

The Neurophysiology and Pharmacologic Treatment of Stuttering

A Neurofisiologia e o Tratamento Farmacológico da Gagueira

Gerald A. Maguire, MD

Jeannie Lochhead MD; Michele Nelson, MD; Diem Nguyen, MD;
Troy Kurz, MD; Kevin Simonson, MD

University of California, Riverside School of Medicine

- › Tradução:
- › Anelise Junqueira Bohnen
- › Reprodução proibida.
- › Publicação sob permissão exclusiva do autor para Instituto Brasileiro de Fluência-IBF, em 12 de julho de 2019.

Disclosure

- **Speaker's Bureau: Janssen, Takeda, Lundbeck, Sunovion, Teva, Otsuka, Neurocrine (All honoraria paid to UCR SOM)**
 - **Research Grants: Intracellular, Allergan, Teva, Emalex (All proceeds to UCR SOM)**
 - **Dr. Maguire will discuss the use of medication for the treatment of stuttering of which no compound has FDA approval for this condition.**
 - **Dr Maguire discutirá o uso de medicação para tratamento da gagueira, para a qual até hoje não há nenhuma aprovação pelo FDA.**
-

Diagnostic Criteria for Stuttering

Critérios Diagnósticos para Gagueira

DSM-IV-TR diagnostic criteria for stuttering (Code=307.00) Axis I

- A. Disturbance in normal fluency and time patterning of speech (inappropriate for the individual's age), characterized by frequent occurrences of 1 or more of the following:
- (1) Sound and syllable repetitions
 - (2) Sound prolongations
 - (3) Interjections

DSM-IV-TR critério de diagnóstico para gagueira (Code=307.00) Axis I

- A. Distúrbio na fluência normal e nos padrões de tempo da fala (inapropriados para a idade do indivíduo), caracterizado por ocorrências frequentes de 1 ou mais do que segue:
- (1) Repetição de sons e sílabas
 - (2) Prolongamentos de sons
 - (3) Interjeições

Current Diagnostic Criteria for Stuttering (cont.)

Cr terios Diagn sticos para Gagueira

(4) Broken words (e.g., pauses within a word)

(4) Pausas dentro da palavra

(5) Audible or silent blocking (filled or unfilled pauses in speech)

(5) Bloqueios com ou sem sons
(pausas sonoras ou silenciosas)

(6) Circumlocutions (word substitutions to avoid problematic words)

(6) Circunlocu  es (substitui  es de palavras para evitar as que s o problem ticas)

(7) Words produced with an excess of physical tension

(7) Palavras produzidas com excesso de tens o f sica

(8) Monosyllabic whole-word repetitions
(e.g., “I-I-I-I see him”)

(8) Repeti  es de palavras monossil bicas (Ex.: “Eu-eu-eu o vejo”)

Current Diagnostic Criteria for Stuttering (cont.)

Critérios Diagnósticos para Gagueira

- B. The disturbance in fluency interferes with academic or occupational achievement or with social communications
- B. O distúrbio na fluência interfere com as conquistas acadêmicas ou profissionais ou com a comunicação social.
- C. If a speech-motor or sensory deficit are present, the speech difficulties are in excess of those usually associated with these problems
- C. Se um déficit de fala ou sensorial estiver presente, as dificuldades de fala são superiores àquelas geralmente associadas a esses problemas.

Revised Criteria for Stuttering in DSM-V

Childhood Onset Fluency Disorder (315.35)

Cr terio revisado para Gagueira no DSM V

Dist rbio de Flu ncia iniciado na inf ncia (315.35)

- Addition of Criterion Concerning Avoidance/Anxiety (captures “covert” stuttering)
- Inclus o de Cr terio relativo   Evita  o/Ansiedade (contempla gagueira “encoberta”)
- Removal of interjections
- Remo  o de Interjei  es
- Placement of “Developmental” Stuttering as Axis I condition with onset in childhood.
- Inclus o de “Gagueira Desenvolvimental” na Axis I condi  o com in cio na inf ncia

Revised Criteria for Stuttering in DSM-V

Childhood Onset Fluency Disorder (315.35)

Critério revisado para Gagueira no DSM V

Distúrbio de Fluência iniciado na infância (315.35)

- “Psychogenic” stuttering (termed not used in medicine or psychiatry) placed as Axis I and termed under Malingering or Conversion Disorder based on presentation
- “Gagueira Psicogênica” (expressão não usada na medicina ou na Psiquiatria) que estava na Axis I foi nomeada Distúrbio de Conversão ou Fingimento
- “Acquired” Stuttering placed as Axis III
- “Gagueira adquirida” foi colocada na Axis III

Historical Stuttering Theories and Treatments

Teorias históricas da gagueira e tratamentos

- Believed to be caused by abnormalities of the tongue or larynx
 - Cauterizing or cutting the tongue
 - Botulinum toxin injections into the larynx
 - Both without efficacy
- Acreditava-se ser causada por anormalidades na língua ou na laringe
 - > Corte ou cauterização da língua
 - > Injeção de botox na laringe
 - > Ambas sem eficácia

Orton and Travis: A Brain Theory of Stuttering

Orton e Travis: A Teoria Cerebral da Gagueira

- Stuttering may arise from abnormal cerebral activity/stuttering viewed as a brain disorder (cross dominance with handedness)
- Gagueira pode surgir de uma atividade cerebral anormal / vista como um distúrbio neurológico (dominância cruzada e lateralidade)
- Believed to be brought about by an incomplete dominance of the speech centers
- Acreditava-se que era uma incomplete dominância dos centros da fala

Orton ST. *Arch Neurol Psychiatry*. 1927;18:671-672.

Travis EE. *Speech pathology; A dynamic neurological treatment of normal speech and speech deviations*; 1931.

Psychoanalytic Theory / Teoria Psicanalítica

- › Unconscious neurotic need fulfillment
- › Necessidade neurótica inconsciente de satisfação
- › Unresolved oral conflict
- › Conflito oral não resolvido
- › “Stuttering results from thoroughly unresolved pregenital oral sadistic conflict”
- › "A gagueira resulta de um conflito sádico oral pré-genital não resolvido"

Stuttering Shows Many Similarities With Tourette' s Syndrome

Gagueira tem muitas similaridades com a Síndrome de Tourette

- a. Both associated with tic motions
- b. Both follow a waxing and waning course
- c. Made worse under anxiety or stress
- d. 4:1 male to female ratio
- e. Begins in childhood
- f. Symptoms worsened by dopamine agonists and improved with dopamine antagonists
- g. Related to abnormalities in the basal ganglia
- h. Genetic linkage postulated¹

- a. Ambas são associadas com tiques
- b. Ambas são intermitentes
- c. Pioram sob stress ou ansiedade
- d. Proporção de 4 homens para 1 mulher
- e. Iniciam na infância
- f. Sinais pioram com agonistas da dopamina e melhoram com antagonistas da dopamina
- g. São relacionados com anormalidades nos gânglios da base
- h. Ligados à genética¹

1. Comings DE. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995;34(4):401-402.

Etiology of Stuttering (Likely Multifactorial) Etiologia da Gagueira (Provavelmente Multifatorial)

- Genetics >
Genética
- Abnormal development of basal ganglia and/or white matter tracts (Maguire et al; Neumann et al; Sommer et al)
Desenvolvimento anormal dos gânglios da base e ou dos tratos da matéria branca
- Autoimmune Component (i.e. PANDAS) (Maguire et al. Annals of Clinical Psychiatry)
Componente autoimune (PANDAS)

PANDAS Stuttering / PANDAS e Gagueira

- › **Pediatric Autoimmune Disorder Associated with Streptococcus**
Distúrbio Autoimune Pediátrico Associado com Streptococcus
- › Antibodies directed against streptococcal infection cross-react and attack developing basal ganglia.
Anticorpos dirigidos contra a infecção por estreptococos reagem de forma cruzada e atacam gânglios basais em desenvolvimento.
- › Established etiologic mechanism in Tourette Syndrome and OCD.
Mecanismo etiológico estabelecido em Síndrome de la Tourette e TOC.
- › Now described in Stuttering
Agora descrito como Gagueira

PET and SPECT Imaging

PET e SPECT Imageamento

- Allow measurement of the metabolism of the living functioning brain
- Permitem medir o metabolismo do funcionamento do cérebro vivo.



Brain Imaging Studies of Stuttering (cont.)

Estudos de Imagens do cérebro na Gagueira (cont)

▶ Wood, Stump (1980) investigated the effects of haloperidol on brain activity in stuttering utilizing SPECT

➤ Stuttering symptoms improve with haloperidol with resulting improved fluency associated with increased brain activity in speech areas

Wood, Stump (1980) investigaram os efeitos do haloperidol na atividade cerebral na gagueira usando SPECT

> Os sinais melhoraram com o haloperidol resultando numa fluência melhor associada a um aumento da atividade cerebral nas áreas da fala.

