

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

## Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

### Elaborato finale

## **Balbuzie evolutiva: neuromodulazione come trattamento riabilitativo innovativo per comprendere e migliorare le disfluenze**

Developmental stuttering: neuromodulation as an innovative rehabilitation treatment to understand and improve disfluences

Relatore

Prof. Gianluca Campana

Correlatori

Dott. Pierpaolo Busan

Dott.ssa Beatrice Moret

Laureanda:  
Alessia Frittoli

Matricola:  
1220730

Anno Accademico: 2021/2022

## SOMMARIO

1 INTRODUZIONE .....	3
2 BALBUZIE EVOLUTIVA .....	6
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	7
2.2 PRODUZIONE DEI SUONI E DEL LINGUAGGIO PARLATO.....	7
2.3 EZIOLOGIA .....	8
2.4 BASI NEURALI.....	9
2.4.1 CORTECCIA FRONTALE INFERIORE.....	10
2.4.2 FRONTAL ASLANT TRACT.....	12
2.4.3 CIRCUITO CORTICO-BASALE-TALAMO-CORTICALE.....	13
2.4.4 AREA SUPPLEMENTARE MOTORIA.....	15
3 TRATTAMENTI.....	18
3.1 TRATTAMENTI CLASSICI.....	18
3.1.1 APPROCCI INTEGRATI.....	19
3.2 APPROCCIO FARMACOLOGICO.....	21
3.3 SPERIMENTALI.....	22
3.3.1 STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA .....	22
4 DOMANDA SPERIMENTALE .....	25
4.1 DISEGNO SPERIMENTALE .....	26
5 MATERIALI E METODI .....	28
5.1 PARTECIPANTI .....	28
5.2 tES ed EEG .....	30
5.2.1 MONTAGGIO STIMOLAZIONI.....	30
5.2.2 MONTAGGIO EEG .....	30
5.2.3 PREPROCESSING DEL SEGNALE EEG .....	31
6 RISULTATI .....	32
7 DISCUSSIONE .....	35
8 CONCLUSIONI.....	37
9 BIBLIOGRAFIA.....	38

## 1 INTRODUZIONE

La balbuzie evolutiva è un disturbo del ritmo dell'eloquio che può essere molto debilitante, soprattutto nei casi affetti da una maggiore severità. La comunicazione orale sottende la trasformazione di concetti e pensieri in suoni articolati e parole, che vengono conseguentemente decodificati ed interpretati da chi ascolta. Le regioni cerebrali coinvolte in questi meccanismi includono sia aree associate all'elaborazione acustica e/o fonologica dell'eloquio, sia aree associate alla pianificazione, all'esecuzione e al controllo motorio (Tourville & Guenther, 2010). La produzione orale è una delle attività motorie più complesse che le persone mettono in atto quotidianamente, poiché richiede la corretta selezione di sequenze motorie, l'appropriata attivazione spaziale e/o temporale di centinaia di muscoli, così come complessi livelli di interazioni tra diverse reti neurali (Chang et al., 2019; Neef et al., 2015). Il progresso scientifico ha permesso di considerare la balbuzie evolutiva come un disturbo neuro-funzionale che colpisce la corretta programmazione di sequenze motorie complesse (e.g. Alm, 2004; Busan, 2020; Chang & Guenther, 2020; Etchell et al., 2018): piccole perturbazioni possono incidere negativamente sulla fluenza dell'eloquio, con ripercussioni sul processo comunicativo. Infatti, secondo la definizione fornita dalla World Health Organization (International Classification of Diseases-10), la normale fluenza dell'eloquio nella balbuzie è interrotta da ripetizioni involontarie e/o prolungamenti di sillabe, parole e suoni, così come da ricorrenti esitazioni e pause. Sono evidenti ulteriori sintomi secondari associati a tale disturbo, tra cui spasmi motori e/o tensione facciale (Riva-Posse et al., 2008). A differenziare le quotidiane disfluenze non patologiche da disfluenze caratterizzanti la balbuzie sono la specificità e la cronicità con cui esse inibiscono la produzione di un eloquio fluente (Chang et al., 2019), così come l'impatto che provocano sulla qualità di vita e sulle normali attività dell'individuo, incidendo anche sulla stabilità emotiva e sullo stato di salute mentale (Craig et al., 2009). La balbuzie è comune fra tutte le etnie e culture, senza evidenti collegamenti rispetto allo status socioeconomico, e ne possono essere affette persone di tutti i generi e di tutte le età (Yairi & Ambrose, 2013).

La balbuzie che compare per la prima volta nell'età adulta può derivare normalmente da un disturbo neurologico acquisito (Lundgren et al., 2010) o da un danno cerebrale (Grant et al., 1999), dal consumo di droga (Nikvarz & Sabouri, 2022), o da un trauma psicologico/emotivo (van Borsel & Taillieu, 2001). Ad ogni modo, nella maggior parte

dei casi la balbuzie emerge nella prima infanzia come disturbo dello sviluppo e senza alcuna apparente ragione (Yairi & Ambrose, 2013). Questa forma, conosciuta come “balbuzie evolutiva”, si riduce e/o si risolve spontaneamente entro l’adolescenza, oppure grazie a terapie logopediche e/o comportamentali specifiche. Tuttavia, essa persiste in circa l’1% della popolazione adulta totale, per tutto l’arco di vita (Yairi & Ambrose, 2013), subendo variazioni periodiche anche in base ai differenti contesti sociali affrontati e/o emotivamente impegnativi (Alm, 2014).

Negli ultimi decenni, molti studi volti ad indagare l’eziologia e le basi neurofisiologiche della balbuzie hanno dimostrato la presenza di anomalie strutturali e/o funzionali nel sistema nervoso di bambini e/o adulti con balbuzie (Etchell et al., 2018): nonostante tali scoperte, non vi è ancora un accordo su quali anomalie giochino un ruolo causale nel disturbo e quali invece siano una conseguenza delle strategie sviluppate dal sistema nervoso per compensare i sintomi.

Dall’altra parte, per quanto concerne le possibili terapie, si sono susseguiti vari approcci che spaziano da interventi focalizzati sull’eloquio fino a terapie comportamentali e/o psicologiche (Brignell et al., 2020). Tipicamente, la combinazione di questi interventi può comportare un miglioramento della balbuzie, ma una soluzione riabilitativa decisiva, soprattutto per gli adulti con balbuzie persistente, non è ancora disponibile (Connery et al., 2021).

Le strategie correnti più utilizzate sono basate su interventi comportamentali, volti a migliorare le abilità motorie/linguistiche in persone con balbuzie (Lincoln & Onslow, 1997; O’Brian et al., 2003). Considerando che queste tecniche potrebbero influenzare la naturalezza del discorso, difficilmente sono generalizzate, applicate e mantenute. Per esempio, è possibile ridurre le disfluenze tramite “*cues*” esterni che inducono cambiamenti nel ritmo dell’eloquio (come la lettura corale, l’uso del metronomo e/o l’utilizzo di *feedback* uditivi alterati; vedere per esempio Etchell et al., 2014; Foundas et al., 2004; Park & Logan, 2015): questo perché la balbuzie può essere ricondotta ad un disturbo riguardante la corretta sincronizzazione per la generazione di sequenze motorie (Etchell et al., 2014). Dall’altra parte, facendo riferimento ai sintomi secondari della balbuzie che incidono sulla stabilità emotiva e/o sulla salute mentale dell’individuo, sono

normalmente adottati interventi di psicoterapia e/o cognitivo-comportamentali (G. A. Maguire et al., 2020).

Sul versante della terapia farmacologica, non è ancora stato approvato ufficialmente un trattamento di questo tipo per la balbuzie, nonostante alcuni farmaci che bloccano specifici recettori per la dopamina (Maguire et al., 2020) abbiano mostrato efficacia nella fluenza e/o nel miglioramento dei sintomi associati alla balbuzie, al netto dell'impatto dei possibili effetti collaterali (Maguire et al., 2020).

In questo contesto, recenti evidenze hanno anche suggerito come la combinazione di tecniche innovative (per es., neuromodulazione) con interventi più "convenzionali" possano essere utili nel migliorare il livello di fluenza delle persone con balbuzie (Busan et al., 2021). Infatti, agendo sulla funzionalità di circuiti neurali "difettosi" o "alterati", può essere possibile aiutare le persone con balbuzie a gestire in modo migliore le disfluenze. In più, grazie alle tecniche non invasive di stimolazione cerebrale (*Non-Invasive Brain Stimulation* (NIBS), in grado di interagire con il funzionamento neurale), si può comprendere meglio il ruolo dell'attività disfunzionale di circuiti neurali cruciali nel disturbo, come per esempio il sistema cortico-basale-talamo-corticale (CBTC), anche in relazione ai suoi *pattern* di connettività (specialmente rispetto ai circuiti sensomotori). Di conseguenza, usando la NIBS nel trattamento della balbuzie, non solo si potrebbe valutare se la fluenza dell'eloquio potrebbe essere migliorata, agendo direttamente sul funzionamento cerebrale, ma si potrebbero ottenere anche ulteriori suggerimenti circa la patofisiologia di questo disturbo.

## 2 BALBUZIE EVOLUTIVA

Non esistendo una definizione esauriente della balbuzie, si può far riferimento ad una definizione oggettiva fornita dalla World Health Organization (International Classification of Diseases-10), secondo cui le disfluenze sono l'aspetto distintivo del disturbo. Sono state specificate otto tipi di disfluenze:

- 1- Produzione di frasi incomplete (e.g. "Io devo... te")
- 2- Revisioni (e.g. "Io devo... Io ho bisogno di parlare con te")
- 3- Interiezioni (e.g. "Mentre io stavo vivendo – erm, um, uh – vivendo in Italia")
- 4- Ripetizione di frasi (e.g. "Mentre io stavo, io stavo vivendo in Italia")
- 5- Ripetizioni di intere parole (e.g. "Mentre, mentre io stavo vivendo in Italia")
- 6- Ripetizioni di parti di parole (e.g. "B-b-balbuzie")
- 7- Prolungamenti o "blocchi" (e.g. "Bbbbalbuzie")
- 8- Parole "interrotte" (e.g. "Io stavo viv-endo in Italia")

Tali disfluenze possono essere presenti anche in discorsi di persone normofluenti ma, in questo caso, non si assiste ad un "fallimento" del normale processo comunicativo. Alla luce di tale osservazione, è stata delineata una distinzione tra i vari tipi di disfluenze, classificando come "meno tipiche" quelle evidenti sia nelle persone normofluenti che in persone con balbuzie, e come "maggiormente tipiche" quelle riscontrate più frequentemente in persone con balbuzie (come per esempio ripetizioni di parti di parole, prolungamenti, blocchi e/o parole interrotte; Jiang et al., 2012).

Due ulteriori aspetti che contraddistinguono la balbuzie evolutiva sono l'adattamento e la consistenza: le disfluenze si riducono cioè in seguito alla ripetizione ad alta voce del medesimo testo scritto (adattamento), mentre solitamente si verificano leggendo la stessa parola e/o sillaba nei passaggi successivi (consistenza) (Büchel & Sommer, 2004). In generale, nelle persone con balbuzie le disfluenze si verificano in concomitanza della sillaba/parola posta in posizione iniziale o all'inizio di una frase, oppure in concomitanza di parole lunghe, con asserzioni complesse a livello sintattico e/o in presenza di parole "contenuto" (Natke et al., 2002).

Sebbene le disfluenze siano l'aspetto distintivo del disturbo, sintomi associati possono essere la presenza di spasmi muscolari, movimenti involontari degli arti, gesti anomali, smorfie facciali (Craig-McQuaide et al., 2014), oltre a movimenti volontari denominati

“movimenti di avviamento/sblocco” che tipicamente permettono, in modo strategico, di superare i blocchi a favore di una temporanea e maggiore fluenza verbale (Riva-Posse et al., 2008). Sintomi fisiologici riscontrati in persone con balbuzie sono alterazioni del ritmo del discorso e della qualità vocale, arrossamento ed eccessivo sudore (Craig-McQuaide et al., 2014). Tali sintomi hanno effetti negativi anche sulle capacità di interazione sociale e sull'autostima (Iverach & Rapee, 2014), sfociando in svantaggi educativi o occupazionali (Klein & Hood, 2004), isolamento autoimposto ed elevati tratti di ansia sociale (Iverach & Rapee, 2014).

## 2.1 EPIDEMIOLOGIA

È stato stimato che circa 55 milioni di persone a livello mondiale siano affette da balbuzie evolutiva (Büchel & Sommer, 2004): nella maggior parte dei casi, la balbuzie insorge nel primo periodo dell'infanzia (dai 2 ai 9 anni), con un esordio significativo all'età di 33 mesi per circa il 60% dei bambini affetti (Yairi & Ambrose, 2013): proprio in tale periodo, il cervello si sta sviluppando e sta migliorando le proprie abilità associate a compiti motori complessi, quali per esempio il linguaggio.

Ad ogni modo, circa l'80% dei bambini affetti da balbuzie può recuperare una fluenza più o meno normale entro l'adolescenza. Osservando i dati, sembra vi sia un recupero maggiore a favore delle femmine piuttosto che dei maschi (Yairi & Ambrose, 2013), anche se non vi è alcuna differenza statistica significativa tra maschi e femmine nell'età di insorgenza del disturbo (Yairi & Ambrose, 2013). In definitiva, la balbuzie può persistere in età adulta in una minoranza di casi, specialmente in pazienti di sesso maschile.

## 2.2 PRODUZIONE DEI SUONI E DEL LINGUAGGIO PARLATO

L'eloquio si sviluppa spontaneamente e, per questo motivo, bambini cresciuti in un ambiente linguistico normale impareranno a produrre il linguaggio parlato e a capirlo senza un'istruzione formale. L'emissione di suoni inizia con l'espirazione di aria dai polmoni: l'aria passa attraverso la laringe, all'interno si diramano le corde vocali che, vibrando in fase di contrazione, permettono la produzione di suoni. Il suono creato è poi modificato da strutture successive nel tratto vocale (tra cui faringe, bocca e naso), ma è ulteriormente modulato da rapidi cambiamenti della posizione della lingua, delle labbra e del palato molle.

