

TARTAMUDEZ Y GANGLIOS BASALES

Lic. Laura Busto Marolt

PROGRAMA DE DISFLUENCIA – SECCIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES
DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS – FLENI

DIRECCIÓN DE CONTACTO: Dr. Marcelo Merello: mmerello@fleni.org.ar

RESUMEN

En el presente artículo en primer lugar, se analiza la anátomo-fisiología de los ganglios basales y sus estructuras relacionadas. En segundo lugar, se menciona la posible relación entre los síntomas de la tartamudez y de ciertos trastornos de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson, tics y distonía, haciendo referencia al sistema dopaminérgico como el sistema principalmente involucrado. Por último, se expone la hipótesis sobre el posible mecanismo responsable de la tartamudez, la relación causal que podría existir entre el anormal funcionamiento de los circuitos pre-motores y la tartamudez.

La hipótesis presentada sugiere que la disfunción central en sujetos con tartamudez, sería la dificultad de los ganglios basales para producir señales de *timing* (claves de sincronización temporal), para la iniciación del siguiente segmento motor durante la producción del habla.

En un intento por esclarecer la posible fisiopatología de la tartamudez, y como parte de la evidencia que sustenta esta hipótesis, se analizan diferentes condiciones de habla que resultan favorecedoras de la fluidez en la mayoría de las personas disfluentes, tales como el efecto rítmico, el habla coral y el canto; y ciertas particularidades de la tartamudez que pueden ser relacionadas directamente con aspectos característicos de la disfunción de los ganglios basales y los circuitos motores que éstos integran.

GANGLIOS BASALES Y CEREBELO

Aunque el conocimiento de los circuitos de los Ganglios Basales (GB) aún no es completo, ya se conocen numerosos aspectos de su funcionamiento. La corteza cerebral se encuentra masivamente interconectada con dos estructuras sub-corticales: el Cerebelo y los GB. Éstos últimos constituyen las mayores estructuras sub-corticales en el cerebro humano, e influyen protagónicamente sobre la conducta motora, las emociones, las funciones cognitivas (Graybiel, 2000) y la motivación (Alm, 2006).

Los GB modulan la actividad de las áreas corticales frontales, ya que reciben *input* desde numerosas partes de la corteza cerebral y el sistema límbico, y envían proyecciones hacia la corteza frontal principalmente. Asimismo, los GB tienen un rol principal en la automatización de secuencias motoras rápidas (Alm, 2006), como el habla; manteniendo una estrecha relación con el área motora suplementaria (AMS) para llevar a cabo este tipo de tareas. La función motora principal de los GB consiste en inhibir de manera difusa la actividad en las áreas frontales motoras de la corteza cerebral, a través del tálamo, y realizar una activación focal de la acción deseada, a través de las vías indirecta y directa respectivamente.

El cerebelo, por otro lado, constituye una estructura sensorio-motora. Recibe aferencias sensoriales desde los músculos, las articulaciones y los tendones, y desde los canales semicirculares y la corteza cerebral. Envía proyecciones hacia la formación re-

ticular y los núcleos vestibulares para coordinar el equilibrio y la locomoción, y hacia la corteza motora a través del tálamo para realizar actividades motoras complejas y voluntarias, incluyendo el habla. Su función consiste en modular y coordinar las actividades motoras en respuesta a feedback sensorial.

Los GB y el cerebelo modifican los movimientos de manera constante. La corteza motora envía información a ambos; y luego estos devuelven la información procesada hacia la corteza, vía tálamo. El output del cerebelo es excitatorio, mientras que el de los GB es inhibitorio. El equilibrio entre estos dos sistemas permite la realización de movimientos ágiles y coordinados; y cualquier alteración en alguno de ellos se manifestará como alteraciones del movimiento.

Asimismo, los GB, conjuntamente con el cerebelo, el tálamo motor y la corteza frontal, constituyen un complejo sistema que funciona de manera integral para garantizar la organización y ejecución de patrones normales de movimiento (Álvarez González, E. et al.; 2001).

Los GB incluyen las siguientes estructuras interconectadas: el Cuerpo Estriado (Caudado y Putamen), el Globo Pálido (segmento externo: GPe, y segmento interno: GPi), el Núcleo Subtalámico y la Sustancia Negra (parte reticular: SNr; y parte compacta: SNc).

El principal núcleo de recepción de la información es el estriado, que recibe proyecciones excitatorias desde casi toda la corteza cerebral, especialmente, desde la corteza sensorio-motora y frontal (Alm, 2004). El Gpi es el principal núcleo de salida de los GB, y envía proyecciones, a través de los núcleos del tálamo ventral y lateral, hacia la mayoría de las áreas corticales del lóbulo frontal (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990). Esta arquitectura sugiere que los GB forman parte de amplios circuitos (circuitos ganglio basales-tálamo corticales), que unen casi toda la corteza con la corteza del lóbulo frontal. El GPi también envía proyecciones descendientes hacia el tronco cerebral. Mediante esta vía, los GB pueden influenciar las funciones del tronco cerebral. Entonces, los GB modulan la actividad de la corteza frontal y de ciertas partes del tronco cerebral (Alm, 2004).

El estriado puede dividirse funcionalmente en tres regiones principales: (1) el putamen, (2) el nú-

cleo caudado, y (3) el estriado ventral. Esta división corresponde groseramente, a una división de circuitos paralelos ganglio basales-tálamo corticales: (1) circuitos (sensorio) motores del putamen, con output hacia la corteza motora primaria, el área motora suplementaria (AMS) y la corteza premotora; (2) circuitos asociativos del núcleo caudado, con output hacia la corteza prefrontal; y (3) circuitos límbicos del estriado ventral, con output hacia la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal medial (Alm, 2004). El estriado ventral (límbico) también recibe aferencias desde estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo; de esta manera une el comportamiento motor a las influencias motivacionales, emocionales y afectivas (Álvarez González, E. et al.; 2001).

Como se ha mencionado previamente, el AMS tendría un rol fundamental en la ejecución coordinada de movimientos secuenciales complejos, incluyendo los del habla. Los GB proveen claves de coordinación temporal o *timing* (*go-signals*) al AMS (Alm, 2006) para que ésta pueda llevar adelante la secuenciación de los segmentos motores del habla durante su ejecución.

El estriado proyecta hacia el GPi a través de dos vías, la directa y la indirecta (Figura 1). La vía

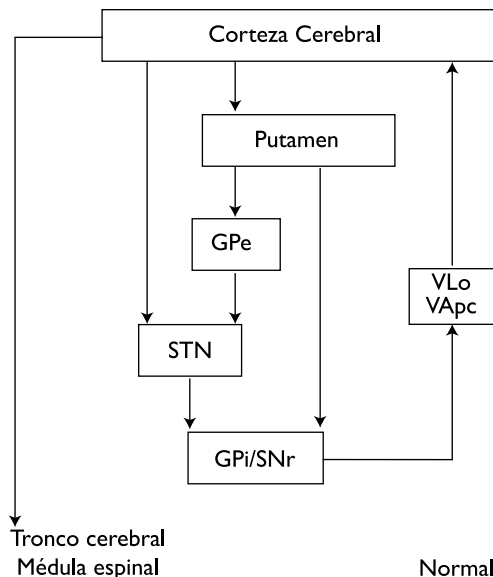


Figura 1. Diagrama del funcionamiento normal de los circuitos de los GB. Las flechas más gruesas señalan la acción inhibitoria, mientras que las más delgadas indican acción excitatoria. Fuente: Merello y Cammarotta.

indirecta también incluye al núcleo subtalámico (STN). Todas las proyecciones desde el estriado, el GPe y el GPi son inhibitorias; mientras que las proyecciones desde la corteza, el STN y el tálamo son excitatorias. El GPi es tónicamente activo, por lo tanto suprime la actividad talámica. La activación de la vía directa inhibe las neuronas del GPi, y por lo tanto inhibe a la corteza (Alm, 2004). De esta manera, las dos vías se equilibran mutuamente, modulando la actividad cortical.

