

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SPECIALITA' MEDICO-CHIRURGICHE
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE OTORINOLARINGOIATRICHE
E AUDIOLOGICHE - XXIII CICLO
Direttore: Prof. AGOSTINO SERRA

GIULIA BIONDI

ANALISI STRUMENTALE DELLA PRODUZIONE VERBALE
NELLE DISFLUENZE LOCUTORIE

TESI DI DOTTORATO

Relatore: Chiar.mo Prof. A. Serra

Tutor: Chiar.mo Prof. A. Serra

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

INDICE

RIASSUNTO	4
INTRODUZIONE	6
CAPITOLO I LA FLUENZA VERBALE	9
CAPITOLO II LA BALBUZIE.	20
CAPITOLO III FLUENZA LOCUTORIA E FEEDBACK ACUSTICO	35
CAPITOLO IV TEORIA E PRATICA DELLA VALUTAZIONE STRUMENTALE DELLA BALBUZIE	68
CAPITOLO V OSSERVAZIONI PERSONALI	86
CAPITOLO VI CONSIDERAZIONI	102
CONCLUSIONI	107
BIBLIOGRAFIA	109

Summary

From recent Brain imaging studies interesting findings have emerged: motor areas over activation, anomalous right dominant lateralization or bilateral activation in areas that typically have left-hemisphere dominance in fluent speakers, additional motor and non motor areas of activation, absence of auditory activations bilaterally and aberrant auditory processing, absence of basal ganglia activations, morphological brain differences between adult stutterers and non stutterers with anomalous anatomy of speech-language areas.

Acoustic analysis of fluent speech production in stuttering individuals have received increasing attention in recent years as a consequence of growing evidences of aberrant motor or sensorymotor processes underlying the disorder. After a review of findings from studies regarding acoustic and temporal parameters of speech production in stutterers' fluent utterances, a test battery is proposed as a evaluation tool in clinical settings. The battery includes Voice Reaction Time, Voice Onset Time as well as Mismatch Negativity recordings.

Key words: Stuttering, Voice Reaction Time, Voice Onset Time, Fluent Speech, Acoustic Analysis.

Riassunto:

Gli studi di brain imaging più recenti hanno documentato: iperattivazione di aree motorie, anomala lateralizzazione destra o attivazione bilaterale di aree tipicamente coinvolte a sinistra nei parlatori fluenti, attivazione addizionale di aree motorie e non motorie, assenza di attivazione uditiva bilateralmente ed anomalie nel processamento uditivo, assenza di attivazione nei gangli basali, differenze morfologiche cerebrali tra balbuzienti e normofluenti con anomalie anatomiche nelle aree per la parola ed il linguaggio. L'analisi acustica della produzione verbale dei balbuzienti ha ricevuto negli ultimi anni un interesse crescente da parte di diversi gruppi di ricerca in conseguenza del consolidarsi delle ipotesi che considerano il disturbo di fluenza conseguente un disturbo dei processi motori o sensomotori sottostanti la produzione verbale. Dopo una breve rassegna degli studi relativi agli aspetti acustici della parola del balbuziente con particolare riguardo ai parametri temporali viene proposta una batteria di test strumentali applicabile in ambito clinico. La batteria comprende in particolare il rilievo del Voice Reaction Time, del Voice Onset time e la registrazione della Mismatch Negativity.

Parole chiave: Balbuzie, Voice Reaction Time, Voice Onset Time, Fluenza verbale, Analisi Acustica.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni le osservazioni sperimentali condotte sulla balbuzie hanno contribuito a consolidare la posizione delle ipotesi che considerano questo disturbo come un disordine dei sistemi di organizzazione e controllo motorio dei movimenti sottostanti la produzione del parlato. In questo senso le ricerche con metodiche di neuroimaging, elettrofisiologiche e linguistiche dimostrerebbero le basi morfologiche e funzionali del disturbo qualificando la balbuzie come disturbo del movimento in accordo con quanto segnalato fra i primi da Zimmermann (1980).

Per anni gli studi sulla balbuzie hanno considerato come manifestazione fondamentale del disturbo soltanto le alterazioni percettivamente evidenti della fluenza verbale (che potrebbero essere indicate come *macroperturbazioni di fluenza*) e su di esse si sono concentrate sia le ricerche che le valutazioni diagnostiche e le terapie.

Tuttavia, come molti Autori hanno più volte sottolineato il sintomo disfluenza non è sinonimo di balbuzie. Nel caso della balbuzie infatti la semplice valutazione della fluenza ha un valore certamente limitativo poiché riguarda solo gli aspetti della continuità e sequenzialità del parlato naturale con scarsa o nulla evidenza dei fenomeni *coperti*. Inoltre la valutazione dell'entità della disfluenza poggia prevalentemente su giudizi percettivi di ascolto da parte di uno o più esaminatori, giudizi che sono tipicamente soggettivi e poco quantificabili.

E' facile comprendere pertanto l'utilità di procedure oggettive di studio che possano descrivere e monitorare l'andamento del disturbo in termini quantitativi ed esplorare le caratteristiche fonoarticolatorie meno evidenti.

Abbiamo ritenuto meritevole di interesse sottoporre i soggetti affetti da balbuzie evolutiva, pervenuti all'ambulatorio di Foniatria della Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Catania, a valutazioni strumentali che consentissero di meglio inquadrare il disturbo e che si potessero candidare come procedure routinarie nelle fasi valutative ed in quelle di follow up in corso di terapia.

In questo lavoro verranno esposte le osservazioni relative alla frequenza Fondamentale (**F0**) ai Tempi di Reazione Vocale (**VRT** Voice Reaction Time), ai tempi di vocalizzazione (**VOT** Voice Onset Time). Saranno inoltre riportati i risultati preliminari di uno studio sulla Mismatch Negativity (**MMN**) tuttora in corso.

Le osservazioni condotte saranno precedute da una sintesi sullo stato attuale delle conoscenze sulla fluenza verbale, sui meccanismi patogenetici della disfluenza locutoria e sulle correlazioni senso-motorie ed in particolare uditivo-motorie attive nei processi di verbalizzazione.

CAPITOLO I

LA FLUENZA VERBALE

La fluenza verbale può essere considerata una caratteristica multidimensionale del parlato: la parola normale infatti risulta scorrevole, priva di discontinuità, con prosodia regolare per metrica ed intonazione, a velocità sufficientemente rapida e senza eccessivo sforzo fisico e mentale (Starkweather, 1987).

In condizioni normali, pertanto, la parola, in quanto espressione esteriorizzata del linguaggio,

- è realizzata con velocità ed accuratezza
- è guidata dalla verifica dei risultati
- è migliorata dall'allenamento
- dimostra flessibilità per il raggiungimento dei risultati
- è affidata ad un controllo continuo in gran parte automatico

La realizzazione della parola è affidata ad un insieme di meccanismi di controllo che, interagendo complessamente fra

loro, dirigono e controllano i movimenti degli organi pneumofonoarticolatori.

In prima approssimazione le connessioni organiche di questo sistema sono rappresentate nella fig. 1 (da Perkins, 1977, modificata).

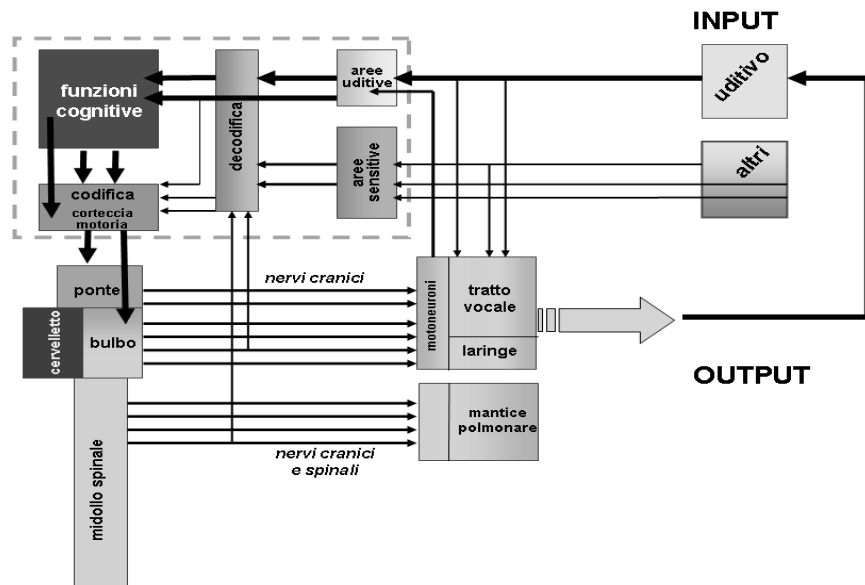


Fig. 1: Modello delle connessioni organiche per la produzione della parola (da Hollien H. Neural Control of the Speech Mechanism. Cit. da Perkins, 1977)

Sul piano funzionale, più recentemente, il controllo motorio della parola è stato gerarchizzato in maniera più dettagliata come è sinteticamente riportato in fig. 2 e 3.

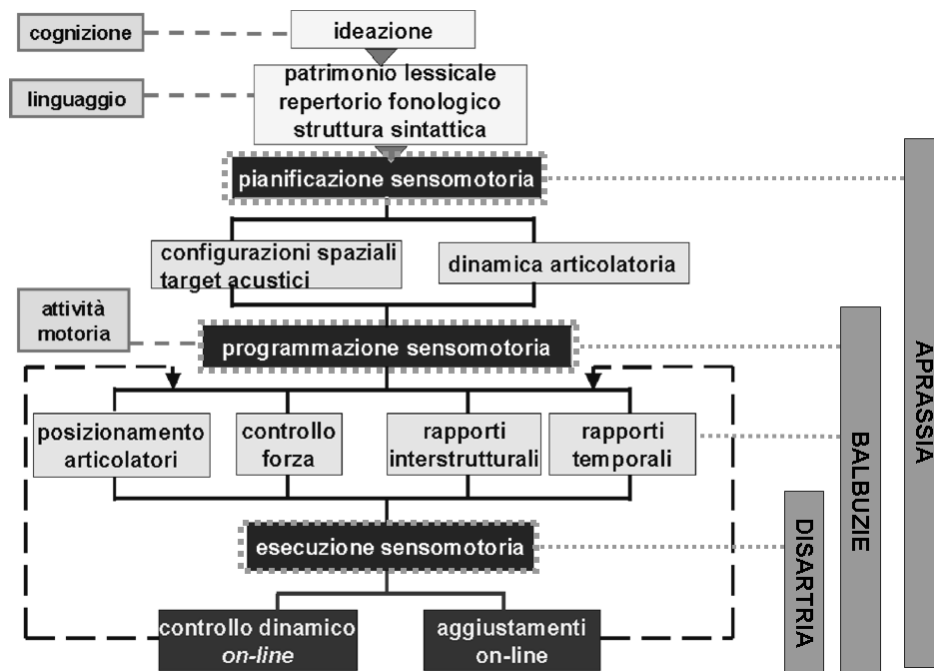


Fig. 2 Gerarchia dei diversi livelli attivi nella produzione della parola. A destra sono indicate le patologie della produzione verbale con il relativo livello funzionale di riferimento. Le sindromi afasiche non sono indicate ma riguardano operazioni neurali a ridosso della fase di pianificazione. Il controllo della fluenza verbale si colloca fra la fase di programmazione e di esecuzione (da Caruso A.J. e Strand E.A., *Clinical Management of Motor Speech Disorders in Children*. Thieme, N.Y., 1999).

Secondo questo modello, largamente condiviso, la formulazione delle stringhe verbali prevedrebbe più fasi ed in particolare la pianificazione, la programmazione, l'esecuzione.

La **pianificazione** motoria della parola considera la formulazione del piano complessivo, delle strategie motorie e l'individuazione degli obiettivi. Rientrano in questa fase le specificazioni spaziali e temporali necessarie per la produzione sequenziale di suoni definiti. La pianificazione è mirata al raggiungimento di un

modello articolatorio e non ai movimenti dei singoli muscoli. La complessità di questa fase è accentuata dalla necessità di adattare puntualmente il piano motorio di ciascun fonema al contesto.

Le *sedi* di queste operazioni vengono collocate a livello delle aree associative della corteccia (*corteccia premotoria, aree associative prefrontali, aree associative parietali: a. di Broca*) e a livello dei Gangli della Base

La **programmazione** motoria della parola comprende l'assemblaggio della sequenza dei comandi muscolari che precede l'inizio del movimento e l'intervento di feed-back (questi ultimi si attiveranno successivamente, dopo l'inizio del movimento). Vengono definiti a questo livello il tono, la forza, la direzione, l'estensione e la velocità del movimento.

Le *sedi* di programmazione vengono identificate nelle aree corticali (*area motoria supplementare, corteccia motoria, sistema limbico frontale*) e nei gangli della base e nel cervelletto.

L'**esecuzione** motoria della parola riguarda le contrazioni muscolari che consentono la mobilizzazione delle strutture pneumo-fono-articolatorie. L'esecuzione coinvolge quindi la corteccia motoria, le vie nervose efferenti dei nervi cranici e

spinali, la modulazione degli archi riflessi ed in fine la cosiddetta via finale comune (*motoneurone inferiore, sinapsi, nervi periferici, giunzioni neuromuscolari, fibre muscolari*)

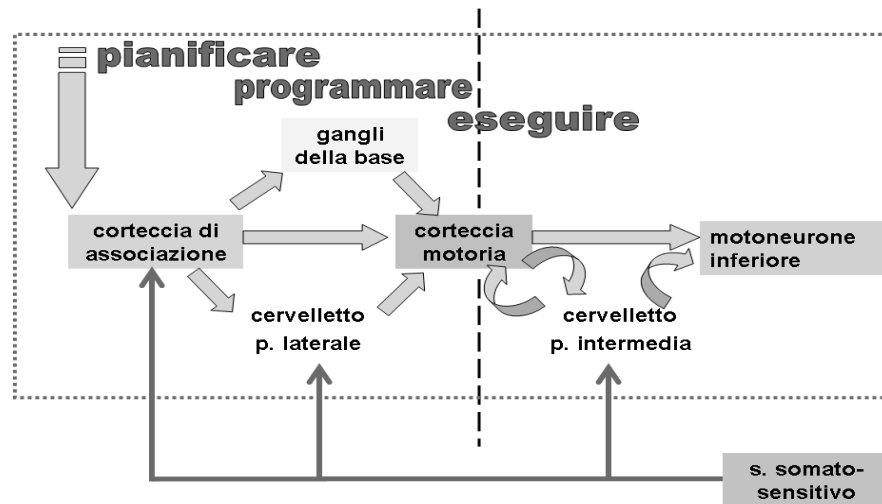


Fig 3: Strutture neurali sedi delle operazioni di pianificazione, programmazione ed esecuzione della parola e degli interventi dei feed-back sensoriali.

L'**informazione sensoriale** partecipa a diversi livelli al *controllo motorio della parola* in corso di esecuzione: elicit gli atti riflessi, verifica la correttezza del movimento, partecipa alle componenti feed-forward (anterograde) e feed-back (retrograde), riguarda diverse modalità (acustica, tattile, propriocettiva), interviene a tutti i livelli del sistema motorio. (Fig. 3).

L'organizzazione pneumo-fono-articolatoria, come sopra sintetizzata, considera la produzione normale della verbalizzazione volontaria. Si ritiene che le attività emozionali seguano uno schema operativo diverso, a più basso livello di integrazione, più rapido e filogeneticamente più antico. Ugualmente al di fuori dei circuiti sopra ricordati si collocano i rapporti con le funzioni vegetative e somatiche automatiche (temperatura corporea, sudorazione, frequenza cardiaca e respiratoria, etc.) che sono inattivi in condizioni di normalità ma che intervengono pressoché costantemente in condizioni di alterata funzione ed in particolare di disfluenza come nel caso della balbuzie. (Fig. 4).