I Greci e i Romani credevano che la parola fosse controllata dalla lingua e che i problemi legati alla balbuzie nascessero a questo livello. Di conseguenza, le cure comprendevano gargarismi e massaggi alla lingua. Successivi trattamenti del XVI secolo includevano lingua mozzata, salassi e applicazione di sanguisughe. Verso il 1770, Johann Gesner diede alle stampe una teoria che assumeva che i *deficit* relativi alle capacità linguistiche dovessero essere attribuiti ad un danno cerebrale: in seguito all'esame di lesioni cerebrali, anche Franz Joseph Gall ed altri frenologi suggerirono l'idea che esistesse una specifica area del cervello usata per il linguaggio. Nel 1825, il medico francese Jean-Baptiste Bouillaud affermò che il linguaggio è controllato specificamente dai lobi frontali ma solamente 40 anni dopo, grazie anche alle scoperte del genero Simon Alexandre Ernest Aubertin, venne collettivamente accettata quell'idea. In particolare, Aubertin condusse uno studio su un uomo che, nel tentativo di suicidarsi, si era distrutto l'osso frontale: premendo con una spatola sul lobo frontale esposto, l'eloquio si bloccava e non veniva ripreso fino a quando la pressione veniva allentata. Di conseguenza, Aubertin dedusse che tale pressione interferiva con le normali funzioni di un'area corticale del lobo frontale. Compatibilmente, nel 1863, il neurologo francese Paul Broca pubblicò un articolo in cui propose che la produzione del linguaggio fosse controllata dall'emisfero sinistro (tesi successivamente avvalorata dall'utilizzo del "test di Wada"): egli aveva descritto come il linguaggio risultava disturbato solamente in casi che presentavano una lesione al lobo frontale sinistro, mentre lesioni frontali destre non causavano deficit di linguaggio (cfr. con Bear et al., 2016).

### 2.3 EZIOLOGIA

Come visto in precedenza, dagli antichi Greci in poi sono state proposte numerose teorie circa l'eziologia della balbuzie evolutiva, ma le basi neurobiologiche restano oscure (Neef et al., 2015).

Investigando i fattori associati alla balbuzie, le ricerche si sono inizialmente focalizzate su una possibile relazione tra anomalie dell'apparato vocale e lo sviluppo di un trauma psicologico. Basandosi su osservazioni empiriche in cui la balbuzie scompariva durante "condizioni di fluenza indotta", molti scienziati si sono discostati dalla credenza secondo cui la balbuzie avesse origine nel sistema nervoso periferico e/o in anomalie dell'apparato vocale: piuttosto, essi supportarono l'idea secondo la quale fosse il sistema nervoso centrale, ad un livello di pianificazione motoria dell'eloquio, ad essere maggiormente



implicato nell'eziologia della balbuzie (Craig-McQuaide et al., 2014). Questa visione è stata supportata da studi di stimolazione elettrica su normofluenti, evocando la presenza di disfluenze stimolando regioni cerebrali come l'area supplementare motoria (SMA) (Penfield & Welch, 1951) e il talamo (Ojemann & Ward, 1971), suggerendo l'implicazione di circuiti corticali-subcorticali nel disturbo.

In questo contesto, negli ultimi trent'anni, grazie al progresso di metodi di *neuroimaging* non invasivi, è stata fornita una descrizione precisa del sistema neurale di bambini e adulti con balbuzie (Etchell et al., 2018). Nello specifico, sono state riportate anomalie cerebrali largamente diffuse in aree motorie e del linguaggio e presenti sia in stato di riposo (*resting state*) sia durante compiti comportamentali (Etchell et al., 2018). Tuttavia, ci si chiede ancora se siano queste anomalie a giocare un ruolo causale nel disturbo o se esse siano piuttosto una conseguenza di una balbuzie che dura da tutta la vita.

Ad ogni modo, la balbuzie evolutiva viene oggi considerata come un disturbo del neurosviluppo multifattoriale, fortemente caratterizzata da anomalie del sistema nervoso centrale. Compatibilmente, vanno considerati anche fattori genetici, epigenetici o ambientali che interagiscono durante la vita nello sviluppo della struttura del sistema nervoso centrale. In questo contesto, studi di biologia molecolare (Kang et al., 2010) e studi nell'ambito epidemiologico (Rautakoski et al., 2012; Yairi & Ambrose, 2013), suggeriscono che bambini con un parente di primo grado con balbuzie possono essere tre volte più a rischio di sviluppare sintomi legati alla balbuzie (vedere anche Maguire et al., 2020). In più, le persone con balbuzie possono riportare comorbidità con altri disturbi del neurosviluppo come la Sindrome di Tourette (Abwender et al., 1998) e come il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (Druker et al., 2019). Infine, è stato suggerito come la balbuzie possa anche essere il risultato di infezioni da streptococco nella prima infanzia (Alm, 2020), o la possibile conseguenza di un'esposizione a livelli anomali di testosterone nel periodo prenatale (Emre Dönmez et al., 2019).

## 2.4 BASI NEURALI

Grazie a numerosi studi neuropsicologici e di *neuroimaging* ad alta risoluzione condotti su individui affetti e/o non affetti da balbuzie (Etchell et al., 2018), si ritiene oggi che vi siano vari "*marker*" neurali implicati nell'esordio, mantenimento e/o remissione del disturbo. Queste anomalie hanno un'implicazione soprattutto nella pianificazione, nella

preparazione e nell'esecuzione motoria, specialmente per quanto riguarda sequenze complesse (per es., il linguaggio; Etchell et al., 2018). Inoltre, queste evidenze possono interagire con altri sistemi cerebrali che fanno capo a compiti cognitivi, attentivi o emozionali (Chang et al., 2019; Craig-McQuaide et al., 2014). Nei successivi paragrafi, descriveremo le funzionalità delle regioni cerebrali maggiormente coinvolte nella balbuzie evolutiva persistente.

#### 2.4.1 CORTECCIA FRONTALE INFERIORE

La regione frontale inferiore dell'emisfero dominante, e volta all'articolazione del linguaggio, è comunemente chiamata "area di Broca". Essa consta di una parte anteriore, o *pars triangularis* (BA45), e di una parte posteriore, o *pars opercularis* (BA44). L'area di Broca è situata accanto alla corteccia motoria, che controlla più di cento muscoli coinvolti nella produzione dell'eloquio, tra cui i movimenti della bocca e delle labbra. Si ritiene che l'area 44 elabori con l'area 6 (area premotoria) la programmazione degli enunciati e che l'area 45, insieme all'insula (implicata nella rappresentazione interna del linguaggio articolato), sia fondamentale per il controllo dell'attività coordinata delle strutture fonatorie (Bear, 2016).

Nella pianificazione ed articolazione del linguaggio sono coinvolte varie strutture cerebrali che costituiscono circuiti complessi e connessi reciprocamente: tra queste vi sono la corteccia frontale inferiore, le regioni sensomotorie (primarie ed associative), la corteccia temporale e le strutture sottocorticali. Studi di *neuroimaging* e di stimolazione elettrica suggeriscono che le regioni frontali inferiori siano fondamentali per le rappresentazioni sia di informazioni sensoriali legate al linguaggio (collaborando con la corteccia temporale) sia dei corrispondenti codici motori ed articolatori elaborati poi dalla corteccia motoria (Chang et al., 2019; Rogić & Jerončić, 2015).

Nelle persone con balbuzie è stata osservata una ipoattivazione delle aree motorie e del linguaggio nell'emisfero sinistro, specialmente in contesti legati all'eloquio (Desai et al., 2017; Neef et al., 2016; Watkins et al., 2008), così come una iperattivazione delle regioni omologhe dell'emisfero destro (Brown et al., 2005; Chang et al., 2009; Neef et al., 2015): tale *pattern* di attività anomala può riflettere le difficoltà del sistema nel programmare e coordinare correttamente gli aspetti sensomotori del linguaggio, così come i tentativi messi poi in atto dal cervello per evitare le disfluenze (solitamente risultanti in

meccanismi “adattivi” o “maladattivi” di compensazione (Kell et al., 2018). L’ipoattivazione delle strutture dell’emisfero sinistro può essere la conseguenza, da un punto di vista temporale, di una ridotta attivazione che parte da circuiti sottocorticali che poi, attraverso l’area supplementare motoria (SMA) ed il *Frontal Aslant Tract* (FAT), può interagire con le regioni della corteccia frontale inferiore, risultante in un’influenza reciproca tra aree (Garnett et al., 2018).

In questo contesto, la balbuzie si caratterizza anche per la presenza di anomalie che riguardano la sostanza grigia e la sostanza bianca delle strutture corticali, così come una connettività alterata tra regioni cerebrali che influenza l’integrazione sensomotoria e l’implementazione motoria e del linguaggio. Nello specifico, sono affetti da queste anomalie i *network* della corteccia frontale inferiore sinistra e delle regioni sensomotorie (Chang et al., 2008; Connally et al., 2014; Sommer et al., 2002; Watkins et al., 2008), riscontrando una ridotta connettività anche in condizioni di *resting state* (Xuan et al., 2012).

Infatti, una ridotta attivazione funzionale e un ridotto volume di sostanza grigia sono evidenti nel giro frontale inferiore sinistro sia in adulti (Kell et al., 2009) sia in bambini (Beal et al., 2013; Chang et al., 2008; Koenraads et al., 2019) con balbuzie. Neef et al. (2016) ha dimostrato che la balbuzie è legata alla ridotta attivazione delle regioni frontali inferiori e, nello specifico, all’anomalo accoppiamento tra esse e il lobulo parietale inferiore sinistro (Lu et al., 2010): tale *network* potrebbe essere utile per la pianificazione dei movimenti dell’eloquio (Hickok et al., 2011), così come nella gestione di abilità motorie/ritmiche. Inoltre, tali strutture riportano un’anormale connettività con il giro frontale superiore sinistro (SMA) (Chang, 2011; Neef et al., 2015): nei fatti, un miglioramento e/o spontanea remissione della balbuzie è stata associata a cambiamenti funzionali nelle dinamiche di questi *network*, che comprendono anche la corteccia temporale (Kell et al., 2018; Stager et al., 2003). Mentre la parte anteriore è maggiormente relata alla cognizione, le regioni posteriori sono legate ad abilità motorie e ritmiche (Clos et al., 2013), richieste in un linguaggio fluente, data la connessione con la SMA (Neef et al., 2016). In modo interessante, la severità della balbuzie correla negativamente con il volume di sostanza grigia del giro frontale inferiore sinistro negli adulti (Kell et al., 2009), ma non nei bambini, in cui è evidente una correlazione negativa con il volume di sostanza grigia della *pars triangularis* e *opercularis* destra (Beal et al., 2013).

Dall'altra parte, un incremento di volume e di struttura di *network* omologhi risulta normalmente nell'emisfero di destra, possibilmente legato a processi e/o tentativi di compensazione (Jäncke et al., 2004).

#### 2.4.2 FRONTAL ASLANT TRACT

Il *Frontal Aslant Tract* (FAT) è un tratto di sostanza bianca cerebrale che collega il giro frontale superiore (SFG), in particolare l'area motoria pre-supplementare (*pre-SMA*), l'area motoria supplementare (SMA) e l'SFG laterale, alla *pars opercularis* e alla *pars triangularis* del giro frontale inferiore (IFG) e dell'insula anteriore (la Corte et al., 2021). Il FAT è stato individuato recentemente, ponendo in luce la sua direzione obliqua all'interno del lobo frontale (Aron et al., 2007; Catani et al., 2012) e sembra avere un ruolo cardine nell'eziologia della balbuzie (Kronfeld-Duenias et al., 2014). Nella letteratura attuale, si trovano risultati contrastanti circa la sua lateralizzazione volumetrica: alcuni articoli suggeriscono una lateralizzazione sinistra del FAT in individui destrimani (Thiebaut de Schotten et al., 2012), mentre altri studi, cercando di comprendere quali benefici linguistici fossero correlati all'asimmetria del FAT, non hanno trovato alcuna correlazione tra fluidità verbale e proprietà micro e macro-strutturali di questo fascio di fibre (Vallesi & Babcock, 2020). Interessanti sono i cambiamenti osservati legati all'età (Broce et al., 2015; Garic et al., 2019; Siless et al., 2020): in 19 bambini di età compresa tra 5 e 8 anni, il FAT ha mostrato lateralizzazione a destra con una tendenza all'aumento della lateralizzazione sinistra con l'età (Broce et al., 2015).

Il FAT permette lo scambio di informazioni motorie tra la SMA e la corteccia frontale inferiore, avendo perciò un ruolo anche nella produzione, pianificazione ed iniziazione dell'eloquio (Chernoff et al., 2019; Dick et al., 2019; Fujii et al., 2015; Kinoshita et al., 2014; Vassal et al., 2014). Nello specifico, mentre il FAT sinistro sembra essere maggiormente coinvolto nella pianificazione (e coordinazione) di atti di sequenze motorie complesse (come l'eloquio), la struttura omologa di destra sembra essere più coinvolta nell'inibizione del controllo motorio, così come nella risoluzione di conflitti tra azioni competitive (Neef et al., 2018).

Studi recenti hanno perciò indagato il ruolo del FAT nella fluency del linguaggio in persone con balbuzie. Tra questi, è stata osservata una maggiore diffusività media nel FAT sinistro in persone con balbuzie rispetto ai controlli, individuando anche una

correlazione negativa tra i valori di diffusività e la velocità e fluidità dell'eloquio negli individui con balbuzie (Kronfeld-Duenias et al., 2014). Recentemente, in uno studio in cui è stato reclutato un gruppo di 31 adulti con balbuzie ed un secondo gruppo di 34 controlli sani (Neef et al., 2018), è stata riscontrata una ridotta integrità della sostanza bianca del FAT destro nel gruppo con balbuzie. Inoltre, una maggiore connettività del FAT destro era positivamente correlata alla gravità della balbuzie, suggerendo un possibile meccanismo di “soppressione” del linguaggio nel disturbo.

In un altro studio in cui sono stati presi in considerazione 8 pazienti senza balbuzie pre-operatoria, è stato mostrato che la stimolazione elettrica diretta del FAT sinistro poteva indurre una balbuzie transitoria in contesto intraoperatorio (Kemerdere et al., 2015). In modo simile, è stato riportato che il FAT ed il tratto fronto-striatale (che connette la SMA ed i gangli della base) possono cooperare nel coordinare gli aspetti motori di “auto-iniziazione” dell'eloquio: nei fatti, i pazienti esperivano un'inibizione intraoperatoria dei movimenti e dell'eloquio durante la stimolazione elettrica di questi tratti (Kinoshita et al., 2014).