Wood F, et al. *Brain Lang.* 1980;9(1): 141-144.

Brain Imaging Studies of Stuttering (cont.)

Estudos de Imagens do cérebro na Gagueira (cont)

- Pool, Devous, et al. in a large SPECT study showed stuttering to be associated with no abnormalities in brain structure (MRI), but associated with abnormally low brain activity in left-sided speech cortical areas
- Pool, Devous et al. num amplo estudo com SPECT mostraram que gagueira não está associada à anormalidades na estrutura do cérebro (MRI), mas está associada com atividade cerebral anormalmente baixa em áreas corticais da fala do lado esquerdo



Brain Imaging Studies of Stuttering (cont.)

Estudos de Imagens do cérebro na Gagueira (cont)

- Left hemispheric speech areas less active than analogous areas of right hemisphere
Áreas de fala do hemisfério esquerdo menos ativas que áreas análogas do hemisfério direito
- Now confirmed with structural (MRI) studies (Foundas et al; Sommer et al)
Agora confirmadas com estudos estruturais de MRI
- Is the increase in right-sided structures a compensatory effect/therapy effect? May explain gender differences.
Será que o aumento das estruturas do lado direito é um efeito compensatório / efeito terapêutico?

De Nil LF, et al. *J Speech Lang Hear Res.* 2000;43(4):1038-1053.

Fox PT, et al. *Nature.* 1996;382(6587):158-161. Sommer et al. *Lancet* 2002

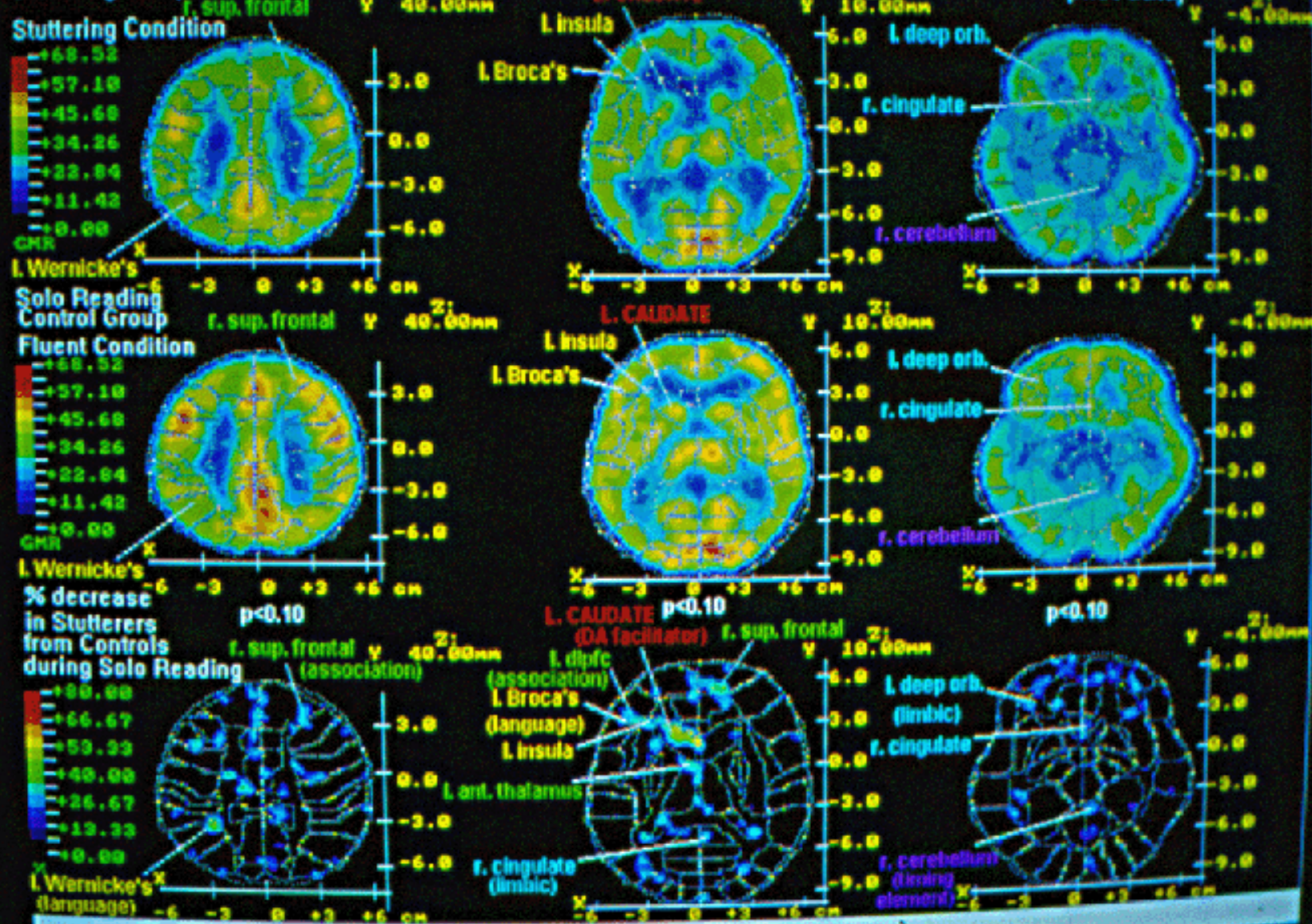


Brain Imaging Studies of Stuttering (cont.)

Estudos de Imagens do cérebro na Gagueira (cont)

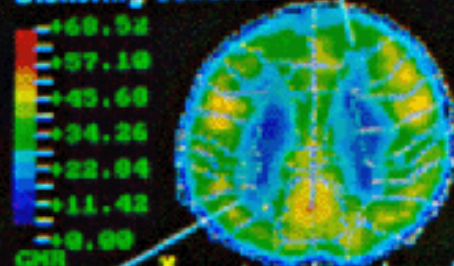
- Wu, Maguire, Riley, et al. utilized FDG to measure glucose metabolism in stuttering
 - Stuttering associated with abnormal low activity of speech cortical areas (Broca's and Wernicke's) and striatum
 - During induced fluency, cortical speech areas increase to normal or high normal areas, but striatum remains low
- Wu, Maguire, Riley, et al. usaram FDG para medir o metabolismo da glucose na gagueira
 - > Gagueira associada com atividade das áreas corticais da fala anormalmente baixas (áreas de Broca e Wernicke) e o estriatum.
 - > Durante fluência induzida, as áreas corticais da fala aumentam para normal ou acima do normal, mas o estriatum permanece baixo.

Solo Reading "Decreased Brain Regional Metabolism in Stutterers vs. Controls" (n=4, t-tests, pilot data)



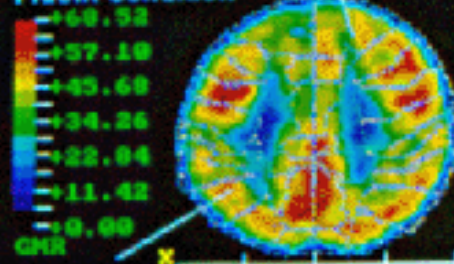
"Increased Brain Regional Metabolism in Stutterers when Fluent" (n=4, matched t-tests, pilot data)