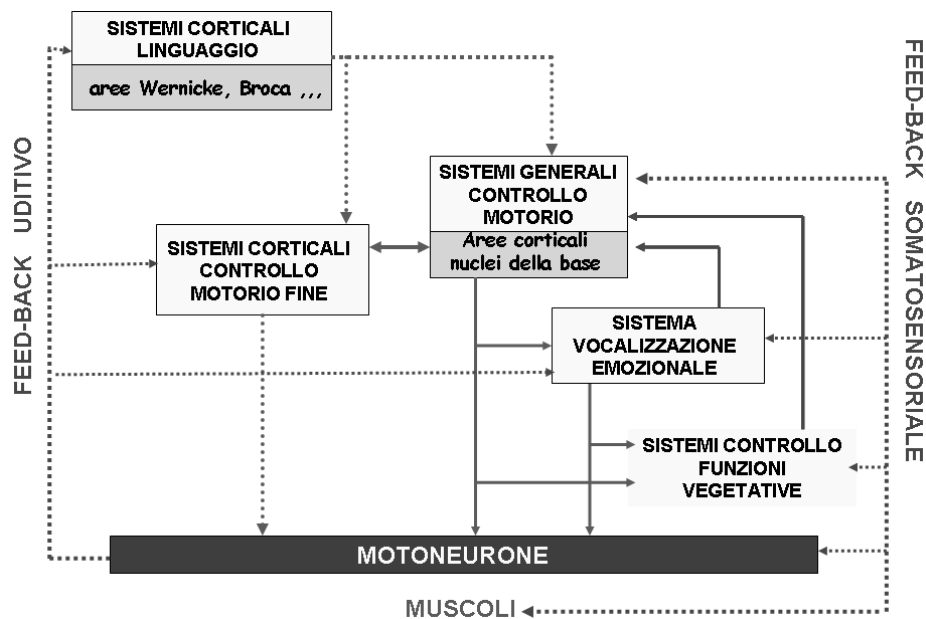


Fig. 4 Viene evidenziato il ruolo separato della vocalizzazione emozionale, ritenuto filogeneticamente più antico, relativamente indipendente dai processi fonoarticolatori volontari. Sono evidenziati i rapporti con i sistemi di controllo delle funzioni vegetative, poco attivi in condizioni normali ma interessati in condizioni patologiche come avviene tipicamente nella balbuzie.

Gli aspetti relativi alla fluenza della parola riguardano, come si è detto, gli aspetti di scorrevolezza, continuità e sequenzialità; velocità e ritmo regolari della produzione fonoarticolatoria. Nell'ambito delle comunicopatie diverse condizioni clinicamente rilevanti sono in grado di alterare queste caratteristiche.

Nelle **sindromi afasiche** è colpita la capacità di codifica/decodifica pensiero-parola e l'utilizzo del sistema di regole che consente di realizzare enunciati. Nell'ambito di queste patologie la fluenza è diversamente interessata al punto che è

ormai invalso l'uso di classificare le sindromi afasiche in fluenti e non-fluenti (vedi schema 1). Si tratta, tuttavia di una fluenza relativa alla formulazione del linguaggio che finisce per manifestarsi sulla parola come effetto finale e che non riguarda le fasi di programmazione e di esecuzione secondo lo schema gerarchico evidenziato in figura 2.

TIPO	RIPETIZIONE	COMPRESIONE	DENOMINAZIONE	SINTOMI ASSOCIATI	LESIONE	FLUENZA
GLOBALE	Alterata	Alterata	Alterata	E.D., D.E.D., E.O.D.	Frontale, temporale e parietale di sinistra	Non fluente
BROCA	Alterata	Normale	Leggermente alterata	E.D. e E.O.D. aprassia arti a sin. E viso	Frontale postero-inferiore di sinistra	Non fluente
WERNICKE	Alterata	Alterata	Alterata		Temporale postero-superiore di sinistra	Fluente
CONDUZIONE	Alterata	Normale	Alterata (parafasica)	± D.S.D. aprassia arti e faccia	Parietale sinistra	Fluente
ANOMICA	Normale (anomica)	Normale	Alterata	nessuno	Temporale postero-inferiore di sinistra	Fluente
TRANS-CORTICALE MOTORIA	Normale	Alterata	Alterata	E.D.	Mediofrontale o marginale anteriore di sinistra	Non fluente
TRANS-CORTICALE SENSORIALE	Normale	Alterata	Alterata	± E.O.D.	Medioparietale o zona marginale posteriore di sinistra	Fluente
MISTA	Normale	Alterata	Alterata	E.D., D.S.D.	Frontoparietale o intera zona marginale di sinistra	Non fluente

Schema 1: le sindromi afasiche: principali tipologie. Le ultime due colonne a destra riportano le sedi abituali di lesione e la caratteristica di “fluenza”.

E.D= emiparesi destra, E.O.D.= emianopsia omonima destra, D.S.D.= deficit sensoriali a destra

La fluenza verbale riguarda specificamente gli aspetti programmatici ed esecutivi del gesto verbale. In quest’ambito sono annoverabili non solo la balbuzie ma anche le diverse

sindromi disartriche le cui caratteristiche sono sinteticamente riportate nello schema 2.

forma	caratteristiche	malattie tipiche
SPASTICA	voce sforzata, stridula, monotona ipernasalità, difficoltà per dentali e fricative <i>articolazione lenta, imprecisa</i> (specie lingua)	paralisi pseudo- bulbare
ATASSICA	voce rauca <i>lentezza</i> ed accentazione eccessiva tendenza a fondere i fonemi <i>interruzioni irregolari</i> <i>dell'articolazione</i>	malattie cerebellari
IPO- XXXXXXX XXXXXXX XA	voce tremula, debole, priva di melodia accentazione ridotta progressivo affievolimento articolazione imprecisa, <i>velocità</i> <i>varia</i>	m. Parkinson
IPER- XXXXXXX XXXXXXX XA	voce rauca, distorta <i>blocchi irregolari</i> <i>dell'articolazione</i> movimenti involontari	corea, atetosi
FLACCIDA	voce sfiatata forte ipernasalità <i>articolazione imprecisa</i>	paralisi bulbare

Schema 2: le sindromi disartriche: tipologie, caratteristiche e malattie tipiche. In tutte le forme la fluenza è interessata; gli aspetti relativi alla fluenza sono riportati in grassetto corsivo.

CAPITOLO II

LA BALBUZIE.

La balbuzie comprende i quadri clinici nei quali il disturbo della fluenza verbale è praticamente esclusivo, in assenza di evidenti compromissioni a qualsivoglia livello del sistema nervoso centrale o periferico. Questa realtà è testimoniata dal fatto che il termine di *disfluenza locutoria* nella pratica corrente, oltre che nella letteratura specialistica, sia considerato sinonimo di balbuzie.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (1977) definisce la balbuzie come "*Disordine del ritmo della parola nel quale il paziente sa con precisione ciò che vorrebbe dire, ma nello stesso tempo non è in grado di dirlo a causa di arresti, ripetizioni e/o prolungamenti di un suono che hanno carattere di involontarietà*".

Tuttavia non mancano altre definizioni: per Yairi la balbuzie è

caratterizzata da tre alterazioni rilevabili nella parola che vengono definite disfluenze “*stuttering-like*”:

1. Ripetizioni di parti di parola
2. Ripetizioni di parole mono-sillabiche
3. Prolungamenti di suono e blocchi

Altri autori hanno sottolineato come nel parlare corrente dei soggetti normali la fluenza non sia caratterizzabile in modo assoluto dal momento che, nel normale, esistono occasionali disfluenze che possono essere considerate accettabili e che tali sono giudicate da tutti gli ascoltatori. Si tratta cioè di definire patologico un soggetto che superi una determinata soglia o che presenti manifestazioni concomitanti. Gregory e Coll. Definiscono i quadri di normalità come “*disfluenze tipiche*”, quelli di anormalità come “*disfluenze atipiche*” secondo un continuum che prevede forme di passaggio o “*disfluenze cross-over*”. Lo schema proposto dagli AA. È il seguente

TIPICHE	ATIPICHE
ESITAZIONI (PAUSE SILENTI)	RIPETIZIONI DI PAROLE (>3)
INTERIEZIONI (FONEMI, SILLABE, PAROLE)	(accentazione irregolare e/o tensione)
REVISIONI DI FRASI	RIPETIZIONE DI SILLABE (>3)
RIPETIZIONI DI FRASI	RIPETIZIONE DI FONEMI
RIPETIZIONI DI PAROLE (<2)	PROLUNGAMENTI
(ACCENTAZIONE REGOLARE)	BLOCCHI
RIPETIZIONI DI SILLABE (<2)	TENSIONE (visibile e udibile)

Schema 3: il continuum delle disfluenze secondo Gregory e Hill (vedi testo)

2.1 EVIDENZE SULLA PATOGENESI ORGANICA DELLA BALBUZIE

Le tecniche di indagine elettrofisiologica hanno permesso una serie di ipotesi sui meccanismi neurali della balbuzie. Nei primi decenni del secolo scorso, Orton (1929) e Travis (1931), con la

loro *teoria della incompleta dominanza emisferica*, suppongono per primi l'esistenza di *peculiarità organizzative cerebrali nei balbuzienti*. Essi ipotizzano un conflitto tra i due emisferi: a nessuno dei due esprimerebbe una dominanza sufficiente ad imporre un pattern di sincronizzazione neuromotoria valido ai fini della produzione della parola; il conflitto verrebbe ulteriormente aggravato dalle emozioni che accompagnano la balbuzie attraverso un incremento della scarica talamica.

I dati EEG di Travis e Knott (1937), Douglass (1943), Moore e al. (1980, 1985), MacFarland (1982) e Boberg (1983), evidenziano, in compiti di verbalizzazione, una maggiore attività nell'emisfero destro nelle aree omologhe a quelle della parola dell'emisfero contro laterale. Queste evidenze sono confermate dagli studi di Average di Risposte Evocate di Ponson e al. (1975) o quelli di CNV (Contingent Negative Variation) di Zimmermann (1974). Con il trattamento riabilitativo diminuisce la soppressione dell'attività alfa a destra e si ristabilisce una maggiore attivazione

emisferica sinistra secondo i pattern funzionali dei normofluenti. Yeudall (1985) attribuisce questo fatto alla riduzione dell'attività destra che presiede alla reattività emotiva ed umorale: il soggetto recupera il controllo delle proprie emozioni rendendo "normalmente" visibile il suo emisfero di sinistra.

Nell'ultimo decennio maggiori contributi si sono venuti accumulando con gli studi di brain imaging. In particolare gli obiettivi che i diversi autori si sono posti riguardano:

1. *neurofisiologia delle funzioni verbali e linguistiche*
2. *anomalie neurofisiologiche nella balbuzie evolutiva*
3. *anomalie anatomiche nella balbuzie evolutiva*
4. *anomalie anatomo – fisiologiche nella balbuzie neurologica o acquisita*

Brown e coll. (2005) pubblicano su Human Brain Mapping i risultati di una doppia meta-analisi ALE (Activation Likelihood

Estimation) di studi di imaging effettuati durante la produzione verbale disfluente di balbuzienti adulti e quella fluente di soggetti di controllo. Selezionando per il loro studio precedenti lavori di brain imaging ed in particolare quelli di Fox e al. (1996, 2000), Ingham e al. (2004), Braun e al. (1997), De Nil e al. (2000, 2003), Prebisch e al. (2003), Neumann e al. (2003), Fiez e al. (1998), di Indefrey e al. (2000, 2004), di Turkeltaub e al. (2002). I criteri di inclusione: tutti gli studi fanno riferimento a coordinate spaziali per la localizzazione delle aree cerebrali, usano compiti verbali aperti, forniscono un imaging totale o quasi totale del cervello. I foci analizzati sono 154 per i balbuzienti e 73 per il gruppo di controllo; la differenza è legata al fatto che durante la produzione disfluente viene attivato un numero maggiore di aree a parità di compito assegnato. Tutti i foci riguardano correlazioni voxel positive con la frequenza della balbuzie o delle sillabe prodotte; le correlazioni negative non sono prese in considerazione poiché la

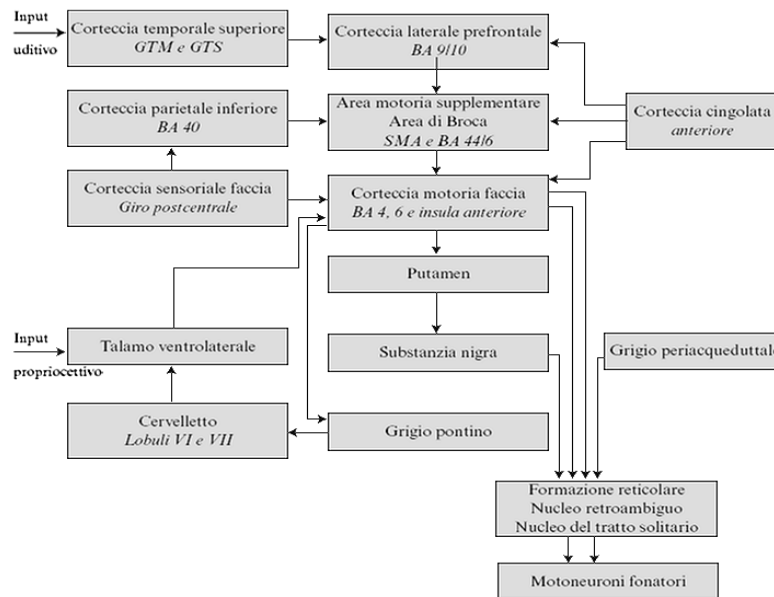
distribuzione e la consistenza delle relative aree nei diversi lavori è statisticamente non significativa.

Sommariamente dagli studi sopra ricordati e da quelli di Petersen e al. (1988), Grabowski e al. (2000), dalle meta analisi di Indefrey e al., Fiez e al., Turkeltaub e al. Sopra ricordate, di Ingham (2004), si giunge alla conclusione che esistono *pattern di attivazione nell'emisfero sinistro*, consistenti seppure non esclusivi, durante le attività verbali di soggetti destrimani fluenti, con overlap tra le attivazioni secondarie alla lettura di singole parole e quelle secondarie alla lettura di un brano o ad una produzione verbale spontanea e prolungata. Le correlazioni positive riguardano principalmente le aree seguenti: *corteccia motoria primaria (BA 4/6); SMA(BA6); corteccia premotoria (BA10); opercolo di Rolando (BA 4/43); opercolo frontale (BA44) (Broca); insula anteriore (BA14); area motoria cingolata (BA24); giro frontale inferiore sinistro (BA47); giro temporale superiore (BA21/22) (Wernicke); emisferi cerebellari, principalmente il*

lobulo quadrangolare VI; aree uditive primarie e secondarie bilaterali (BA41/42); gangli basali (putamen e pallido); aree visive primarie e secondarie (BA17/18/19).

Il *modello funzionale* all'interno del quale iscrivere i dati delle varie ricerche è costituito da un sistema complesso identificabile come "*cervello eloquente*". Le abilità linguistiche non sarebbero codificate all'interno di un unico struttura, secondo una visione modulare, ma sarebbero distribuite all'interno di un Sistema Funzionale Diffuso dotato di neuro-plasticità che integrerebbe gli aspetti motori, sensoriali, cognitivi ed emotivi del linguaggio. La rete neuronale di tale sistema sarebbe composta da più classi di sistemi neuronali, ognuna delle quali controlla operazioni specifiche la cui realizzazione è però possibile solo per l'integrazione delle informazioni dirette o in feedback che provengono dai vari costituenti; infatti, i sistemi particolari del Sistema Diffuso sostengono differenti circuiti che proiettano a diversi insiemi di strutture neuro anatomiche (Lieberman, 2000).