#### 2.4.3 CIRCUITO CORTICO-BASALE-TALAMO-CORTICALE

Tra i “*marker*” neurali maggiormente tipici della balbuzie evolutiva è stata riscontrata un'alterata attività neurale del circuito cortico-basale-talamo corticale (CBTC) (Chang & Guenther, 2020; Giraud et al., 2008; Watkins et al., 2008), anche in relazione ad una anormale regolazione dopaminergica (Alm, 2004). Infatti, la severità della balbuzie evolutiva correla spesso con l'attività dei gangli della base (Giraud et al., 2008; Metzger et al., 2017), condividendo una serie di aspetti con altri disturbi relati al malfunzionamento del circuito CBTC, come la Sindrome di Tourette (Abwender et al., 1998) o la distonia focale (Kiziltan & Akalin, 1996). Compatibilmente, la balbuzie può riemergere in pazienti con disturbo di Parkinson, mentre la balbuzie neurogenica (acquisita) emerge spesso in seguito a lesioni di queste strutture (Theys et al., 2013).

I gangli della base rappresentano le strutture sottocorticali più ampie del proencefalo umano e consistono in un gruppo di nuclei interconnessi che comprendono lo striato (diviso funzionalmente in nucleo caudato, putamen e striato ventrale), il *globus pallidus* (diviso in una parte esterna ed una interna; Alexander, 1994), la *substantia nigra* e i nuclei subtalami. I gangli della base sono il centro di un *network* strutturale e funzionale più

ampio conosciuto come circuito CBTC che comprende anche il talamo e la maggior parte delle strutture corticali del lobo frontale (Alexander, 1994; Alm, 2004).

È stato ipotizzato che il ruolo di questo circuito non fosse quello di generare direttamente movimenti, ma piuttosto di selezionare il corretto movimento, inibendo quelli “competitivi”. Questo *network* comprende perciò una serie di circuiti coinvolti in comportamenti che includono un controllo motorio, così come la realizzazione di processi cognitivi (anche in relazione alla gestione emozionale e/o di “arousal” dell’azione; Mink, 2018).

Nello specifico, lo striato riceve proiezioni glutammatergiche dai neuroni corticali, modulando l’attività del *globus pallidus* interno attraverso due percorsi che hanno effetti opposti sull’output (motorio) finale: l’attivazione della “via diretta” ha un effetto inibitorio sul *globus pallidus* portando alla fine ad un’eccitazione dei neuroni corticali (favorendo l’attivazione del movimento selezionato). Al contrario, l’attivazione della “via indiretta” esercita un effetto eccitatorio sul *globus pallidus* interno, portando alla fine all’inibizione dei movimenti competitivi (DeLong, 2000). In conclusione, il circuito CBTC (che invia output alla corteccia motoria primaria, alla SMA e alla corteccia premotoria; Alm, 2004), tramite l’attivazione della “via diretta” rimuove l’inibizione tonica esercitata dal talamo sui generatori del programma motorio finale e, allo stesso tempo, tramite la “via indiretta”, previene l’attivazione di generatori di *pattern* motori competitivi (Mink, 2018). Nel contesto della produzione linguistica, un fallimento di questo meccanismo può provocare un’integrazione anomala dei segnali eccitatori e inibitori dei muscoli dell’apparato linguistico, ostacolando la corretta attivazione dell’output finale motorio e la transizione da una sillaba all’altra. L’attività dei due percorsi è modulata dalla dopamina attraverso le proiezioni che vanno dalla *substantia nigra* allo striato. I recettori eccitatori della dopamina D1 sono espressi principalmente nella “via diretta”, mentre recettori inibitori D2 sono espressi nella “via indiretta” (Graybiel, 2000). L’eccessiva attività dopaminergica riportata in persone con balbuzie (Wu et al., 1997) può interferire con l’equilibrio delicato del circuito CBTC, risultando perciò in un output finale motorio errato e/o in una insufficiente soppressione dei programmi motori competitivi (Alm, 2004; Chang & Guenther, 2020).

#### 2.4.4 AREA SUPPLEMENTARE MOTORIA

In associazione a quanto appena descritto, l'attività anomala della SMA è stata recentemente riconosciuta come un ulteriore possibile “*marker*” neurale della balbuzie (Neef et al., 2015). La SMA è una parte fondamentale del sistema CBTC (Alm, 2004): ha connessioni funzionali con i gangli della base e gestisce l'informazione riguardante la selezione dei programmi motori da eseguire. Infatti, la SMA ha un ruolo nell'iniziazione volontaria dei programmi motori, nell'implementazione e nella preparazione di sequenze motorie complesse, così come nella pratica, nell'apprendimento e nella realizzazione di abilità motorie collegate a compiti complessi come per esempio l'eloquio (vedere Busan, 2020, per una revisione del ruolo della SMA nella balbuzie).

La SMA è composta principalmente da due regioni: una “*SMA-proper*”, regione connessa posteriormente con strutture motorie, ed una *pre-SMA*, connessa anteriormente con regioni cerebrali che trasmettono informazioni circa gli aspetti cognitivi dei programmi motori stessi (Johansen-Berg et al., 2004).

SMA e *pre-SMA* costituiscono lo “*SMA-complex*” che gestisce i differenti aspetti del programma motorio (come la corretta sequenza delle azioni motorie selezionate, la corretta automaticità motoria e la corretta gestione dei programmi motori; Narayana et al., 2012). Lo *SMA-complex* è implicato nel sistema di *timing* interno del sistema nervoso centrale, composto principalmente dal network CBTC, che è fortemente coinvolto nella pianificazione e nell'esecuzione volontaria di programmi motori (generati internamente). Questo sistema interno è opposto ad un sistema di *timing* esterno (composto principalmente dal cervelletto e corteccia premotoria laterale), che fa riferimento a “*cues*” esterni per gestire o iniziare le azioni motorie correlate (cfr. con Busan, 2020). Lo *SMA-complex* ed il sistema di *timing* interno hanno perciò un ruolo fondamentale nella corretta attuazione dei programmi motori dell'eloquio (Alario et al., 2006), soprattutto quando le parole sono generate internamente in modo volontario (Crosson et al., 2001).

Per quanto concerne le evidenze neurofisiologiche fin qui dimostrate, è stato suggerito come la balbuzie possa essere correlata alla presenza di un volume anomalo di sostanza grigia in una serie di aree cerebrali, tra cui la SMA (Etchell et al., 2018). Uno studio recente (Koenraads et al., 2019) ha dimostrato che bambini con una storia di balbuzie (recuperata o persistente) hanno un volume di sostanza grigia minore nel giro frontale

inferiore sinistro e nella SMA: di conseguenza, lo SMA-*complex* può essere strutturalmente alterato in caso di balbuzie, permettendo di ipotizzare un ruolo funzionale di questa struttura nella persistenza e nel mantenimento del disturbo (Chang, 2014).

Compatibilmente, nella balbuzie, è stata osservata la presenza di connessioni più deboli nei circuiti cerebrali che comprendono la SMA (Chang & Zhu, 2013), dimostrando di conseguenza come vi sia un'inferiore integrità della sostanza bianca attorno a questa regione (Chang et al., 2015). In più, la ridotta connettività dello SMA-*complex* sembra avere una correlazione negativa con la severità della balbuzie (Belyk et al., 2015). In questo contesto, il FAT sembra avere un ruolo cruciale, considerando che connette regioni come la SMA e la corteccia frontale inferiore (Dick et al., 2019). Come discusso in precedenza, il FAT connette circuiti neurali coinvolti nella pianificazione, nel controllo e nell'iniziazione di sequenze motorie complesse (come quelle necessarie per l'eloquio), per cui l'alterata integrità di questo percorso (specialmente nell'emisfero sinistro) potrebbe essere collegata ad un trasferimento rallentato di informazioni (Busan et al., 2019). Dall'altra parte, si potrebbe suggerire anche una ridotta sincronia nella comunicazione tra lo SMA-*complex* e regioni che hanno un ruolo importante nella programmazione dell'eloquio (come la corteccia frontale inferiore; Busan, 2020; Busan et al., 2019).

#### 2.4.4.1 ATTIVITÀ ANOMALA DELLA SMA NELLA BALBUZIE

Lo SMA-*complex* può mostrare una maggiore o minore attività neurale nella balbuzie (bilateralmente) in base al compito richiesto.

Per esempio, in condizione di *resting state*, lo SMA-*complex* mostra un'anormale attività in persone con balbuzie: è stato infatti riportato un incremento dell'attivazione nella corteccia sensomotoria, nei gangli della base e nello SMA-*complex* (preferibilmente nella *pre-SMA* di sinistra, con minore attività osservata in quella di destra; Ingham et al., 2012). L'ampiezza bilaterale delle onde a bassa frequenza (considerata come un indice dell'attività di *resting state*) di persone con balbuzie può essere minore o maggiore, specialmente nella corteccia sensomotoria primaria e in quella associativa (comprendendo la SMA, Xuan et al., 2012). (Desai et al., 2017) hanno riportato la presenza di una ridotta attività nella regione di Broca e del giro frontale superiore nelle persone con balbuzie.



Anche se i dati ottenuti durante *resting state* non sono in grado di definire un unico *pattern* di disfunzione della SMA nella balbuzie, queste osservazioni suggeriscono come questo disturbo possa essere collegato ad una disfunzione neurale più generale che può essere clinicamente evidente durante esecuzioni motorie complesse (eloquio).

Compatibilmente, in studi condotti su bambini con balbuzie, è stata riscontrata una ridotta connettività funzionale del *network* SMA-gangli della base, supportando l'idea che il disturbo possa coinvolgere *network* neurali utili per gestire il *timing* ed il controllo di movimenti volontari, controllati internamente, come l'eloquio (Chang, 2014; Chang et al., 2019; Chang & Zhu, 2013).

Questa connettività alterata può avere un ruolo causale primario nella balbuzie, rispetto alle semplici disfunzioni di regioni cerebrali isolate. Dall'altra parte, la presenza di un'aumentata connettività può rappresentare l'attuazione di tentativi compensatori o processi neurali maladattivi, ma comunque collegati al disturbo.

### 3 TRATTAMENTI

#### 3.1 TRATTAMENTI CLASSICI

La balbuzie evolutiva insorge generalmente nel primo periodo dell'infanzia e varia in relazione al contesto, divenendo più pronunciata durante un eloquio veloce o in situazioni stressanti (Alm, 2014). I numeri di incidenza mostrano come il disturbo affligga approssimativamente il 5% della popolazione durante la prima infanzia, per poi ridursi all'1% della popolazione adulta (Yairi & Ambrose, 2013). I dati indicano che, per la maggior parte dei bambini (circa l'80%) la balbuzie si riduce spontaneamente e, seppur non vi siano indicatori certi per la remissione spontanea, sembra vi sia un recupero maggiore a favore delle femmine e per soggetti con una storia familiare di recuperi spontanei dalle disfluenze (Yairi et al., 1996).

La balbuzie evolutiva è un disturbo della produzione dell'eloquio che presenta sintomi in superficie come disfluenze, movimenti articolari ripetuti, posture articolatorie fisse (Teesson et al., 2003), tensione muscolare, smorfie facciali (Craig-McQuaide et al., 2014), ammiccamento o perdita di contatto visivo. La balbuzie è un disturbo multifattoriale per cui, oltre a questi elementi che costituiscono il nucleo centrale del disturbo, vi sono anche aspetti non direttamente osservabili che esistono al di sotto della superficie (per esempio, legati al vissuto esperienziale della persona che balbetta; Blomgren, 2013). Le persone con balbuzie tendono ad adottare strategie volte ad evitare parole problematiche e conversazioni stressanti, ma nel tempo esse sfociano sia in svantaggi educativi e occupazionali (Klein & Hood, 2004), sia in sensazione di perdita di controllo, riduzione del tono dell'umore ed incremento dell'ansia (Blumgart et al., 2010; Iverach & Rapee, 2014). In relazione all'ansia, i soggetti affetti possono sviluppare tratti di fobia sociale, caratterizzata da una debilitante paura dell'umiliazione, imbarazzo e valutazione negativa da parte degli altri (Blomgren, 2013).

I logopedisti si specializzano però nell'identificazione e nel rimedio per i disturbi della comunicazione, tra cui la balbuzie. L'*assessment* per la balbuzie include normalmente un'intervista ai soggetti, volta a valutare il livello di difficoltà dell'eloquio e a raccogliere informazioni circa il rapporto che il soggetto intrattiene con il disturbo stesso. Successivamente il logopedista somministra una serie di test formali e informali per determinare la severità del disturbo: il trattamento inizia identificando le opzioni che si

adattano in modo specifico al soggetto, stipulando un lavoro collaborativo per individuare il miglior programma di trattamento (Blomgren, 2013).

Nonostante non vi sia un totale accordo circa il trattamento delle persone con balbuzie (Blomgren et al., 2006; Blomgren & Merrill, 2006; Reitzes & Snyder, 2006; Ryan, 2006), la maggior parte degli approcci può essere categorizzata in due gruppi: il primo denominato “gestione della balbuzie”, focalizzato principalmente sulla gestione dei problemi cognitivi/d’ansia, e il secondo nominato “ristrutturazione dell’eloquio” volto ad incrementare la fluenza del parlato (Blomgren, 2010).

### 3.1.1 APPROCCI INTEGRATI

Se per molti decenni gli approcci di gestione della balbuzie e di ristrutturazione dell’eloquio sono stati contrapposti, recentemente si è tentato di integrarli. Un approccio integrato del trattamento della balbuzie è focalizzato sia su elementi di superficie del disturbo (disfluenze) sia su aspetti più profondi della balbuzie (come ansia, paura, problemi di approccio ed evitamento, credenze negative sul sé, ecc.; Blomgren, 2007). Questo approccio multidimensionale segue il modello della World Health Organization (WHO), che promuove un paradigma multidimensionale della condizione di salute umana: in quest’ottica, i trattamenti della balbuzie dovrebbero essere considerati efficaci se riducono sia la frequenza della balbuzie sia se inducono cambiamenti nelle limitazioni delle attività di chi ne è affetto. Tali trattamenti dovrebbero essere condotti in modo intensivo (Webster, 1980°): i programmi durano da 2 a 4 settimane, tra le 30 e 100 ore di intervento.

L’Università dello Utah - Intensive Stuttering Clinic (UUISC) è un esempio di approccio integrato per trattare la balbuzie: esso si basa sulle tecniche di ristrutturazione dell’eloquio (Boberg & Kully, 1985; Webster, 1980), così come sulla gestione della balbuzie e sulla sua desensibilizzazione (approccio cognitivo-comportamentale; Breitenfeldt et al., 1996; van Riper, 1973). L’UUISC si basa sull’assunto che la balbuzie richieda un approccio multidimensionale: la balbuzie è un disturbo del controllo motorio dell’eloquio ma, tuttavia, implica anche ansia e comportamenti di evitamento. Di conseguenza, gli obiettivi del trattamento sono mirati ad entrambi gli aspetti (Blomgren, 2009).