Las áreas motoras corticales requieren de una estimulación desde el tálamo para poder iniciar el movimiento. Cuando no ocurre movimiento, el GPi inhibe al tálamo, y este a su vez no puede activar las áreas motoras corticales. Cuando se requiere la realización de movimiento, la corteza motora activa las células excitatorias del cuerpo estriado, las cuales inhiben al GPi, desinhibiendo así al tálamo, el cual activa las áreas motoras de la corteza resultando en movimiento. Cuando el movimiento debe detenerse, la corteza motora activa las células inhibitorias del cuerpo estriado, lo cual favorece la actividad del GPi, que a su vez inhibe al tálamo, el cual disminuye la activación sobre la corteza, provocando la detención del movimiento. Normalmente, el funcionamiento de los circuitos motores de los GB permite la ejecución automática de los movimientos que se generan en las áreas motoras corticales; sin embargo, si se producen nuevos hechos que capturen su atención, los GB podrían modificar dichas operaciones motoras de rutina para adaptar el comportamiento motor cortical a las nuevas circunstancias. Esto ha dado lugar a la hipótesis de que los GB operarían en dos circunstancias diferentes: por un lado, su actividad de rutina normal permitiría la ejecución automática de movimientos habituales, facilitando los movimientos deseados impulsados desde la corteza y suprimiendo la actividad muscular indeseada. Por otro lado, podrían ser convocados para interrumpir la acción que se está ejecutando y garantizar los cambios de las conductas motoras en circunstancias nuevas (Marsden y Obeso, 1994). Este modelo sugiere que la activación cortical de la vía directa facilitaría los movimientos deseados; mientras que la estimulación cortical de las neuronas putaminales de la vía indirecta, provocaría la inhibición de los movimientos no deseados, potenciándose por ambas vías la ejecución apropiada del plan motor elegido (Álvarez González, E. et al.; 2001). Este podría ser un mecanismo para la selección de acciones, en donde se facilita la

señal cortical más fuerte y se suprime el resto. Es decir, se trataría de un mecanismo para aumentar la relación señal-ruido, tanto en el sistema motor como en el cognitivo (Alm, 2004).

Para el correcto funcionamiento de los circuitos de los GB, es esencial una perfecta regulación de los niveles de un neurotransmisor primordial, la Dopamina (DA). Las proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia negra pars compacta (SNc), desempeñan un rol principal en los GB, modulando la actividad de las neuronas del cuerpo estriado. El efecto de la DA depende del receptor particular expresado por las células a las cuales se dirige. Según un modelo simplificado, las neuronas estriatales que conforman la vía directa poseen principalmente receptores D1 excitatorios, mientras que las neuronas estriatales de la vía indirecta tienen receptores D2 inhibitorios (Alm, 2004). El hecho de que la DA tenga un carácter dual sobre las neuronas estriatales: excitatorio sobre la vía directa e inhibitorio sobre la indirecta, ha conducido a numerosos autores a adjudicarle una función tónica sobre las dos vías de los GB, manteniendo inhibidos sus núcleos de salida (GPi y SNr), y facilitando permanentemente la ejecución de planes motores corticales (Álvarez González, E. et al., 2001).

Asimismo, el correcto funcionamiento de los GB, y su función de timing sobre el AMS, dependen de una clara distinción entre la activación focal y la inhibición de la corteza circundante; o sea, de una buena relación señal-ruido (Alm, 2006). Marsden y Obeso (1994) propusieron un modelo de secuenciación motora en el cual algunas neuronas del GPi aumentan su actividad para poder suprimir la actividad motora indeseada en el AMS, y otras reducen su actividad para liberar la acción motora deseada. Según este modelo, una alteración en la generación de las claves de timing podría conducir a la liberación de actividad motora indeseada y ausencia de la activación motora deseada.

Entonces, una liberación aumentada de DA facilitaría la activación conductual a través de la vía directa. Al mismo tiempo, el aumento en la liberación de DA inhibe a las neuronas estriatales que conforman la vía indirecta, lo cual resulta en la pérdida de la inhibición de fondo de la actividad conductual. Entonces, una excesiva liberación de DA conduciría a una desinhibición de impulsos motores y otros impulsos conductuales; provo-

cando por ejemplo, la liberación de movimientos involuntarios. Por otro lado, una insuficiente liberación de DA conduciría a una inhibición general de los movimientos e impulsos; por ejemplo, dificultades para la iniciación de los sonidos del habla (Alm, 2006). Lo descrito tiene una clara analogía con los síntomas de tartamudez. Los trastornos motores de los GB se caracterizan por problemas en la iniciación motora, movimientos involuntarios, tensión muscular desregulada, y a menudo con co-contracciones de músculos antagonistas (Alm, 2006; Kiziltan y Akalin, 1996).

TARTAMUDEZ Y CIRCUITOS CÓRTICO-GANGLIO BASALES-CORTICALES

La tartamudez es un trastorno del habla caracterizado por dificultades para avanzar en la secuencia del habla, sabiendo la persona lo que quiere decir. Las dificultades se expresan como: problemas en la iniciación, prolongaciones y repeticiones de sonidos, sílabas, palabras o frases; reformulaciones, pausas, sonidos o palabras agregadas, o evitación del habla. En algunos casos, las dificultades para avanzar en la secuencia del habla están asociadas a ciertas anomalías en la tensión muscular o movimientos anormales, especialmente en el cuello, la boca y la cara, pero también en el resto del cuerpo. El trastorno puede esconderse si la persona logra manejar estrategias conscientes para evitar la manifestación de los síntomas. Éstos generalmente no se manifiestan durante el canto, la lectura coral o el habla rítmica (Alm, 2005).

Las causas de la tartamudez permanecen poco claras. Ha surgido una gran variedad de teorías durante el siglo pasado, proponiendo modelos psicológicos, sociales, del aprendizaje o neurológicos; pero los mecanismos subyacentes a las disrupciones en la fluidez y las dificultades para iniciar el habla todavía no están esclarecidos.

Per Alm (2005) intenta clarificar los mecanismos causales subyacentes a este trastorno, el cual en muchos casos, constituye un impedimento severo para la comunicación.

Los síntomas de la tartamudez pueden ser comparados con trastornos motores de los GB tales como Distonía, enfermedad de Parkinson y síndrome de Tourette. Se supone que los circuitos motores ganglio-tálamo-corticales podrían jugar un

rol fundamental en la tartamudez. Según Per Alm (2005), la disfunción básica que la provocaría, sería una menor habilidad de los GB para producir claves temporales (de *timing*) para la iniciación del próximo segmento motor en la secuencia del habla. Esto podría explicar una posible relación fisiopatológica entre tartamudez y distonía, enfermedad de Parkinson, tics motores, síndrome de Tourette y enfermedades extrapiramidales. De hecho, la presencia de disfluencias ha sido descrita en casos de enfermedades extrapiramidales (Koller, 1983), enfermedad de Parkinson (Koller, 1983; Goberman y Blomgren 2003; Anderson, Hughes, Gonzalez Rothi, Crucian y Heilman, 1999; Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001), parálisis supranuclear progresiva (Lebrun, Devreux y Rousseau, 1986), síndrome parkinsoniano, distonía (Lim, Wilder-Smith, Ong y Seet, 2005), síndrome de Tourette (Abwender, Trinidad, Jones, Como, Hymes y Kurlan, 1998; Van Borsel y Vanryckeghem, 2000; Demirkol, Erdem, Inan, Yigit y Guney, 1999; Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson, 2003), y también en casos de lesiones focales de los GB o el AMS (Ludlow, Rosenberg, Salazar, Grafman y Smutok, 1987; Van Borsel, Van Lierde, Van Cauwenberge, Guldemont y Van Orshoven, 1998).

Un aspecto compatible con la hipótesis que considera a la tartamudez como un desorden de los GB, es el hecho de que la tartamudez se ve influida por las reacciones emocionales y el estrés. Y se sabe que tanto el estrés como la tensión nerviosa empeoran aún más las deficiencias motoras y los movimientos anormales en los trastornos de los GB; y por otro lado, la relajación los mejora (Alm, 2004).