Solo Reading
Stutterer Group
Stuttering Condition



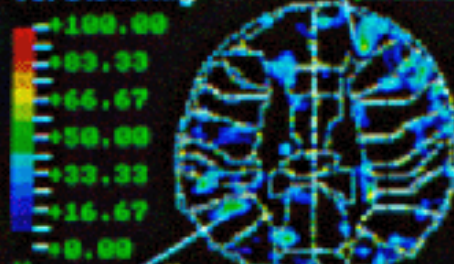
L. Wernicke's

Choral Reading
Stutterer Group
Fluent Condition

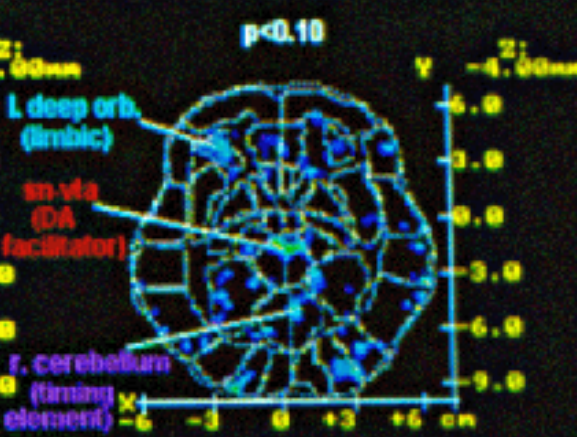
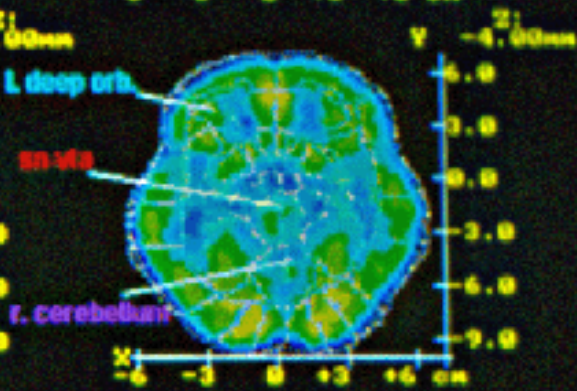
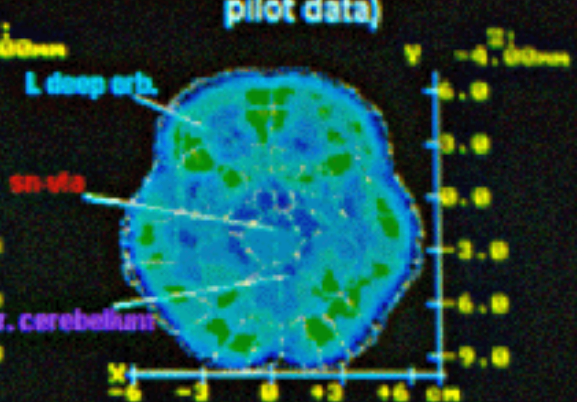
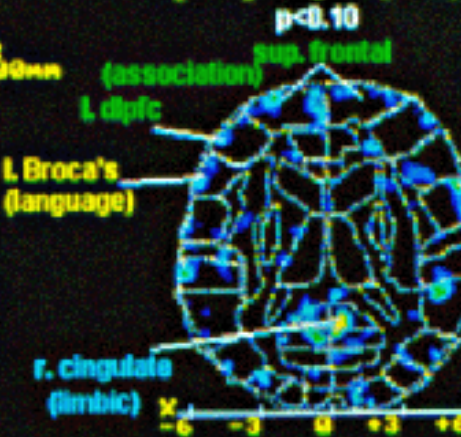
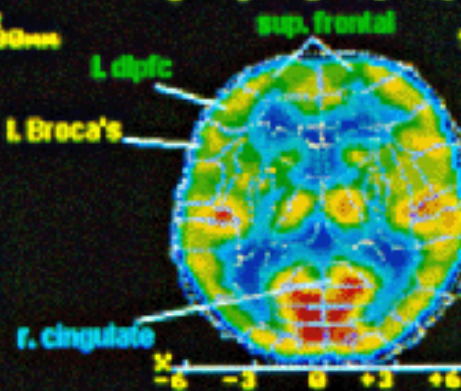
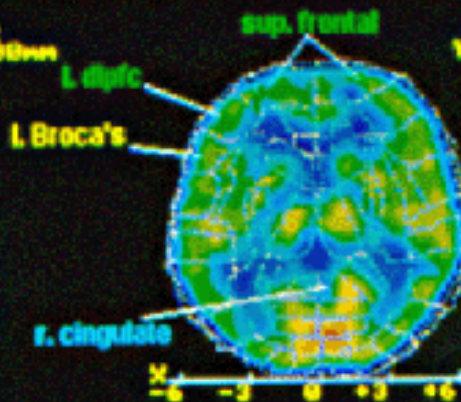


L. Wernicke's

% Increase
in Fluent Condition
vs. Stuttering



L. Wernicke's (language)



Two “Loops” of Speech / Dois sistemas de fala

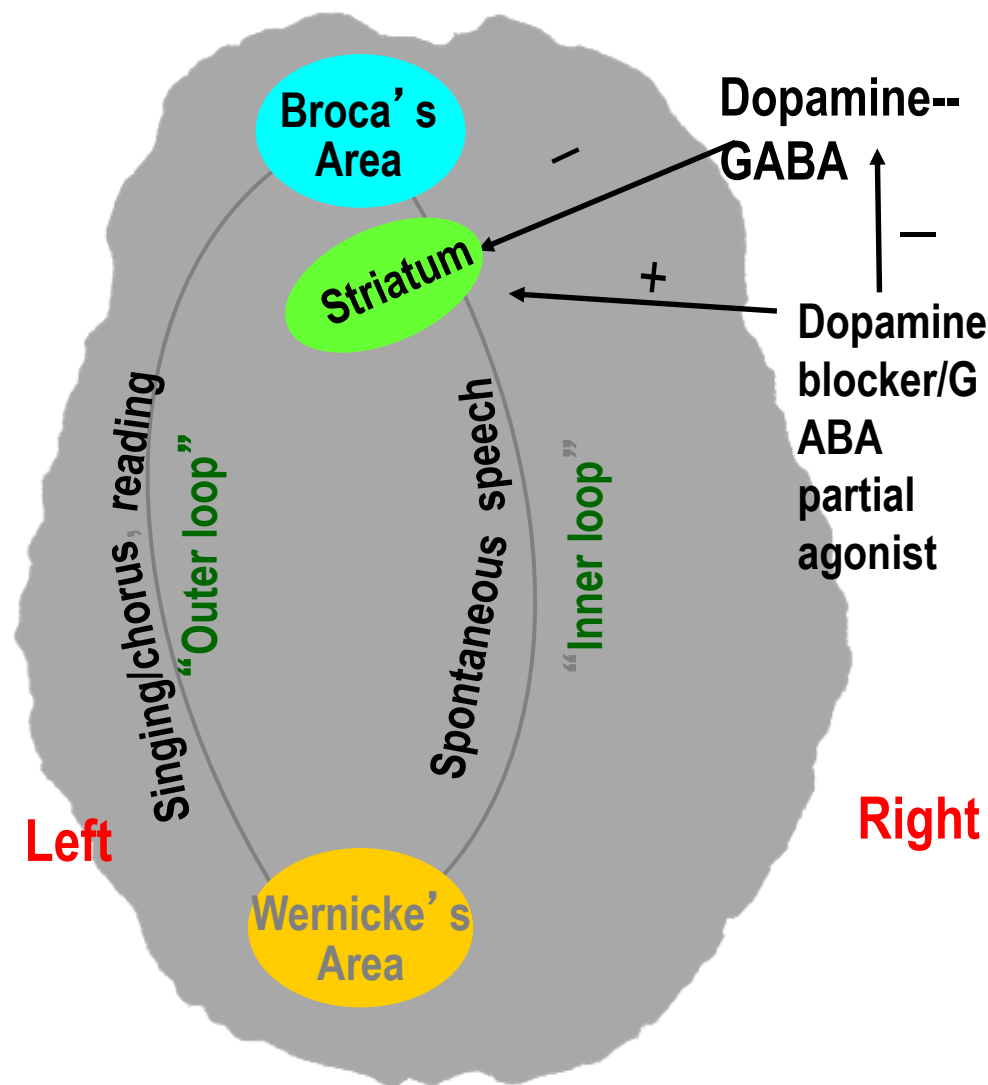
- An inner or medial system
 - Abnormal in stuttering
 - An outer or lateral system
 - Can be activated in stuttering through induced fluency
- Um sistema medial ou interno
 - > Anormal na gagueira
 - Um sistema externo ou lateral
 - > Pode ser ativado na gagueira através de fluência induzida

Riley G, et al. PET scan evidence of parallel cerebral systems related to treatment effects. In: Hulstijn W, Peters HFM, eds. *Speech production: motor control, brain research, and fluency disorders*; 1997.