Per quanto riguarda le strategie di ristrutturazione dell’eloquio (Boberg & Kully, 1985; Webster, 1980), le tre tecniche principali sono l’allungamento di sillabe, l’attacco

fonatorio morbido e la ridotta pressione articolatoria. L'allungamento di sillabe permette ai soggetti di notare e/o modificare la produzione di suoni del parlato, proprio perché il discorso è più lento e le pause sono più lunghe rispetto a quelle di un discorso "normo-fluente": questa tecnica porta a una riduzione della forza e della repentinità dei movimenti articolatori (Webster, 1980). Nel UUIISC ogni sillaba è prolungata per 2 secondi e, solo successivamente, la durata è diminuita a 1 secondo, 0.5 secondi ed infine ad un ritmo normale di controllo. La tecnica di attacco morbido permette di avviare la vibrazione delle corde vocali in modo controllato, preciso e rilassato, solitamente usata per parole che iniziano con vocali o con consonanti sonore. Le persone con balbuzie tendono ad iniziare la vocalizzazione con troppa forza e rigidità muscolare e questa tensione incrementa le disfluenze. La terza tecnica, focalizzata su lingua e labbra, è la riduzione della pressione articolatoria che permette una dolce transizione da un suono al successivo (Blomgren, 2013).

Per quanto riguarda invece le tecniche di gestione dei momenti di disfluenza, utili per diminuire la probabilità e la severità di occorrenza degli episodi di balbuzie, possiamo riportare l'esistenza di tecniche "proattive" e tecniche "reattive". Tra le proattive, che minimizzano l'impatto della balbuzie già nella conversazione, vi sono il mantenimento del contatto visivo, l'autorivelazione e la pseudo-balbuzie. Dall'altra parte, tecniche reattive utilizzate per reagire ad un momento di balbuzie (dopo che questo è già iniziato) sono: terminare volontariamente un momento di balbuzie, "cancellando" una parola pronunciata balbettando e ripetendola in modo fluente (Blomgren, 2013). Il mantenimento del contatto visivo informa l'ascoltatore che l'oratore ha il controllo del discorso, che non è imbarazzato e che apprezza la conversazione (Breitenfeldt et al., 1996). L'autorivelazione è essenziale (Healey et al., 2007; Lee & Manning, 2010) poiché persone con balbuzie nascondono il disturbo per imbarazzo, paura di stigma sociale, poca accettazione e/o per abitudine. Breitenfeldt et al. (1996) hanno elencato tre degli approcci per l'autorivelazione: un percorso diretto, in cui una persona afferma semplicemente che balbetta, l'uso di umorismo o l'uso di pseudo-balbuzie (in questo caso è necessario che la balbuzie sia prodotta in modo controllato, lento e deliberato, favorendo la desensibilizzazione; Breitenfeldt et al., 1996).

Ad ogni modo, questi approcci non sono efficaci per tutte le persone con balbuzie, che spesso risultano in alti tassi di ricaduta dopo la fine dei trattamenti principali. In più, nella

realtà dei fatti la maggior parte delle terapie è condotta in modo non intensivo per costi relativi al trattamento, agli spostamenti e/o alle possibilità di “tempo libero” da parte dei partecipanti (Blomgren, 2010). Di conseguenza, la ricerca si sta specializzando nello studio di approcci maggiormente efficaci per la balbuzie. In questo contesto, nei prossimi paragrafi descriveremo le attuali possibilità relate agli approcci farmacologici disponibili e/o all’utilizzo di stimolazione cerebrale non-invasiva.

### 3.2 APPROCCIO FARMACOLOGICO

Al momento non esiste un trattamento farmacologico per la balbuzie approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Ad ogni modo, i farmaci che “bloccano” l’attività della dopamina sembrano essere i più efficaci, nonostante debbano essere limitati nell’utilizzo a causa dei loro effetti collaterali (Maguire et al., 2020).

Infatti, è stato postulato che elevati livelli di dopamina siano associati a balbuzie e ad una bassa attività neuronale dello striato: in particolare, uno studio (Wu et al., 1997) mostra un maggiore assorbimento di tracciante nelle regioni corticali limbiche ventrali e sottocorticali, a dimostrazione di una iperattivazione del sistema dopaminergico presinaptico nella balbuzie (Wu et al., 1997). Di conseguenza, le ricerche illustrano che un antipsicotico di prima generazione bloccante la dopamina, l’Aloperidolo, può migliorare la fluenza incrementando l’attività cerebrale nelle aree del linguaggio (Wood et al., 1980): sfortunatamente, l’Aloperidolo, ha una bassa tollerabilità visti gli importanti effetti collaterali (Rosenberger et al., 1976). Farmaci antipsicotici atipici di seconda generazione, come Olanzapina e Risperidone bloccano la dopamina al recettore D2, incrementando l’attività dello striato e migliorando la fluenza verbale (Maguire et al., 2002; Maguire et al., 2020). Questi farmaci hanno un minore rischio di effetti collaterali del sistema motorio e sono più tollerati rispetto ai farmaci di prima generazione (Aloperidolo). Al contrario, farmaci agonisti della dopamina, come L-dopa, possono peggiorare i sintomi della balbuzie (Burd & Kerbeshlian, 1991).

Anche altri farmaci, come gli inibitori della ricaptazione della serotonina o, gli antidepressivi triciclici possono comportare qualche beneficio per il trattamento della balbuzie: per esempio, confrontando Clomipramina e Desipramina vi sono minimi miglioramenti a breve termine nella fluenza a favore della Clomipramina (Gordon et al.,

1995; Stager et al., 1995). In questo contesto, anche la Paroxetina può avere un'efficacia nel miglioramento delle disfluenze (Busan et al., 2009).

Anche i farmaci che agiscono favorendo l'attività GABA-ergica (noti per i loro effetti ansiolitici) possono aiutare nella gestione delle disfluenze (Maguire et al., 2010). Infine, il trial farmacologico attualmente più promettente sta valutando l'effetto del farmaco Ecopipam sulla balbuzie (Maguire et al., 2019): anche questo farmaco è un antagonista della dopamina, ma la sua azione dovrebbe permettere di trovare il giusto equilibrio tra effetti clinici (voluti) ed effetti secondari (non voluti).

### 3.3 SPERIMENTALI

#### 3.3.1 STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA

Recenti evidenze hanno suggerito l'efficacia della combinazione di tecniche innovative come la neuromodulazione con interventi più "convenzionali" (logoterapia) per migliorare la fluenza delle persone con balbuzie (vedere Busan et al., 2021, per una recente revisione della letteratura). Tra le NIBS, la stimolazione elettrica transcranica (tES) modifica la permeabilità della cellula neuronale, perciò facilitando o inibendo la probabilità di successiva risposta neurale. La tES è una tecnica non invasiva che prevede l'applicazione di deboli correnti elettriche sullo scalpo, con un'intensità pari a 1-2 mA (per una durata che varia dai 5 ai 30 minuti), modulando l'attività delle regioni cerebrali stimulate anche a medio-lungo termine.

La tES modula le soglie di risposta neuronale modificando la permeabilità della membrana a riposo, ma non induce un potenziale d'azione: in particolare, la stimolazione catodica iperpolarizza i neuroni, mentre la stimolazione anodica li depolarizza. La tES si caratterizza per un montaggio veloce e semplice, costituito da elettrodi (solitamente inseriti in spugne imbevute in soluzione salina) applicati direttamente sullo scalpo in corrispondenza dei siti di interesse. L'erogazione di corrente elettrica sulla zona di interesse avviene tramite uno stimolatore, alimentato a batterie (9 V). Nel montaggio "classico", vengono posizionati due elettrodi con polarità differenti: il percorso della corrente dipende dalla posizione degli elettrodi sullo scalpo, così come dalla composizione del tessuto. Di norma, il montaggio tES prevede perciò l'utilizzo di un anodo (o elettrodo con carica positiva), che causa un effetto eccitatorio, solitamente

contrapposto ad un catodo (o elettrodo con carica negativa), che ha invece un effetto inibitorio.

In questo contesto, tra i principali protocolli di stimolazione vi sono la stimolazione a corrente diretta (tDCS), la stimolazione a corrente alternata (tACS) e la stimolazione a rumore casuale (tRNS). Infine, il protocollo di stimolazione SHAM (placebo, assenza di stimolazione) è solitamente necessario come condizione di controllo. Ai fini di questo lavoro, nei prossimi paragrafi ci concentreremo sulla descrizione dei protocolli tRNS, tDCS e SHAM.

#### *3.3.1.1 STIMOLAZIONE A RUMORE CASUALE*

La stimolazione a rumore casuale modula l'attività cerebrale attraverso l'applicazione di una corrente alternata con intensità e frequenze che variano in modo casuale. L'intensità è solitamente compresa tra 1-2 mA, per una durata che varia da 10 a 30 minuti, e può essere somministrata prima o durante un compito (paradigma online). La frequenza è solitamente suddivisa in bande a rumore casuale: banda intera di frequenza (0.1 - 640 Hz), bassa frequenza (0.1 - 100 Hz) e alta frequenza (101 - 640 Hz).

Il meccanismo d'azione si basa sull'interazione con il "rumore" normalmente presente nell'attività neuronale, inducendo così fenomeni di risonanza "stocastica": il rumore casuale aumenta cioè la capacità del sistema rispetto alla detezione di stimoli deboli e/o rispetto al contenuto "informativo" del segnale (Medina et al., 2012). Gli effetti della tRNS dipendono dalla frequenza di stimolazione: alte frequenze sembrano determinare effetti facilitatori (Fertonani et al., 2011; Terney et al., 2008). Nonostante i meccanismi di funzionamento sottostanti non siano ancora stati totalmente definiti, la tRNS influenza l'attività neuronale aumentando l'eccitabilità corticale grazie ad un meccanismo di funzionamento che previene il sistema dall'omeostasi (Terney et al., 2008), migliorando di conseguenza la performance (motoria o cognitiva).

#### *3.3.1.2 STIMOLAZIONE A CORRENTE DIRETTA*

La stimolazione a corrente diretta modula l'attività cerebrale attraverso l'applicazione di una corrente continua a bassa intensità (da 1 a 2 mA), per una durata che varia da 5 a 30 minuti, somministrata prima e durante un compito.

La tDCS agisce sul potenziale di membrana a riposo, rendendo più o meno probabile la scarica del neurone: la polarità anodica aumenta l'eccitabilità corticale, aumentando la probabilità di scarica neurale in concomitanza alla presentazione di uno stimolo, quella catodica, invece, diminuisce l'eccitabilità corticale (se nelle pile l'anodo è il polo negativo, nelle cellule elettrolitiche l'anodo è il polo positivo; convenzionalmente, il verso della corrente è quello delle cariche positive -quindi opposto al verso del moto degli elettroni- per cui la corrente fluisce dal polo anodico [+] a quello catodico [-]).

### *3.3.1.3 STIMOLAZIONE SHAM*

Nella condizione "tES placebo o SHAM" la corrente è spenta 20-30 secondi dopo l'inizio della stimolazione: in questo modo si producono le stesse sensazioni iniziali della stimolazione reale, ma senza influenzare in alcun modo la successiva attività corticale.



#### 4 DOMANDA SPERIMENTALE

Grazie alle NIBS, potrebbe essere possibile agire direttamente sulla funzionalità dei circuiti neurali “difettosi” della balbuzie, per potenziare, di conseguenza, gli interventi che favoriscono un eloquio fluido. In questo contesto, la SMA è un’ottima candidata per la neuromodulazione nel campo delle disfluenze (Busan, 2020; Busan et al., 2019). Infatti, evidenze mostrano la presenza di un’inefficiente attivazione della SMA nella balbuzie (vedere per esempio Busan et al., 2019), così come un incremento nella connettività strutturale dei circuiti motori di risposta/inibizione (tra cui la SMA) in persone con balbuzie (Neef et al., 2018).

In questo contesto, studi preliminari (Garnett et al., 2019) hanno usato una singola sessione tDCS (comparata con la SHAM) sulla SMA sinistra in persone con balbuzie: il disegno sperimentale prevedeva 14 partecipanti (3 donne), ai quali è stato somministrato un protocollo *high-definition* (HD-tDCS) anodico con intensità di corrente pari a 1.5 mA per 20 minuti: l’anodo e il catodo sono stati posizionati su FCz e FC1, rispettivamente. Durante il protocollo, i partecipanti dovevano leggere seguendo il ritmo del metronomo. Indici della severità della balbuzie e indici di Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI, durante un compito di lettura) sono stati registrati prima e dopo le sessioni di stimolazione. I dati suggeriscono che la fluenza verbale è migliorata sia durante la stimolazione SHAM, ma specialmente durante compiti di lettura (qualitativamente) dopo la sessione tDCS. È emersa inoltre un’associazione tra severità della balbuzie e l’attività talamo-corticale destra, che “scompare” dopo la somministrazione della stimolazione nel gruppo sottoposto a tDCS. Questi risultati sono in accordo con precedenti evidenze che indicavano che la severità della balbuzie può correlare positivamente con la struttura del FAT di destra (Neef et al., 2018) e che la quantità di disfluenze può correlare con l’attività di strutture cerebrali profonde (Giraud et al., 2008).

Compatibilmente, un altro studio (Mejías & Prieto, 2019) ha utilizzato un protocollo eccitatorio ad alta frequenza applicato alla SMA, bilateralmente, in 15 giorni lavorativi consecutivi. In questo caso, è stata utilizzata la stimolazione magnetica transcranica (TMS, con coil a “forma di 8”, la SMA è stata identificata tramite neuronavigazione). Negli intervalli in cui la stimolazione non veniva somministrata, i partecipanti erano istruiti a leggere seguendo il ritmo di un metronomo. I risultati della TMS sono stati valutati calcolando la percentuale di sillabe pronunciate balbettando, in compiti come la

conversazione spontanea, e trasformati in punteggi di severità (*Stuttering Severity Instrument–Fourth Edition*, SSI-4; G. Riley & Bakker, 2009): questo è stato fatto prima del trattamento e dopo 5, 10 e 15 sessioni. I risultati hanno mostrato un veloce e forte decremento nelle disfluenze (dopo 5 sessioni) mantenuto fino alla fine del trattamento.

In conclusione, le evidenze presentate, seppur limitate, suggeriscono che la neuromodulazione della SMA possa essere un'opzione di trattamento per persone con balbuzie. Di conseguenza, questo suggerimento necessita di un ulteriore studio e comprensione (vedere Busan et al., 2021, per una recente revisione della letteratura a riguardo).

Nel lavoro qui presentato, considerando la limitata efficacia dei trattamenti logopedici “classici” nella balbuzie, si vuole approfondire se e come sia possibile aumentare l'efficacia di tale trattamento associando dei protocolli di stimolazione elettrica transcranica, individuando la SMA come area “target” (essendo coinvolta, come spiegato in precedenza, nella pianificazione ed esecuzione volontaria di programmi motori, così come nel *deficit* “motorio” tipicamente associato alla balbuzie).