A continuación se revisa la relación entre disfluencia y los diferentes trastornos mencionados, atribuidos a disfunciones de los GB, a fin de esclarecer el posible rol protagónico de éstos en la fisiopatología de la tartamudez.

A- Tartamudez y enfermedades extrapiramidales

Koller (1983) estableció diferencias entre las disfluencias de la tartamudez del desarrollo y las disfluencias de la tartamudez adquirida. La tartamudez del desarrollo ocurre fundamentalmente en sonidos y sílabas iniciales, y durante el lenguaje espontáneo. A menudo la persona presenta gran

ansiedad y angustia. Es común observar características motoras secundarias como gestos faciales y movimientos de miembros. La mayoría de las personas con tartamudez son fluidas durante el canto; y por lo general pueden predecir cuando ocurrirá un bloqueo (Koller, 1983). La tartamudez adquirida generalmente se debe a daño cerebral posterior a lesiones cerebrales o vasculares, y es de inicio preciso. Puede ser transitoria o persistente. Las disfluencias ocurren tanto en palabras gramaticales como sustantivas, no restringidas a las sílabas iniciales, sin efecto de adaptación, con respuestas conductuales de asombro pero no ansiedad, y son raros los síntomas motores secundarios. Está presente durante el lenguaje espontáneo y el habla coral y repetitiva. En casi todos los casos los sujetos presentan daños multifocales; y los casos en que la disfluencia es persistente, el daño hemisférico es bilateral. La tartamudez adquirida transitoria ocurre generalmente en casos de enfermedades o lesiones unilaterales del hemisferio izquierdo (Koller, 1983).

Este autor revisó varios casos de pacientes con enfermedades extrapiramidales y observó que la conducta tipo tartamudez ocurría tempranamente en el curso de la enfermedad (coexistiendo con otras dificultades en el habla), era de inicio lento y empeoraba progresivamente; ocurría principalmente durante el lenguaje espontáneo y raramente durante el habla coral. En todos los casos se observó efecto de adaptación y disfluencias durante el canto. No se observaron síntomas motores secundarios, las reacciones conductuales eran mínimas y los pacientes podían muy limitadamente predecir la ocurrencia de las disfluencias (Koller, 1983). Como puede verse, pareciera que la disfluencia asociada a trastornos extrapiramidales difiere en varios aspectos tanto de la disfluencia adquirida como de la tartamudez del desarrollo descriptas anteriormente. Esto debe tomarse en cuenta a la hora de buscar relaciones fisiopatológicas entre tartamudez y trastornos extrapiramidales.

Lebrun, Devreux y Rousseau (1986) describieron el caso de un paciente con diagnóstico de Parálisis Supranuclear Progresiva, quien presentaba repeticiones de palabras, de parte de palabras y de frases. Estos autores plantean que la tartamudez subcortical puede afectar tanto a la repetición como a la lectura y el canto, además del lenguaje espontáneo (Lebrun, Devreux y Rousseau, 1986).

Tagawa, Ono, Shibata, Imai, Suzuki y Shimizu (2001) informaron sobre cuatro pacientes que presentaban movimientos involuntarios (disonía en el cuello, mioclonus en el hombro, atetosis en el cuello y movimientos orobucuales rápidos) y disartria con tartamudez, asociados a un anormal metabolismo del cobre, diferente al encontrado en las enfermedades de Wilson y Menkes. Uno de los casos mostró signos de depósitos de cobre en el núcleo caudado y en el margen lateral del putamen izquierdos. Este estudio podría apoyar la idea de la implicancia de los GB en los síntomas de tartamudez.

A.1 Movimientos asociados a la Tartamudez

En muchos sujetos, los momentos de tartamudez ocurren acompañados de movimientos involuntarios y/o tensión muscular anormalmente aumentada. Estos movimientos a menudo han sido considerados como conductas o características secundarias aprendidas; e interpretados como un intento de superar la dificultad para iniciar el habla, o como una respuesta de evitación frente a la interacción con el oyente (Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson, 2003). Han sido denominados, indistintamente: movimientos corporales auxiliares, características accesorias, conductas accesorias no verbales, síntomas asociados, síntomas secundarios, concomitantes físicos y conductas no relacionadas al habla (Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson, 2003).

Kizitan y Akalin (1996), luego de investigar sujetos con tartamudez del desarrollo, plantearon la similitud de los movimientos involuntarios observados en la tartamudez con los movimientos involuntarios vistos en pacientes con síndromes distónicos definidos; sugiriendo que tal vez los movimientos involuntarios de la tartamudez podrían ser un tipo de distonía, directamente relacionada con las causas neurológicas de la tartamudez; y que tartamudez y distonía tendrían una fisiopatología común (Kiziltan y Akalin, 1996).

Entonces, habría que considerar que si la tartamudez está causada por alteraciones a nivel de los GB, sería razonable sugerir que los movimientos involuntarios asociados también son una consecuencia del mismo defecto y por tanto, una característica primaria del fenómeno de tartamudez (Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donald-

son, 2003), y no un rasgo secundario como han sido considerados.

A.2 Tartamudez y Distonía

El término distonía se refiere a síntomas motores caracterizados por contracciones musculares involuntarias, generalmente con dispersión de las contracciones hacia músculos adyacentes, que determinan posturas anómalas o movimientos repetitivos de torsión. Puede afectar todas las partes del cuerpo, a menudo se limita a tareas motoras secuenciales altamente automatizadas (por ejemplo escribir, tocar un instrumento o hablar), generalmente empeora bajo estrés, y parece estar causada por diversas alteraciones de los GB (Kiziltan y Akalin, 1996; Fahn, Bressman, Mariden, 1998; Bartolomé, Fanjul, Cantarero, Hernández y García Ruiz, 2003; Alm, 2004)

Ha sido informado que en la distonía existe un aumento de la excitabilidad cortical, espinal y del tronco cerebral; y se ha sugerido que serían consecuencias de alteraciones a nivel de los ganglios basales. Estos hallazgos están en línea con los que sugieren un reducido *output* desde el globo pálido parte interna (GPi) en la distonía, que resultaría en una reducción de la inhibición de las estructuras a las cuales se dirige dicho *output*. Un reducido *output* desde el GPi podría, a su vez, ser el resultado de lesiones en el putamen. Las lesiones focales del putamen podrían resultar en una pérdida de neuronas, tanto de la vía directa como de la indirecta, con pérdida de la inhibición de fondo que ofrece la vía indirecta (lo cual se refleja como un reducido *output* desde el GPi), y pérdida de las claves focales ofrecidas por la vía directa. Esto conduciría a una combinación de dificultades para iniciar los segmentos en una secuencia de movimiento (debido a la pérdida de la vía directa) y una inhibición alterada de las contracciones musculares involuntarias (Alm, 2004), fenómenos observables en la tartamudez.

La pérdida de la inhibición intracortical y el llamado *overflow* cortical constituye uno de los fenómenos patognomónicos de la génesis del fenómeno distónico. En línea con una pérdida de inhibición o desinhibición talámica, áreas corticales vecinas al área activada volitivamente, lejos de inhibirse manifiestan activación y posterior contracción de músculos antagonistas, o incluso

sinérgicos, que contaminan el acto motor con co-contracción y por ende, fenómeno distónico (Sheehy and Marsden, 1982; Rothwell, Obese, Day y Marsden, 1983; Cohen and Hallett, 1988; Berardelli, Rothwell, Hallett, Thompson, Manfredi y Mariden, 1998; Tarsy y Simon, 2006). Se ha hipotetizado sobre la tartamudez como un fenómeno con pérdida de la inhibición intracortical, o mas aún, de pérdida de inhibición interhemisférica a través del cuerpo calloso; no obstante, estudios funcionales o neurofisiológicos no han podido aún confirmar esta hipótesis (Sommer, Wischer, Tergau y Paulus, 2003).