Possible Neurologic Pathway of Stuttering Involved in Pharmacologic Treatment

Rota possível da gagueira envolvida no Tratamento Farmacológico

- Dopamine lowers activity of striatum
- Dopamina diminui a atividade do striatum
- Olanzapine/ risperidone block dopamine, leading to increased activity of the striatum and improved fluency
- Olanzapina e risperidone bloqueiam a dopamina, aumentando a atividade do striatum e melhorando a fluência
- GABA can reduce dopamine function (Pagoclone)
- GABA pode reduzir a função dopamine (Pagoclone)

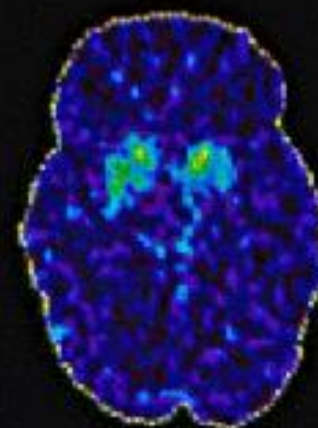
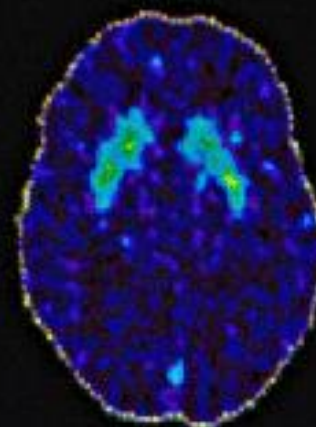
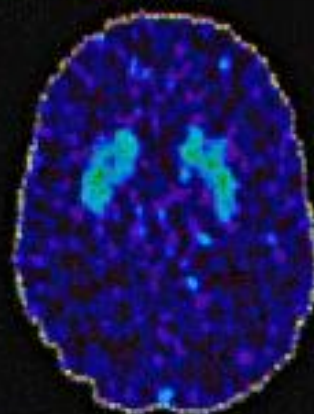


4.1 cm above
canthomeatal [c.m.] line

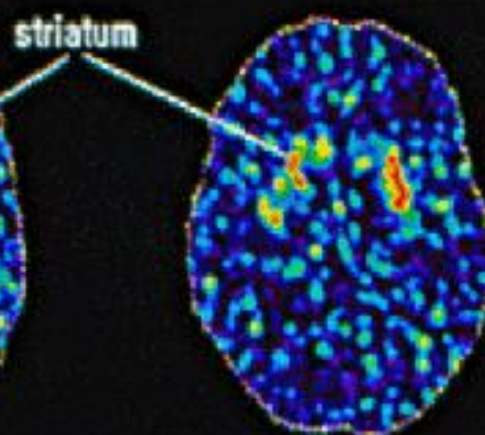
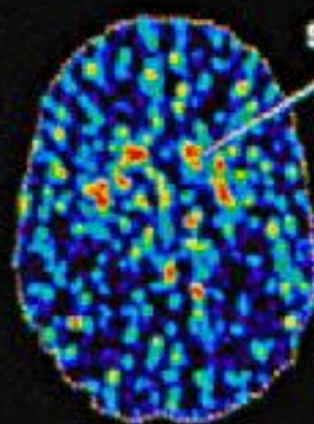
3.4 cm above c.m. line

2.8 cm above c.m. line

Normal Controls
Fdopa Average Images
n=7

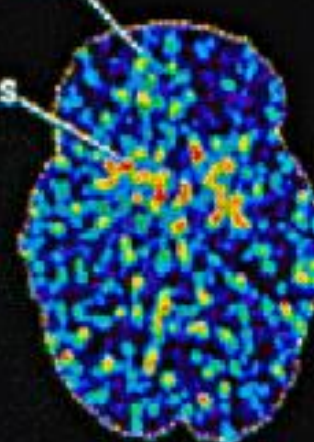


Stutterers Fdopa
Average Images
n=3



medial
prefrontal cortex

nucleus
acumbens



/brn_d2/pcam/fdopa/stutter/tgcqp8a5.bmp

Dopamine Theory of Stuttering/Teoria da Dopamina da Gagueira

- Striatal hypometabolism = elevated dopamin¹
- Dopamine antagonists increase striatal metabolism
- Dopamine antagonists improve stuttering¹
- Dopamine activity elevated in persons who stutter¹
- Dopamine agonists worsen stuttering²
- Hipometabolismo striatal = dopamina elevada¹
- Antagonistas da dopamina aumentam o metabolismo striatal
- Antagonistas da dopamina melhoram a gagueira¹
- Atividade da dopamina é elevada em pessoas que gaguejam¹
- Agonistas da dopamina pioram a gagueira²

1. Maguire GA. *Lancet-Neurology*. 1(7) November 2002.

2. Burd L, Kerbeshian J. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(1):72-73.

Pharmacologic Treatment of Stuttering

- Numerous medications have been studied but until recently, only those with dopamine blocking activity, have shown confirmed efficacy.
- Pagoclone, a GABA selective agonist, has shown limited efficacy as well in the largest pharmacologic trial of stuttering ever conducted

Tratamento farmacológico da Gagueira

- Inúmeros medicamentos tem sido estudados mas, até recentemente, somente os que bloqueiam a atividade da dopamina tiveram eficácia comprovada.
- Pagoclone, um agonista seletivo de GABA mostrou uma eficácia limitada. Foi o maior experimento farmacológico para gagueira já realizado.

Haloperidol

- **First-Generation Dopamine Antagonist**
- **Associated with improved fluency**
- **However, poor long-term compliance secondary to disabling side effects (e.g., dysphoria, sexual dysfunction, extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia)**

Haloperidol

Antagonista da Dopamina de primeira geração

Associado com melhora da fluência

No entanto, baixa complacência a longo prazo secundária a efeitos colaterais incapacitantes (por exemplo, disforia, disfunção sexual, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia)

Pimozide/Paroxetine Study

- › Positive clinical response in those on pimozide (dopamine antagonist)
- › Paroxetine (serotonin reuptake inhibitor) exhibited no clinical response
- › However, Pimozide associated with limiting side-effects such as EPS, TD, dysphoria, prolactin elevation and cardiac conduction concerns

Pimozide/Paroxetina

Resposta clínica positiva para pimozide (antagonista da dopamina)

Paroxetina (inibidor da recaptação de serotonina) não apresentou resposta clínica.

No entanto, a Pimozida foi associada a efeitos colaterais limitantes, como EPS, DT, disforia, elevação da prolactina e problemas cardíacos

Stager S, et al. A double-blind trial of pimozide and paroxetine for stuttering. In: Hulstijn W, et al., eds. *Speech Production: Motor Control, Brain Research, and Fluency Disorders*; 1997:379-382.

Second Generation Antipsychotics Studied in Stuttering **Segunda Geração de Antipsicóticos estudados para a Gagueira**

- Risperidone
- Olanzapine
- These agents have a lower risk of motor system side-effects (e.g. tardive dyskinesia) and are generally better tolerability than first generation agents
- Esses agentes têm um risco menor de efeitos colaterais no sistema motor (p.ex., discinesia tardia) e geralmente são mais toleráveis do que os agentes de primeira geração.

Risperidone Study

- n=16
- Double-blind, placebo-controlled
- 6-week duration

Risperidona

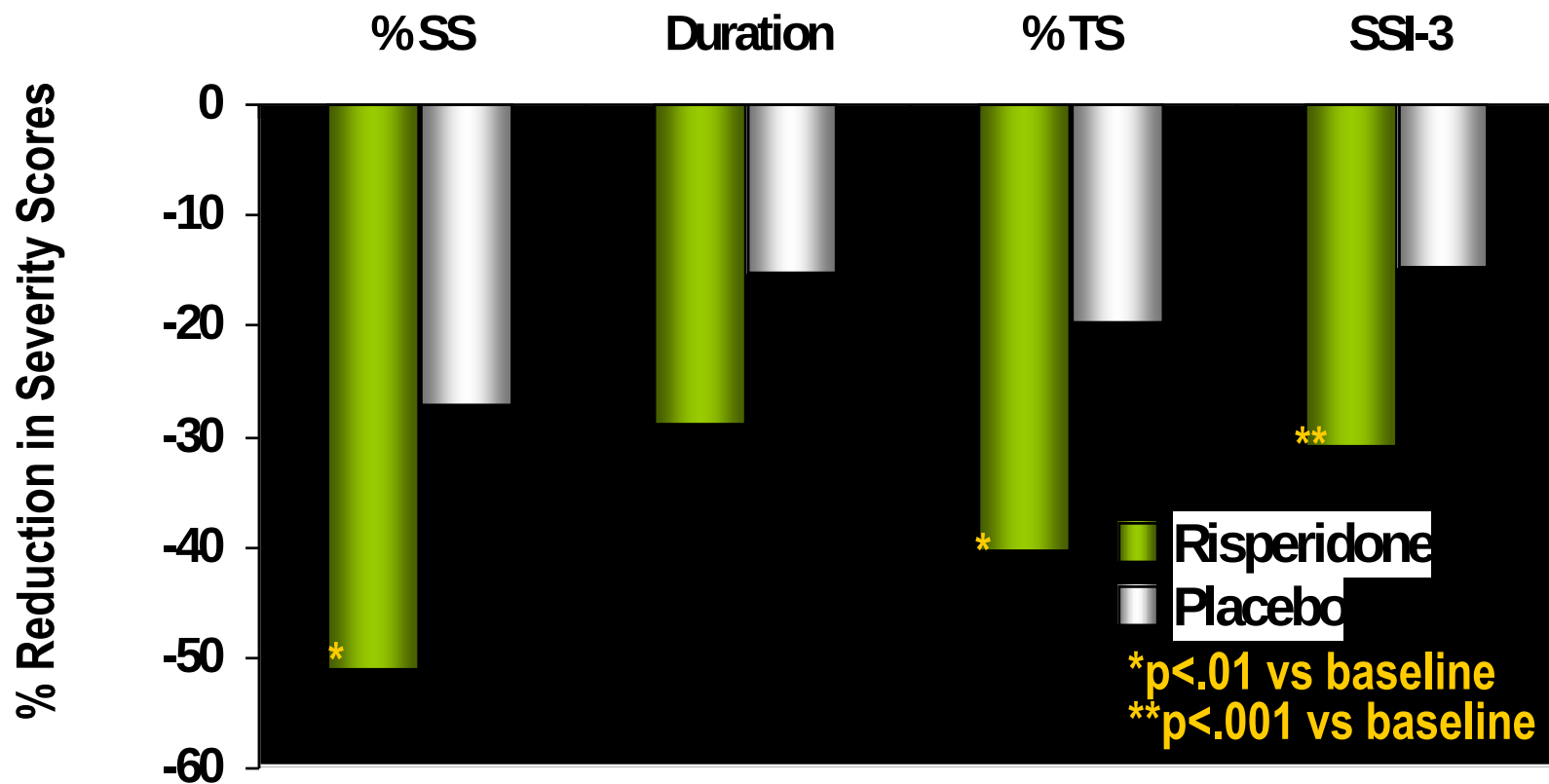
- N=16
- Duplo-cego com controle de placebo
- 6 semanas de duração