#### 4.1 DISEGNO SPERIMENTALE

Per quanto riguarda il disegno sperimentale dello studio qui presentato si sottolinea che, in questa tesi verranno mostrati solamente risultati esplorativi e preliminari di indici fisiologici di elettroencefalografia (EEG *resting state*, condizione occhi aperti) registrati prima e dopo 3 distinte sessioni singole di stimolazione elettrica transcranica, ottenute da 6 partecipanti adulti con balbuzie. Questi dati fanno parte di un progetto sperimentale più ampio, che prevede la registrazione di un numero maggiore di partecipanti (in totale, sono previsti due campioni di circa 10 partecipanti con balbuzie e 10 normofluenti), così come la registrazione di ulteriori indici di eccitabilità della corteccia motoria primaria tramite utilizzo di TMS (dati non riportati in questa tesi).

Nella prima fase, ai 6 partecipanti con balbuzie sono stati somministrati test comportamentali per definire le caratteristiche del campione, che verranno confrontati in una fase successiva con quelli dei normofluenti. I partecipanti si sono poi sottoposti ad una valutazione nella quale un protocollo di stimolazione elettrica transcranica ad alta definizione a corrente diretta (HD-tDCS; sessione singola, 20 minuti di stimolazione, 1.5 mA; elettrodo target su SMA) è stata confrontata con un protocollo di stimolazione

elettrica transcranica a rumore casuale, sempre ad alta definizione (HD-tRNS; sessione singola, 20 minuti di stimolazione, 1.5 mA; range di stimolazione 100-500 Hz; no offset; elettrodo target su SMA). Le varie sessioni di stimolazione si sono svolte in tre giornate diverse (era prevista anche una sessione SHAM, con stimolazione “placebo”). Durante la stimolazione, i partecipanti hanno descritto delle immagini per 15 minuti e letto un brano per 5 minuti. Entrambi i compiti sono stati realizzati seguendo il ritmo di un metronomo (120/140 bpm). Subito prima e dopo è stata effettuata la registrazione di indici neurofisiologici con EEG (*resting state*, per 2 minuti e mezzo), in condizione di occhi aperti e in condizione di occhi chiusi (dati occhi chiusi non riportati in questa tesi). Una terza valutazione EEG è stata realizzata anche 60 minuti circa dopo la fine delle sessioni di stimolazione, per valutarne la durata degli effetti. Inoltre, è stata effettuata una valutazione degli indici di severità della balbuzie (*Stuttering Severity Instrument – Fourth Edition*, SSI-4; G. Riley & Bakker, 2009), tramite registrazione di un campione di eloquio spontaneo e di lettura. Tale fase sperimentale (seduta singola) è stata sempre completata in circa 180 minuti, per ogni partecipante. La registrazione di diversi indici fisiologici con TMS ed EEG prima e dopo la stimolazione può permettere di osservare se, in seguito al particolare protocollo di stimolazione utilizzato, siano avvenuti cambiamenti significativi nell’attività cerebrale dei partecipanti con balbuzie. Di conseguenza, il protocollo sperimentale maggiormente efficace verrà utilizzato nella fase successiva del progetto, come potenziamento degli effetti del trattamento logopedico, durante una fase di trial clinico.

## 5 MATERIALI E METODI

### 5.1 PARTECIPANTI

I risultati esplorativi sono stati raccolti da un campione di 6 partecipanti adulti, maschi con balbuzie. Le caratteristiche dei partecipanti sono riportate nella Figura 1, mentre nella Figura 2 e nella Figura 3 vengono fornite le informazioni principali riguardanti ciascuno strumento utilizzato per la valutazione delle caratteristiche comportamentali. Nella fase successiva del progetto, queste caratteristiche verranno confrontate con quelle ottenute dal gruppo dei normofluenti. Un partecipante è risultato con un livello di balbuzie molto severa, uno con balbuzie severa, due con balbuzie lieve e due con balbuzie molto lieve.

Figura 1: caratteristiche dei partecipanti. Note: M = media; SD = deviazione standard; SSI-4 = *Stuttering Severity Instrument – Fourth Edition* (G. Riley & Bakker, 2009); BIGCAT = *The Communication Attitude Test for Adults who Stutter* (Vanryckeghem &

	M	SD
Età	33,83	10,15
Scolarità	18,33	2,94
SSI-4	23,83	11,46
BIGCAT	28,5	4,42
BAI_COG	4,17	2,79
BAI_SOM	6,17	5,74
BAI_TOT	10,33	8,09
EHI	88,52	12,66
PAis	31	4,29
BDI_COG	4,17	3,37
BDI_SOM	2,17	1,72
BDI_TOT	6,33	4,03
LCB	33,17	9,52
SSS_Sev	17,17	7,55
SSS_LocCon	38,83	13,08
SSS_Avo	33,17	15,36
SSS_TOT	89,17	33,34
OASES_S_I	66,17	8,5
OASES_S_II	64,67	10,89
OASES_S_III	62,67	12,33
OASES_S_IV	59,47	12,65
OASES_IS	315,83	49,77

Brutten, 2011); BAI = *The Beck Anxiety Inventory* (sottoscale: sintomi cognitivi e sintomi somatici) (Beck & Steer, 1988); EHI = *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971); PAis = *Premonitory Awareness in Stuttering Scale* (Cholin et al., 2016); BDI = *The Beck Depression Inventory* (sottoscale: sintomi cognitivi e sintomi somatici) (Bouman & Kok, 1987); LCB = *Locus of control of behaviour* (Lefcourt, 1976); SSS = *Subjective Screening of Stuttering* (sottoscale: Severity, Locus of Control, Avoidance) (J. Riley et al., 2004); OASES = *Overall Assessment of the Speaker's Experience of Stuttering* (sottoscale: prospettiva generale sulla balbuzie; reazioni affettive, comportamentali e cognitive alla balbuzie; difficoltà comunicative funzionali; impatto della balbuzie sulla qualità di vita; *total impact score*) (Yaruss & Quesal, 2006).

	Descrizione generale	Aspetti tecnici
SSI-4	Misura la gravità della balbuzie in quattro aree del comportamento del linguaggio: frequenza, durata, concomitanti fisici e naturalezza del discorso (Riley & Bakker, 2009).	Frequenza (punteggi da 2 a 18), durata (punteggi da 2 a 18), quattro tipi di concomitanti fisici (punteggi da 0 a 20).
BIGCAT	Valuta gli atteggiamenti legati al linguaggio in adulti con balbuzie in cui variabili affettive, comportamentali e cognitive determinano la natura e la persistenza del disturbo (Vanryckeghem & Brutten, 2011).	35 items con risposta vero o falso.
BAI	Strumento <i>self-report</i> per misurare la severità dell'ansia nella popolazione psichiatrica (Beck & Steer, 1988).	21 items con scala a 4 punti. I punteggi sono classificati come ansia minima (da 0 a 7), ansia lieve (da 8 a 15), ansia moderata (da 16 a 25) e severa.
EHI	Valuta la preferenza manuale in attività quotidiane. Attraverso la manualità è possibile valutare funzioni cerebrali, per questo usato in ricerche riguardanti la lateralità cerebrale (Oldfield, 1971).	12 domande, 5 risposte possibili e punteggi da -100 a +100 indicano preferenza manuale sinistra, da -28 a +48 nessuna preferenza manuale chiaramente definita e da +48 a +100 preferenza manuale destra.
PAis	Valuta l'anticipazione immediata e prospettica della balbuzie (Cholin et al., 2016).	14 items su scala da 0 a 3.
BDI	Misura manifestazioni comportamentali della depressione e la somma dei punteggi è un indicatore della severità della depressione.	21 items. In seguito a <i>Rasch analysis</i> , BDI suddiviso in 3 sottoscale: somatica, tono dell'umore/inibizione e senso di colpa/fallimento. Le ultime due costituiscono una sottoscala cognitiva (Bouman & Kok, 1987).
LCB	Misura quanto una persona percepisce gli eventi come una conseguenza del proprio comportamento e sotto il proprio controllo (Lefcourt, 1976).	17 items, scala Likert a 5 punti, mostra soddisfacente affidabilità, distingue tra soggetti con disturbi clinici e soggetti senza disturbi clinici (Franklin & Andrews, 1984).
OASES	Valuta l'esperienza della balbuzie dalla prospettiva delle persone con balbuzie. Include una prospettiva generale sulla balbuzie, reazioni affettive, comportamentali e cognitive alla balbuzie, difficoltà comunicative funzionali e l'impatto della balbuzie sulla qualità della vita (Yaruss & Quesal, 2006).	Sezione I 20 items, sezione II 30 items, sezione III 25 items, sezione IV 25 items, scala a 5 punti. Il punteggio finale: lieve (da 20,0 a 29,9), lieve a moderato (da 30 a 44,9), moderato (da 45 a 59,9), moderato a severo (da 60 a 74,9) e severo (da 75 a 100).
SSS	Quantifica le valutazioni soggettive delle persone con balbuzie prima, durante e dopo il trattamento. Tre aree indagate: severità percepita del disturbo, il livello di <i>locus of control</i> e parole ripetute/situazioni evitate.	8 items, due dei quali misurano la severità della balbuzie, tre misurano il locus of control e altri tre l'evitamento: ciascun item è valutato su una scala da 1 a 9 (J. Riley et al., 2004).

Figura 2 e Figura 3: descrizione degli strumenti utilizzati per la valutazione comportamentale dei partecipanti con balbuzie.

## 5.2 tES ed EEG

### 5.2.1 MONTAGGIO STIMOLAZIONI

Per l'applicazione della tES e per la registrazione EEG è stato utilizzato il sistema StarStim ad 8 canali (Starstim® TES-EEG Systems | Neuroelectronics).

Per il montaggio dei tre diversi tipi di stimolazione sopra descritti, l'elettrodo di stimolazione "centrale" (posizionato su SMA) è sempre stato circondato da quattro elettrodi di "ritorno" come in Figura 4: l'elettrodo centrale è stato posizionato sull'area target (SMA; in corrispondenza dell'elettrodo FCz), individuata combinando informazioni ottenute con il sistema 10-20 per EEG con informazioni probabilistiche ottenute da un sistema di neuronavigazione. I quattro elettrodi di "ritorno" sono stati posizionati "a stella" in corrispondenza delle posizioni C1, C2, F1 ed F2 del sistema 10-20 per EEG. L'impedenza degli elettrodi è sempre stata abbassata e gestita grazie all'utilizzo di gel elettroconduttore. Se applicata seguendo le più comuni linee guida, la tES è sicura, anche nelle popolazioni cliniche. Ad ogni modo, gli effetti collaterali più comuni della tES prevedono la possibilità di sviluppare un leggero prurito e/o un leggero rossore della pelle.

### 5.2.2 MONTAGGIO EEG

Il segnale EEG (*resting state*) è stato registrato dai seguenti canali: Fpz, F3, T7, P3, F4, T8, P4, Cz, seguendo il sistema di posizionamento 10-20 (elettrodo di referenza posizionato sul naso). L'impedenza degli elettrodi è sempre stata abbassata e gestita grazie all'utilizzo di gel elettroconduttore.

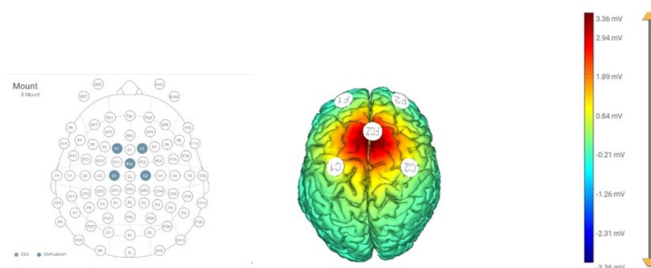
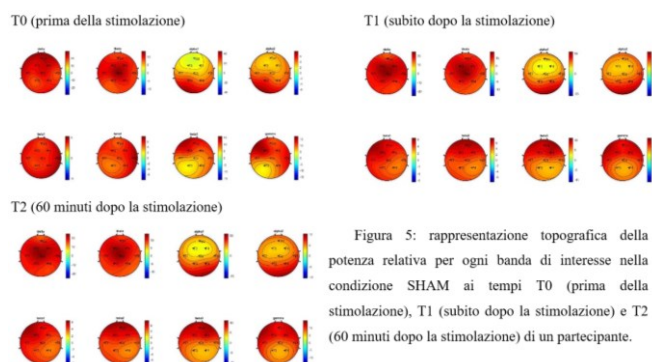


Figura 4: elettrodo "attivo" posizionato su FCz; elettrodi di "ritorno" posizionati su F1, F2, C1, C2. Nel protocollo di tipo *High-Definition*, la stimolazione è più focale.

### 5.2.3 PREPROCESSING DEL SEGNALE EEG

Una volta registrato il segnale EEG nelle diverse condizioni, è stato eseguito il pre-processing delle tracce ottenute utilizzando il software Brainstorm (versione 3.220413 (13-Apr-2022; Tadel et al., 2011).

Dopo aver importato la posizione degli elettrodi, il segnale è stato filtrato nella banda di interesse 0.5-47 Hz. Sono stati rimossi i “*bad interval*”, effettuando poi l’*Independent Component Analysis* (ICA) per rimuovere gli artefatti: l’analisi ICA identifica topografie spaziali specifiche, indipendenti nel tempo. Per esempio, i movimenti oculari causano artefatti sui canali frontali e devono essere eliminati. L’ICA permette l’identificazione di segnali provenienti da fonti cerebrali di interesse e/o, provenienti da fonti artefattuali e, di conseguenza, sono selezionate alcune componenti e ne sono rimosse altre (rimosse generalmente componenti oculari e/o muscolari, massimo 2 componenti). Dopo avere selezionato la *baseline correction*, sono state rigettate le rimanenti epoche del segnale contenenti artefatti. La *baseline correction* riporta il segnale a uno zero relativo, correggendo il resto del tracciato. In seguito, è stata eseguita la *Power Spectrum Density* (PSD). In questo caso, il termine “Potenza” indica che l’ampiezza è il valore quadratico medio del segnale che si analizza; il termine “Spettrale” indica che la PSD è una funzione della frequenza, mentre il termine “Densità” indica che l’ampiezza è normalizzata rispetto ad una banda definita e di interesse (Hz). Infine, utilizzando il programma MATLAB (versione 9.11.0.1837725 (R2021b) Update 2), è stato calcolato il *relative power* (RP) di ogni banda analizzata (delta 0.5-4 Hz; theta 4.5-7.5 Hz; alpha1 8-10 Hz; alpha2 10.5-12 Hz; beta1 12.5-16 Hz; beta2 16.5-21 Hz; beta3 21.5-30 Hz; gamma 30.5-47 Hz; come nelle Figura 5), su cui successivamente sono state condotte le analisi statistiche di interesse tramite l’utilizzo di ANOVA (e successivi confronti post-hoc tramite t-test, nel caso di risultati significativi ottenuti dall’analisi principale).



