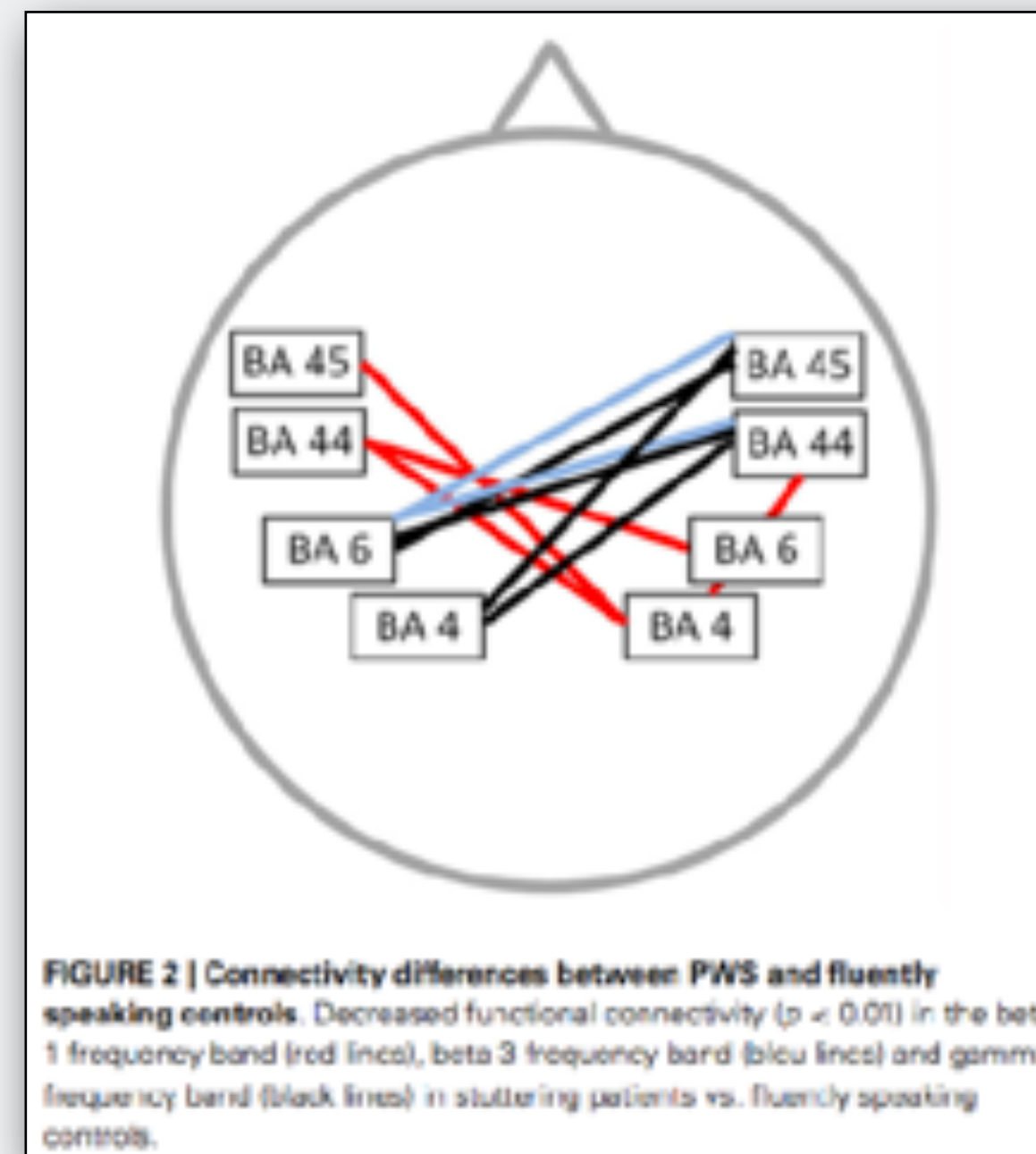
Chang; S-E., Erickson, K.I., Ambrose, N.G., Hasegava-Johnson, M.A., Ludlow, C. L. (2008)
Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage* (39), 1333-1344



Lateralisatie van de fractionele anisotropie en het volume in de superieure longitudinale fasciculus en de inferieure fronto-occipetale fasciculus (Deman & Vandecruys, 2018)



Blomgren et al. 2008



Joos, De Ridder, Boey & Vanneste & 2011