Lo schema seguente sintetizza le possibili connessioni all'interno del sistema neurale.



Schema 4: modello 26i adoco xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx e funzionale del “cervello eloquente” (vedi testo)

2.2 Anomalie neurofisiologiche nella balbuzie evolutiva.

Tutte le aree coinvolte nella produzione verbale dei soggetti fluenti lo sono anche in quella dei soggetti balbuzienti: *corteccia motoria primaria, corteccia premotoria, SMA, opercolo di Rolando, emisferi cerebellari, corteccia associativa visiva.*

Il dato appariscente, fra tutti, è che la corteccia motoria primaria è *fortemente attivata a destra*, e così pure l'opercolo di Rolando.

Risultano poi attivate aree specifiche non individuate nel gruppo di controllo dei soggetti fluenti: *opercolo frontale ed insula destre, area motoria cingolata sinistra, verme cerebellare lobulo III, giro sopramarginale bilaterale*.

Relativamente a differenze di genere, le attivazioni sembrano più ampiamente diffuse in entrambi gli emisferi cerebrali nelle femmine, laddove si lateralizzano in prevalenza a sinistra nei maschi.

In sintesi ne deriva un quadro anatomo-funzionale di questo tipo:

1. *iperattivazione delle aree corticali motorie*
2. *dominanza emisferica destra o attivazione bilaterale o riduzione dell'attivazione comunemente lateralizzata a sinistra*
3. *attivazione di aree motorie e non motorie addizionali*
4. *assenza bilaterale di attivazione uditiva*
5. *assenza di attivazione dei gangli basali*

che lascia supporre una disordinata attivazione delle aree neo-corticali del linguaggio coerente con il fatto che la balbuzie si aggrava durante l'esecuzione di compiti linguistici. Wood e al. (1980); Pool e al. (1991); Watson e al. (1992, 1994); Wu e al. (1995); Blomgren e al. (2003).

2.3 Anomalie anatomiche nella balbuzie evolutiva

A) *Età adulta.* Foundas e al.(2001) utilizzando la MRI con ricostruzione tridimensionale mettono in evidenza alcune *differenze neuro-anatomiche morfometriche* tra il cervello dei normofluenti e quello dei balbuzienti; in particolare, il *planum temporale*, una parte dell'area di Wernicke che si ritiene associata ad alti livelli di processamento uditivo, è più ampio a sinistra nei normofluenti, mentre nei balbuzienti si riscontra o una simmetria tra i lati o una prevalenza del planum di destra; inoltre, come anomalia addizionale, all'interno della scissura silviana si

reperita la presenza di un *extragiro lungo il bordo superiore* e di *un secondo solco diagonale*. Una simile situazione anatomica è riscontrabile, peraltro, anche nella dislessia o in alcuni disturbi specifici del linguaggio. In uno studio di follow up gli autori riscontrano la stessa distribuzione di asimmetria nel gruppo dei balbuzienti e nel controllo (asimmetria destra nel 36% dei casi) ma, nei balbuzienti con asimmetria destra, una maggiore severità dei sintomi ed una migliore risposta verbale con l'uso di tecniche di ascolto differito come il DAF (Foundas e al., 2004). Non esisterebbero solo differenze morfometriche poiché Sommer e al. (2002) hanno evidenziato, mediante l'uso del DTI – Diffusion Tensor Imaging, una *minore densità ed un minor segnale nelle fibre della sostanza bianca dell'opercolo di Rolando sinistro* dei soggetti balbuzienti, area adiacente al fascicolo arcuato (che connette l'area di Broca a quella di Wernicke) ed alla striscia motoria che controlla l'oral tract inclusi lingua, laringe e faringe. Jancke e al. (2004) confermano *l'aumento di volume della*

sostanza bianca nelle strutture dell'emisfero destro che includono il giro temporale superiore (incluso il planum temporale), il giro frontale inferiore (compresa la pars triangolare), il giro precentrale vicino alle aree che somatotopicamente rappresentano i movimenti facciali ed orali, il giro frontale anteriore medio, situazione che determina una maggiore simmetria tra i due emisferi.

B) *Età evolutiva.* Chang e al. (2008) sono gli unici, al momento, ad aver lavorato con pazienti di età inferiore ai dodici anni effettuando misure di volume della sostanza grigia (voxel-based) e di anisotropia della sostanza bianca (DTI) su campioni di soggetti fluenti, balbuzienti e balbuzienti guariti constatando:

- nel gruppo formato dai balbuzienti e dai balbuzienti guariti un *ridotto volume della sostanza grigia nel giro frontale inferiore bilaterale (BA44, 45, 47); giro cingolato anteriore sinistro (BA32); SMA bilaterale (BA6); SMG sinistra (BA40); giro motorio postcentrale destro (BA4, 43); regioni temporali destre*

(BA21, 37). Non vengono, pertanto, evidenziati l'incremento bilaterale o la asimmetria sinistra/ destra del planum temporale come rilevati da Foundas nell'adulto balbuziente (ma va considerata la possibilità che la misurazione voxel-based possa essere influenzata dalla densità e dall'aumento della girificazione, anch'esso rilevato da Foundas). All'interno del gruppo dei balbuzienti, i *soggetti con balbuzie persistente mostrano un volume del giro temporale superiore lievemente maggiore bilateralmente rispetto ai soggetti guariti*;

- nel gruppo dei balbuzienti una *ridotta densità della sostanza bianca nelle regioni motorie sinistre per la faccia ed il laringe* (le stesse di quelle rilevate da Sommer negli adulti), il che farebbe pensare ad un tratto anatomico distintivo per la balbuzie

L'esistenza di differenze neuro-anatomiche tra normali e balbuzienti, qualora ne fosse accertata la preesistenza rispetto alla comparsa dei sintomi, potrebbe costituire un ponte con le

ipotesi/EB geniche come causa distale ed essere interpretata come
fattore di rischio.

CAPITOLO III

FLUENZA LOCUTORIA E FEEDBACK ACUSTICO

La relazione fra fluenza locutoria e feedback acustico è nota da molto tempo. Si può risalire cronologicamente fino all'abitudine di Demostene, che abbiamo già citata, il quale soleva recarsi in riva al mare in tempesta per superare con la sua voce il fragore delle onde, secondo la testimonianza di Plutarco e di altri (Plutarco, Cicerone...). Tuttavia l'interesse per questa particolare correlazione rivive solamente qualche millennio dopo, all'inizio del secolo scorso, con il contributo di Lombard (1911) al cui nome è, da allora, legato il cosiddetto effetto cocleofonatorio. Il termine, il cui uso è ormai invalso nella pratica clinica, non sembra particolarmente felice e sarebbe probabilmente più corretto quello di effetto audiofonatorio preferito da altri autori. A questo effetto si può riconoscere il merito di aver segnalato primariamente, in

epoca scientifica, le conseguenze della retroazione acustica sulla produzione verbale. Per quello che riguarda la fluenza verbale più specifiche appaiono le segnalazioni successive sugli effetti della retroazione acustica ritardata (DAF: Delayed Auditory Feedback). La scoperta è attribuita a Lee (1950) ma si ritiene che, indipendentemente gli uni dagli altri, e pressoché contemporaneamente, il fenomeno sia stato descritto da Azzi (1951) e da Tiffany ed Hanley (1952). Sebbene sia il mascheramento che la retroazione acustica ritardata fossero stati inizialmente impiegati per rivelare le sordità simulate, ben presto i loro effetti sulla fluenza verbale non mancarono di essere presi in considerazione.

Sebbene da un numero molto inferiore di studi anche le altre afferenze sensoriali sono state prese in considerazione. Baker (1967) ha rilevato livelli più bassi nelle sensazioni orali dei balbuzienti. Il dato è confermato da successivi studi (Chuang et al., 1975; De Nil & Abbs, 1991; De Nil, 1995). Per la vista pochi

studi con una netta prevalenza di quelli che non rilevano nei balbuzienti significative alterazioni (Bloodstein, 2008)

I contributi sul ruolo della sensazione uditiva sono, tuttavia, i più antichi e prevalenti, almeno quantitativamente; essi hanno condizionato l'avvio di una linea di ricerca lungo la quale negli anni le speculazioni teoriche e le applicazioni pratiche si sono via via infoltite. In particolare la disponibilità di tecnologie digitali, in epoche più recenti ha dato nuovo impulso in questa direzione consentendo lo sviluppo di altri tipi di manipolazione del feedback uditivo che prenderemo in considerazione più avanti.

3.1 IL FEED-BACK UEDITIVO MODIFICATO

Le metodiche riguardanti una qualsiasi manipolazione della retroazione uditiva possono tutte essere raggruppate sotto la comune denominazione di *retroazione uditiva modificata* (*MAF: Modified Auditory Feedback*). Ne proponiamo di seguito una

breve rassegna accennato alle implicazioni speculative ed alle applicazioni cliniche cui esse hanno dato luogo nel corso degli ultimi anni.

Il mascheramento

L'effetto Lombard, dopo un iniziale interesse, è progressivamente passato in secondo piano fino ad essere praticamente abbandonato. Cherry e Sayers (1956) riportano per primi una marcata riduzione della balbuzie sotto mascheramento con rumore filtrato passa basso (massimo effetto con banda passante sotto i 500 Hz). Anche Sutton e Chase (1961) riportano miglioramenti sotto mascheramento ma rilevano analoghi risultati con l'applicazione degli auricolari senza somministrazione di rumore mascherante o con la somministrazione di rumore durante il silenzio che precede l'eloquio. Murray (1969) rileva che la gran maggioranza dei

soggetti esaminati non modificava la propria disfluenza sotto mascheramento.

Anche la considerazione che nei soggetti ipoacusici la balbuzie è un evento straordinariamente raro (Backus, 1938; Harms e Malone, 1939) contribuisce a ritenere che la soppressione massiccia della sensazione alla periferia uditiva può essere considerata un approccio particolarmente drastico e di efficacia limitata. Peraltro anche i tentativi di un utilizzo commerciale di mascheratori portatili (Trotter e Lesch, 1967; Perkins e Curlee, 1969), proposti agli inizi degli anni '70, sono stati di fatto abbandonati.

La retroazione acustica ritardata

Molto più proficuo e stimolante, sia a livello sperimentale che clinico, si è dimostrato l'uso di manipolazioni più raffinate del feedback uditivo. Il primato in questo campo spetta alla

retroazione acustica ritardata (DAF Delayed Auditory Feedback degli AA anglosassoni).

La metodica consiste nel rimandare al soggetto la propria voce con un breve ritardo dell'ordine di una frazione di secondo. In queste condizioni nel normale si manifesta un rallentamento della velocità dell'eloquio ma anche imprecisioni 38iadoco cineti, comparsa di blocchi e ripetizioni, aumento dell'intensità ed innalzamento del tono vocale.

Già a breve distanza dalla descrizione dell'effetto l'interesse si orientò sulla balbuzie (Fairbanks (1955). Nell'arco di pochi anni Yates (1963) segnalava una notevole mole di lavori sull'argomento e poco dopo Soderberg (1969) riassumendo rilevava che il DAF

- a) produceva effetti nettamente più consistenti del semplice mascheramento;
- b) rallentava la velocità di eloquio
- c) riduceva la frequenza dei blocchi di fluenza;

d) condizionava un effetto residuo (alla soppressione del DAF la fluenza tendeva a rimanere migliorata);

McKay (1968), relativamente ai differenti effetti del DAF fra età evolutiva ed adulta, riferisce che:

a) nei bambini gli effetti sono nettamente più evidenti che negli adulti:

b) nei bambini più piccoli i massimi effetti si rilevano per ritardi lunghi (circa 500 Ms).

c) col progredire dello sviluppo gli effetti maggiori si ottengono per ritardi progressivamente più brevi:

d) negli adulti i massimi effetti si ottengono attorno a 200 Ms.

e) più bassa è la velocità di eloquio (come nei bambini) maggiori si dimostrano gli effetti del DAF.

Oltre che dell'età gli effetti del DAF risentirebbero del sesso (Mahaffey e Stromsta, 1965): i massimi effetti nelle donne si

otterrebbero per ritardi più lunghi (in media 270 Ms) che non negli uomini (180 Ms).

E' il caso di sottolineare come queste segnalazioni, relative all'età ed al sesso, meriterebbero ulteriori studi di verifica e di correlazione con le risultanze oggi emerse dalle indagini di neuroimaging descritte in altro capitolo di questa Relazione.

Negli anni successivi le nuove possibilità fornite dalla tecnologia digitale hanno potenziato le possibilità di modificare la retroazione acustica, sia migliorando e semplificando l'uso del DAF, sia introducendo nuove modifiche retroattive. In particolare negli anni recenti si sono sperimentati ritardi inferiori ai 50 mS, limite inferiore dei vecchi sistemi meccanici a registrazione magnetica che non potevano scendere sotto questo limite. In queste condizioni si avrebbe un miglioramento della fluenza senza eccessivo rallentamento dell'eloquio (Kalinowski et. Al., 1996).

La retroazione acustica a frequenza alterata

Nel 1987 (Howel et al.) sono stati descritti per la prima volta gli effetti del *FAF* (*Frequency Altered Feedback*). Grazie alle nuove tecnologie digitali è possibile modificare la frequenza della fondamentale e delle sue armoniche, innalzandola o abbassandola, senza alterare la velocità del parlato, e rinviarla al soggetto così modificata. Il dato è stato successivamente confermato da altri autori, con poche eccezioni contrarie (Natke, 2000).

Sinteticamente i diversi contributi dimostrerebbero che:

- il FAF ridurrebbe la balbuzie approssimativamente nella stessa misura del DAF (Zimmerman e Kalinowski, 1997) e cioè di circa il 60-75% (Stuart et al., 1997);
- i maggiori effetti si avrebbero con uno shift da $\frac{1}{4}$ di ottava (Stuart et al., 1996) a $\frac{1}{2}$ - 1 ottava (Hargrave et al, 1994);
- nei bambini gli effetti sarebbero meno evidenti che negli adulti (Howell et al., 1999);
- il FAF non indurrebbe prolungamenti né variazioni della F_0 ;

- a differenza del DAF, il FAF non induce aumento dell'intensità della voce, anzi una lieve riduzione (Natke et al. 2001);
- Il FAF combinato con il DAF ne potenzierebbe gli effetti (Lincoln et al., 2006).

E' stato tuttavia avanzato il sospetto che la retroazione uditiva a frequenza alterata possa esercitare i propri effetti con meccanismi diversi da quello del feedback. Natke et al. (2001) prospettano come possibile alternativa l'analogia con il cosiddetto *masquerade effect*: una riduzione della balbuzie si manifesta allorché il soggetto parla in maniera buffa o strana. L'effetto è transitorio, tende a svanire abbastanza rapidamente ed è spiegato piuttosto con l'intervento di meccanismi attentivi, analogamente a quanto avviene con la parola bisbigliata o con l'iperarticolazione. Un'altra possibilità è che l'effetto rappresenti un particolare caso di *choral speech* (il soggetto percepirebbe la propria voce come quella di un altro individuo che parla all'unisono).

3.2 Altre procedure

A queste metodiche strumentali di manipolazione del feedback uditivo qualche autore ascrive anche l'effetto Fletcher (riascolto della propria voce amplificata), l'effetto metronomo e la lettura all'unisono (choral reading). Ne ricordiamo di seguito le caratteristiche anche se, nella nostra opinione si tratta di fluency enhancing conditions che possono riconoscere meccanismi di azione diversi e non debbano essere considerate primariamente modificazioni del feedback (con l'eccezione dell'effetto Fletcher che ha, tuttavia effetti molto modesti o nulli sulla fluenza)

3.2.1 Effetto Fletcher

Il riascolto della propria voce amplificata induce nei soggetti normali una riduzione dell'intensità dell'emissione vocale e viceversa l'attenuazione induce un innalzamento dell'intensità

(Lane et al., 1970). Gli effetti sulla fluenza, come si è detto, sarebbero trascurabili.