## 6 RISULTATI

Per verificare che non ci sia una differenza significativa nelle 3 condizioni di *baseline* (T0 tDCS vs T0 tRNS vs T0 SHAM) è stata condotta un'ANOVA ad una via per ogni banda di frequenza, considerando la potenza relativa alla *baseline* (T0) come variabile dipendente e il tipo di stimolazione (tDCS, tRNS e SHAM) come fattore tra i soggetti. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa alla *baseline* tra le diverse sessioni di stimolazione, nelle diverse bande, come si può vedere nella Tabella 1.

Variabile dipendente	Fattore	df	F	p	$\eta^2p$
RP T0_Delta	Stimolazione	2	0,099	0,906	0,13
RP T0_Theta	Stimolazione	2	0,160	0,854	0,021
RP T0_Alfa1	Stimolazione	2	0,629	0,547	0,077
RP T0_Alfa2	Stimolazione	2	1,007	0,389	0,118
RP T0_Beta1	Stimolazione	2	0,080	0,924	0,011
RP T0_Beta2	Stimolazione	2	0,184	0,833	0,024
RP T0_Beta3	Stimolazione	2	0,302	0,744	0,039
RP T0_Gamma	Stimolazione	2	0,381	0,690	0,048

Tabella 1: risultati dell'ANOVA ad una via che mostrano che non vi è alcuna differenza significativa alla *baseline*, tra le diverse sessioni di stimolazione nelle diverse bande.

Non essendoci una differenza significativa tra le condizioni a T0 (tDCS vs tRNS vs SHAM), per investigare l'effetto del trattamento è stato utilizzato un modello lineare generalizzato di tipo 3x3 (a misure ripetute) con il "tempo" (T0 = prima della stimolazione, T1 = subito dopo la stimolazione, T2 = 60 minuti dopo la stimolazione) ed il tipo di stimolazione (tDCS, tRNS e SHAM) come fattori entro i soggetti. I risultati mostrano che non c'è alcun effetto significativo dell'interazione in nessuna banda esaminata, ma solo un effetto del fattore principale "tempo". Di conseguenza, non essendoci un effetto significativo dell'interazione, è stata poi condotta un'ANOVA a misure ripetute per ogni tipo di stimolazione (tDCS, tRNS e SHAM) in ogni singola banda. In questo caso, è stato considerato il tempo (T0, T1, T2) come fattore entro i soggetti e la potenza relativa in ogni banda come variabile dipendente, (in presenza di risultati significativi, è stata valutata la significatività del test di sfericità di Mauchly e, nel caso in cui non sia stata assunta la sfericità del modello, è stata utilizzata la correzione



di Greenhouse-Geisser). Nella Tabella 2 e nella Tabella 3 si riportano i risultati significativi ( $p < 0.05$ ) e marginali ( $p < 0.1$ ) ottenuti.

Stimolazione = SHAM

Variabile dipendente	df	F	Sig.
Theta	2, 10	4,984	<b>0,031</b>
Alfa 1	2, 10	4,126	<b>0,049</b>
Beta 1	2, 10	4,532	<b>0,040</b>
Beta 2	2, 10	3,398	0,075

Tabella 2: risultati significativi (in grassetto) e tendenze (da 0,050 a 0,099) nella condizione SHAM (inserirle anche le tendenze per il limite di numerosità dei soggetti).

Stimolazione = tDCS

Variabile dipendente	df	F	Sig.
Theta	2, 10	3,777	0,060

Tabella 3: tendenze (da 0,050 a 0,099) nella condizione tDCS (inserirle anche le tendenze per il limite di numerosità dei soggetti).

Stimolazione = tRNS

Nessuna significatività.

Per i risultati significativi, sono stati poi condotti dei t-test accoppiati a misure ripetute, come riportati nella Tabella 4, per meglio evidenziare la direzione degli effetti evidenziati.

Stimolazione = SHAM

	t	df	Media	Sig. (2-tailed)
T0_Theta – T1_Theta	-2,351	5	T0 < T1 (0,106 < 0,124)	0,065
T0_Theta – T2_Theta	-3,055		<b>T0 &lt; T2</b> <b>(0,106 &lt; 0,126)</b>	<b>0,028</b>
T0_Alfa1 – T1_Alfa1	-2,083	5	T0 < T1 (0,076 < 0,124)	0,092
T0_Alfa1 – T2_Alfa1				

	-2,111		T0 < T2 (0,076 < 0,114)	0,089
T0_Beta1 – T1_Beta1	-2,281	5	T0 < T1 (0,042 < 0,056)	0,071
T1_Beta1 – T2_Beta1	2,854		<b>T1 &gt; T2</b> <b>(0,056 &gt; 0,049)</b>	<b>0,036</b>

Tabella 4: risultati significativi (in grassetto) e tendenze (da 0,050 a 0,099) nella condizione SHAM, ottenuti attraverso t-test accoppiati a misure ripetute.

## 7 DISCUSSIONE

Il presente studio può essere considerato, allo stato attuale, uno studio esplorativo (avendo attualmente analizzato 6 partecipanti). Di conseguenza, dopo aver condotto un'ANOVA ad una via per valutare che non vi fossero differenze significative nei tracciati EEG delle 3 diverse sessioni di stimolazione alla *baseline*, e dopo aver condotto un disegno statistico completo (a misure ripetute) in cui non è risultata significativa alcuna interazione, si è deciso di indagare singolarmente (per ogni tipo di stimolazione) l'effetto del trattamento nel tempo, rispetto alle diverse bande di frequenza analizzate. I risultati indicano la presenza di una differenza significativa tra le diverse sessioni solo nella condizione SHAM, nelle bande di frequenza theta, alpha1 e beta1 (aumento di potenza relativa dopo le sessioni di training e di stimolazione).

Osservando questi risultati, si potrebbe inizialmente ipotizzare un effetto di interferenza della stimolazione reale rispetto al compito proposto. In realtà, è plausibile fornire un'interpretazione alternativa, che può fornire un diverso valore ai presenti dati.

Nello specifico, in seguito ad un compito che sottende un notevole sforzo dal punto di vista motorio (come il linguaggio per la persona con balbuzie, vedere Alm, 2021), vi è una finestra temporale in cui il cervello risponde con elevati livelli di sincronizzazione (e quindi di inibizione) in bande di frequenza coinvolte nella gestione degli aspetti sensomotori del comportamento (specialmente bande alpha e beta; più complesso il discorso per la banda theta, coinvolta per esempio anche in compiti cognitivi e attentivi, la cui discussione non verrà perciò approfondita in questa sede). Un incremento dell'attività di alpha riflette un decremento dell'attività corticale (indice di fatica, rilassamento ecc.), mentre un decremento dell'attività beta è in relazione ad un incremento dell'attivazione corticale (Kubitz & Mott, 2013; Moraes et al., 2007). In particolare, la banda beta è relata al movimento, specialmente in aree cerebrali frontali e centrali, che sono associate alla pianificazione e all'esecuzione volontaria del movimento: per esempio, la significativa soppressione nella banda beta nella corteccia motoria bilaterale (relativa all'area della bocca) durante la preparazione dell'eloquio (prima cioè della presentazione dello stimolo) in persone con balbuzie, può riflettere un maggior sforzo (anche a causa di una ridotta coordinazione nei circuiti motori; Mersov et al., 2016). In questo caso, la potenza diminuisce prima del movimento e aumenta (con una sorta di "*rebound*" che può perdurare nel tempo, vedere Kubitz & Mott, 2013) una volta

che il movimento è finito (Pfurtscheller, 1981). Perciò, in questo caso, dopo elevati livelli di attività, avviene un vero e proprio “rimbalzo” di attività, utile per ridefinire l’omeostasi del sistema. È interessante notare come tale fenomeno possa essere più marcato nelle persone con balbuzie, specialmente dopo compiti linguistici (Mersov et al., 2016). Nel presente caso, si può perciò ipotizzare che la stimolazione (tDCS o tRNS) possa aver in qualche modo “facilitato” il training motorio previsto, nelle persone con balbuzie. Questo può aver influito evitando la presenza di uno sforzo eccessivo dal punto di vista motorio durante il training, limitando così il successivo “*rebound*” di attività normalmente evidente dopo l’esercizio compiuto, in un’ottica di plasticità adattiva. A dimostrazione di ciò, i partecipanti stessi, specie in seguito a stimolazione tRNS dichiaravano spesso di avere percepito una maggiore facilità a livello motorio durante il training e, conseguentemente, di aver compiuto meno sforzo.

Infatti, la balbuzie può essere ricondotta ad un disturbo riguardante la sincronizzazione necessaria per la generazione di sequenze motorie complesse (Etchell et al., 2014): in questo contesto, sono state riscontrate anomalie strutturali e/o funzionali in aree cerebrali implicate sia nel sistema di *timing* motorio interno sia nel sistema di *timing* motorio esterno (queste ultime possono contribuire a cambiamenti plastici compensatori, in persone con balbuzie; Etchell et al., 2014; Watkins et al., 2008). Di conseguenza, l’attività oscillatoria nella banda alpha/beta può essere un *marker* neurale effettivamente misurabile e che ben rappresenta i deficit nei meccanismi di *timing* motorio della persona con balbuzie (Etchell et al., 2015).

## 8 CONCLUSIONI

Ad oggi, non esiste ancora un trattamento riabilitativo definitivo per gli adulti con balbuzie (Connery et al., 2021). La ricerca sta studiando una soluzione a questo, cercando per esempio di aumentare l'efficacia dei trattamenti logopedici "classici" associando ad essi protocolli di stimolazione elettrica transcranica.

Nel presente lavoro, sulla base di precedenti evidenze (Busan, 2020; Busan et al., 2019; Busan et al., 2021; Garnett et al., 2018; Neef et al., 2018), abbiamo analizzato l'effetto di diversi protocolli tES (aventi come target la SMA), sull'attività neuronale delle persone con balbuzie.

In seguito alle analisi compiute, è stata rilevata una differenza significativa tra le sessioni di registrazione solo nella condizione SHAM nelle bande di frequenza theta, alpha1 e beta1. Nell'interpretazione da noi fornita, i protocolli di stimolazione a corrente diretta e con rumore casuale sembrano ridurre lo sforzo compiuto dai partecipanti con balbuzie, facilitando l'esecuzione dei compiti richiesti (si ricorda che in questa tesi vengono mostrati solamente risultati preliminari di un progetto più ampio che prevede una seconda fase in cui il protocollo di stimolazione maggiormente efficace verrà utilizzato per potenziare gli effetti di un trattamento logopedico, in un contesto di trial clinico; di conseguenza, un limite di questi primi risultati esplorativi è sicuramente la ridotta numerosità del campione).

Se confermati, questi risultati possono enfatizzare l'utilità delle tecniche di neuromodulazione non invasiva come supporto nel trattamento della balbuzie. In questo contesto, non solo si potrà valutare se la fluency dell'eloquio verrà effettivamente migliorata, agendo a medio-lungo termine e direttamente sul funzionamento cerebrale con questo tipo di intervento, ma potrebbe fornire anche futuri e nuovi suggerimenti circa la patofisiologia di questo, spesso sottovalutato, disturbo della fluency.

## 9 BIBLIOGRAFIA

- Abwender, D. A., Trinidad, K. S., Jones, K. R., Como, P. G., Hymes, E., & Kurlan, R. (1998). Features Resembling Tourette's Syndrome in Developmental Stutterers. *Brain and Language*, *62*(3), 455–464. <https://doi.org/10.1006/BRLN.1998.1948>
- Alario, F. X., Chainay, H., Lehericy, S., & Cohen, L. (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Research*, *1076*(1), 129–143. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2005.11.104>
- Alexander, G. E. (1994). Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *11*(4), 420–431. <https://doi.org/10.1097/00004691-199407000-00004>
- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, *37*(4), 325–369. <https://doi.org/10.1016/J.JCOMDIS.2004.03.001>
- Alm, P. A. (2014). Stuttering in relation to anxiety, temperament, and personality: Review and analysis with focus on causality. *Journal of Fluency Disorders*, *40*, 5–21. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2014.01.004>
- Alm, P. A. (2020). Streptococcal Infection as a Major Historical Cause of Stuttering: Data, Mechanisms, and Current Importance. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 389. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2020.569519/BIBTEX>
- Alm, P. A. (2021). Stuttering: A Disorder of Energy Supply to Neurons? *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2021.662204>
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Functional MRI. *Journal of Neuroscience*, *27*(14), 3743–3752. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0519-07.2007>
- Beal, D. S., Gracco, V. L., Brettschneider, J., Kroll, R. M., & de Nil, L. F. (2013). A voxel-based morphometry (VBM) analysis of regional grey and white matter volume

- abnormalities within the speech production network of children who stutter. *Cortex*, 49(8), 2151–2161. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2012.08.013>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain – Fourth edition* (Fourth). Edra S.p.A.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review*, 8(1), 77-100.
- Belyk, M., Kraft, S. J., & Brown, S. (2015). Stuttering as a trait or state – an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *European Journal of Neuroscience*, 41(2), 275–284. <https://doi.org/10.1111/EJN.12765>
- Blomgren, M. (2007). Stuttering Treatment Outcomes Measurement: Assessing Above and Below the Surface. *Perspectives on Fluency and Fluency Disorders*, 17(3), 19–23. <https://doi.org/10.1044/FFD17.3.19>
- Blomgren, M. (2009). *University of Utah intensive stuttering clinic therapy manual*.
- Blomgren, M. (2010). Stuttering treatment for adults: An update on contemporary approaches. *Seminars in Speech and Language*, 31(4), 272–282. <https://doi.org/10.1055/S-0030-1265760/ID/68>
- Blomgren, M. (2013). Behavioral treatments for children and adults who stutter: a review. *Psychology Research and Behavior Management*, 6, 9. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S31450>
- Blomgren, M., & Merrill, R. M. (2006). Assessing Stuttering Treatment Without Assessing Stuttering? A Response to Reitzes and Snyder (2006). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(6), 1423–1426. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006/104\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2006/104))
- Blomgren, M., Roy, N., Callister, T., & Merrill, R. M. (2006). Treatment Outcomes Research: A Response to Ryan (2006). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(6), 1415–1419. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006/102\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2006/102))