Existen algunas similitudes entre la distonía y la Tartamudez. Etiopatológicamente la mayoría de las localizaciones comunes de las lesiones focales que provocan distonía son el putamen y el GP, y este también podría ser el caso de la tartamudez (Ludlow et al., 1987). Farmacológicamente, algunos casos de distonía responden a las drogas bloqueantes dopaminérgicas (Lang, 1988; Jankovic y Beach, 1997; Wichmann y DeLong, 1998; Albanese et al., 2006); han sido reportados resultados similares en casos de tartamudez (Gattuso y Leocata, 1962; Healy, 1974; Brady, 1991; Anderson, Hughes, Gonzalez Rothi, Crucian y Heilman, 1999). Clínicamente, la distonía a menudo se limita a tareas de gran especificidad, especialmente aquellas que involucran movimientos secuenciales altamente automatizados tales como escribir o tocar un instrumento (“especificidad de tarea”); de la misma manera, la tartamudez afecta el habla, otra tarea secuencial altamente automatizada. Finalmente, y en relación a los efectos sensoriales, tanto la distonía como la tartamudez a menudo mejoran cuando se bloquea o se altera el feedback sensorial, cuando el paciente realiza determinados trucos sensoriales que involucran algún gesto, movimiento o estimulación sensitiva de algún segmento del cuerpo nota una mejoría temporaria en el movimiento involuntario (Kiziltan y Akalin, 1996; Per Alm, 2005). Uno de los pacientes evaluados por Kiziltan y Akalin (1996), con dificultades para iniciar el habla, presentaba un movimiento voluntario que consistía en tocarse la mejilla para poder comenzar a hablar. Todas estas similitudes apoyan la idea de mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambos trastornos.

Es interesante notar que la tartamudez tiene mayor prevalencia en las familias de pacientes con distonía de torsión idiopática, un trastorno del

movimiento determinado por alteraciones a nivel de los GB (Kiziltan y Akalin, 1996).

Kiziltan y Akalin (1996) estudiaron las similitudes entre los movimientos involuntarios de los síndromes distónicos y aquellos asociados a la tartamudez del desarrollo, durante una tarea de lectura. Identificaron dos tipos de movimientos anormales: movimientos involuntarios asociados a la tartamudez y movimientos voluntarios realizados para manejar o disminuir la tartamudez. Los músculos faciales y del cuello fueron los más involucrados, aunque también estaban involucrados músculos diferentes a los relacionados con la articulación del habla. Asumiendo que la fisiopatología de la tartamudez tendría algo en común con la de la distonía, probaron en 6 pacientes con tartamudez severa (o alto nivel de impacto en el aspecto social), un tratamiento con drogas anticolinérgicas efectivas en el tratamiento de distonías (Lang, 1988; Kiziltan y Akalin, 1996). Si bien se trata de resultados preliminares, se obtuvieron grados variables de mejoría en relación a un aumento en la velocidad de lectura y una disminución en el número de disfluencias. Este estudio apoyaría la idea de que la tartamudez y la distonía comparten aspectos fisiopatológicos.

La eficacia, referida por algunos estudios, de los agentes bloqueadores de los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la tartamudez, particularmente haloperidol (Murray, Nelly, Campbell y Stefanik, 1997; Brady 1991; Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001), condujo a la hipótesis de que la tartamudez podría ser consecuencia de sistemas dopaminérgicos centrales hiperactivos (Brady, 1991; Prins, Mandelkorn y Cerf, 1980; Kiziltan y Akalin, 1996). El sistema dopaminérgico también es el que más frecuentemente se encuentra involucrado en la fisiopatología de la distonía craneal (Kiziltan y Akalin, 1996).

Otro aspecto en común es que las distonías focales idiopáticas, al igual que la tartamudez, son altamente sensibles al estrés emocional (Kiziltan y Akalin, 1996).

El trabajo de Kiziltan y Akalin (1996) apoya la hipótesis de que la tartamudez podría ser una forma de distonía de acción focal o segmental. Aunque como ya se ha mencionado, otros autores consideran esta posibilidad poco probable, a partir del hallazgo de una normal excitabilidad

intracortical en sujetos con tartamudez (Sommer, Wischer, Tergau y Paulus, 2003).

Thomas, Lalaux, Vaiva y Goudemand (1994) describieron el caso de una paciente de 32 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide con parkinsonismo severo durante 10 años por tratamiento con neurolepticos, a quien se le administró clozapine (bloqueador de receptores de varios neurotransmisores, entre ellos dopamina, serotonina y acetilcolina) y desarrolló síntomas de tartamudez y un síndrome distónico a consecuencia; también sugiriendo un probable mecanismo causal similar para ambas manifestaciones.

A.3 Tartamudez y enfermedad de Parkinson

Varios estudios describen la presencia de disfluencias en el habla en pacientes con enfermedad de Parkinson (Koller, 1983; Goberman y Blomgren 2003; Anderson, Hughes, Gonzalez Rothi, Crucian y Heilman, 1999; Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001), e incluso tartamudez re-emergente luego del desarrollo de la enfermedad de Parkinson (Shahed y Jankovic, 2001; Lim, Wilder-Smith, Ong y Seet, 2005; Goberman y Blomgren 2003). De alguna manera, todos estos estudios consideran a la dopamina como un factor contribuyente con la tartamudez.

Benke, Hohenstein, Poewe y Butterworth (1999) estudiaron el fenómeno de habla repetitiva en pacientes con enfermedad de Parkinson, que se presentaba de dos maneras fundamentales: una similar a la palilalia y otra similar a la tartamudez. Hallaron que la prevalencia de este fenómeno era del 54.3% en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada e inestable (con estadios on y off), y del 6.9% en pacientes con formas estables de la enfermedad. Según estos autores dicho fenómeno respondería a un déficit en el control motor del habla; sin embargo, factores lingüísticos también contribuirían a su aparición, ya que las repeticiones fueron observadas más frecuentemente durante tareas de habla demandantes que durante tareas del habla semi-automáticas. Los autores sugieren dos hipótesis diferentes para explicar el origen de las repeticiones. Una es la *Hipótesis Motora*, que señala que el fenómeno de habla repetitiva sería el resultado de una alteración a nivel motor del habla resultante de una desintegración del interjuego subcortical, haciendo que los GB estimulen la actividad

del habla en la corteza de manera no controlada; la ejecución defectuosa de las secuencias motoras pre-programadas resultaría en una alteración en la duración y fluidez de los eventos del habla. Este fenómeno sería el equivalente en el habla al fenómeno de “freezing” observable en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson. La otra es la *Hipótesis Cognitiva*, según la cual las repeticiones serían el resultado de dificultades a nivel lingüístico, pre-articulatorio, por un déficit en los mecanismos generadores del plan fonético; lo que determina un interjuego defectuoso entre el plan fonético y el ensamblado motor del habla. Esta última hipótesis, que considera factores lingüísticos, estaría apoyada por la mayor ocurrencia de las repeticiones durante tareas de habla demandantes (Benke, Hohenstein, Poewe y Butterworth; 1999). Según los autores, podría ser que las repeticiones del habla observadas representarían un trastorno particular causado por cambios propios de la evolución de la enfermedad (degeneración neuronal y alteraciones a nivel de los neurotransmisores).

En otro estudio, Anderson et al. (1999) investigaron los efectos de la dopamina sobre la tartamudez, en un hombre de 44 años con tartamudez del desarrollo y enfermedad de Parkinson, sin palilalia, durante períodos “on” y “off” de levodopa. Durante los períodos “on” presentó mayor cantidad de disfluencias, en comparación con los períodos “off”. Estos resultados apoyan la hipótesis dopaminérgica de la tartamudez del desarrollo (Wu et al., 1997).

Anderson et al. (1999) retoma una teoría de Nudelman y colegas (1989) sobre el control motor de la producción del habla, que propone la existencia de dos bucles de feedback, uno externo, el “bucle lingüístico” (áreas corticales en la zona perisilviana del hemisferio dominante) que decide y monitorea los sonidos que se van a realizar; y otro interno, el “bucle fonatorio” (corteza frontal, área motora suplementaria y el estriado vía los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales del hemisferio dominante), involucrado en la programación motora. Según estos autores la tartamudez podría deberse a una disrupción momentánea de la sincronización entre estos dos bucles. En personas con tartamudez del desarrollo solamente, el bucle externo lingüístico sería más lento que el bucle interno fonatorio. La palilalia asociada a la enfermedad de Parkinson estaría inducida por una lentificación del bucle fonatorio interno, en

relación al bucle lingüístico externo (Anderson et al., 1999).