Risperidone Study (cont.)

- | | |
|--|---|
| ➤ Ages 20-74 (mean 40.75) | Idades entre 20 e 74 anos (Média 40,75) |
| ➤ 12 males/4 females | 12 homens / 4 mulheres |
| ➤ Dose 0.5-2.0 mg | Dose 0,5-2,0 mg |
| ➤ Ratings: % SS, duration, % TS, SSI-3 | Avaliações: % SS, duração, % TS, SSI-3 |

Reductions in Severity Scores at best time-point in Subjects Receiving Risperidone or Placebo

Reduções nos Índices de Gravidade no melhor ponto do tempo em indivíduos que Recebem Risperidona ou Placebo

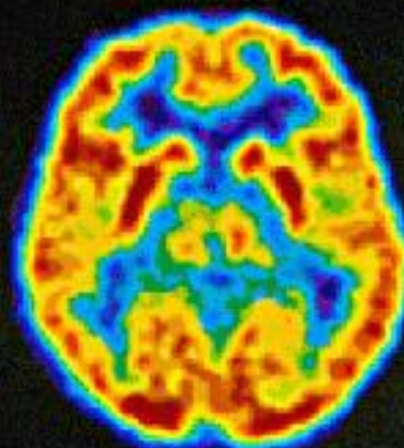
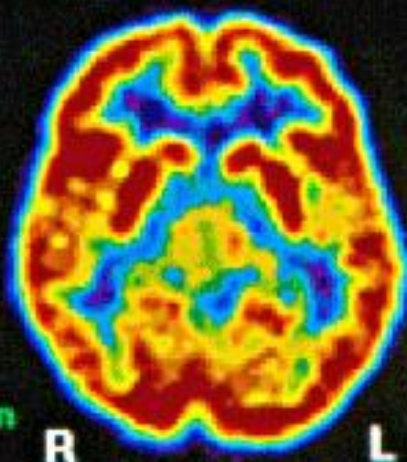


% SS=syllables stuttered; % TS=time stuttering as a % of total time speaking.
SSI-3=Stuttering Severity Instrument, Third Edition (measured overall stuttering severity).
Maguire GA, et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):479-482.

ON Risperidone

OFF Risperidone

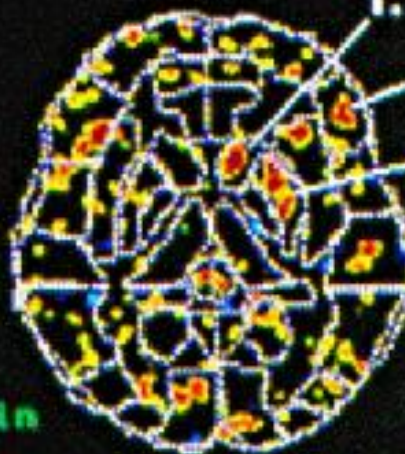
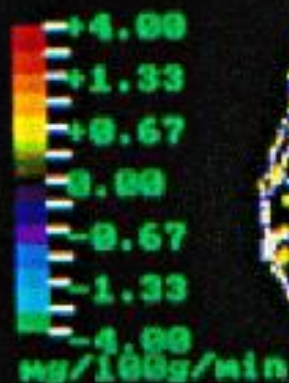
**Stutterer Average
Image**



Subtraction: ON-OFF

Changes w/ Risperidone:

1. Caudate Increase
2. Broca's area [speech production] increase
3. Putamen increase



PET Imaging of the Effects of Risperidone in Stuttering **Imagem PET dos efeitos da Risperidona na gagueira**

- Risperidone is associated with increased activity in the striatum and cortical speech areas
- A Risperidona está associada ao aumento da atividade no estriado e nas áreas corticais da fala.

Olanzapine: An Atypical Dopamine Antagonist

Olanzapina: um típico antagonista da Dopamina

- In studies of other disorders, olanzapine has different tolerability than risperidone (less EPS, TD, dysphoria, sexual dysfunction, and prolactin elevation). Propensity for greater weight gain, however.
- Em estudos de outros distúrbios, a olanzapina tem tolerabilidade diferente da risperidona (menos SEP, DT, disforia, disfunção sexual e elevação da prolactina). Mas tem propensão para maior ganho de peso.