- Blumgart, E., Tran, Y., & Craig, A. (2010). Social anxiety disorder in adults who stutter. *Depression and Anxiety, 27*(7), 687–692. <https://doi.org/10.1002/DA.20657>
- Boberg, E., & Kully, D. (1985). *Comprehensive Stuttering Program By Einer Boberg & Deborah Kully (1985)*.
- Bouman, T. K., & Kok, A. R. (1987). Homogeneity of Beck's Depression Inventory (BDI): Applying Rasch analysis in conceptual exploration. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 76*(5), 568–573. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.1987.TB02920.X>
- Breitenfeldt, D. H., Lorenz, D. R., de Nil, L. F., & Kroll, R. M. (1996). Successful Stuttering Management Program (SSMP). *Journal of Fluency Disorders, 21*(1), 61–67. [https://doi.org/10.1016/0094-730X\(94\)00034-Q](https://doi.org/10.1016/0094-730X(94)00034-Q)
- Brignell, A., Krahe, M., Downes, M., Kefalianos, E., Reilly, S., & Morgan, A. T. (2020). A systematic review of interventions for adults who stutter. *Journal of Fluency Disorders, 64*, 105766. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2020.105766>
- Broce, I., Bernal, B., Altman, N., Tremblay, P., & Dick, A. S. (2015). Fiber tracking of the frontal aslant tract and subcomponents of the arcuate fasciculus in 5–8-year-olds: Relation to speech and language function. *Brain and Language, 149*, 66–76. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2015.06.006>
- Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., & Fox, P. T. (2005). Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 105–117. <https://doi.org/10.1002/HBM.20140>
- Büchel, C., & Sommer, M. (2004). What Causes Stuttering? *PLOS Biology, 2*(2), e46. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.0020046>
- Burd, L., & Kerbeshlian, J. (1991). Paranoid ideation in geriatric depressed patients treated with alprazolam. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 11*(1), 72–73. <https://doi.org/10.1097/00004714-199102000-00020>



- Busan, P. (2020). Developmental stuttering and the role of the supplementary motor cortex. *Journal of Fluency Disorders*, 64, 105763. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2020.105763>
- Busan, P., Battaglini, P. P., Borelli, M., Evaristo, P., Monti, F., & Pelamatti, G. (2009). Investigating the efficacy of paroxetine in developmental stuttering. *Clinical Neuropharmacology*, 32(4), 183–188. <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E31819817EB>
- Busan, P., del Ben, G., Russo, L. R., Bernardini, S., Natarelli, G., Arcara, G., Manganotti, P., & Battaglini, P. P. (2019). Stuttering as a matter of delay in neural activation: A combined TMS/EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 130(1), 61–76. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2018.10.005>
- Busan, P., Moret, B., Masina, F., del Ben, G., & Campana, G. (2021). Speech Fluency Improvement in Developmental Stuttering Using Non-invasive Brain Stimulation: Insights from Available Evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 437. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2021.662016/BIBTEX>
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., Valabregue, R., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2), 273–291. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEXX.2011.12.001>
- Chang, S.E., (2014). Research updates in neuroimaging studies of children who stutter. *Seminars in Speech and Language*, 35(2), 67–79. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1382151/ID/JR00531-47>
- Chang, S. E., Erickson, K. I., Ambrose, N. G., Hasegawa-Johnson, M. A., & Ludlow, C. L. (2008). Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage*, 39(3), 1333–1344. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.09.067>
- Chang, S. E., Garnett, E. O., Etchell, A., & Chow, H. M. (2019). Functional and Neuroanatomical Bases of Developmental Stuttering: Current Insights. *Neuroscientist*, 25(6), 566–582. <https://doi.org/10.1177/1073858418803594>

- Chang, S. E., & Guenther, F. H. (2020). Involvement of the Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop in Developmental Stuttering. *Frontiers in Psychology, 10*, 3088. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.03088/BIBTEX>
- Chang, S. E., Kenney, M. K., Loucks, T. M. J., & Ludlow, C. L. (2009). Brain activation abnormalities during speech and non-speech in stuttering speakers. *NeuroImage, 46*(1), 201–212. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.01.066>
- Chang, S. E., & Zhu, D. C. (2013). Neural network connectivity differences in children who stutter. *Brain, 136*(12), 3709–3726. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWT275>
- Chang, S. E., Zhu, D. C., Choo, A. L., & Angstadt, M. (2015). White matter neuroanatomical differences in young children who stutter. *Brain, 138*(3), 694–711. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWU400>
- Chang, S.E. (2011). Using Brain Imaging to Unravel the Mysteries of Stuttering. *Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science, 2011*, 12. [/pmc/articles/PMC3574760/](https://pmc/articles/PMC3574760/)
- Chernoff, B. L., Sims, M. H., Smith, S. O., Pilcher, W. H., & Mahon, B. Z. (2019). Direct electrical stimulation of the left frontal aslant tract disrupts sentence planning without affecting articulation. *https://Doi.Org/10.1080/02643294.2019.1619544*, 36(3–4), 178–192. <https://doi.org/10.1080/02643294.2019.1619544>
- Cholin, J., Heiler, S., Whillier, A., & Sommer, M. (2016). Premonitory Awareness in Stuttering Scale (PAiS). *Journal of Fluency Disorders, 49*, 40–50. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2016.07.001>
- Clos, M., Amunts, K., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Tackling the multifunctional nature of Broca's region meta-analytically: Co-activation-based parcellation of area 44. *NeuroImage, 83*, 174–188. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.06.041>
- Connally, E. L., Ward, D., Howell, P., & Watkins, K. E. (2014). Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain and Language, 131*, 25–35. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2013.05.013>

- Connery, A., Galvin, R., & McCurtin, A. (2021). Effectiveness of nonpharmacological stuttering interventions on communication and psychosocial functioning in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *14*(1), 17–26. <https://doi.org/10.1111/JEBM.12408>
- Craig, A., Blumgart, E., & Tran, Y. (2009). The impact of stuttering on the quality of life in adults who stutter. *Journal of Fluency Disorders*, *34*(2), 61–71. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2009.05.002>
- Craig-McQuaide, A., Akram, H., Zrinzo, L., & Tripoliti, E. (2014). A review of brain circuitries involved in stuttering. *Frontiers in Human Neuroscience*, *0*, 884. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00884>
- Crosson, B., Sadek, J. R., Maron, L., Gökçay, D., Mohr, C. M., Auerbach, E. J., Freeman, A. J., Leonard, C. M., & Briggs, R. W. (2001). Relative Shift in Activity from Medial to Lateral Frontal Cortex During Internally Versus Externally Guided Word Generation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(2), 272–283. <https://doi.org/10.1162/089892901564225>
- DeLong. (2000). *The Basal Ganglia*. [https://www.weizmann.ac.il/brain-sciences/labs/ulanovsky/sites/neurobiology.labs.ulanovsky/files/uploads/basal\\_ganglia\\_reading.pdf](https://www.weizmann.ac.il/brain-sciences/labs/ulanovsky/sites/neurobiology.labs.ulanovsky/files/uploads/basal_ganglia_reading.pdf)
- Desai, J., Huo, Y., Wang, Z., Bansal, R., Williams, S. C. R., Lythgoe, D., Zelaya, F. O., & Peterson, B. S. (2017). Reduced perfusion in Broca’s area in developmental stuttering. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 1865–1874. <https://doi.org/10.1002/HBM.23487>
- Dick, A. S., Garic, D., Graziano, P., & Tremblay, P. (2019). The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. *Cortex*, *111*, 148–163. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2018.10.015>
- Druker, K., Hennessey, N., Mazzucchelli, T., & Beilby, J. (2019). Elevated attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children who stutter. *Journal of Fluency Disorders*, *59*, 80–90. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2018.11.002>

- Emre Dönmez, Y., Özlem Özcan, Ayhan Bilgiç, & Dilşad Yıldız Miniksar. (2019). The relationship between prenatal testosterone and developmental stuttering in boys. *The Turkish Journal of Pediatrics*, *61*, 193–199. <https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2019.02.007>
- Etchell, A. C., Civier, O., Ballard, K. J., & Sowman, P. F. (2018). A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. *Journal of Fluency Disorders*, *55*, 6–45. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2017.03.007>
- Etchell, A. C., Johnson, B. W., & Sowman, P. F. (2014). Behavioral and multimodal neuroimaging evidence for a deficit in brain timing networks in stuttering: A hypothesis and theory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(JUNE), 467. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00467/BIBTEX>
- Etchell, A. C., Johnson, B. W., & Sowman, P. F. (2015). Beta oscillations, timing, and stuttering. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(JAN), 1036. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.01036/BIBTEX>
- Fertonani, A., Pirulli, C., & Miniussi, C. (2011). Random Noise Stimulation Improves Neuroplasticity in Perceptual Learning. *Journal of Neuroscience*, *31*(43), 15416–15423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2002-11.2011>
- Foundas, A. L., Bollich, A. M., Feldman, J., Corey, D. M., Hurley, M., Lemen, L. C., & Heilman, K. M. (2004). Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology*, *63*(9), 1640–1646. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142993.33158.2A>
- Fujii, M., Maesawa, S., Motomura, K., Futamura, M., Hayashi, Y., Koba, I., & Wakabayashi, T. (2015). Intraoperative subcortical mapping of a language-associated deep frontal tract connecting the superior frontal gyrus to Broca's area in the dominant hemisphere of patients with glioma. *Journal of Neurosurgery*, *122*(6), 1390–1396. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14945>
- Garic, D., Broce, I., Graziano, P., Mattfeld, A., & Dick, A. S. (2019). Laterality of the frontal aslant tract (FAT) explains externalizing behaviors through its association

- with executive function. *Developmental Science*, 22(2), e12744.  
<https://doi.org/10.1111/DESC.12744>
- Garnett, E. O., Chow, H. M., Choo, A. L., & Chang, S. E. (2019). Stuttering Severity Modulates Effects of Non-invasive Brain Stimulation in Adults Who Stutter. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 411.  
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00411/BIBTEX>
- Garnett, E. O., Chow, H. M., Nieto-Castanón, A., Tourville, J. A., Guenther, F. H., & Chang, S. E. (2018). Anomalous morphology in left hemisphere motor and premotor cortex of children who stutter. *Brain*, 141(9), 2670–2684.  
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWY199>
- Giraud, A. L., Neumann, K., Bachoud-Levi, A. C., von Gudenberg, A. W., Euler, H. A., Lanfermann, H., & Preibisch, C. (2008). Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain and Language*, 104(2), 190–199. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2007.04.005>
- Gordon, C. T., Cotelingam, G. M., Stager, S., Ludlow, C. L., Hamburger, S. D., & Rapoport, J. L. (1995). *A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of developmental stuttering*. *The Journal of Clinical Psychiatry*. <https://psycnet.apa.org/record/1995-44824-001>
- Grant, A. C., Biousse, V., Cook, A. A., & Newman, N. J. (1999). Stroke-Associated Stuttering. *Archives of Neurology*, 56(5), 624–627.  
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.56.5.624>
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current biology*, 10(14), R509-R511.
- Healey, E. C., Gabel, R. M., Daniels, D. E., & Kawai, N. (2007). The effects of self-disclosure and non self-disclosure of stuttering on listeners' perceptions of a person who stutters. *Journal of Fluency Disorders*, 32(1), 51–69.  
<https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2006.12.003>
- Hickok, G., Houde, J., & Rong, F. (2011). Sensorimotor Integration in Speech Processing: Computational Basis and Neural Organization. *Neuron*, 69(3), 407–422.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2011.01.019>

- Ingham, R. J., Grafton, S. T., Bothe, A. K., & Ingham, J. C. (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. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2012.04.002>
- Iverach, L., & Rapee, R. M. (2014). Social anxiety disorder and stuttering: Current status and future directions. *Journal of Fluency Disorders*, *40*, 69–82. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2013.08.003>
- Jäncke, L., Hänggi, J., & Steinmetz, H. (2004). Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. *BMC Neurology*, *4*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-4-23/FIGURES/1>
- Jiang, J., Lu, C., Peng, D., Zhu, C., & Howell, P. (2012). Classification of Types of Stuttering Symptoms Based on Brain Activity. *PLOS ONE*, *7*(6), e39747. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0039747>
- Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J., Robson, M. D., Drobnjak, I., Rushworth, M. F. S., Brady, J. M., Smith, S. M., Higham, D. J., & Matthews, P. M. (2004). Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(36), 13335–13340. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0403743101>
- Kang, C., Riazuddin, S., Mundorff, J., Krasnewich, D., Friedman, P., Mullikin, J. C., & Drayna, D. (2010). Mutations in the Lysosomal Enzyme–Targeting Pathway and Persistent Stuttering. *New England Journal of Medicine*, *362*(8), 677–685. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA0902630/SUPPL\\_FILE/NEJM\\_KANG\\_677SA1.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA0902630/SUPPL_FILE/NEJM_KANG_677SA1.PDF)
- Kell, C. A., Neumann, K., Behrens, M., von Gudenberg, A. W., & Giraud, A. L. (2018). Speaking-related changes in cortical functional connectivity associated with assisted and spontaneous recovery from developmental stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, *55*, 135–144. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2017.02.001>
- Kell, C. A., Neumann, K., von Kriegstein, K., Posenenske, C., von Gudenberg, A. W., Euler, H., & Giraud, A. L. (2009). How the brain repairs stuttering. *Brain*, *132*(10), 2747–2760. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWP185>

- Kemerdere, R., de Champfleur, N. M., Deverdun, J., Cochereau, J., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2015). Role of the left frontal aslant tract in stuttering: a brain stimulation and tractographic study. *Journal of Neurology* 263:1, 263(1), 157–167. <https://doi.org/10.1007/S00415-015-7949-3>
- Kinoshita, M., de Champfleur, N. M., Deverdun, J., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2014). Role of fronto-striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Structure and Function* 2014 220:6, 220(6), 3399–3412. <https://doi.org/10.1007/S00429-014-0863-0>
- Kiziltan, G., & Akalin, M. A. (1996). Stuttering may be a type of action dystonia. *Movement Disorders*, 11(3), 278–282. <https://doi.org/10.1002/MDS.870110311>
- Klein, J. F., & Hood, S. B. (2004). The impact of stuttering on employment opportunities and job performance. *Journal of Fluency Disorders*, 29(4), 255–273. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2004.08.001>
- Koenraads, S. P. C., el Marroun, H., Muetzel, R. L., Chang, S. E., Vernooij, M. W., Baatenburg de Jong, R. J., White, T., Franken, M. C., & van der Schroeff, M. P. (2019). Stuttering and gray matter morphometry: A population-based neuroimaging study in young children. *Brain and Language*, 194, 121–131. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2019.04.008>
- Kronfeld-Duenias, V., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R., Civier, O., & Ben-Shachar, M. (2014). The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Structure and Function* 2014 221:1, 221(1), 365–381. <https://doi.org/10.1007/S00429-014-0912-8>
- Kubitz, K. A., & Mott, A. A. (2013). EEG Power Spectral Densities during and after Cycle Ergometer Exercise. <Http://Dx.Doi.Org/10.1080/02701367.1996.10607929>, 67(1), 91–96. <https://doi.org/10.1080/02701367.1996.10607929>
- la Corte, E., Eldahaby, D., Greco, E., Aquino, D., Bertolini, G., Levi, V., Ottenhausen, M., Demichelis, G., Romito, L. M., Acerbi, F., Broggi, M., Schiariti, M. P., Ferroli, P., Bruzzone, M. G., & Serrao, G. (2021). The Frontal Aslant Tract: A Systematic Review for Neurosurgical Applications. *Frontiers in Neurology*, 12, 51. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.641586/BIBTEX>