Aplicando dicha hipótesis al paciente estudiado, podría ser que durante las sesiones “on”, mientras el bucle externo permanece lentificado, el bucle interno fonatorio se acelera debido a que los receptores putaminales reciben más dopamina, lo cual resulta en disfluencias del habla. Sin embargo, durante las sesiones “off” sus disfluencias, aunque todavía presentes, estarían disminuidas debido a que el bucle fonatorio interno subcortical está lentificado por menor cantidad de dopamina y por tanto menos fuera de sincronía con el bucle externo lingüístico lentificado (Anderson et al., 1999).

Como se ha mencionado, según algunos autores la tartamudez del desarrollo podría estar relacionada a un estado dopaminérgico hiperactivo (Wu et al., 1997; Brady, 1991; Anderson et al., 1999; Kiziltan y Akalin, 1996). Wu et al. hallaron en sujetos disfluentes un mayor consumo de dopamina en regiones corticales y subcorticales asociadas al habla: corteza prefrontal medial ventral, corteza insular, amígdala, corteza auditiva y cola del caudado, en comparación a controles no disfluentes (Wu, Maguire, Riley et al., 1997). Sin embargo, no está esclarecido si el sistema dopaminérgico presináptico hiperactivo en esos sujetos disfluentes evaluados es compensatorio o representa una alteración patogénica responsable de la tartamudez (Shahed y Jankovic, 2001). En línea con esta idea está el hallazgo de que la tartamudez podría aliviarse mediante la administración de la droga anticolinérgica biperiden (Kiziltan y Akalin, 1996) y el bloqueador de la recaptación de serotonina clomipramine (Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson 2003). Asimismo, estudios realizados refieren que el haloperidol (bloqueador de dopamina) reduce las disfluencias del habla (Brady, 1991; Murray, Kelly, Campbell, y Stefanik, 1977; Prins, Mandelkorn y Cerf, 1980; Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson 2003), lo cual también podría implicar un circuito dopaminérgico defectuoso como posible mecanismo de la tartamudez. Esta droga también lentificaría el bucle fonatorio interno de la hipótesis mencionada anteriormente, ayudando a las personas con tartamudez a re-establecer la sincronía. Desafortunadamente el haloperidol no ha sido bien tolerado por personas con tartamudez (Anderson et al., 1999). Sin embargo, antagonistas dopaminérgicos más recientes (risperidona, olanzapina) con menos efectos colaterales

que el haloperidol, podrían ser una opción de tratamiento tolerable para personas con tartamudez del desarrollo (Anderson et al., 1999).

Louis, Winfield, Fahn y Ford (2001) describieron dos casos de pacientes con enfermedad de Parkinson, sin antecedentes de tartamudez, cuyas disfluencias (con características de palilalia y congelamiento) se exacerbaron por la administración de levodopa. Sustentando una vez más, la idea de que los mecanismos dopaminérgicos en el sistema extrapiramidal estarían involucrados en la modulación de la fluidez del habla (Brady, 1991; Prins, Mandelkorn y Cerf, 1980; Anderson, Hughes, Rothi, Crucian y Heilman, 1999; Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001).

Sin embargo, otros estudios de caso de pacientes con enfermedad de Parkinson no pudieron sostener unánimemente la teoría del exceso de dopamina. Algunos pacientes con la enfermedad de Parkinson demostraron un aumento de las disfluencias luego de que los niveles de dopamina fueron incrementados con L-dopa, un agente que se convierte centralmente en dopamina (Louis, Winfield, Fahn, y Ford, 2001; Koller, 1983), mientras que otros mostraron una disminución de las mismas (Koller, 1983). Otras investigaciones no encontraron diferencias en los niveles de disfluencia antes y después de la administración de L-dopa (Goberman y Blomgren, 2003; Koller, 1983; Shahed y Jankovic, 2001). Por ejemplo, Goberman y Blomgren (2003) estudiaron las características de las disfluencias en 9 sujetos con enfermedad de Parkinson sin antecedentes de tartamudez del desarrollo; y no observaron diferencias en el nivel de disfluencia al comparar los estados de bajo y alto nivel de dopamina. Notaron que presentaban más disfluencias intra-palabras, por lo cual sugirieron que esos sujetos presentan una tartamudez de base motora, que podría estar relacionada a los trastornos en la coordinación motora propios de la enfermedad de Parkinson (Goberman y Blomgren, 2003). Dado que los aumentos o disminuciones en los niveles de dopamina pueden llevar a trastornos del movimiento, las disfluencias de estos pacientes podrían relacionarse tanto con un aumento como con una disminución en los niveles de dopamina. Esto dependería de la reacción de cada paciente a la medicación (Goberman y Blomgren, 2003).

Entonces, los resultados hallados por Goberman y Blomgren (2003) no ofrecen gran apoyo a

la teoría de la tartamudez por exceso de dopamina; sino que sugieren, al igual que otros estudios, que la disfluencia del habla podría resultar tanto de una sobre-activación como de una sub-activación de neuronas dopaminérgicas centrales (Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001; Brady, 1991; Prins, Mandelkorn y Cerf, 1980; Goberman y Blomgren, 2003). El rol de la dopamina en la modulación de la fluidez del habla es complejo; y evidentemente, se necesitan más investigaciones que estudien la relación entre dopamina y disfluencias.

Es importante tomar en cuenta que además de la tartamudez, otros tipos de disfluencia, incluyendo palilalia y congelamiento, podrían ser el resultado de anomalías en la actividad dopaminérgica central (Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001); y también, que existen diferencias en las conductas del habla de pacientes con enfermedad de Parkinson con ciertos tipos de disfluencia (como palilalia) y la tartamudez (Louis, Winfield, Fahn y Ford, 2001; Kiziltan y Akalin, 1996). Tal vez son esas diferencias las que puedan explicar la paradoja de la ocurrencia de disfluencias ante aumentos y disminuciones de dopamina (Kiziltan y Akalin, 1996). Por ejemplo, Koller et al. (1983) describieron seis pacientes con enfermedad de Parkinson que desarrollaron disfluencias tipo tartamudez, pero fueron consideradas diferentes a las de la tartamudez del desarrollo porque no se observaban respuestas conductuales asociadas o síntomas motores secundarios.

En un interesante estudio, Shahed y Jankovic (2001) describieron seis casos de adultos con enfermedad de Parkinson, con tartamudez del desarrollo durante la infancia, re-emergente luego del inicio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Los pacientes con Parkinson más severo tendían a presentar mayor cantidad y más severos síntomas de tartamudez. No observaron mejorías consistentes o empeoramiento de los síntomas con la administración de levodopa. Los resultados de este trabajo sugirieron que los pacientes con enfermedad de Parkinson y tartamudez recurrente conservan las características de su tartamudez del desarrollo, pero de manera más severa. Esto llevó a los autores a hipotetizar que tanto en la tartamudez del desarrollo como en la recurrente, estarían involucrados los mismos mecanismos; e incluso plantean la posibilidad de que en este tipo de pacientes la tartamudez del desarrollo de la infancia haya predisuesto a los pacientes para el

desarrollo de tartamudez adquirida posteriormente (Shahed y Jankovic 2001).

También a favor de la idea de que los GB tiene un rol fundamental en la tartamudez, está el estudio de Moretti et al. (2003), quienes realizaron estimulación cerebral profunda (DBS) a un hombre con enfermedad de Parkinson que no había respondido bien al tratamiento con L-dopa. Un mes después de la cirugía el paciente informó dificultades para iniciar el habla; la tartamudez se manifestaba como repeticiones del primer fonema o sílaba. Finalmente, también en apoyo a la idea de que la tartamudez se debe a un déficit relacionado a los GB, está el hallazgo de que la estimulación del tálamo (principal punto de *output* de los GB), para el alivio del dolor, disminuye la tartamudez en pacientes con tartamudez adquirida (Mulligan, Anderson, Jones, Williams y Donaldson, 2003).