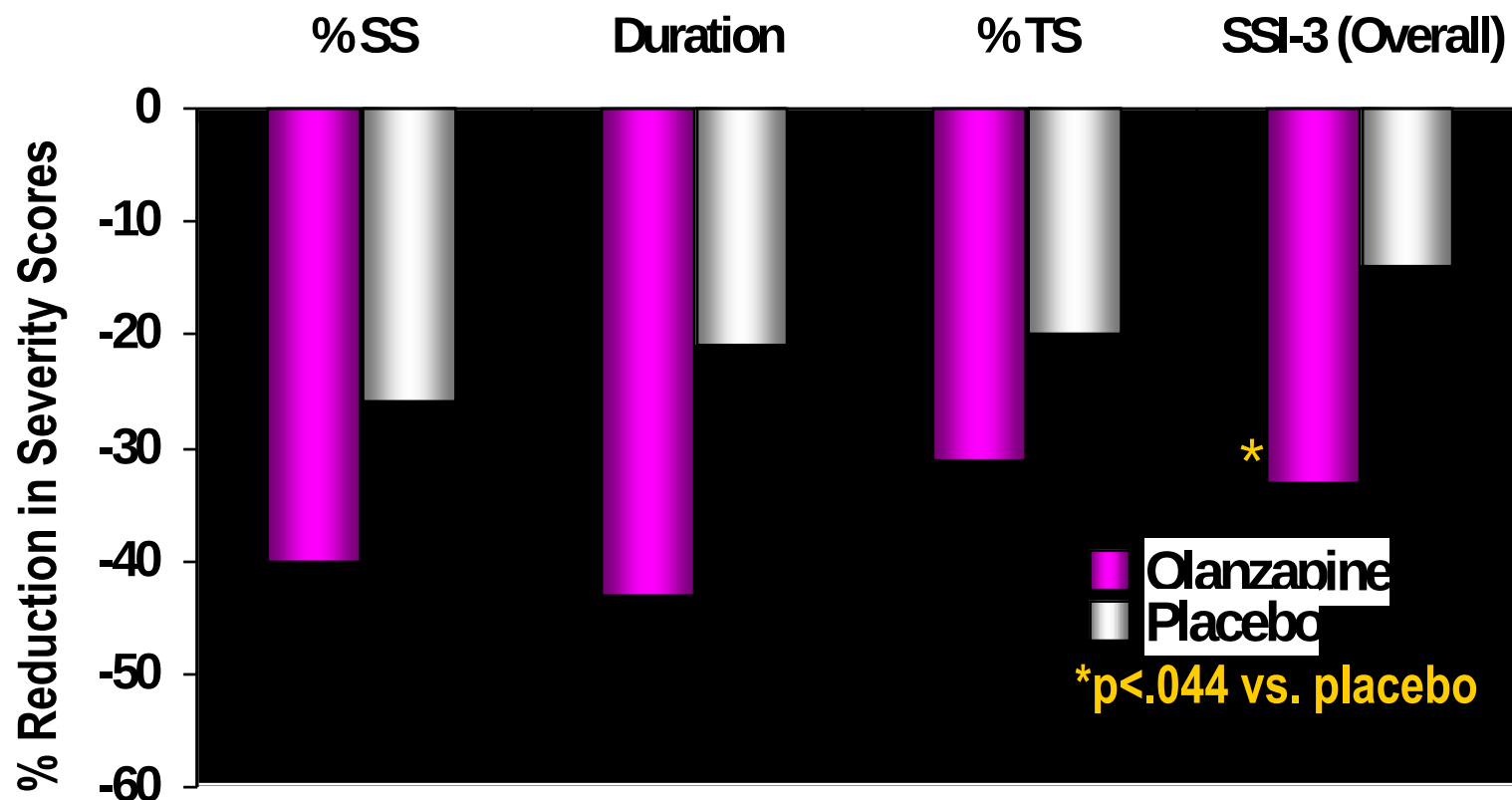
Olanzapine vs Placebo: 3-Month Study

Olanzapina x Placebo: Estudo de 3 meses

- 24 adult patients who stutter (ages 18-55)
 - Multicenter, 3-month, double-blind, placebo-controlled trial
 - Dose range 2.5→5 mg (starting dose 2.5 mg)
- 24 pacientes adultos com gagueira (idades 18-55)
 - Multicêntrico, 3-meses, duplo-cego, ensaio com placebo-controlado
 - Dose entre 2,5 > 5 mg (dose inicial de 2,5 mg)

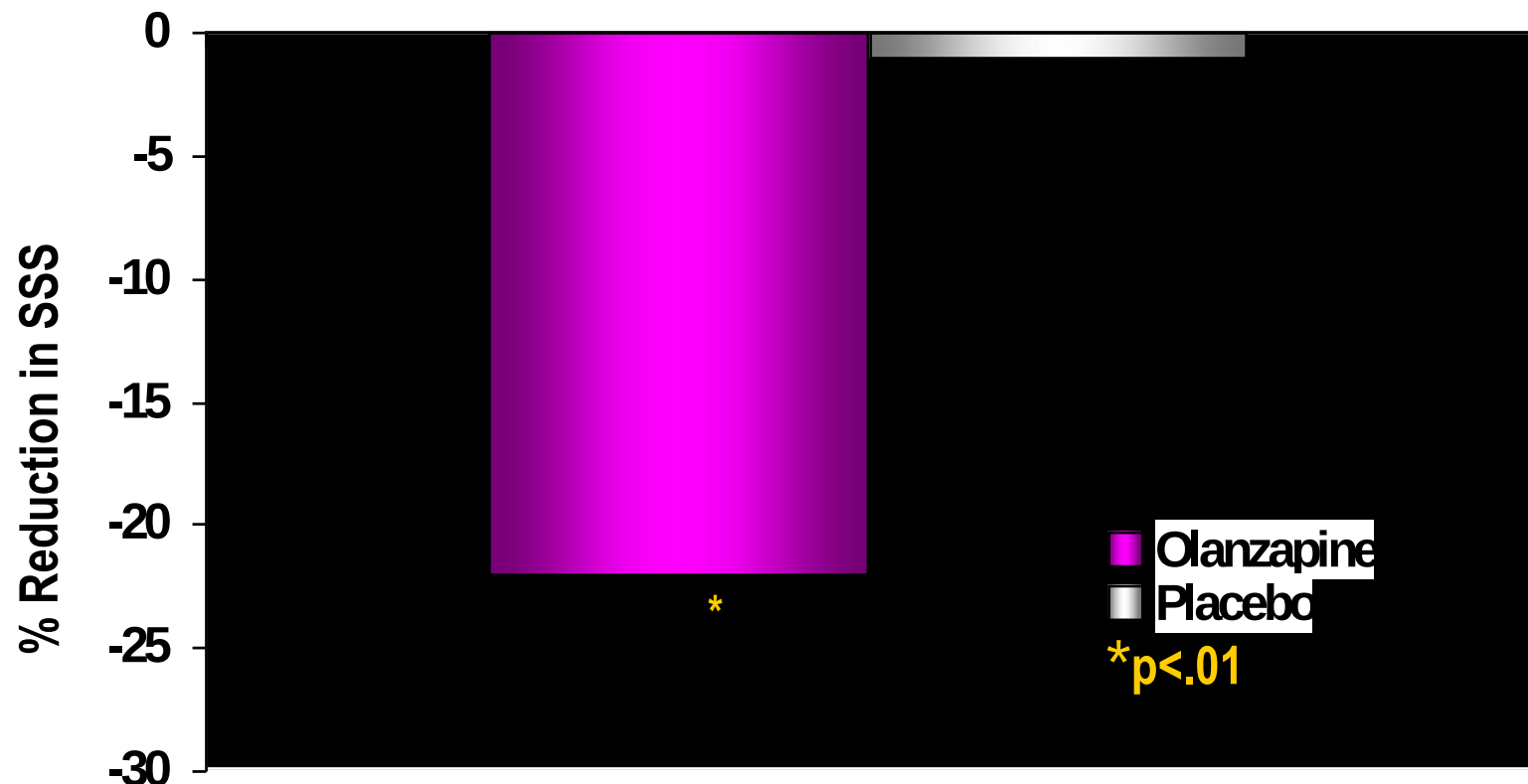
Reductions in Severity Scores on the SSI-3 Measures in Subjects Receiving Olanzapine or Placebo

Reduções nos escores de Severidade no SSI-3 em Sujeitos usando Olanzapine ou Placebo



% SS=syllables stuttered; % TS=time stuttering as a % of total time speaking.
 SSI-3=Stuttering Severity Instrument, Third Edition (measured overall stuttering severity).
 Maguire GA, et al. Annals of Clinical Psychiatry

Reduction in Subjective Stuttering Scale in Subjects Receiving Olanzapine Redução na Escala Subjetiva da Gagueira em Sujeitos usando Olanzapina



SSS=Subjective Stuttering Scale
Maguire GA, et al. Annals of Clinical Psychiatry

Results

- Olanzapine more effective than placebo in reducing stuttering on all 3 ratings (SSI-3, CGI, and SSS)
- Weight gain seen—average 4 kg

Resultados

Olanzapina é mais efetiva que placebo na redução da gagueira em todas as avaliações (SSI-3, CGI, e SSS)

Ganho de peso em média de 4 kg

Asenapine

- Less association with significant weight gain or glucose/lipid increases compared to olanzapine
 - Sublingual administration
 - Associated with bitter taste but flavored forms available
 - Published data supporting utility in Stuttering (Am. J Psychiatry, June 2011)
- Associação menor com ganho de peso significativo ou aumento de glucose/lipídios comparado com Olanzapine
- Administração sublingual
- Associada com gosto amargo mas existem versões com sabor
- Tem dados que apoiam sua utilidade na gagueira.

Aripiprazole

- Partial dopamine agonist
- Akathisia can limit utility in stuttering
- Published report examining safety and effectiveness in adult stuttering (15 mg per day) and published for use in adolescents as well
- FDA approved for Tourette's in children and adults. Generic available so perhaps cost effective
- Agonista parcial da dopamina
- Acatisia pode limitar a utilidade na gagueira
- Relatório publicado examinando a segurança e a eficácia na gagueira adulta (15 mg por dia) e publicado para uso em adolescentes
- Aprovado pelo FDA para o Tourette em crianças e adultos. Genérico disponível, talvez de baixo custo

Lurasidone

- Non-randomized, open-label study of lurasidone in patients with stuttering (N = 7)
 - Patients self-reported stuttering severity, locus of control, and avoidance using the Subjective Screening of Stuttering (SSS) scale and were assessed with the Clinical Global Impression (CGI) Scale.
- Estudo aberto não randomizado de lurasidona em pacientes com gagueira (N = 7)
 - > Os pacientes autorreferiram a gravidade da gagueira, o locus de controle e evitação utilizando a escala de triagem subjetiva da gagueira (SSS) e foram avaliados com a escala Clinical Global Impression (CGI).