- Lee, K., & Manning, W. H. (2010). Listener responses according to stuttering self-acknowledgment and modification. *Journal of Fluency Disorders*, *35*(2), 110–122. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2010.04.001>
- Lefcourt, H. M. (1976). Locus of control and the response to aversive events. *Canadian Psychological Review/Psychologie Canadienne*, *17*(3), 202–209. <https://doi.org/10.1037/H0081839>
- Lincoln, M. A., & Onslow, M. (1997). Long-Term Outcome of Early Intervention for Stuttering. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *6*(1), 51–58. <https://doi.org/10.1044/1058-0360.0601.51>
- Lu, C., Peng, D., Chen, C., Ning, N., Ding, G., Li, K., Yang, Y., & Lin, C. (2010). Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex*, *46*(1), 49–67. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2009.02.017>
- Lundgren, K., Helm-Estabrooks, N., & Klein, R. (2010). Stuttering following acquired brain damage: A review of the literature. *Journal of Neurolinguistics*, *23*(5), 447–454. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROLING.2009.08.008>
- Maguire, G. A., LaSalle, L., Hoffmeyer, D., Nelson, M., Lochhead, J. D., Davis, K., & Yaruss, J. S. (2019). *Ecopipam as a pharmacologic treatment of stuttering*. Ecopipam as a Pharmacologic Treatment of Stuttering. <https://escholarship.org/uc/item/8ct0028k>
- Maguire, G. A., Nguyen, D. L., Simonson, K. C., & Kurz, T. L. (2020). The Pharmacologic Treatment of Stuttering and Its Neuropharmacologic Basis. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 158. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.00158/BIBTEX>
- Maguire, G. A., Riley, G. D., & Yu, B. P. (2002). A neurological basis of stuttering? *The Lancet Neurology*, *1*(7), 407. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00217-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00217-X)
- Maguire, G., Franklin, D., Vatakis, N. G., Morgenshtern, E., Denko, T., Yaruss, J. S., Spotts, C., Davis, L., Davis, A., Fox, P., Soni, P., Blomgren, M., Silverman, A., & Riley, G. (2010). Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent



- developmental stuttering: The examining pagoclone for persistent developmental stuttering study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 48–56. <https://doi.org/10.1097/JCP.0B013E3181CAEBBE>
- Medina, L. E., Lebedev, M. A., O’Doherty, J. E., & Nicolelis, M. A. L. (2012). Stochastic Facilitation of Artificial Tactile Sensation in Primates. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14271–14275. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3115-12.2012>
- Mejías, G., & Prieto, J. (2019). A single case report of a patient with stuttering who improved after open label TMS. *Brain Stimul*, 12, 785–786. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2012.11.002>
- Mersov, A. M., Jobst, C., Cheyne, D. O., & de Nil, L. (2016). Sensorimotor oscillations prior to speech onset reflect altered motor networks in adults who stutter. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(SEP2016), 443. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2016.00443/BIBTEX>
- Metzger, F. L., Auer, T., Helms, G., Paulus, W., Frahm, J., Sommer, M., & Neef, N. E. (2017). Shifted dynamic interactions between subcortical nuclei and inferior frontal gyri during response preparation in persistent developmental stuttering. *Brain Structure and Function* 2017 223:1, 223(1), 165–182. <https://doi.org/10.1007/S00429-017-1476-1>
- Mink, J. W. (2018). Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(2), 225–229. <https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2018.01.005>
- Moraes, H., Ferreira, C., Deslandes, A., Cagy, M., Pompeu, F., Ribeiro, P., & Piedade, R. (2007). Beta and alpha electroencephalographic activity changes after acute exercise. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(3 A), 637–641. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400018>
- Narayana, S., Laird, A. R., Tandon, N., Franklin, C., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2012). Electrophysiological and functional connectivity of the human supplementary motor area. *NeuroImage*, 62(1), 250–265. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.04.060>

- Natke, U., Grosser, J., Sandrieser, P., & Kalveram, K. T. (2002). The duration component of the stress effect in stuttering. *Journal of Fluency Disorders*, *27*(4), 305–318. [https://doi.org/10.1016/S0094-730X\(02\)00163-8](https://doi.org/10.1016/S0094-730X(02)00163-8)
- Neef, N. E., Anwander, A., Bütfering, C., Schmidt-Samoa, C., Friederici, A. D., Paulus, W., & Sommer, M. (2018). Structural connectivity of right frontal hyperactive areas scales with stuttering severity. *Brain*, *141*(1), 191–204. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWX316>
- Neef, N. E., Anwander, A., & Friederici, A. D. (2015). The Neurobiological Grounding of Persistent Stuttering: from Structure to Function. *Current Neurology and Neuroscience Reports* *2015 15:9*, *15*(9), 1–11. <https://doi.org/10.1007/S11910-015-0579-4>
- Neef, N. E., Bütfering, C., Anwander, A., Friederici, A. D., Paulus, W., & Sommer, M. (2016). Left posterior-dorsal area 44 couples with parietal areas to promote speech fluency, while right area 44 activity promotes the stopping of motor responses. *NeuroImage*, *142*, 628–644. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.08.030>
- Nikvarz, N., & Sabouri, S. (2022). Drug-induced stuttering: A comprehensive literature review. *World Journal of Psychiatry*, *12*(2), 236. <https://doi.org/10.5498/WJP.V12.I2.236>
- O'Brian, S., Packman, A., Onslow, M., Cream, A., O'Brian, N., & Bastock, K. (2003). Is Listener Comfort a Viable Construct in Stuttering Research? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *46*(2), 503–509. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/041\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/041))
- Ojemann, G. A., & Ward, A. A. (1971). SPEECH REPRESENTATION IN VENTROLATERAL THALAMUS. *Brain*, *94*(4), 669–680. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/94.4.669>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)

- Park, J., & Logan, K. J. (2015). The role of temporal speech cues in facilitating the fluency of adults who stutter. *Journal of Fluency Disorders*, 46, 41–55. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2015.07.001>
- Penfield, W., & Welch, K. (1951). THE SUPPLEMENTARY MOTOR AREA OF THE CEREBRAL CORTEX: A Clinical and Experimental Study. *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry*, 66(3), 289–317. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEURPSYC.1951.02320090038004>
- Pfurtscheller, G. (1981). Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(3), 253–264. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90139-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90139-5)
- Rautakoski, P., Hannus, T., Simberg, S., Sandnabba, N. K., & Santtila, P. (2012). Genetic and environmental effects on stuttering: A twin study from Finland. *Journal of Fluency Disorders*, 37(3), 202–210. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2011.12.003>
- Reitzes, P., & Snyder, G. (2006). Response to “Intensive Stuttering Modification Therapy: A Multidimensional Assessment of Treatment Outcomes,” by Blomgren, Roy, Callister, and Merrill (2005). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(6), 1420–1422. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006/103\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2006/103))
- Riley, G., & Bakker, K. (2009). *SSI-4: Stuttering Severity Instrument*. <https://www.proedinc.com/Products/13025/ssi4-stuttering-severity-instrument--fourth-edition.aspx?bCategory=ola!flu>
- Riley, J., Riley, G., & Maguire, G. (2004). Subjective Screening of Stuttering severity, locus of control and avoidance: research edition. *Journal of Fluency Disorders*, 29(1), 51–62. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2003.12.001>
- Riva-Posse, P., Busto-Marolt, L., Schteinschnaider, Á., Martinez-Echenique, L., Cammarota, Á., & Merello, M. (2008). Phenomenology of abnormal movements in stuttering. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(5), 415–419. <https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2007.11.006>

- Rogić, M., & Jerončić, A. (2015). Neurophysiologic Markers of Motor Speech Related Cortical Areas. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 193, 228–233. <https://doi.org/10.1016/J.SBSPRO.2015.03.264>
- Rosenberger, P. B., Wheelden, J. A., & Kalotkin, M. (1976). The effect of haloperidol on stuttering. *American Journal of Psychiatry*, 133(3), 331–334. <https://doi.org/10.1176/AJP.133.3.331>
- Ryan, B. P. (2006). Response to Blomgren, Roy, Callister, and Merrill (2005). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49(6), 1412–1414. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006/101\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2006/101))
- Siless, V., Davidow, J. Y., Nielsen, J., Fan, Q., Hedden, T., Hollinshead, M., Beam, E., Vidal Bustamante, C. M., Garrad, M. C., Santillana, R., Smith, E. E., Hamadeh, A., Snyder, J., Drews, M. K., van Dijk, K. R. A., Sheridan, M., Somerville, L. H., & Yendiki, A. (2020). Registration-free analysis of diffusion MRI tractography data across subjects through the human lifespan. *NeuroImage*, 214, 116703. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2020.116703>
- Sommer, M., Koch, M. A., Paulus, W., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *The Lancet*, 360(9330), 380–383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09610-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09610-1)
- Stager, S. v., Jeffries, K. J., & Braun, A. R. (2003). Common features of fluency-evoking conditions studied in stuttering subjects and controls: an H215O PET study. *Journal of Fluency Disorders*, 28(4), 319–336. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2003.08.004>
- Stager, S. v., Ludlow, C. L., Gordon, C. T., Cotelingam, M., & Rapoport, J. L. (1995). Fluency Changes in Persons Who Stutter Following a Double Blind Trial of Clomipramine and Desipramine. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38(3), 516–525. <https://doi.org/10.1044/JSHR.3803.516>
- Starstim® tES-EEG systems | Neuroelectronics. Retrieved June 7, 2022, from <https://www.neuroelectronics.com/solutions/starstim>

- Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Pantazis D, & Leahy RM. (2011). *Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG Analysis Comput Intell Neurosci*, vol. 2011, ID:879716.
- Teesson, K., Packman, A., & Onslow, M. (2003). The Lidcombe Behavioral Data Language of Stuttering. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 46(4), 1009–1015. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/078\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/078))
- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 28(52), 14147–14155. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008>
- Theys, C., de Nil, L., Thijs, V., van Wieringen, A., & Sunaert, S. (2013). A crucial role for the cortico-striato-cortical loop in the pathogenesis of stroke-related neurogenic stuttering. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2103–2112. <https://doi.org/10.1002/HBM.22052>
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Valabregue, R., & Catani, M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48(1), 82–96. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2011.10.001>
- Tourville, J. A., & Guenther, F. H. (2010). The DIVA model: A neural theory of speech acquisition and production. <https://doi.org/10.1080/01690960903498424>, 26(7), 952–981. <https://doi.org/10.1080/01690960903498424>
- Vallesi, A., & Babcock, L. (2020). Asymmetry of the frontal aslant tract is associated with lexical decision. *Brain Structure and Function* 2020 225:3, 225(3), 1009–1017. <https://doi.org/10.1007/S00429-020-02054-1>
- van Borsel, J., & Taillieu, C. (2001). Neurogenic stuttering versus developmental stuttering: An observer judgement study. *Journal of Communication Disorders*, 34(5), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(01\)00057-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(01)00057-0)
- van Riper, C. (1973). The treatment of stuttering. *Prentice Hall*.
- Vanryckeghem, M., & Brutten, G. J. (2011). The BigCAT: A normative and comparative investigation of the communication attitude of nonstuttering and stuttering adults.

*Journal of Communication Disorders*, 44(2), 200–206.  
<https://doi.org/10.1016/J.JCOMDIS.2010.09.005>

Vassal, F., Boutet, C., Lemaire, J. J., & Nuti, C. (2014). New insights into the functional significance of the frontal aslant tract: An anatomo–functional study using intraoperative electrical stimulations combined with diffusion tensor imaging-based fiber tracking. *https://Doi.Org/10.3109/02688697.2014.889810*, 28(5), 685–687.  
<https://doi.org/10.3109/02688697.2014.889810>

Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, 131(1), 50–59. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWM241>

Webster, R. L. (1980). Establishment of Fluent Speech in Stutterers. *Stress and Tension Control*, 197–206. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3114-8\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3114-8_22)

Wood, F., Stump, D., McKeehan, A., Sheldon, S., & Proctor, J. (1980). Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and off haloperidol medication: Evidence for inadequate left frontal activation during stuttering. *Brain and Language*, 9(1), 141–144. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(80\)90079-6](https://doi.org/10.1016/0093-934X(80)90079-6)

Wu, J. C., Maguire, G., Riley, G., Lee, A., Keator, D., Tang, C., Fallon, J., & Najafi, A. (1997, February 10). *Increased dopamine activity associated with stuttering: NeuroReport*. Neuroreport.  
[https://journals.lww.com/neuroreport/fulltext/1997/02100/increased\\_dopamine\\_activity\\_associated\\_with.37.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/fulltext/1997/02100/increased_dopamine_activity_associated_with.37.aspx)

Xuan, Y., Meng, C., Yang, Y., Zhu, C., Wang, L., Yan, Q., Lin, C., & Yu, C. (2012). Resting-State Brain Activity in Adult Males Who Stutter. *PLOS ONE*, 7(1), e30570. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0030570>

Yairi, E., & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, 38(2), 66–87. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2012.11.002>

Yairi, E., Ambrose, N. G., Paden, E. P., & Throneburg, R. N. (1996). Predictive factors of persistence and recovery: Pathways of childhood stuttering. *Journal of Communication Disorders*, 29(1), 51–77. [https://doi.org/10.1016/0021-9924\(95\)00051-8](https://doi.org/10.1016/0021-9924(95)00051-8)

Yaruss, J. S., & Quesal, R. W. (2006). Overall Assessment of the Speaker's Experience of Stuttering (OASES): Documenting multiple outcomes in stuttering treatment. *Journal of Fluency Disorders*, 31(2), 90–115. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUDIS.2006.02.002>