3.2.2 Effetto metronomo

Diversi studi sperimentali hanno dimostrato il miglioramento della fluenza quando i balbuzienti ritmano la loro produzione verbale con l'aiuto del battito di un metronomo (Fransella e Beech, 1965; Brady, 1969). Fra le caratteristiche evidenziate possiamo ricordare che gli effetti non sembrano mantenersi per lunghi periodi. Silverman (Trotter e Silverman, 1974) riferisce della propria personale esperienza sull'uso continuativo di un piccolo metronomo portatile per un periodo di tre anni; i massimi effetti si manifestarono durante i primi tre mesi e poi iniziarono gradualmente a ridursi: erano ancora apprezzabili a circa metà del periodo ma negli ultimi sei mesi finirono per essere scarsi o nulli. I diversi autori che si sono occupati di questo effetto confermano che esso non dipende dal rallentamento della parola, che si può

ottenere con lo strumento, poiché è dimostrato (Hanna e Morris, 1977) che l'effetto si mantiene anche con battiti di frequenza uguale alla velocità normale ma anche con ritmi veloci. Anche se l'input sensoriale per il battito dello strumento è quello uditivo è difficile ammettere che questa condizione rappresenti un MAF. La più ragionevole spiegazione sembra tuttavia ricollegabile alla funzione di temporizzatore esterno esercitata dal metronomo ovvero alla segmentazione in sillabe della parola che si verifica quando, come avviene di solito, il soggetto sincronizza la parola sillaba per sillaba con il battito dello strumento.

3.2.3 Lettura corale (choral reading).

Consiste nella lettura all'unisono con un partner del medesimo testo. I balbuzienti in questa condizione esibiscono solitamente un netto miglioramento della fluency. L'ascolto simultaneo dell'altro speaker agirebbe da temporizzatore esterno in modo analogo a quello di un metronomo (Van Riper, 1982). Kalinowski e

Saltuklaroglu (2003) hanno proposto, però, una diversa spiegazione invocando l'innata e primitiva capacità di imitazione mediata a livello neurale dai *neuroni specchio*. Questi autori ricordano come i sistemi neurali specchio, di cui si dirà più avanti, siano considerati un substrato essenziale del normale apprendimento del linguaggio ma anche la base di molti comportamenti appresi durante l'età evolutiva ed adulta.

4 Alcune considerazioni

L'effetto della manipolazione del feedback uditivo è, dunque, particolarmente vistoso e per molti anni ha costituito, almeno in Italia, il punto forte delle cosiddette teorie foniatriche sull'etiopatogenesi della balbuzie, che hanno oggi un puro valore storico. Bloodstein (2008) sottolinea, tra l'altro, che l'effetto distruttivo del DAF nei normofluentanti non può, se non per alcune similitudini, essere considerato analogo alla balbuzie.

Anche se da sé solo l'effetto del feedback modificato non riesce a proporsi come modello patogenetico, le evidenze sopra citate hanno impegnato molti autori nel proporre modelli di produzione del parlato che ne rendessero ragione o fossero compatibili con le acquisizioni neurofunzionali ed elettrofisiologiche più attuali. Tra le più recenti quella sul possibile intervento dei *neuroni specchio* corticali, già ricordata per il choral speech, i quali interverrebbero nel modulare l'attività motoria della parola in risposta allo stimolo esogeno rappresentato dalla retroazione uditiva modificata (Saltuklaroglu et al., 2004).

Una sintesi delle principali proposte si trova in Bloodstein e Ratner (2008).

Le varie ipotesi, in particolare quelle che attualmente ancora resistono, devono dunque confrontarsi con gli aspetti percettivi inequivocabilmente presenti nella balbuzie. In particolare se

l'alterazione della funzione percettiva sia una parte specifica del meccanismo patogenetico della disfluenza ovvero se questa si instauri indipendentemente e la disfunzione percettiva sia solo un fenomeno secondario o collaterale. Fondamentalmente i quesiti possono essere riassunti nei seguenti interrogativi.

1. Esiste un'alterazione documentabile della funzione uditiva nei balbuzienti ed in caso affermativo a quale livello?
2. Gli effetti della manipolazione del feedback uditivo sono specifici o sono piuttosto un'alterazione della gestione degli input sensoriali più generale rilevabile anche su altre modalità?
3. In che modo è possibile integrare gli effetti del feedback uditivo modificato con i modelli, oggi prevalenti, che considerano la balbuzie un disturbo del movimento?
4. La manipolazione del feedback uditivo è utilizzabile ai fini terapeutici?

1. Le *alterazioni periferiche* dell'apparato uditivo non sembrano essere correlabili con la balbuzie (Fusetti et al., 1994). Infatti, malgrado un primo lavoro di Harms e Malone (1939) nel quale viene riportato un deficit uditivo nei balbuzienti esaminati, nessun altro autore ha successivamente confermato questo aspetto.

2. Per quanto riguarda le *alterazioni centrali* la questione diventa assai più controversa. Come è noto la peculiare architettura neurofunzionale dell'apparato uditivo centrale è stata oggetto di attenzione da parte di parecchi autori negli ultimi anni. Si è infatti accumulata nell'ultimo trentennio una lunga serie di osservazioni sperimentali che hanno contribuito a definire i quadri dei disturbi dell'elaborazione uditiva centrale (*Central Auditory Processing Disorders* degli AA anglosassoni).

L'ELABORAZIONE Uditiva CENTRALE

I processi che hanno sede nel sistema uditivo centrale partecipano all'elaborazione sia dei segnali acustici verbali che non verbali e

influenzano in tal modo funzioni più elevate, fra cui specificamente il linguaggio orale e scritto. (ASHA, 1996; Phillips, 1993, 1995). Giustificando così la frequente associazione clinica tra CAPD e disordini del linguaggio, disturbi degli apprendimenti e ADHD. L'elaborazione dell'input acustico precede l'intervento delle funzioni cognitive quali memoria, attenzione, apprendimento, in breve riguarda le procedure neurofunzionali intermedie fra detezione e percezione e cioè prima che intervengano i meccanismi neuro cognitivi in gran parte non modalità-specifici (Bellis, 1996).

Secondo l'American Speech-Language-Hearing Association (1996) si deve sospettare un CAPD (Central Auditory Processing Disorder) allorché uno o più delle seguenti funzioni uditive risulta deficitario:

- localizzazione
- discriminazione
- identificazione

- riconoscimento
- aspetti temporali dell'udito (risoluzione, mascheramento, integrazione e ordine temporale)
- capacità uditive con segnale acustico competitivo
- capacità uditive con segnale acustico deteriorato.

Malgrado la maggior parte delle evidenze appaiono deporre per un possibile ruolo di questo disordine nella genesi del disturbo specifico di linguaggio (LSD Language Specific Disorder), nei disturbi di apprendimento (LD learning Disorders) e, forse, nei disturbi di inattenzione iperattività (ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (Bellis, 1996; Musiek e Chermak, 2007), anche per la disfluenza locutoria è stato sospettato un disturbo di elaborazione uditiva centrale.

Gli strumenti diagnostici per l'identificazione di un disordine di elaborazione uditiva centrale sono distinti in:

prove comportamentali di tipo non verbale,

prove comportamentali di tipo verbale:

prove elettrofisiologiche

prove derivanti dalla diagnostica per immagini.

Per i dettagli relativi alle *prove comportamentali* sia di tipo verbale che non verbale si rimanda ad una recente trattazione del nostro gruppo (Biondi et al., 2004). Il sospetto del disordine uditivo centrale sarebbe avvalorato da differenti risposte ai test specifici per l'elaborazione uditiva centrale ed in particolare alle prove di ascolto dicotico e di processamento temporale (Sommers et al., 1975; Cimorell-Strong et al, 1983; Meyers et al., 1989). Hall e Jerger (1978) applicando una batteria di test sensibilizzati per i CAPD hanno segnalato differenze, seppure modeste, rispetto ai normali relativamente all'identificazione di frasi sintetiche con messaggio competitivo ipsilaterale ed al test delle parole embriate di Katz. A risultati analoghi sono pervenuti Toscher e Rupp (1978) e Molt e Guilford (1983) . La spiegazione data da

Hall e Jerger è che nei balbuzienti esista una qualche disfunzione a livello troncoencefalico. A conforto di questa ipotesi si può ricordare il contributo di Kramer et al. (1987) che rilevarono nei balbuzienti esaminati risposte scadenti al test di riduzione binaurale del mascheramento (MLD Masking Level Difference), una funzione uditiva centrale concordemente attribuita al troncoencefalo. Le prove di ascolto dicotico sono state impiegate per indagare la preferenza laterale uditiva (Yairi, 2007). Con questa metodica Hinkle (1971) in un campione di 34 soggetti balbuzienti distinse tre sottogruppi: quelli con preferenza all'orecchio destro, quelli con preferenza a sinistra e quelli senza dimostrabile preferenza. Oltre a quelli citati altri studi hanno dato risultati discordanti; tuttavia le segnalazioni di una qualche alterazione dell'elaborazione uditiva centrale nei balbuzienti sembrano, ad oggi, prevalere nettamente (Bloodstein e Ratner, 2008). In proposito Musiek e Chermak (2007) stigmatizzano il fatto che le attuali ricerche si siano prevalentemente concentrate su

metodiche elettrofisiologiche e di neuroimaging e sottolineano come le prove comportamentali abbiano ancora molto da rivelare sulle funzione neurali centrali dei soggetti balbuzienti indicando la strada di future ricerche.

LA MISMATCH NEGATIVITY

Tra le indagini elettrofisiologiche lo studio dei *potenziali evocati uditivi del troncoencefalo* ha ricevuto particolare attenzione. I dati dei diversi autori sono però contrastanti. Decker et al. (1982) e Newman et al. (1985) non hanno trovato differenze fra balbuzienti e non balbuzienti. Smith et al. (1990) segnalano solo una maggiore ampiezza dell'onda I nei balbuzienti. Nel complesso una revisione della letteratura, relativa sia ai citati potenziali precoci del tronco, sia a quelli a *media latenza*, sia a quelli *lenti* induce a condividere estendendola a tutti, anche oggi, la convinzione espressa da Fusetti et al. (1994) per i potenziali a latenza media, e cioè che tali metodiche, pur rivelando nei balbuzienti occasionali anomalie,

non sono in generale sufficientemente selettivi per dimostrare l'eventuale deficit della funzione uditiva se presente nei balbuzienti.

Molto più proficuo è risultato lo studio dei *potenziali uditivi evento correlati*. Questi esprimono l'attivazione di processi cognitivi complessi (attentivi, mnesici, di analisi semantica e decisionali...) e vengono indicati con il segno della variazione (N = negativo; P = positivo) accompagnato dalla latenza in millisecondi rispetto al segnale target. La P300, che è la risposta più studiata, rifletterebbe i processi attentivi e di elaborazione dell'informazione.

Un altro tipo di potenziale evento correlato è la MMN (Mis-Match Negativity). La MMN, evidenziata sottraendo dal potenziale a stimolo standard il potenziale a stimolo deviante, si manifesta come una deflessione negativa della durata di 150-250 Ms.. Questo potenziale, evocato "passivamente", indipendentemente dallo stato di attenzione e di vigilanza e dalla anestesia,

rappresenterebbe un'attività cerebrale "pre-cognitiva" la cui principale sede di generazione risiederebbe nella corteccia uditiva con il contributo del talamo e dell'ippocampo (Prosser e Trevisi, 2002).

Dai potenziali evento-correlati sono venuti interessanti contributi. Morgan et al. (1997) confrontando la P300 di soggetti normali, i quali presentavano tutti maggiore ampiezza all'emisfero di destra, con quella di un gruppo di balbuzienti rilevava che 5 su 8 di essi esibivano maggiore ampiezza all'emisfero di sinistra: ne deducevano una probabile differenza nell'elaborazione corticale dei segnali uditivi. Relativamente alla MMN i balbuzienti non differirebbero dai normali per stimolazioni tonali ma se ne distinguerebbero per stimoli linguistici (Corbera et al., 2005). Lo studio sulla MMN ha rivelato negli ultimi anni enormi potenzialità (vedi Näätänen et al., 2007 per una revisione aggiornata) sia per le ricerche di base che per quelle applicate a diverse patologie. Le

osservazioni sui balbuzienti sono ancora troppo scarse ma è verosimile attendersi importanti contributi nel prossimo futuro.

2) Per quanto riguarda la *specificità* occorre considerare che essa riguarda una specificità modale (uditiva) e di funzione (linguistica).

Relativamente alla specificità modale uditiva questa non sembra essere ad oggi discutibile stante l'evidenza scarsa o nulla, come si è accennato più sopra, di deficit sensoriali diversi da quello uditivo nei balbuzienti

A sfavore della specificità di funzione è stato notato recentemente che gli effetti del DAF non sono necessariamente legati al contenuto linguistico del feedback. Infatti restituendo il messaggio ritardato dopo averne cancellato i significati (Howell ed Archer, 1984) si ottiene ugualmente un rallentamento dell'eloquio. Questo pone altri quesiti e cioè se il feedback alterato possa intervenire su un *timekeeper* diverso, un servo-circuito di controllo che

riguarderebbe strutture neurali più basse, come cervelletto (in particolare con le sue aree laterali, Ivry, 1997) e gangli della base, di quelle dedicate alle funzioni cognitive che eserciterebbero un monitoraggio di tipo percettivo, (Howell 2004). In questo caso gli effetti del MAF, analogamente a quelli modificatori di fluenza (*fluency enhancing conditions*) non linguistici, sarebbero mediati da meccanismi funzionalmente destinati al controllo motorio: ipotesi particolarmente in auge all'ora attuale, sulla scia dei risultati del neuroimaging.

3) Le acquisizioni fin qui citate riescono ad avere una sufficiente solidità per proporsi autonomamente come meccanismo patogenetico della disfluenza locutoria? Allo stato sembrerebbe di no. Le ipotesi più recenti ed accreditate sono quelle di matrice linguistica o quelle del disturbo motorio, esse devono comunque essere in grado di spiegare gli effetti della manipolazione del feedback uditivo sulla fluenza. Su questo particolare aspetto si

sono impegnati i molti autori che si sono cimentati nel proporre modelli patogenetici per la balbuzie.

Si tratta infatti di accertare se, dove e come il collegamento fra percezione e produzione verbale sia alterato nel balbuziente.

E' generalmente accettato che fra i compiti della retroazione sensoriale ci sia quello di verificare se sono stati compiuti errori di produzione ed in caso affermativo di interrompere la produzione verbale per poter effettuare le correzioni necessarie per la perfezione formale dell'enunciato. Questo servomeccanismo non è tuttavia semplice: nei modelli classici come quello di Levelt (1989) circuiti retroattivi (feedback) o anticipatori (feedforward) possono intervenire a diversi livelli.

In sintesi la notevole mole dei contributi più recenti delle tecniche di neuroimaging ed elettrofisiologiche avrebbero consentito di appurare, (come riassunto da Guitar, 2006) che i balbuzienti presentano:

- un'iperattivazione di molte aree dell'emisfero destro durante compiti verbali;
- maggiori attività all'opercolo frontale ed all'insula di destra;
- un'anomala asimmetria del planum temporale;
- una ridotta quantità di fibre nella sostanza bianca dell'opercolo di sinistra che connette le aree sensoriali e motorie;
- capacità di elaborazione uditiva centrale più scarse che non i normofluenti;
- potenziali evocati uditivi a latenze più lunghe e ridotta ampiezza, specie per stimoli linguistici;
- ridotta prevalenza dell'orecchio destro sul sinistro per stimoli dicotici;
- una probabile ridotta capacità elaborativa e percettiva per altre modalità sensoriali (tattile, propriocettiva, visiva...),
- miglioramento della fluenza a seguito di manipolazioni degli input sensoriali.