Lurasidone

- ▶ This open-label study of lurasidone in patients with stuttering showed improvement in subjective symptoms, in CGI scores, and on the SSS scale.
- ▶ Advantages of lower risk of metabolic side effects including weight gain, lipid elevations, sedation
- ▶ Approved in children/adolescents for other conditions
- ▶ Este estudo aberto de lurasidona em pacientes com gagueira mostrou melhora nos sintomas subjetivos, nos escores do CGI e na escala SSS.
- ▶ Vantagens de menor risco de efeitos colaterais metabólicos, incluindo ganho de peso, elevações lipídicas, sedação
- ▶ Aprovado em crianças / adolescentes para outras condições

Pagoclone

- Pagoclone, is a selective GABA-A partial agonist
- The Largest Pharmacologic Trial of Stuttering Ever Conducted was Completed. Funded by Industry
- Based on an unclear mechanism for stuttering treatment—GABA agonism.
- Strong Placebo Response. Likely under-dosed. Funding ceased when company sold and economic downturn occurred. No further development **J. Clin Psychopharm (2010)**
- Pagoclone, é um agonista seletivo do GABA-A
- O maior teste farmacológico de gagueira já realizado foi concluído. Financiado pela Indústria
- Baseado em um mecanismo pouco claro para o tratamento da gagueira - agonista GABA.
- Resposta Placebo Forte. Provavelmente sub dosado. O financiamento cessou quando a empresa foi vendida e ocorreu uma desaceleração econômica. Não houve continuidade.

Ecopipam

- D-1 Antagonist.
- Has shown efficacy in Adolescent Tourette's
- Open label study in adults completed
- D-1 Antagonista
- Tem mostrado eficácia em adolescentes com Tourette
- Estudo aberto concluído em adultos.

Ecopipam

- No reports of parkinsonian-like extrapyramidal symptoms typically seen with D2 antagonists. No reported weight gain—in fact, weight loss
- Dopamine receptor antagonists are effective in improving stuttering
 - Investigation of use of ecopipam for stuttering
- Não há relatos de sintomas extrapiramidais semelhantes à doença de Parkinson tipicamente observados com antagonistas D2. Nenhum ganho de peso relatado - de fato, houve perda de peso.
- Antagonistas dos receptores de dopamina são eficazes na melhora da gagueira.
 - Investigação do uso do Ecopipam para gagueira

Trial of Ecopipam

- Open-label single-case experimental design of ecopipam in adults who stutter. Funded by Philanthropy
 - Primary purpose
 - Investigate the efficacy of ecopipam on adults who present with moderate to very severe developmental stuttering
 - Secondary purpose
 - determine tolerability of this investigational, non-FDA approved medication

Ensaio com Ecopipam

- Projeto experimental com Ecopipam, de caso único, aberto, em adultos com gagueira. Financiado pela Filantropia
 - > Objetivo principal:
Investigar a eficácia do ecopipam em adultos com gagueira desenvolvimental de moderada a muito grave
 - > Finalidade secundária:
determinar a tolerância desta medicação experimental não aprovada pela FDA

Methods

➤ Design

- Single center, open-label study
- A–B treatment efficacy design
 - Treatment condition (B) is a tolerated 8th week dose of ecopipam.
- Eight weeks transpired between A and B, including 5 visits to the study center.
- No withdrawal condition was planned
- Participant self-reports about medication withdrawal were collected.

➤ Design

- > Centro único, estudo aberto
- > Design de eficácia de tratamento A – B
 - > A condição de tratamento (B) é uma dose tolerada de 8 semanas de ecopipam.
- > Oito semanas transcorreram entre A e B, incluindo 5 visitas ao centro de estudo.
- > Nenhuma condição de retirada foi planejada
- > Autorrelatos dos participantes sobre a retirada da medicação foram coletados.

Methods

➤ Scales

- *Stuttering Severity Instrument* (SSI-4; Riley, 2009),
- *Clinical Global Impression–Severity scale* (CGI-S)
- *Clinical Global Impression – Improvement scale* (CGI-I)
- *Subjective Screening of Stuttering* (SSS; Riley, Riley & Maguire, 2004)
- *Overall Assessment of the Speaker's Experience of Stuttering* (OASES; Yaruss & Quesal, 2010).
- *Annals of Clinical Psychiatry*—in Press

Figure 1- Ratings OASES

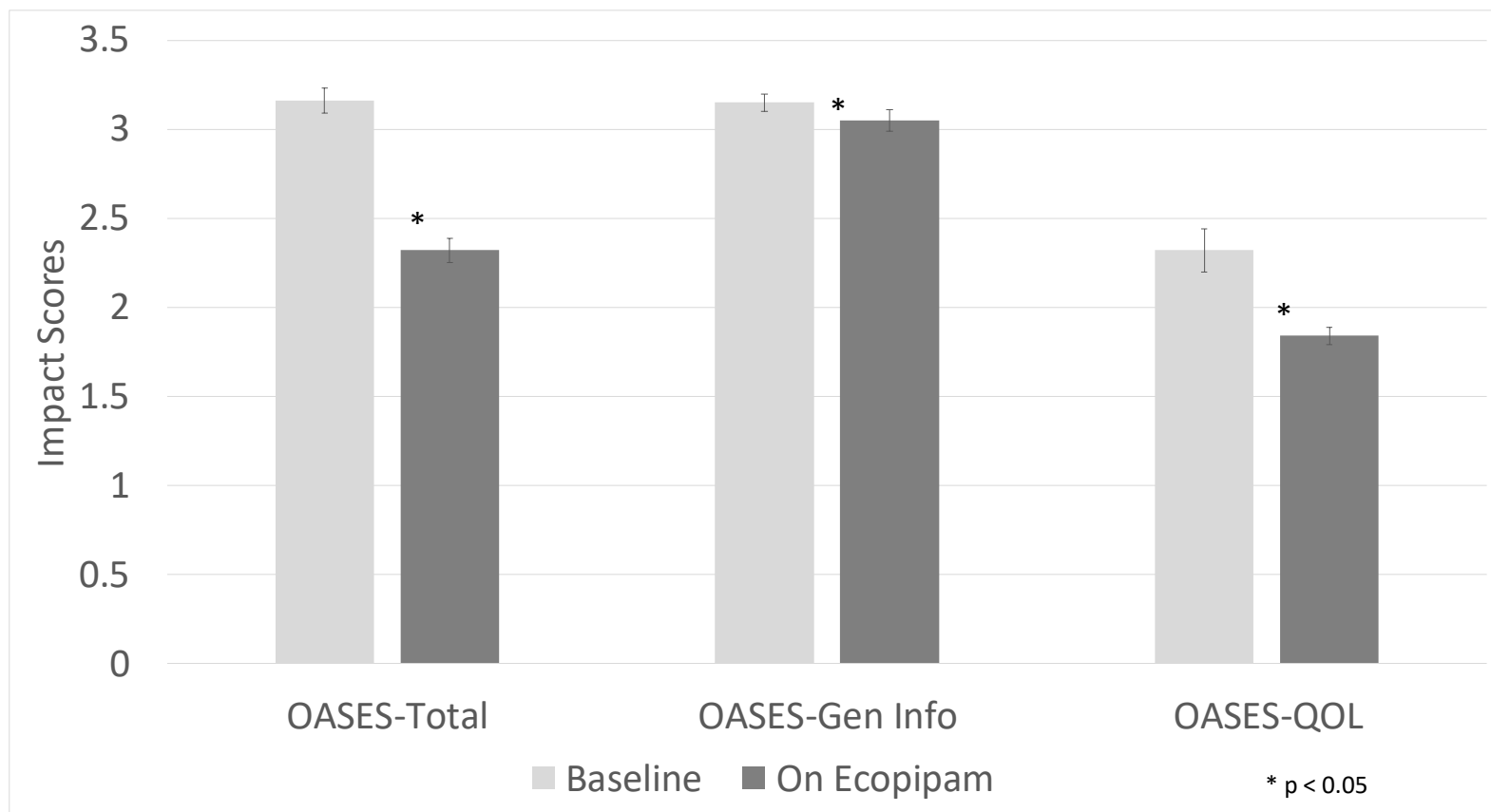
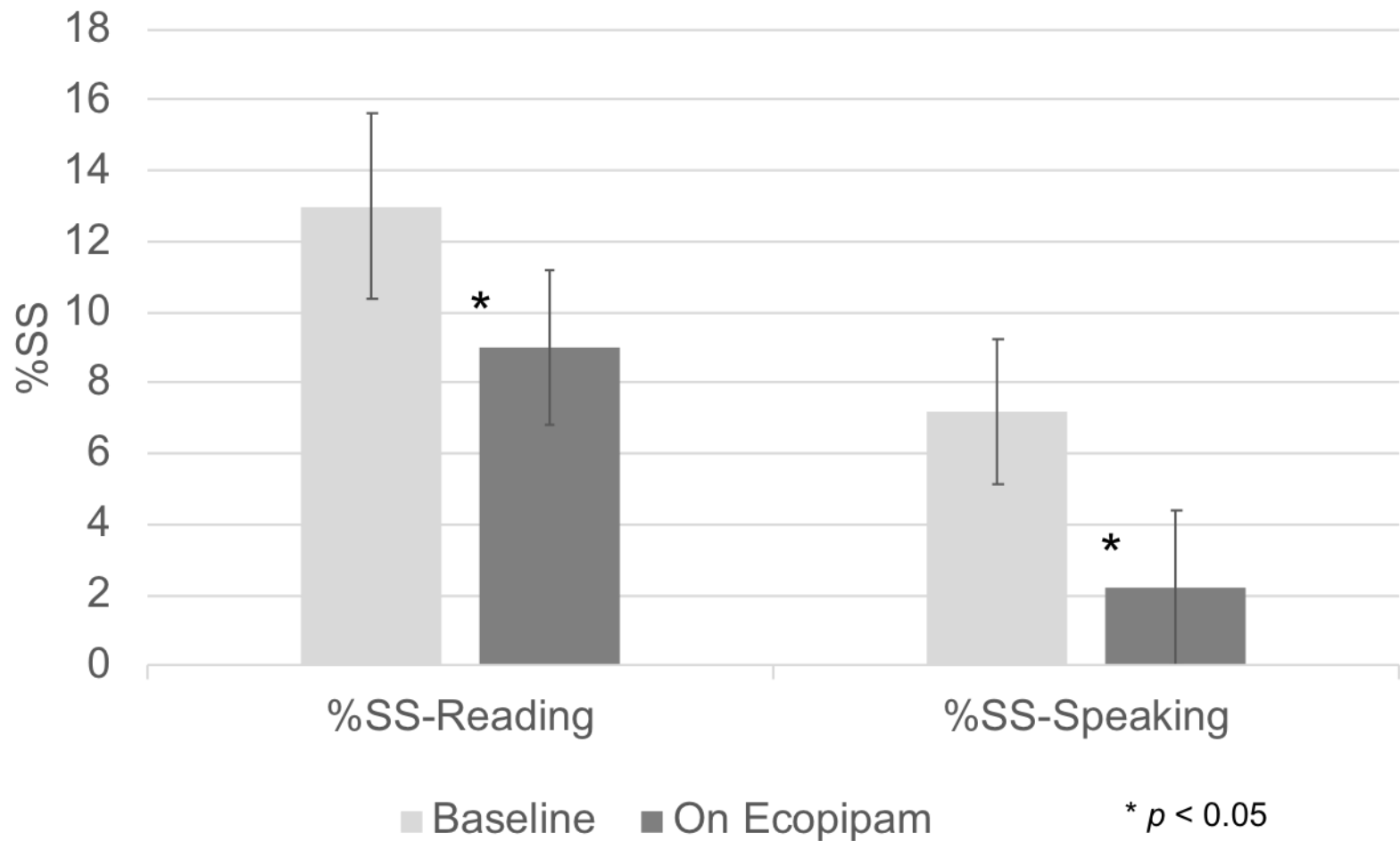