A.4 Tartamudez y Tics

A diferencia de Kiziltan y Akalin (1996) quienes consideraron que los movimientos involuntarios observados en sujetos con tartamudez del desarrollo eran similares a los de los síndromes distónicos; algunos han sugerido que los movimientos comúnmente observados en personas disfluente son análogos a los tics y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos (Abwender, Trinidad, Jones, Como, Hymes y Kurlan, 1998; Shahed y Jankovic, 2001).

Mulligan, Anderson, Jones, et al. (2003) estudiaron 16 adultos con tartamudez del desarrollo para determinar la presencia y características de los movimientos involuntarios (MI). Encontraron que la tartamudez del desarrollo está asociada a la presencia de MI (las personas con tartamudez presentaron más cantidad de MI que los controles durante el habla espontánea y la lectura) y que son predominantemente tics motores complejos, y en menor cantidad, tics motores simples. Los autores entonces, plantean que esta asociación sugiere que los tics y la tartamudez podrían compartir una fisiopatología común y apoyan la idea de que al igual que los tics, la tartamudez podría reflejar una disfunción de los GB o de sus conexiones inmediatas (Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003). Más evidencia a favor de la idea de que la tartamudez podría ser un trastorno similar a los tics está dada por: la similitud de los efectos de agentes antido-

paminérgicos y bloqueadoras de la recaptación de serotonina sobre los tics y la tartamudez (Brady, 1991; Prins, Mandelkorn et al., 1980; Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003), la edad de inicio típica similar de entre los 3 y 8 años, la ocurrencia de remisión espontánea en algunos casos, y el hecho de que ambos síntomas aumentan durante momentos de ansiedad, enojo o auto-conciencia (Mulligan, Anderson, Jones, et al. 2003).

Por otro lado, se estima que la incidencia de la tartamudez, o de conductas tipo tartamudez entre sujetos con síndrome de Tourette es del 15.3% al 31.3% (Van Borsel y Vanryckeghem, 2000; De Nil, Sasisekaran, Van Lieshout et al., 2003). Tanto la tartamudez como el síndrome de Tourette comparten otras características comunes: importantes componentes genéticos en su etiología, una relación hombre a mujer de 3:1 en la incidencia, los patrones de herencia familiar encontrados y el hecho de que la severidad de los síntomas está influenciada por las situaciones comunicativas y el estrés emocional en ambos casos (Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003; De Nil, Sasisekaran, Van Lieshout et al., 2003).

Muchos autores han informado la presencia de disfluencias en el habla de personas con síndrome de Tourette (Abwender, Trinidad, Jones, et al., 1998; Demirkol, Erdem, Inan, et al., 1999; Van Borsel y Vanryckeghem, 2000; Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003). Los resultados de un estudio de caso realizado por Van Borsel y Vanryckeghem (2000) corroboran que el habla disfluente puede encontrarse en sujetos con síndrome de Tourette. Si bien informaron que más de un cuarto de las sílabas producidas estaban afectadas por disfluencias, no está claro si el habla disfluente de este sujeto es tartamudez genuina, ya que sólo el 15% del total de disfluencias era del tipo que la mayoría de los investigadores considerarían características de la tartamudez y el resto eran de las que se observan en hablantes normales.

Sin embargo, Van Borsel y Vanryckeghem (2000), plantearon la posibilidad de que las disfluencias del habla asociadas al síndrome de Tourette presentara más semejanzas con cluttering, otro trastorno de la fluidez, que con tartamudez, ya que el paciente utilizaba muchas interjecciones, repetía palabras y frases, por momentos presentan una velocidad de habla aumentada y hablaba como a chorros, su discurso se vio des-

organizado y confuso, su gramática era bastante pobre y su articulación a veces desdibujada, todas estas características son sugestivas de cluttering (Van Borsel y Vanryckeghem, 2000). Esto entonces, tal vez podría implicar que los mecanismos subyacentes a las disfluencias asociadas al síndrome de Tourette sean diferentes a los de la tartamudez del desarrollo. De todas maneras, parece razonable asumir que las disfluencias en los sujetos con síndrome de Tourette están relacionadas a la disfunción de los sistemas centrales de neurotransmisores que sería la base del trastorno, ya que se han encontrado anomalías en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico y GABAérgico de sujetos con síndrome de Tourette. Sin embargo, la localización neuroanatómica exacta de esta disfunción se desconoce actualmente. Los sitios de patogénesis mencionados son los GB, el sistema límbico, la corteza pre-frontal y el tálamo (Van Borsel y Vanryckeghem, 2000).

Por otro lado, hay estudios de neuroimagen que mencionan todas esas mismas áreas cerebrales, entre otras, como involucradas en el desarrollo de la tartamudez: corteza motora primaria, corteza motora suplementaria, área de Broca e ínsula anterior en la corteza derecha no dominante, núcleo caudado izquierdo, cerebelo, áreas auditiva primaria y asociadas en el hemisferio derecho y GB derechos (Van Borsel y Vanryckeghem, 2000; Wu, Maguire, Riley et al., 1995; Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003). Parece haber una disociación anatómica y/o funcional entre las áreas en el cerebro que controlan el output motor y aquellas que influyen en este output mediante el feedback auditivo y el procesamiento del lenguaje. Esta disociación podría ser debido a una sobre-activación del sistema dopaminérgico presináptico, con una disminución del metabolismo en regiones que normalmente controlan el habla (Mulligan, Anderson, Jones, et al., 2003). También otros autores plantean la hipótesis de que la tartamudez, al igual que el síndrome de Tourette, podría estar asociada a una alteración de la vía dopaminérgica (Prins, Mandelkorn y Cerf, 1980; Brady, 1991; Kiziltan y Akalin, 1996; Murray, Kelly, Campbell et al., 1997).

A partir de diferentes estudios Demirkol y colegas (1999) hipotetizaron una posible relación fisiopatológica entre síndrome de Tourette, Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) y Trastorno por Déficit Atencional con Hiperquinesia (ADHD).

En relación al síndrome de Tourette, en diferentes estudios se observaron lesiones que involucraban a los GB, alteraciones en el GP derecho y anomalías en la asimetría cerebral afectando particularmente a los GB (). En cuanto al TOC, algunos modelos recientes atribuyen un rol importante al globo pálido y a las estructuras anatómicas de los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales. Y finalmente, en relación al ADHD, hay hallazgos que apoyan la hipótesis de los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales o la participación de los GB, especialmente el globo pálido, en este trastorno (Demirkol, Erdem, Inan, et al., 1999).

Entonces, aunque las bases neuroanatómicas y patológicas del síndrome de Tourette y de trastornos relacionados tales como TOC y ADHD no están del todo esclarecidas, existe un cuerpo importante de estudios que implican a los GB y los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales asociados, y algunos señalan específicamente al globo pálido, en la etiopatogénesis de estos tres trastornos relacionados. Los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales son fundamentales para el control normal del funcionamiento motor, cognitivo y afectivo. La inhibición del globo pálido (una de las estaciones principales de dichos circuitos) resultaría en una desinhibición de la función de “entrada” del tálamo; por lo tanto, el globo pálido tendría un rol crítico en el control de tics y otras conductas estereotipadas (Demirkol, Erdem, Inan, Yigit y Guney, 1999).

Dichos autores presentaron un estudio de caso de un paciente con Síndrome de Tourette, TOC, ADHD, tartamudez y trastornos de la marcha asociados, sin antecedentes familiares ni pre o perinatales. Su MRI reveló lesiones del globo pálido bilaterales y simétricas de etiología desconocida. La ineficacia de la terapia farmacológica, indicaría que dichas lesiones contribuirían a todos los trastornos observados. Mediante este estudio apoyan la idea de que el globo pálido y los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales estarían involucrados en el síndrome de Tourette y los trastornos relacionados mencionados.