Per quanto riguarda l'interazione sensomotoria, più in particolare sono stati rilevati:

- tempi di reazione più lunghi, specie per stimoli linguistici;
- velocità di eloquio più bassa che non i normofluenti;
- maggiore lentezza ed imprecisione nei compiti motori fini non verbali (come per interferenza dell'emisfero di destra sul sinistro).

Per il mantenimento della fluenza risulterebbe necessaria un'inibizione delle afferenze uditive: in particolare l'alterazione del segnale in ingresso comprometterebbe la corretta temporizzazione del prodotto verbale (Barasch et al., 2000) in quanto il feedback contribuirebbe alla sincronizzazione ed integrazione delle sequenze motorie. Per spiegare una tale correlazione è necessario postulare un meccanismo anterogrado (feedforward) di tipo inibitorio dal versante motorio a quello sensoriale (*efference copy* sec. Houde et al., 2002). Max et al. (2004), partendo dalla considerazione che l'esordio della balbuzie

si colloca fra i 2 ed i 5 anni di età, propongono la spiegazione di un'insufficiente attivazione dei moduli interni (di feedback e feedforward) che si vanno attivando a quell'età per il controllo sensomotorio dei movimenti della parola; in particolare i processi maturativi che si svolgono in quel periodo evolutivo impongono un continuo progressivo aggiornamento dei moduli funzionali fino a quello definitivo. Come seconda ipotesi, non necessariamente in contrasto con la prima, viene postulato un disturbo nel processo di trasferimento da un controllo di tipo feedback ad uno prevalentemente a feedforward (eventualmente legato a fattori neuroanatomici/neurochimici genetici): se questa transizione fallisce, in un'epoca di grande incremento della complessità e velocità d'eloquio, si manifesta il disturbo di fluenza. Il recupero spontaneo si baserebbe su un riequilibrio dei servomeccanismi in questione, vuoi per maturazione, vuoi per apprendimento motorio. Nelle ipotesi degli autori il *fluency-enhancing effect* del MAF si esplicherebbe attraverso un'attivazione della corteccia uditiva,

che favorirebbe le copie efferenti dei comandi motori, piuttosto che per il monitoraggio linguistico. A supporto di ciò varrebbe l'efficacia degli input uditivi non linguistici (mascheramento, DAF invertito etc.) e l'effetto di fluency-enhancing indotto dalla semplice osservazione di un soggetto parlante ma senza l'ascolto della sua voce. (Calvert et al., 1997; Campbell et al., 2001).

Howell (2004) sottolinea il fatto che il MAF non funzionerebbe come monitor percettivo (quindi di alto livello di integrazione) ma piuttosto per gli effetti esercitati sul temporizzatore (*timekeeper*) ed a riprova di ciò ricorda gli effetti di uno stimolo uditivo avente la medesima struttura temporale della parola ma senza contenuto linguistico.

Come si è ricordato Kalinowski ha recentemente sostenuto un possibile ruolo dei neuroni specchio.

I *neuroni specchio*, descritti inizialmente nella scimmia, in un'area (F5) considerata omologa dell'area Broca, sarebbero dislocati, nell'uomo, nel giro frontale inferiore, nel lobo parietale inferiore;

nel solco temporale superiore, e nei centri emozionali compresa l'amigdala e l'insula. La loro caratteristica funzionale è quella di attivarsi quando un'attività motoria finalizzata è sia percepita che prodotta. Intervengono, in particolare, nel riconoscimento di azioni ed emozioni (empatia), nell'imitazione, nel linguaggio (Rizzolatti & Arbib, 1998). Questo sistema neurale si propone come un importante substrato anatomofunzionale di collegamento fra percezione e produzione (Lieberman et al., 2000) integrando, nelle teorie della balbuzie come disturbo del movimento, le evidenze emerse sul versante percettivo sopra ricordate.

In conclusione gli aspetti sensoperceptivi connessi alla fluenza verbale, pur avendo ricevuto grande attenzione da parte di numerosi Autori e per diversi decenni, lasciano ancora irrisolti numerosi quesiti i quali, è prevedibile, continueranno a mantenere vivo l'interesse dei ricercatori nei prossimi anni. Sul piano teorico, già allo stato attuale, si può rilevare come questi aspetti possano

essere integrati assai proficuamente con diversi modelli patogenetici e segnatamente con le ipotesi neuromotorie, linguistiche e multifattoriali attualmente più accreditate. Sul piano pratico, e questo è ciò che più interessa chi vive la quotidianità assistenziale, rappresentano uno strumento operativo potente e flessibile, multiforme ed integrabile utilmente nei protocolli riabilitativi clinici.

CAPITOLO IV

TEORIA E PRATICA DELLA VALUTAZIONE STRUMENTALE DELLA BALBUZIE

L'obiettivo di numerosi studi degli ultimi anni è stato quello di mettere a punto dei criteri di valutazione strumentale della balbuzie che possano essere d'aiuto nella diagnosi e nella prognosi di questo disturbo. Si tratta di determinare parametri non rilevabili percettivamente (che chiameremo *micro perturbazioni di fluenza*), ma solo con l'aiuto di apparecchiature, documentabili dunque solo strumentalmente, ma, per tale ragione, in grado di fornire dati il più possibile oggettivi, ripetibili e potenzialmente più vicini ai più intimi meccanismi patogenetici del disturbo.

Mentre nella pratica clinica si fa ricorso di solito alla diagnostica strumentale soprattutto quando si renda necessaria la conferma del sospetto clinico di patologia e per svelarne la sua presenza occulta, nel caso della balbuzie dalla valutazione strumentale in ambito clinico ci si aspetta soprattutto un valore predittivo sulla gravità ed evolutività della balbuzie, nonché un valore prognostico in virtù della potenziale possibilità di monitorare l'intervento terapeutico rimediativo. Infatti una delle sfide più grosse che affrontano foniatrici e logopedisti nella valutazione della balbuzie in età evolutiva è quella di identificare precocemente quei bambini che presentano un elevato rischio di cronicizzazione del disturbo; e cioè riconoscere e differenziare tempestivamente quei bambini disfluenti che molto probabilmente continueranno a balbettare in età adulta, e che pertanto richiedono un intervento precoce, da quelli che invece, e sono la maggioranza, pur senza ricorrere ad alcun intervento rimediativo non presenteranno più disturbi in età adulta.

Numerose sono le metodiche diagnostiche, alcune delle quali ad avanzata tecnologia, che sono state proposte per lo studio della balbuzie. Alcune di queste, pur di grande interesse, hanno avuto ed hanno un valore puramente speculativo ovvero sono applicate alla ricerca scientifica allo scopo di confermare ipotesi etiopatogenetiche ma con un'applicabilità clinica veramente poco sostenibile vuoi per il costo che per l'invasività, la difficoltà di esecuzione, la scarsa ripetibilità e la difficile interpretazione dei risultati d'esame (PET, SPECT, MRI, Stimolazione Magnetica Transcranica, EMG, studi cinematici – vedi il contributo di Patrocino e quello di Zmarich e Stocco in questa Relazione).

Altre metodiche, e prevalentemente quelle di tipo elettroacustico, si prestano invece ad essere utilizzate routinariamente, sia per la validità clinica che esse dimostrano che per i costi, relativamente bassi, di acquisto e gestione delle apparecchiature. Chiaramente l'applicazione di queste metodiche strumentali richiede personale

medico specializzato ed il loro impiego si giustifica nel contesto di un protocollo diagnostico articolato all'occorrenza allargabile ad altre indagini cliniche eventualmente necessarie.

Come si è ricordato grande attualità ha guadagnato l'ipotesi che considera la balbuzie come un disturbo della programmazione, del controllo e della coordinazione motoria che manifesta gli effetti più evidenti a carico degli aspetti temporali della produzione verbale.

Significativa è l'osservazione che i soggetti balbuzienti appaiano meno abili dei controlli nello svolgere compiti manuali fini o rapidi che richiedano una coordinazione motoria precisa (Bloodstein e Ratner, 2008). In particolare i balbuzienti risultano significativamente più lenti e imprecisi nell'iniziare nuove sequenze motorie, sollevando il dubbio che la balbuzie non rifletta una semplice alterazione funzionale, ma un più generale problema

di integrazione senso-motoria o cognitivo-motoria. (Caruso e Strand, 1999).

Numerosi studi, che saranno citati più avanti, si sono concentrati sulle caratteristiche dei segmenti fluenti dell'eloquio dei balbuzienti piuttosto che su quelli non fluenti. Infatti se c'è un disturbo motorio della parola questo, ancorché percettivamente inapparente, deve essere documentabile, con adatte metodiche, anche nelle porzioni fluenti. La motivazione più solida che induce a trascurare i segmenti disfluenti è che i blocchi e le esitazioni possono essere secondari, espressione cioè di attività motorie d'emergenza o compensatorie che mascherano così il sottostante disturbo.

Un nutrito gruppo di lavori ha affrontato lo studio dei *tempi di reazione verbale* e motoria a stimoli uditivi e visivi. Il VRT (*Voice Reaction Time*) è il tempo che intercorre tra la percezione

di uno stimolo sensoriale, sia esso uditivo o visivo, e la conseguente vocalizzazione che il soggetto in esame è stato istruito a produrre il più rapidamente possibile. La produzione riguarda vocali isolate o sequenze vocale consonante (VC) o vocale consonante vocale (VCV). Con poche eccezioni il gruppo dei balbuzienti fa registrare tempi di reazione più lunghi (Adams e Reis, 1971; Adams e Hayden, 1976; Cross e Luper, 1978,1983; Hand e Haynes,1983, Rastatter e Dell, 1987). Anche nei bambini i tempi di reazione sarebbero più lunghi fra i disfluenti rispetto ai normali (Caruso e Stran, 1999).

Fra gli studi elettroacustici sul parlato fluente del balbuziente meritano di essere ricordati quelli sulla Fo ma soprattutto quelli sugli aspetti temporali: voice onset time, stop gap, durata delle vocali, transizioni della seconda formante.

Gli studi sulle caratteristiche della *frequenza fondamentale Fo* sono i più antichi ed ebbero inizio negli anni 20. Travis (1926) e Brygelson (1932) trovarono sostanziali differenze nelle caratteristiche delle Fo in balbuzienti e non balbuzienti. Ricerche successive non hanno però confermato alterazioni certe e significative. Sono state segnalate comunque differenze apparentemente marginali. Haley (1982) rileva una ridotta modulazione vocale con produzione di voce monotona nei soggetti balbuzienti. L'aumento della Fo e le sue irregolarità sarebbero attribuibili a un aumento di tensione dell'organo laringeo, espressione di alterazione del controllo e della coordinazione motoria.

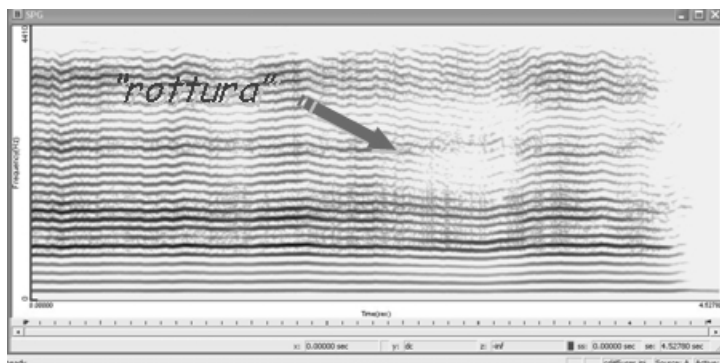


FIG 5 Spettrogramma a banda stretta che evidenzia la “rottura di voce” come interruzione delle armoniche nella banda 1000 – 3000 Hz.

Più significativo sembrerebbe l'aumento dei valori di F_0 (Newman et al, 1989; Hall e Yairi, 1992). I balbuzienti esibirebbero una qualche difficoltà nella gestione della F_0 specialmente durante le fasi iniziali della vocalizzazione. Le alterazioni della F_0 nei balbuzienti sarebbero espressione della instabilità del sistema fonatorio e del controllo neuromuscolare laringeo, caratteristiche peculiari che sembrano confermate anche dagli studi elettromiografici (Shapiro, 1980), elettroglottografici (Conture et al., 1986), aerodinamici (Peters e Boves, 1988). Si può ritenere che l'ampia variabilità, anche fra i soggetti non balbuzienti, e le modifiche indotte dal progredire dell'età nei soggetti in età evolutiva inducano a considerare questo parametro utile solamente nel controllo in tempi successivi dell'evoluzione del disturbo sia spontanea che a seguito di trattamento.

Per quanto riguarda le caratteristiche variabili lungo l'asse dei tempi queste riguardano misure di durata e di velocità.

La *durata dei fonemi* (*segment duration*) sia consonantici che vocalici risulta maggiore nei balbuzienti sia su non-parole (Di Simoni, 1974) che nella produzione spontanea e nella lettura di brani (Colcord e Adams, 1979; Starkweather e Myers, 1979). Anche per questo aspetto i risultati delle ricerche successive non sono univoci malgrado prevalga comunque il convincimento di un allungamento dei tempi articolatori nel parlato fluente dei balbuzienti. Parallelamente, anche se non concordemente, la *velocità di eloquio* (*speech rate*) è giudicata più bassa nel parlato fluente dei balbuzienti rispetto ai controlli (cfr. Bloodstein e Ratner, 2008).

Il *Voice Onset Time* (VOT) rappresenta il tempo che intercorre tra il rilascio di una consonante esplosiva occlusiva, a livello orale, (identificata sullo spettrogramma come burst di rumore) e la

sonorizzazione della vocale successiva (inizio della vibrazione glottica identificata con l'apparizione regolare delle formanti. Fig.1) (Klatt,1975). La misura di questo intervallo di tempo costituisce un indice di coordinazione temporale del comportamento laringeo e sopralaringeo (Lisker e Abramson, 1964; Baken R.J., 1996). In altri termini il VOT rappresenta un parametro, misurabile e ripetibile, espressione del grado di coordinazione dell'attività fonoarticolatoria.

Numerosi AA hanno studiato il VOT nella produzione fluente di balbuzienti e non-balbuzienti, trovando significativi aumenti del VOT nei balbuzienti (Hillman e Gilbert, 1977; Healey e Gutkin, 1984; Borden, Baer, Kenney, 1985; Kalveram e Lance, 1989; Baken e Brutten, 1990). Le opinioni contrarie sono meno numerose: 75iadoco c al. (1987) non avrebbero rilevato significative differenze fra balbuzienti e non balbuzienti e altri limiterebbero l'allungamento del VOT alla complessità della frase o all'inizio della vocalizzazione (Healey e Ramig, 1989; Metz et

al., 1979). Un interessante variabile, che riguarderebbe non solo il VOT ma anche gli altri parametri di temporizzazione del parlato, riguarda gli effetti di un pregresso trattamento riabilitativo che potrebbe avere condizionato il prolungamento della caratteristica misurata nei soggetti in esame proprio come conseguenze della nuova coordinazione motoria imposta dall'allenamento (Metz et al., 1983).

Un gruppo a parte è rappresentato dai soggetti in età evolutiva. Infatti nei bambini l'allungamento del VOT rispetto ai normali, che pure è riportato in diversi studi (Adams, 1987, Howell et al., 1995), è negato da altri autori (DeNil e Brutten, 1991; Molt, 1991). Altri autori ancora riconoscono che nei balbuzienti le alterazioni, pur presenti, sono poco evidenti ma si accompagnano ad altre anomalie rilevabili all'analisi acustica quali bursts di rumore al rilascio della costrizione precedente consonanti iniziali di parola; seconda formante assente o poco definita nelle vocali seguenti una consonante esplosiva iniziale di parola;

vocalizzazione scadente dopo stop-gap (lo **stop-gap** è il tempo che intercorre tra la fine della vocalizzazione e la sonorizzazione della consonante occlusiva successiva. Fig. 1 – cfr Caruso e Strand, 1999). Nel complesso i dati disponibili per i soggetti in età evolutiva sono assai meno definiti che non per gli adulti verosimilmente per la diversa età dei soggetti esaminati nei diversi studi, e quindi il diverso livello di sviluppo linguistico, e le possibili influenze di pregressi trattamenti riabilitativi.