Figure 2 - % Syllabus Stuttered



VMAT-2 Inhibitors

- Decrease release of dopamine
- Two new forms available—
valbenazine and
deutetrabenazine
- May have potential of leading to
depression but newer forms
appear to have lower risk
- Efficacy shown in Tourette's,
Tardive Dyskinesia, abnormal
movements associated with
Huntington's

Inibidores VMAT-2

- Diminui a liberação de dopamina
- Duas novas formas disponíveis -
valbenazina e deutetrabenazina
- Pode ter potencial de levar à
depressão, mas formas mais
recentes parecem ter menor
risco
- Eficácia mostrada em Tourette,
Discinesia Tardia, movimentos
anormais associados com
Huntington

Treatment of Comorbid Conditions

Tratamento de Comorbidades

- Social Anxiety common stuttering. CBT may be useful
- Comorbid ADHD: stimulants may worsen stuttering. Perhaps trials of noradrenergic agents first-line
- Ansiedade Social comum em gagueira. CBT pode ser útil
- Comorbidade com TDAH: os estimulantes podem piorar a gagueira. Talvez ensaios com agentes noradrenérgicos de primeira linha

Deep Brain Stimulation (DBS)

- Approved for Treatment of Parkinson's, Essential Tremor
- Cases in the literature of treatment of acquired stuttering
- First case published (Maguire et al, Am J. Psych) of treatment of developmental stuttering with DBS
- DBS case replicated in France
- Patent filed by Medtronic for DBS treatment of stuttering
- Aprovado para o tratamento de Parkinson, Tremor Essencial
- Casos na literatura de tratamento de gagueira adquirida
- Primeiro caso publicado (Maguire et al, Am J. Psych) de tratamento de gagueira desenvolvimental com DBS
- Caso de DBS replicado na França
- Patente solicitada pela Medtronic para o tratamento da gagueira com DBS

Future Directions in Stuttering Medical Research

Direções Futuras na Pesquisa Médica da Gagueira

- ▶ Trials of other dopamine agents—Ecopipam ongoing, Deutetrabenazine
- ▶ rTMS. One positive study
- ▶ How do we accurately assess changes in stuttering severity? Global scales consistent with treatment effect but what about more quantitative measures?
- ▶ Ensaios de outros agentes da dopamina - Ecopipam em andamento, Deutetrabenazina
- ▶ rTMS. Um estudo positivo
- ▶ Como podemos avaliar com precisão as mudanças na gravidade da gagueira? Escalas globais consistentes com o efeito do tratamento, mas quanto à medidas mais quantitativas?

Future Directions (cont.)

- What about combining speech therapy with medication?
- What about medication treatment in adolescents?
- Study needed investigating CBT in stuttering.
- Psychiatrists should be the lead physicians, partnering with Speech/Language Pathology/Psychology in the Treatment of Stuttering

Direções futuras (cont)

- Que tal combinar fonoterapia com medicação?
- E quanto ao tratamento medicamentoso em adolescentes?
- Estudo é necessário para investigar a CBT na gagueira.
- Psiquiatras devem ser os principais médicos, em parceria com a Fonoaudiologia / Psicologia no Tratamento da Gagueira

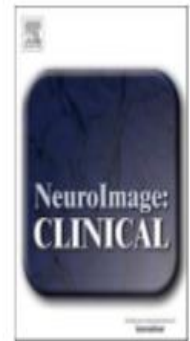
NeuroImage: Clinical 23 (2019) 101890



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynicl



Ventral striatum and stuttering: Robust evidence from a case-control study applying DARTEL



Christian Montag^{a,*}, Benjamin Bleek^b, Martin Reuter^{b,c}, Thilo Müller^d, Bernd Weber^{c,e,f},
Jennifer Faber^{g,h}, Sebastian Markett^{i,*}



ABSTRACT

A prominent theory of developmental stuttering highlights (dys-)function of the basal ganglia (and in particular the ventral striatum) as a main neural mechanism behind this speech disorder. Although the theory is intriguing, studies on gray matter volume differences in the basal ganglia between people who stutter and control persons have reported heterogeneous findings, either showing more or less gray matter volume of the aforementioned brain structure across the brain's hemispheres. Moreover, some studies did not observe any differences at all. From today's perspective several of the earlier studies are rather under powered and also used lesspowerful statistical approaches to investigate differences in brain structure between people who stutter and controls. Therefore, the present study contrasted a comparably larger sample of $n=36$ people who stutter with $n= 34$ control persons and applied the state of the art DARTEL algorithm (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra) to analyze the available brain data. In the present data set stuttering was associated with higher gray matter volume of the right caudate and putamen region of the basal ganglia in patients. Our observation strongly supports a recent finding reporting a larger nucleus accumbens in the right hemisphere in people who stutter when compared to control persons. The present findings are discussed in the context of both compensatory effects of the brain and putative therapeutic effects due to treatment of stuttering

O presente estudo comparou uma amostra comparativamente maior de sujeitos ($n = 36$ pessoas que gaguejam com $n = 34$ pessoas-controle) e aplicou o algoritmo DARTEL de estado avançado (Registro Anatômico Difeomórfico através da Álgebra de Lie exponenciada) para analisar os dados disponíveis no cérebro.

No presente conjunto de dados, a gagueira foi associada com maior volume de substância cinzenta da região caudada e putâmen direita dos gânglios da base em pacientes.

Nossa observação apoia fortemente um achado recente relatando o núcleo accumbens maior no hemisfério direito em pessoas que gaguejam quando comparadas com pessoas de controle.

Os presentes achados são discutidos no contexto de ambos os efeitos compensatórios do cérebro e efeitos terapêuticos putativos devido ao tratamento da gagueira.

Resources

- › Gerald.maguire@medsch.ucr.edu
- › National Stuttering Association—www.westutter.org