Abwender y colegas (1998) investigaron en 22 personas con tartamudez la presencia de características neuropsiquiátricas comúnmente encontradas en el síndrome de Tourette, entre ellas tics motores, conductas obsesivo-compulsivas y ADD. Hallaron que 11 sujetos presentaban tics

motores, y que los síntomas de TOC se presentaban en proporciones similares a las observadas en personas con síndrome de Tourette. Los autores plantean que sus hallazgos son consistentes con la hipótesis de la participación extrapiramidal en la tartamudez del desarrollo y sugieren que ésta última y el síndrome de Tourette estarían fisiopatológicamente relacionados.

Begum (2005) informó el caso de un paciente quien pocos días después de iniciado un tratamiento con clozapine (bloqueador de receptores dopaminérgicos) para esquizofrenia resistente a tratamiento, comenzó a presentar jerks mioclónicos, tics faciales, habla explosiva y tartamudez. Los movimientos empeoraban bajo estrés. Esto podría sugerir un mismo mecanismo causal para todos los síntomas observados, apoyando también la hipótesis anterior.

Dermikol y colegas (1999) sugieren que aunque la tartamudez no es considerada un trastorno relacionado al síndrome de Tourette, se la podría considerar similar a las vocalizaciones de este último, y a veces clasificarse como un tic vocal complejo (Demirkol, Erdem, Inan, Yigit y Guney, 1999). Sin embargo, todavía no se ha demostrado daño aislado en el globo pálido en casos con tartamudez, como ha sucedido en casos de síndrome de Tourette.

Es evidente que se necesitan más investigaciones para comprender las relaciones entre la tartamudez del desarrollo y las disfluencias observables en sujetos con síndrome de Tourette, a fin de esclarecer si existe o no un mismo mecanismo fisiopatológico responsable de ambas conductas.

B Tartamudez adquirida o neurogénica

Una forma de obtener información acerca de qué estructuras están comprometidas en la tartamudez del desarrollo, consiste en analizar los raros casos de tartamudez causados por lesiones cerebrales. La observación de pacientes con tartamudez adquirida por heridas de misil penetrantes en el cerebro, con lesiones predominantemente en las estructuras que conforman el circuito motor ganglio basal-tálamo cortical, también ofrece apoyo para la idea de que la tartamudez se debe a una alteración de los GB (Ludlow, Rosenberg, Salazar, et al., 1987). Estos autores investigaron

10 casos de tartamudez adquirida y hallaron que las estructuras afectadas en la mayoría de estos sujetos con dificultades en el habla fueron específicamente el putamen y el globo pálido. De esta manera, apoyan también la idea de la participación de los GB en los síntomas de tartamudez.

Asimismo, se han descrito una gran cantidad de casos de tartamudez causados por lesiones focales del AMS (Van Borsel, Van Lierde, Van Cauwenberge, et al. 1998; Alm, 2004).

Estudios de estimulación de regiones cerebrales (tálamo ventro-lateral y AMS) realizados durante cirugías con pacientes despiertos, también apoyan la suposición de que los circuitos motores ganglio basales – tálamo corticales están involucrados en la tartamudez, ya que en todos los casos se observaban como consecuencia repeticiones de las sílabas iniciales (Alm, 2004).

Parece evidente que las lesiones del circuito motor ganglio basal-tálamo cortical son frecuentemente la causa de la tartamudez neurogénica.

LA TARTAMUDEZ COMO RESULTADO DE UNA ALTERACIÓN EN EL SISTEMA PRE-MOTOR

Alm (2005) plantea una hipótesis explicativa de la tartamudez, a partir del modelo de sistemas pre-motores duales de Goldberg y Passingham. Dicho modelo plantea la existencia de dos sistemas diferentes paralelos que funcionan en un estado de equilibrio mutuamente inhibitorio: el medial y el lateral. El sistema pre-motor medial está ubicado a lo largo de la línea media del cerebro, y sus principales componentes son los GB y el AMS. El sistema pre-motor lateral, está formado por la corteza pre-motora lateral (incluyendo al área de Broca) y el cerebelo. El AMS juega un rol dominante en los movimientos guiados internamente; mientras que la corteza pre-motora lateral juega un rol fundamental en los movimientos guiados externamente (en presencia de información sensorial externa). Estas dos áreas motoras reciben su principal input subcortical de diferentes fuentes: el AMS desde los GB, y la corteza pre-motora lateral desde el cerebelo (Alm, 2005).

Como ya se ha mencionado, se sabe que el AMS está involucrada especialmente en la rea-

lización de movimientos auto-iniciados, bien conocidos, complejos y secuenciales; y que sus funciones están más relacionadas al timing de los movimientos, que a su programación espacial. Estas funciones sugieren un rol fundamental del AMS durante el habla. También se sabe que los GB, a través del AMS, proveen la información de timing interna, necesaria para facilitar la iniciación de los movimientos que conforman una secuencia motora conocida. A su vez el funcionamiento de los GB dependen de un adecuado input desde regiones corticales motoras laterales izquierdas (Alm, 2005).

Entonces, el cerebro cuenta con dos sistemas paralelos para coordinar temporalmente las sílabas y sonidos del habla: el sistema medial y el lateral. La base de la teoría de Alm (2005), es que el habla puede ser descripta como una secuencia motora, en donde las sílabas y los sonidos constituyen segmentos. Es probable que los GB y el AMS tengan una función principal en el habla normal: los GB generarían las claves de sincronización temporal al final de los segmentos en la secuencia, indicando al AMS que envíe la señal de disparo (go signals) para el próximo segmento. La dificultad central en la tartamudez, sería una alteración de estas señales de sincronización temporal o timing (Alm, 2005).

Durante el habla espontánea proposicional (que refleja pensamientos y emociones), producida para enviar un mensaje con el objetivo de comunicarse, normalmente el control de la sincronización temporal, está realizado por el sistema medial. A diferencia, cuando la sincronización temporal de los segmentos del habla se combina con un estímulo externo (como un metrónomo, o la voz de otra persona durante la lectura coral), la sincronización temporal es realizada por el sistema lateral y está relacionada al auto-monitoreo auditivo. Esto explicaría por qué bajo estas condiciones, se reduce o desaparece la tartamudez: las dificultades del sistema medial son compensadas gracias al cambio del control hacia el sistema lateral, es decir, sobrepasando el sistema GB-AMS disfuncional. La información de timing externa, a través del sistema cerebelo-corteza premotora, compensaría la deficiente información brindada por los GB al AMS. Entonces, el problema de base de la tartamudez estaría constituido por el hecho de que los GB, fallan en proveer de suficiente información de timing al AMS (Alm, 2005).

En apoyo a esta hipótesis está el estudio de Chung, Im, Lee y Lee (2004) que describe un caso de un paciente que presentó tartamudez adquirida luego de una manifestación epiléptica que afectaba al AMS, posterior a un ataque cerebro-vascular que afectó dicha región.

Tal vez en algunos sujetos, en donde también los componentes del sistema lateral se encuentran alterados, los cambios del control desde el sistema medial al lateral, no tendrían un efecto tan favorecedor de la fluidez. Estas personas, también tendrían dificultades en el uso de las técnicas favorecedoras de la fluidez (Per Alm, 2005), que constituyen la base del abordaje clínico de la tartamudez.

CONDICIONES FAVORECEDORAS DE LA FLUIDEZ

Otro aspecto de la tartamudez que hace pensar en su relación con los GB, lo constituyen las diferentes condiciones que momentáneamente logran disminuir o eliminar los síntomas en la mayoría de los personas con tartamudez: el habla rítmica (habla siguiendo un ritmo externo), el canto, la lectura coral o al unísono y el feedback auditivo modificado.

El efecto rítmico también es característico de la enfermedad de Parkinson; los pacientes presentan dificultades para iniciar movimientos auto-iniciados, pero mejoran si esos movimientos son guiados por un estímulo externo (Alm, 2004). Dado que el AMS tiene un rol protagónico en el *timing* de los sub-movimientos del habla a partir de señales brindadas por los GB, este autor plantea la hipótesis de que el efecto rítmico en la tartamudez constituye una evidencia de que el trastorno está relacionado a las funciones del sistema GB-AMS, ya que las claves de *timing* externas compensan a la señales internas defectuosas (Alm, 2004).