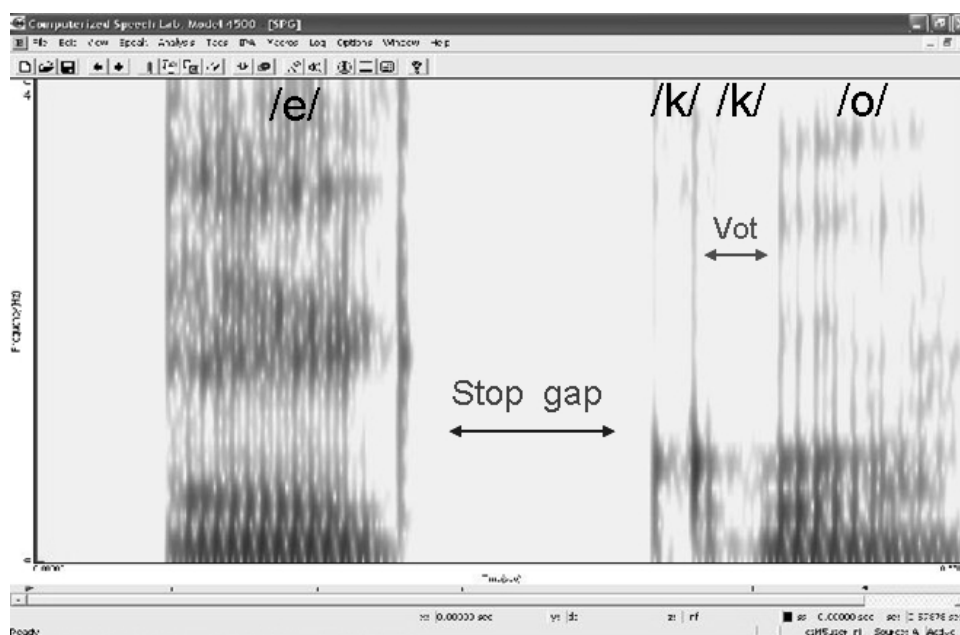


Fig. 6: **VOT**: Tempo che intercorre tra il rilascio di una consonante occlusiva (k), a livello orale, e la sonorizzazione della vocale successiva. (Klatt, 1975).

STOP GAP: Tempo che intercorre tra la fine della vocalizzazione e la sonorizzazione della consonante occlusiva successiva

Notevole interesse rivestono gli studi sulla *transizione della seconda formante* nel passaggio da una vocale alla successiva vocale diversa o ad una consonante (Fig.2). Ricordiamo che la 2° formante è essenziale per la discriminazione e il riconoscimento di un messaggio verbale.

Numerosi AA hanno pubblicato studi che documentano l'assenza o anomalie a carico della transizione della 2° formante sia nei segmenti verbali fluenti che disfluenti di soggetti balbuzienti. Howell e Vause (1986) riportano che l'85% degli spettrogrammi di adulti che balbettano manca della normale transizione della 2° formante tra la consonante e la successiva vocale. In un lavoro recente (Subramanian, Yairi, Amir; 2003) si sottolinea come i balbuzienti presentino una minore variazione di frequenza nella transizione della 2° formante. Pertanto la *ridotta estensione* della

transizione della F2 (differenza di frequenza tra l'inizio e la fine della transizione) costituirebbe un marker della balbuzie in età evolutiva. Stromsta (1986) sostiene che i balbuzienti, la cui produzione verbale era caratterizzata da anomalie nella transizione della seconda formante, continuavano a presentare disturbo della fluency 10 anni dopo l'iniziale diagnosi, in numero significativamente maggiore rispetto a quel gruppo di soggetti che balbettavano al momento della valutazione iniziale, ma che non presentavano transizioni atipiche della 2° formante. Stromsta conclude affermando che lo studio della transizione della 2° formante nei disfluenti può assumere un ruolo primario nell'identificazione precoce dei soggetti a rischio di cronicizzazione.

Yarrus e Conture (1993) affermano che i bambini che balbettano presentano atipiche (25-29 %) o assenti (10-16 %) transizioni della 2° formante durante la prima iterazione dei segmenti disfluenti dell'eloquio. Gli stessi AA sottolineano, anch'essi, che i bambini

considerati ad alto rischio di cronicizzazione presentano maggiore durata della transizione della F2, espressione di un prolungamento del suono verbale. Questo parametro si ritiene possa essere una misura approssimativa del tempo che le strutture articolatorie impiegano per passare da una posizione all'altra durante la transizione.

Questo dato ripropone e corrobora l'opinione che il prolungamento percettivamente rilevabile delle sillabe costituisca un indice di severità della balbuzie (Conture, 1990). Questi risultati suggeriscono pertanto che la durata della transizione della F2 costituisce un valido e precoce indicatore (*early warning*) per la valutazione del rischio di cronicizzazione della disfluenza in età evolutiva.

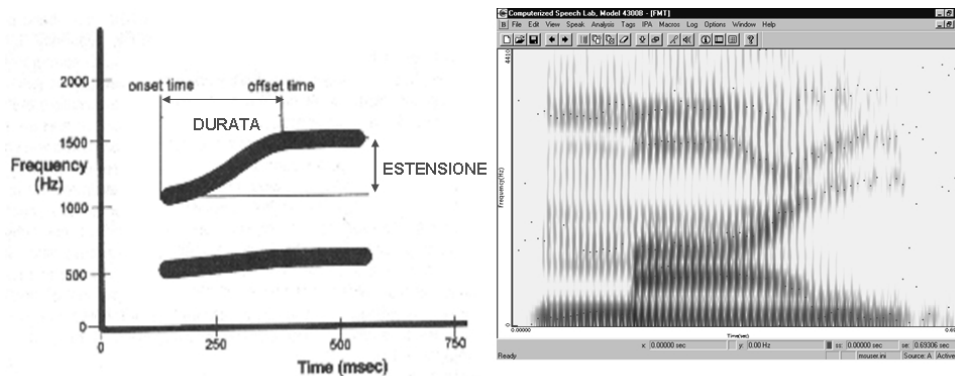


FIG 7 La transizione della seconda formante (vedi testo).

Altre osservazioni sperimentali hanno riguardato aspetti diversi che spaziano dalla valutazione con scale di sviluppo motorio generale (come quella di Ozeretsky), alle abilità motorie generali, alle capacità di temporizzazione etc. Si tratta di linee di ricerca assai meno frequentate e che soffrono, in misura ancora maggiore di quelle citate, della grande difficoltà di generalizzazione dei risultati e conseguentemente del trasferimento alla routine clinica.

Lo studio dei parametri sopra considerati appare sostenere le ipotesi che nei balbuzienti la genesi del disturbo riconosca un

deficit nei processi neuromotori che governano la dimensione temporale della produzione verbale. Non appare sufficientemente estrapolabile tuttavia, all'ora attuale, a quale livello del circuito si collochi la disfunzione, se il meccanismo etiopatogenetico sia rigidamente unitario o possa estrinsecarsi con diverse modalità; se il disturbo sia specificamente ed esclusivamente verbale o piuttosto faccia parte di un più generale malfunzionamento del controllo motorio. Per questi aspetti, sui quali è facile prevedere l'impegno dei ricercatori nel prossimo futuro ma la cui disamina esula dagli intenti di questo contributo, si rimanda alle trattazioni più recenti (Bloodstein e Ratner, 2008).

In conclusione per quanto riguarda l'interesse clinico di questi aspetti si possono ad oggi trarre alcune considerazioni:

a) il rilievo di parametri acustico-articolatori è una metodica quantitativa ed obiettiva che richiede un impegno strumentale modesto ed è facilmente eseguibile e ripetibile;

- b) la grande variabilità nei risultati di singoli test indica l'opportunità di raggrupparne un certo numero in una batteria diagnostica denominabile, indicativamente, come *test strumentale di fluenza verbale*;
- c) in età evolutiva l'alterazione di più parametri orienterebbe verso un rischio di cronicizzazione più consistente e quindi verso l'opportunità di un inizio più precoce del trattamento riabilitativo;
- d) i rilievi strumentali, in attesa della possibile definizione di una loro valenza diagnostica nella sub-tipizzazione della balbuzie (Yairi, 2007) possono fin d'ora trovare impiego sia nel monitorare l'evoluzione del disturbo sia nel follow-up e nella valutazione dei risultati del trattamento riabilitativo.

CAPITOLO V

OSSERVAZIONI PERSONALI

Scopo della ricerca

Si è visto come l'ipotesi delle alterazioni della programmazione verbo motoria, anche sulla base di peculiarità strutturali del cervello del soggetto disfluente, goda oggi il maggior favore per quanto concerne il meccanismo patogenetico del disturbo. Tale ipotesi si basa una ampia serie di ricerche eseguite con metodiche strumentali particolarmente raffinate.

Ci siamo proposti, con questo lavoro, di studiare le perturbazioni della fluenza verbale con metodiche che possano essere agevolmente utilizzate nella pratica clinica. Una tale valutazione strumentale inoltre potrebbe avere valore predittivo fornendo indicazioni non solo sulla gravità ma anche sull'evoluitività della balbuzie rivelandosi utile anche nella formulazione della prognosi di questo disturbo

Per ciascuno soggetto abbiamo valutato:

Sintomi Percettivi :

numero di parole pronunciate al minuto;

numero di episodi di disfluenza al minuto;

percentuale di disfluenza, ovvero il rapporto tra il numero delle disfluenze e il numero delle parole x 100

Parametri Strumentali:

VRT, Voice Reaction Time, ovvero tempo di reazione vocale, cioè il tempo che intercorre tra la percezione di uno stimolo sensoriale, sia esso uditivo o visivo, e la conseguente reazione di produzione vocale .

VOT, Voice Onset Time, ovvero il tempo che intercorre tra il rilascio di una consonante, a livello orale, e la sonorizzazione della vocale successiva, o, in altri termini, l'intervallo tra il rilassamento di una contrazione, a livello orale, e l'inizio di una vibrazione glottica. (nell'emissione di foni occlusivi /p/, /b/, /k/, /t/). La

misura di questo intervallo di tempo costituisce un indice di coordinazione temporale del comportamento laringeo e sopralaringeo (Lisker e Abramson, 1964; Baken R.J., 1996).

FREQUENZA FONDAMENTALE (F_0) del prodotto vocale, ovvero, la prima armonica (tono puro con minore frequenza) dello spettro di emissione vocale.

MATERIALI E METODI

Le apparecchiature utilizzate sono state

◦ Microfono dinamico unidirezionale SHURE M267 della *Shure Incorporated, Niles, IL, USA*.

◦ Computerized Speech Lab (CSL), Model 4150B della *Kay Elemetrics Corp. Lincoln Park, NJ, USA*

◦ Cool Edit Pro rel. 1.2 della *Syntrillium Software Co., Phoenix, AZ, USA*

◦ Computer Lenovo Thinkpad con Sistema operativo Windows XP Pro della *Lenovo/IBM, Morrisville, NC, USA*.

I campioni vocali sono stati raccolti in ambiente tranquillo, non insonorizzato. Ai soggetti veniva chiesto di ripetere quello che l'esaminatore proponeva pronunziandolo per primo. Il segnale del microfono veniva acquisito con un campionamento di 44100/sec e archiviato nella memoria del PC usando il sistema hardware/software Kay con il quale venivano poi analizzati.

Per i tempi di reazione vocale lo stimolo è stato somministrato sotto forma di un beep di 1000 Hz in frequenza e durata di 300 mS . Il soggetto veniva istruito a rispondere immediatamente e nel più breve tempo possibile pronunciando la parola “ecco”. Si eseguivano tre prove di allenamento prima di registrare la risposta utile per lo studio. Stimolo e risposta del soggetto venivano acquisiti nel PC e successivamente analizzati calcolando per ogni registrazione l’intervallo fra l’inizio dell’artefatto dello stimolo e l’inizio della successiva vocalizzazione del soggetto. La prova si eseguiva separatamente per le due orecchie.

Nella stessa seduta si rilevava anche il tempo di reazione allo stimolo visivo con la stessa modalità: flash luminoso di circa 300 mS e risposta “ecco” come sopra descritto per gli stimoli uditivi.

La media dei tempi di reazione veniva calcolata separatamente per stimoli uditivi a destra e sinistra e per stimolazione visiva

binoculare. Si eseguiva anche il calcolo dell'intervallo di confidenza (vedi fig: 8).

La medesima procedura veniva applicata ad un gruppo di soggetti fluenti di controllo.

RISULTATI

VRT UD. DX FLUENTI	VRT UD. SX FLUENTI	VRT UD. DX DISFLUENTI.	VRT UD. SX DISFLUENTI
317 ≤ μ ≤ 364	236 ≤ μ ≤ 296	366 ≤ μ ≤ 504	346 ≤ μ ≤ 486

Tab. I: Stimolazione uditiva. Intervallo di confidenza per la media μ nella popolazione del parametro X al 95% , essendo \bar{x} la media nel campione ed s la deviazione standard del parametro nel campione.

(La formula usata è valida a condizione che la distribuzione di X nella popolazione sia normale e che sia $n > 20$)

Es per VRT UD. DX NORM. (22)

$$\bar{x} - \frac{1,96s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + \frac{1,96s}{\sqrt{n}}; 316,68 - \frac{1,96 \cdot 113,09}{\sqrt{22}} \leq \mu \leq 316,68 + \frac{1,96 \cdot 113,09}{\sqrt{22}};$$

$$316,68 - 47 \leq \mu \leq 316,68 + 47; 270 \leq \mu \leq 364$$

VRT VISIVO FLUENTI	VRT VISIVO DISFLUENTI
185 ≤ μ ≤ 223	239 ≤ μ ≤ 335

Tab.II : Stimolazione visiva. Intervallo di confidenza. Legenda come in tabella precedente.

Tempi di reazione vocale

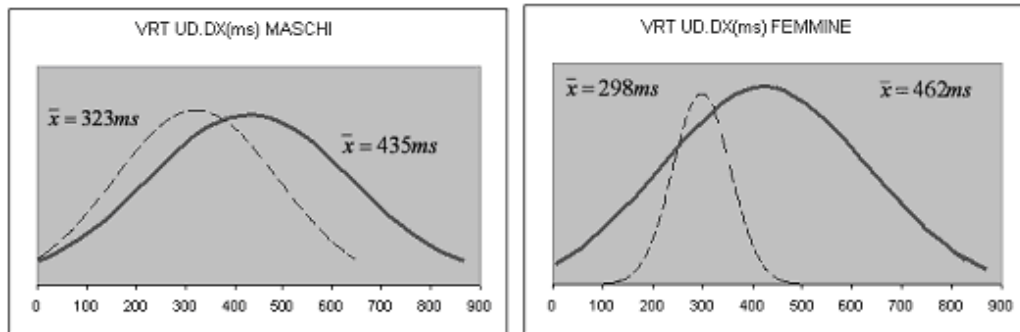


Fig. 8 Tempi di reazione verbale nei maschi e nelle femmine (linea spessa). I valori del gruppo di controllo di soggetti fluenti sono rappresentati dalla linea sottile tratteggiata.

VOICE ONSET TIME

Per il calcolo del VOT il soggetto veniva invitato a pronunciare una breve frase che conteneva la sillaba “TA”. L’acquisizione del prodotto vocale avveniva con le medesime modalità sopra riportate. Mediante i software citati si procedeva al calcolo del tempo intercorrente tra il rilascio dell’occlusione del fonema /t/ e la sonorizzazione del successivo fonema vocalico /a/.

Analogamente si procedeva al rilievo del medesimo parametro in un gruppo controllo di 20 soggetti fluenti

Per questi ultimi il **valore medio del VOT** è risultato di

6,79 (D.S. 1,58)

Nei soggetti disfluenti di sesso maschile si sono ottenuti i valori riportati nella seguente tabella:

V.O.T. MASCHI DISFLUENTI

A.G. 12	17
B.D.	9
C.C.	20
C.M.	20
D.G.	15
D.M.	23
G.A.	11
G.D.	13
G.G.A	20
L.F.S.E.	12
L.G.	15
L.L.	12
L.R.P.M.	16
L.S.	14
M.L.	20
P.F.	8
P.O.M.	15
R.D.	15
R.G.	12
S.A.	13
S.A. b	22
S.D.	19
S.S.	12
T.G.	16
T.S.	16
T.S. b	20

Tabella III:

Media VOT maschi disfluenti: **15,88 (D.S. 4,01)**

Per i soggetti disfluenti di sesso femminile i valori ottenuti sono riportati nella tabella seguente

V.O.T. FEMMINE DISFLUENTI

A.C.	17
C.V.R.	16
L.M.R.L.	14
M.S.A. a 23	12
P.E.M.a 17	12
S.M. A. a 7	22
S.L. a 27	14
S.R. a 12	19
T.T. a 10	18

Tabella IV:

Media VOT femmine disfluenti: **16,77 (D.S. 3,34)**

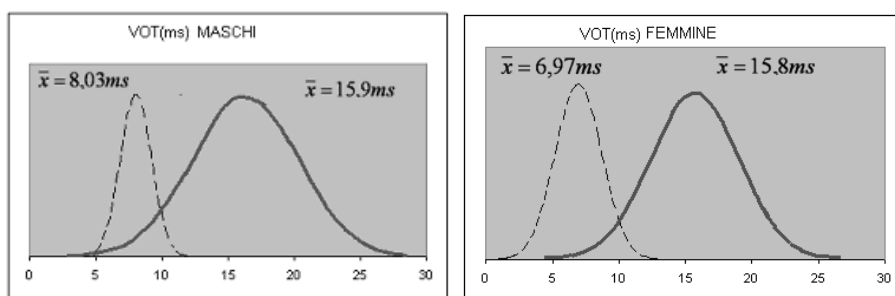


Fig. 9: Intervallo di confidenza per i valori di VOT (curva in grassetto); la curva tratteggiata si riferisce al gruppo di controllo dei soggetti fluenti.

La Mismatch Negativity MMN

La MMN è stata registrata con apparecchio EP 25 Interacoustic disponendo gli elettrodi, in numero di 4, elettrodi sulla guancia, sulla fronte e i restanti due sulle mastoidi; la stimolazione uditiva veniva inviata mediante due inserti auricolari posti nei canali uditivi esterni. Il segnale veniva registrato dopo filtraggio passabanda compreso tra 17 HZ e 30 HZ.

I pazienti semisdraiati erano invitati a guardare un cartone animato su un monitor tv posto di fronte a loro. In queste condizioni veniva presentato un paradigma "oddball": un pattern di 100 toni burst ripetitivi 80 dBHL a 1000 HZ 75 msec di durata 10 msec tempo di salita e discesa (rise); a questi stimoli (frequent) ne erano frammisti

casualmente (20%) altri devianti (coppia di toni per durata circa 30 msec ad una frequenza di circa 1200 HZ).

E' stata condotta un'osservazione preliminare consistente nella verifica della comparsa della MMN, nelle condizioni di stimolazione descritte, o nella sua assenza per stimoli in au dx ed in au sx.

Il risultato è riportato in tabella

Mismatch Negativity MASCHI DISFLUENTI

S. SAM a. 12	Assente bilaterale
C. CARMINE a. 14	Assente bilaterale
C. CHRISTIAN a. 13	Assente bilaterale
C. ETTORE a. 15	Assente bilaterale
C. VALERIO a. 17	Assente bilaterale
D- MARCO a. 12	Assente bilaterale
D. M. ANDREA a. 8	Assente bilaterale
L. GIOVANNI a. 7	Assente bilaterale
L. SIMONE a. 9	Assente bilaterale
S. ALESSANDRO a. 22	Assente bilaterale
S. DIEGO a. 8	Assente bilaterale
T. PAOLO a. 11	Assente bilaterale
C.MARIO a.10	Assente bilaterale
C. ANTONINO a. 8	Presente a dx
F. ALESSANDRO a. 15	Presente a dx
G. ALESSIO a. 8	Presente a dx
G. FEDERICO a. 13	Presente a dx
G. SALVO a 13	Presente a dx
G. DANIELE a 17	Presente a dx
P. ANDREA a. 8	Presente a dx
P. GIUSEPPE a. 16	Presente a dx
S. BRUNO a.12	Presente a dx
S. DIEGO a.11	Presente a dx
S. FEDERICO a. 7	Presente a sx
F. CARMELO a. 11	Presente a sx
G. GIANLUCA a.8	Presente a sx
I. GABRIELE a. 10	Presente a sx
L. F. SERGIO a. 12	Presente a sx
M. CHRISTIAN	Presente a sx

N. CALOGERO a. 12	Presente a sx
P. FRANCESCO a. 7	Presente a sx
P. ORAZIO a .9	Presente a sx
R. DANILO 14	Presente a sx
S. ANTONIO a. 10	Presente a sx
S. SALVATORE . a. 10	Presente a sx
T. SIMONE a. 8	Presente a sx
P. FILIPPO a.12	Presente a sx.
C. GAETANO a. 6	Presente bilaterale
C. GIACOMO a. 14	Presente bilaterale
F. GIOELE a. 9	Presente bilaterale
F. GIUSEPPE a. 8	Presente bilaterale
M. GABRIELE a. 6	Presente bilaterale
T. SALVATORE a. 7	Presente bilaterale
V. RICCARDO a.12	Presente bilaterale
F. RICCARDO a. 9	Presente bilaterale.

Tab. V: Mismatch Negativity in soggetti disfluenti maschi

Presente bilateralmente	8
Assente bilateralmente	13
Presente a sinistra	13
Presente a destra	11

Mismatch Negativity FEMMINE DISFLUENTI

B. CLAUDIA a. 11	Assente bilaterale
F. AURORA 12	Assente bilaterale
P. AURORA a.10	Assente bilaterale
S. MARIA GRAZIA a. 13	Assente bilaterale
S. ALESSIA a.16	Assente bilaterale
S. ROBERTA a. 12	Assente bilaterale
M. STEFANIA a. 14	Presente a dx
S. MARIA a. 12	Presente a dx
S. GAIA a. 6	Presente a sx
T.ANGELICA a. 9	Presente a sx
M. YLENIA a. 11	Presente a sx.
P. SUSANNA a. 8	Presente bilaterale
V ALESSANDRA a. 19	Presente bilaterale
S. ALESSANDRA a. 13	Presente bilaterale

Tab. VI: Mismatch Negativity in soggetti disfluenti femmine

Presente bilateralmente	3
Presente a sinistra	3
Presente a destra	2
Assente bilateralmente	6

CAPITOLO VI

CONSIDERAZIONI

Il tempo di reazione vocale

I risultati delle nostre osservazioni confermano un significativo ed importante allungamento dei tempi di reazione vocale nei soggetti disfluenti. Questo dato risulta coerente con le scarse osservazioni reperibili nella letteratura specialistica (Cross e Luper, 1983; Starkweather et al., 1984). Cross e Luper, in particolare osservano che anche il tempo di reazione del dito nei soggetti disfluenti si presenta corrispondentemente allungato. Gli Autori citati concordano nel sostenere che nei soggetti disfluenti ciò potrebbe confermare l'ipotesi di un disturbo più generale nelle strategie di controllo del

movimento, comune cioè sia ai movimenti della parola che a tutte le attività motorie.

Horii (1984) ha valutato i tempi di reazione sia per quanto riguarda l'inizio della vocalizzazione che per quanto riguarda il termine: Dalle sue osservazioni risulta che i soggetti disfluenti sono più lenti dei normali nell'inizio della vocalizzazione (corrispondente al VRT) ma sono sovrapponibili ai normali per quanto riguarda il termine della vocalizzazione. Egli ipotizza perciò che l'incoordinazione motoria laringea riguardi il meccanismo motorio dell'adduzione cordale piuttosto che la successiva abduzione o il controllo fine della tonalità.

In effetti anche nel nostro campione la frequenza fondamentale dei disfluenti, per quanto lievemente più

alta dei soggetti normali non assumeva valori di significatività.

Il Voice Onset Time

Per quanto riguarda il VOT le opinioni reperibili in letteratura si rivelano contrastanti. Borden et al (1985) rilevando che il VOT dei disfluenti è analogo a quello dei normali avanza il sospetto che esso possa essere stato influenzato dagli interventi riabilitativi di allungamento delle vocalizzazioni. Ward (1990) ritiene che nei disfluenti il VOT non sia significativamente differente rispetto ai soggetti normali.

Viswanath e Rosenfield (2000) osservano invece rilevanti differenze fra normali e disfluenti in relazione a diverse condizioni di vocalizzazione.

De Nil e Brutten (1991) osservano che il VOT dei disfluenti, ancorche dello stesso ordine di grandezza dei normali, presenta una variabilità molto più elevata.

Le osservazioni dei diversi autori dunque non sono univoche. I dati delle nostre osservazioni dimostrano un notevole allungamento del VOT nei disfluenti: nei nostri soggetti esso risulta quasi doppio rispetto a quello dei soggetti del campione di controllo.

Le considerazioni più importanti formulabili dalle nostre osservazioni sembrano comunque dimostrare l'ipotesi di alterazioni del piano di programmazione motoria verbale, e di alterazioni del controllo motorio all'origine del sintomo balbuzie: i ritardi nel VRT e nel VOT potrebbero per altro essere spiegati da un deficit dei circuiti di feed-

back tra stimolo sensitivo e risposta motoria e dei meccanismi di processing centrale, a livello corticale e sottocorticale.

CONCLUSIONI

La conferma di queste possibilità necessita, in effetti, di uno studio longitudinale, con tempi di osservazione prolungati nel tempo e ripetute misurazioni; è nostro intendimento proseguire lungo questa linea di ricerca, anche aumentando la casistica per evitare ai nostri risultati i possibili errori dovuti alla variabilità campionaria.

La relativa semplicità e assoluta non-invasività delle metodiche proposte consentirebbe la realizzazione di simili studi, e ci rende possibile la proposta di una loro utilizzazione per la più accurata precisazione diagnostica della balbuzie, per il monitoraggio del trattamento riabilitativo, e per il follow-up del paziente.

Per quanto riguarda il valore predittivo nella clinica delle valutazioni strumentali occorre sottolineare come esse potrebbero fornire utili indicatori di rischio per la cronicizzazione della balbuzie nei bambini particolarmente in quelli con anamnesi familiare positiva per balbuzie.

In ordine al follow up dei soggetti in corso di trattamento riabilitativo questi parametri valutati prima dell'inizio della riabilitazione e in tempi successivi, consentirebbero di monitorare quantitativamente i miglioramenti conseguiti in maniera oggettiva.

BIBLIOGRAFIA

- Accordi, M., Bianchi, R., Consolaro, C., Tronchin, F., De Filippi, R., Pasqualon, L., Ugo, E., Croatto, L.: "*Etiopatogenesi della balbuzie: studio su 2802 casi*". *Acta Phoniatica Latina*, 5:171-180, 1983
- Ackermann, H., Hertrich, I., Zieglers, W., Bitzer, M., Bien, S.: "*Acquired disfluencies following infarction of the left mesio frontal cortex*". *Aphasiology*, 10:409-417, 1996
- Adams M., Reis R. : *The influence of the onset of phonation on the frequency of stuttering: a replication and reevaluation*. *J. Speech Hearing Res.*, 1974, 17: 752-754.
- Adams M.: *Voice onsets and segment durations of normal speakers and beginning stutterers*. *J. Fluency Dis.*: 1987, 12: 133-139
- Adams M.R., Hayden P. : *The ability of stutterers and non stutterers to initiate and terminate phonation during production of an isolated vowel*. *J. Speech Hear. Res.*, 1976, 19: 290-296.
- Alm, P.A.: "*Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations*". *J. of Communication Disorders*, 37:325-369, 2004
- Andrews, G., Harris, M.: "*The syndrome of stuttering. Clinics in developmental medicine*" Heineman Medical Books, London, 17, 1964
- Ardila, A., Bateman, J.C., Nino, C.R., Pulido, E., Rivera, D.B., Vanegas, C.J.: "*An epidemiologic study of stuttering*". *J. of Communication Disorders*, 27:37-48, 1994
- Baken R.J. : *Clinical measurement of Speech and Voice*. Singular Pub., S.Diego, London, 1996.
- Balasubramanian, V., Max, L., Van Borsel, J.V., Rayka, K.O., Richardson, D.: "*Acquired stuttering following right frontal and bilateral pontine lesion: a case study*". *Brain and Cognition*, 53:185-190, 2003
- Barasch, C.T., Guitar, B., McCawley, R.J., Absher, R.G.: "*Disfluency and timeperception*". *J. of Speech and Hearing Res.*, 43:1429-1439, 2000
- Blomgren, M., Nagarajan, S.S., Lee, J.N., Li, T., Alvord, L.: "*Preliminary results of a functional MRI study of brain activation patterns in stuttering*"

- and non stuttering speakers during a lexical access task*". J. of Fluency Disorders, 28:337-357, 2003
- Bloodstein O., Ratner N. B.: *A Handbook on Stuttering*. 2008, Thomson – Delmar, N.Y..
- Boberg, E., Yeudall, L.T., Schopflocher, D., Bo-Lassen, P.: "*The effect of an intensive behavioral program on the distribution of EEG alpha power in stutterers during the processing of verbal and visuospatial information*". J. of Fluency Disorders, 8:245-263, 1983
- Bohland, J.W., Guenther, F.H.: "*An fMRI investigation of syllable sequence production*". Neuroimage, 32:821-841, 2006
- Bohme, G.: "*Stammering and cerebral lesions in early childhood. Examination of 802 children and adult with cerebral lesions*". Folia Phoniatica, 20:239-249, 1968
- Borden G.J., Baer T., Kenner MK: Onset of voicing in stuttered and fluent speech. J. Speech Hear, Res., 28, 363-372, 1985
- Braun, A.R., Varga, M., Stager, S., Schultz, G., Selbie, S., Maisog, J.M., Carson, R.E., Ludlow, C.L.: "*Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering: an H2 15O positron emission tomography study*". Brain, 120:761-784, 1997
- Brown S., Ingham R.J., Ingham J.C., Laird A.R., Fox P.T., "*Stuttered and fluent speech production: an Ale meta analysis of functional neuroimaging studies*". Human Brain Mapping, 25: 105-17, 2005
- Buchel, C., Ra. edler, T., Sommer, M., Sach, M., Weiller, C., Koch, M.A. "*With matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI*". Cerebral Cortex, 14:945-951, 2004
- Canter, G.J.: "*Observations on neurogenic stuttering: a contribution to differential diagnosis*". British J. of Disorders of Communication, 6:139-143, 1971
- Caruso A.J., Max L., MacClowry M.T.: "*Perspectives on Stuttering as a Motor Speech Disorder*". In Caruso A.J., Strand E.A. (Eds.), "*Clinical Management of Motor Speech Disorders in Children*", Thieme, N.Y. 1999.
- Chang, S.E., Erickson, K, Ambrose, N., Hasegawa-Johnson, M., & Ludlow, C.: "*Brain anatomy differences in childhood stuttering*". NeuroImage, 39: 1333-1344, 2008
- Chugani, H.T., Muller, R.A., Chugani, D.C.: "*Functional brain reorganization in children*". Brain Development, 18:347-356, 1996
- Ciabarra, A., Elkind, M., Roberts, J.K., Marshall, R.S.: "*Subcortical infarction resulting in acquired stuttering*". J Neurol Neurosurg Psychiatry", 69:546-549, 2000

- Colcord R.D., Adams M.R. *Voicing duration and vocal SPL changes associated with stuttering reduction during singing*. J. Speech Hear. Res., 1979, 22: 468-479.
- Conture E.G., Rothenberg M., Molitor R.D.: *Electroglottographic observations of young stutterers' fluency*. J. Speech Hear. Res., 1985, 29: 384-393.
- Cross D.E., Luper H.L. : *Relation between finger reaction time and voice reaction time in stuttering and nonstuttering children and adults*. J. Speech Hear. Res., 1983, 26: 356-361.
- Cross D.E., Luper H.L. : *Voice reaction time of stuttering and non-stuttering children and adults*. J. Fluency Dis., 1979, 4: 59-78.
- Cross D.E., Shadden B., Luper H.L. : *Effects of stimulus ear presentation on the voice reaction time of adult stutterers and nonstutterers*. J. Fluency Dis., 1979, 4: 45-58.
- Curio, G., Neuloh, G., Numminenn, J., Jousmaki, V., Hari, R.: "*Speaking modifies voice-evoked activity in the human auditory cortex*". Human Brain Mapping, 9:183-191, 2000
- Davidson, R.J.: "*Affect, cognition, and hemispheric specialization*". In C.E. Izard, J. Kagan, R. Zajonc (eds), *Emotion, cognition and behavior*. NY: Cambridge university Press, 1984
- De Long, M.R.. "*The basal ganglia*". In E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel (eds), *Principles of neural science (4thed)*, NY: McGraw-Hill, 853-867, 2000
- De Nil, L.F., Knoll, R.M., Houle, S.: "*Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and non stuttering adults*". Neurosc Lett, 302:77-80, 2001
- De Nil, L.F., Jokel, R., Rochon, E. : "*Stuttering associated with acquired neurological disorders : review assessment and intervention*". In E.G. Conture, R.F. Curlee (eds): *Stuttering and related disorders and fluency, 3ed*, NY Thieme, 326-343, 2007
- De Nil, L.F., Knoll, R.M., Kapur, S., Houle, S.: "*A positron emission tomography study of silent and oral word reading in stuttering and non stuttering adults*". J. Speech Language Hearing Res., 43: 1038-1053, 2000
- De Nil, L.F., Knoll, R.M., Lafaille, S.J., Houle, S. : "*A positron emission tomography study of short and long term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter*". J. Fluency Disorders, 28:357-380, 2003

- De Nil L., Brutten G.: *Voice Onset Time of stuttering and nonstuttering children: the influence of externally and linguistically imposed time pressure*. J. Fluency Dis., 1991, 16: 143-158.
- Dhond, R.P., Buckner, R.L., Dale, A.M., Marinkovic, K., Halgren, E.: *"Spatio temporal maps of brain activity underlying word generation and their modification during repetition priming"*. J. of Neuroscience, 21:3564-3571, 2001
- Di Simoni F.G.: *Preliminary study of certain timing relationship in the speech of stutterers*. J. Acoustic Soc. Amer., 1974, 56: 695-696.
- Dogil, G., Ackermann, H., Grodd, W., Haider, H. et al.: *"The speaking brain : a tutorial introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax"*. J. Neurolinguistic, 15: 59-90, 2002
- Doi, M., Nakayasu, H., Soda, T., Shimoda, K., Ito, A., Nakashima, K.: *"Brain stem infarction presenting with neurogenic stuttering"*. Internal Medicine, 42:884-887, 2003
- Douglass, L.C.. *" A study of bilaterally recorded electroencephalograms of adult stutterers"*. J. of experimental psychology, 32: 247-265, 1943
- Fiez, J.A., Petersen, S.E.: *"Neuroimaging studies of word reading"*. Proc Natl Acad Sci USA, 95:914-921, 1998
- Foundas, A. L., Bollich, A.M., Corey, D.M., Hurley, M., & Heilman, K.M.: *"Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering"*. Neurology, 57(2): 207-215, 2001
- Foundas, A. L., Corey, D. M., Angels, V., Bollich, A.M., Crabtree-Hartman, E. & Heilman, K.M.: *" Verbal dichotic listening in developmental stuttering: subgroups with atypical auditory processing"*. Cognitive and Behavioral Neurology, 17: 224-32, 2004
- Fox, P.T., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Hirsch, T.B., Downs, J.H., Martin, C., Jerabek, P., Glass, T., Lancaster, J.L.: *"A PET study of the neural systems of stuttering"*. Nature, 382:158.162, 1996
- Fox, P.T., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Zamarripa, F., Xiong, J.H., Lancaster, J.L.: *"Brain correlates of stuttering and syllable production: a PET performance-correlation analysis"*. Brain, 123: 1985-2004, 2000
- Geschwind, N., Galaburda, A.M.: *"Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations and pathology: a hypothesis and a program for Res."*. Archives of Neurology, 42: 429-459, 1985
- Giraud, A.L., Neumann, K., Bachoud-Levi, A.C., von Gudenberg, A.W., Euler, H.A., Lanfermann, H., Preibisch, C.: *"Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering"*. Brain and Language, 104:190-199, 2008

- Grabowski, T.J., Damasio, A.R.: *“Investigating language with functional neuroimaging”*. In A.W. Toga & J.C. Mazziotta (Eds) *Brain mapping: the systems* San Diego CA, Academic Press, 425-462, 2000
- Grodd, W., Hulsmann, E., Lotze, M., Wildgruber, D., Erb, M.: *“Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization”*. *Human Brain Mapping*, 13:55-73, 2001
- Guitar, B.: *“Stuttering: an integrated approach to its nature and treatment”*. Lippincott Williams and Wilkins, 2006
- Hand C.R., Haynes W.O. : *Linguistic processing and reaction time differences in stutterers and non stutterers*. *J. Speech Hear. Res.*, 1983, 26: 181-185.
- Healey E. C. e Ramig, P.R.: *Acoustic measures of stutterers’ and nonstutterers’ fluency in two speech context*. *J. Speech Hear. Dis.*, 1986, 29: 325-331.
- Healey E. C. e Ramig, P.R.: *The relationship of stuttering severity and treatment length in temporal measures of stutterers’ perceptually fluent speech*. *J. Speech Hear. Dis.*, 1989, 54: 313-319.
- Healey E.C., Gutkin B. : *Analysis of stutterers’ voice onset times and fundamental frequency contours during fluency*. *J. Speech Hear. Res.*, 1984, 27: 219-225.
- Healey E.C.: *Speaking fundamental frequency characteristics in stutterers and non stutterers*. *J. Communic. Dis*, 1982, 15 : 21-29.
- Horii Y,: *Phonatory initiation, termination, and vocal frequency change reaction times of stutterers* *J. Fluency Disorders* Vol. 9, May, 115-124, 1984
- Howell P., Vause L.: *Acoustic Analysis and perception of vowels in stuttered speech*. *J. Acoust. Soc. Amer.*, 1986, 79: 1571-1579.
- Indefrey, P., Levelt, W.J.: *“The neural correlates of language production”*. In M.S.Gazzaniga: *The cognitive neuroscience*(2a ed). Cambridge, MA: MIT Press, 845-865, 2000
- Indefrey, P., Levelt, W.J.: *“The spatial and temporal signatures of word production components”*. *Cognition*, 92:101-144, 2004
- Ingham, R.J., Fox, P.T., Ingham, J.C., Xiong, J., Zamarripa, F., Hardies, L.J., Lancaster, J.L. *“Brain correlates of stuttering and syllable production: gender comparison and replication”*. *J. of Speech Language Hearing Res.*, 47:321-341, 2004
- Ingham, R.J., Ingham, J.C., Finn, P., Fox, P.T.: *“Towards a functional neural systems model of developmental stuttering”*. *J. of Fluency Disorders*, 28:297-318, 2003

- Jancke, L., Hanggi, J., Steinmetz, H.: *"Morphological brain differences between adult stutterers and non stutterers"*. BMC Neurology, 4:23, 2004
- Jones, R.D., White, A.J., Lawson, K.H.C., Anderson, T.J.: *"Visuoperceptual and visuomotor deficits in developmental stutterers: an exploratory study"*. Human Movement Science, 21:603-620, 2002
- Kent, R.D.: *"Speech motor models and developments in neurophysiological sciences: new perspectives"*. In W. Hulstijn, H.F.M. Peters, H.M. Leshout (eds) *Speech productions: motor control*. Brain Res. and Fluency Disorders, Elsevier, Amsterdam, 1997
- Lisker L., Abramson A. : *A cross language study of voicing in initial stops: acoustical measurements*. Word, 1964, 20: 384-422.
- Market, K.E., Montague, J.C., Buffalo, M.D., Drummond, S.S.: *"Acquired stuttering: descriptive data and treatment outcome"*. J. of Fluency Disorders, 15:21-33, 1990
- Mechelli, A., Crinion, J.T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., Price, C.J.: *"Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain"*. Nature, 431-757, 2004
- Max L., . Gracco V.L.: *Coordination of Oral and Laryngeal Movements in the Perceptually Fluent Speech of Adults Who Stutter* J. Speech Hear. Res., 2005, 48: 524-656.
- Metz D.E., Conture E.G., Caruso A.: *Voice onset time, frication and aspiration during stutterers' fluent speech*. J. Speech Hear. Res., 1979, 22: 649-656.
- Metz D.E., Samar V.J., Sacco P.R.: *Acoustic analysis of stutterers' fluent speech before and after therapy* . J. Speech Hear. Res., 1983, 26: 531-536.
- Molt L.F.: *Selected acoustic and physiologic measures of speech motor coordination in stuttering and nonstuttering children*. In Peters H.F.M., Hulstijn W, Starkweather C.W. (eds) *Speech Motor control and Stuttering*, Elsevier, Amsterdam, 1991.
- Molt, L.F.: *"Event related cortical potentials and language processing in stutterers"*. Paper presented Act the 2nd Word Congress on Fluency Disorders, SF, CA, 1997
- Neumann, K., Euler, H.A., von Guddenberg, A.W., Giraud, A.L., Lanfermann, H., Gall, V., Preibisc, C.: *"The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI: a within and between-group comparison"*. J. Fluency Disorders, 28:381-410, 2003
- Numminenn, J., Salmelin, R., Hari, R.: *"Subject's own speech reduces reactivity of the human auditory cortex"*. Neuroscience Letters, 265:119-122, 1999

- Packman, A., Code, C., Onslow, M.: "On the cause of stuttering: integrating theory with brain and behavioral Res.". J. of Neurolinguistics, 20:353-362, 2007
- Patrocino, D., Trittola, A.: "Aspetti neurali e motori della Balbuzie". In F. Ottaviani, A. Schindler (a cura di) *Le basi neurali della comunicazione: modelli fisiologici e modelli patologici*. Acta Phoniatria Latina, 26: 272-287, 2004
- Perkins, W.H., Kent, R.D., Curlee, R.F.: "A theory of neuropsycholinguistic function in stuttering". J. of Speech and Hearing Res., 34:734_752, 1991
- Perkins, W.H., *Speech Pathology. An applied behavioral science*. Mosby Co, Siant Louis, 1977.
- Ponsford, R.E., Brown, W.S., Marsh, J.T., Travis, L.E.: "Evoked potential correlates of cerebral dominance for speech perception in stutterers and non stutterers". Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 39:434, 1975
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., Freund, H.J.: "Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers". Brain, 123,1184-1202, 2000
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., Jancke, L., Witte, O.W., Freund, H.J.: "Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers". NeuroReport, 9:2225-2229, 1998
- Shapiro A.I.: *An electromyographic analysis of the fluent and dysfluent utterances of several types of stutterers*. J. Fluency Dis., 1980, 5: 203-231.
- Sommer, M., Wischer, S., Tergau, F., Paulus, W.: "Normal intracortical excitability in developmental stuttering". Movement Disorders, 18:826-830, 2003
- Stager, S., Jeffries, K.J., Braun, A.R.: "Common features of fluency-evoking conditions studied in stuttering subjects and controls: an H2-15-O PET study" J. of Fluency Disorders, 28:319-336, 2003
- Starkweather C.W. "Fluency and Stuttering". Prentice Hall. 1987
- [Starkweather CW](#), Franklin S, Smigo TM. Vocal and finger reaction times in stutterers and nonstutterers: differences and correlations. J Speech Hear Res. 1984 Jun;27(2):193-6.
- Starkweather C.W., "The language-motor interface in stuttering children". In H.F.M. Peters, W Hulstijn, & C.W. Starkweather, (eds.), *Speech motor control and stuttering*, Excerpta Medica, Amsterdam, 385, 1991
- Starkweather C.W., *A simple theory of stuttering*, J. Fluency Dis., 20, 91-116, 1995.

- Starkweather C.W., Hirschmann P., Tannebaum R.: "*Latency of vocalization: stutterers vs non-stutterers.*" J. Speech Hear: Res., 1976, 19: 481-492.
- Starkweather C.W., Myers M. *Duration of subsegments within the intervocalic interval in sutterers and non stutterers.* J. Fluency Dis., 1979, 4: 205-214
- Till J., Reich A., Dickey S., Seiber J.: "*Phonatory and manual reaction times of stuttering and non stuttering children*". J: Speech Hear. Res., 1983, 20: 171-180.
- Travis L.E. : *A phono-photographic study of the stutterer's voice and speech.* Psychol. Monogr., 1926, 36: 109-141.
- Van Borsel, J., Achten, E., Santens, P., Lahorte, P., Voet, T.: "*fMRI of developmental stuttering: a pilot study*". Brain Language, 85:369-376, 2003
- Van Riper, C.: "*The nature of stuttering*". 2nd Englewood Cliffs NJ: Prentice-Hall, 1982
- Viswanath NS, Rosenfield DB: *Preponderance of Lead Voice Onset Times in Stutterers Under Varying Constraints* Communication Disorders Quarterly, vol. 22 no. 1 49-55 , 2000
- Ward D.; *Voice-onset time and electroglottographic dynamics in stutterers' speech: implications for a differential diagnosis.* Br J Disord Commun. 1990 Apr;25(1):93-104.
- Watson, B.C., Pool, K.D., Devous, M.D., Freeman, F.J., Finitzo, T.: "*Brain blood flow related to acoustic laryngeal reaction time in adult developmental stutterers*". J. of Speech and Hearing Res., 35:555-561, 1992
- Webster, W.G., Poulos, M.: "*Handedness distribution among adults who stutter*". Cortex, 23: 705-708, 1987
- Yairi E., Seery C.H.: – *Stuttering: foundations and clinical applications* – Allyn and Bacon, 2011
- Yairi E.: *Subtyping stuttering I: a review.* J. Fluency Dis., 2007, 32: 165-196.
- Yaruss J.S., Conture E.G.: "*F2 transition during sound/syllable repetitions of children who stutter and prediction of stuttering chronicity*". J. Speech Hear. Res., 1993, 36: 883-896,
- Yeudall, L.: "*A neuropsychological theory of stuttering*". In E. Boberg (ed) *Stuttering: part two*, Seminars in speech and language, NY: Thieme-Stratton, 1985
- Zimmermann G.: *Stuttering: a disorder of movement.* J. Speech Hear. Res. 1980, 23: 122-136

Zimmermann, G.N., Knott, J.R.: "Slow potentials of the brain related to speech processing in normal speakers and stutterers". Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 37:599-607, 1974