Probablemente durante la lectura coral o al unísono, el mecanismo sea similar (1982). La voz de la otra persona brindaría señales de *timing* externo que facilitaría la correcta ejecución de la secuencia motora (Alm, 2004).

Durante el canto podría ser que la representación interna del ritmo propio del canto, ofreciera señales de *timing* internas para la iniciación de

cada sílaba (Alm, 2004); y se sabe que para el canto es el hemisferio derecho el que se ocupa de las funciones de *timing* y ritmo, por lo que no se requieren las señales de *timing* desde los GB.

El efecto del *feedback* auditivo modificado se logra mediante un dispositivo electrónico, que consta de un micrófono y un auricular, ideado para modificar la manera en que el hablante oye su propia voz, mediante la regulación de la frecuencia y el retraso del *feedback* auditivo (FAF: frequency altered feedback y DAF: delayed auditory feedback, respectivamente). Este tipo de modificación provoca un marcado efecto favorecedor de la fluidez en muchos casos de tartamudez. Probablemente el mecanismo sea complejo, pero en base a hallazgos recientes en la investigación cerebral, se sostiene que estas modificaciones auditivas tienden a provocar un traspaso en el control del habla, desde el sistema medial hacia el lateral. Esto está en línea con la hipótesis de que el sistema lateral se activaría cuando el habla ocurre en combinación con el procesamiento de información sensorial externa.

El control de la sincronización temporal del habla pasaría del sistema medial al lateral, también en otras situaciones favorecedoras de la fluidez, en las que no hay un *input* externo; por ejemplo, cuando se usa una forma de hablar no automática, es decir, cuando se aumenta el nivel de atención consciente hacia algún aspecto del habla, haciendo que esta sea menos espontánea. Este efecto quedaría demostrado por la reducción de la tartamudez durante la imitación de un dialecto, en el habla con un ritmo exagerado, o durante la disminución conscientemente controlada de la velocidad del habla. De igual manera, el habla durante la actuación, donde la expresión es controlada y no refleja el estado emocional, estaría controlada por el sistema lateral. Y por último, el "habla repetitiva" (las palabras y frases oídas son mecánicamente repetidas) también sería una función del sistema lateral (Alm, 2005).

El modelo de sistemas pre-motores duales, entonces, logra explicar el comportamiento de la tartamudez bajo diferentes condiciones de habla.

EDAD DE INICIO DE LA TARTAMUDEZ Y REMISIÓN ESPONTÁNEA

La tartamudez tiene un patrón típico de inicio en la infancia entre los 2.5 y 3 años fundamental-

mente, seguida por una alta tasa de recuperación espontánea, también durante la niñez. Alm (2004) encontró que este patrón de comienzo y recuperación de la tartamudez en la mayoría de los casos durante la infancia, podría estar relacionado a un proceso del neurodesarrollo que sigue el mismo patrón: un aumento en el número de receptores D2 (marcador del receptor dopaminérgico) en el putamen, entre los 2.5 y 3 años, y una rápida caída posterior durante la infancia. El factor crucial en relación a la tartamudez sería una baja proporción D1/D2 en el putamen, especialmente en varones (Alm, 2004). Algunos estudios sugieren que el número de receptores D1 tendría un pico máximo más tardíamente que los receptores D2, alrededor de los 3 años; y que los receptores D1 disminuyen en cantidad más lentamente durante la infancia. Si este es el caso, la proporción más baja D1/D2 sería cuando los D2 hacen el pico máximo, alrededor de los 2 años; y luego la proporción D1/D2 aumentaría cuando el niño crece.

La explicación de esta relación sería que el alto nivel de receptores D2 reduciría la inhibición cortical difusa brindada por la vía indirecta desde el estriado; mientras que un bajo nivel de receptores D1 provocaría señales de activación más débiles, desde la vía directa hacia la corteza. Una baja proporción D1/D2 resultaría en una mala relación ruido/señal en el output de los GB hacia la corteza. Entonces, señales débiles y una baja inhibición difusa en el AMS, conducirían a una activación alterada de los segmentos del habla, y simultáneamente aumentaría el riesgo de que se liberen movimientos involuntarios. Pareciera que la proporción D1/D2 tiende a ser menor en los varones que en las niñas, lo cual influye posiblemente la incidencia según el sexo de la tartamudez (Alm, 2004).

Pudiera ser que este patrón fuese un factor determinante en relación al frecuente inicio de los síntomas de tartamudez alrededor de los 2.5 años, y su posterior remisión espontánea en muchos casos. Esta hipótesis está apoyada por: a) informes que sostienen que la medicación bloqueadora de D2, tiene mayores efectos sobre la fluidez en niños menores, más que en mayores; y b) el hecho de que el número de receptores D2 ha sido relacionado directamente con el rendimiento cognitivo, lo cual está en concordancia con la observación de un desarrollo lingüístico precoz en niños con inicio temprano de la tartamudez. La tartamudez

de inicio más tardío no estaría tan directamente relacionada a este mecanismo (Alm, 2005).

En conclusión, según Alm (2004) podría ser que el patrón típico de inicio temprano y recuperación espontánea de la tartamudez esté ampliamente relacionado a un período natural del desarrollo del sistema dopaminérgico de los GB.

CONCLUSIONES

En este trabajo se planteó la posible relación entre Tartamudez y alteraciones a nivel de los GB. Con este fin se desarrollaron en primer lugar, diferentes trastornos de los GB (disonía, enfermedad de Parkinson, tics y enfermedades o lesiones extrapiramidales) que ocurren asociados a la presencia de disfluencias, sugiriendo posibles mecanismos etiopatológicos comunes a dichos trastornos y la tartamudez.

Luego, se presentó la hipótesis explicativa de la tartamudez planteada por Per Alm, la cual sugiere que este trastorno del habla estaría provocado por alteraciones del sistema pre-motor medial. Éste consiste en vías neuronales originadas en amplias y diversas áreas de la corteza cerebral; que atraviesan el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico y el núcleo ventro-lateral del tálamo; para finalmente terminar en el área motora suplementaria de la corteza. Las alteraciones que provocarían la tartamudez, podrían estar relacionadas a cualquiera de las partes constituyentes de este sistema. El déficit funcional central del sistema pre-motor medial sería una alteración en las señales de timing desde los GB, hacia el AMS. Estas señales de timing, normalmente tienen la función de iniciar el cambio o pasaje hacia el siguiente segmento motor en la secuencia del habla. De esta manera, las repeticiones de la tartamudez indicarían la incapacidad para continuar hacia el siguiente segmento en la secuencia del habla. Podría ser por esto, que los segmentos finales de las emisiones no se repetirían en la tartamudez.

En algunos casos de tartamudez, pero no en todos, la alteración del sistema pre-motor medial resultaría en una deficiente inhibición motora durante los momentos de tartamudez, provocando la aparición de tensión muscular y movimientos concomitantes. Este tipo de sobre-activación podría ser considerado un fenómeno de tipo distónico.

Relacionando la hipótesis planteada con la práctica clínica en el tratamiento de la tartamudez, podría concluirse que en la mayoría de los adultos disfluentes, los efectos del uso de estrategias para el habla favorecedoras de la fluidez se transforman en automáticas sólo de manera parcial, aún después de mucho entrenamiento. Siendo necesario el monitoreo continuo del habla para mantener la fluidez, el efecto del tratamiento podría radicar en que se sobre-pasa la dificultad de base; es decir, se alterna el cambio del control del habla desde el sistema pre-motor medial al lateral. Aún considerando esto, la adquisición de habilidades para la fluidez no deja de ser valiosa para el paciente, ni una herramienta terapéutica válida. Incluso si la persona disfluente elige no monitorear su habla en la mayoría de las situaciones cotidianas, el saber que cuenta con herramientas para hacerlo, puede resultar en un gran sentimiento de seguridad y confianza en las diferentes situaciones de habla.

Por otro lado, resulta de mucho interés comprender los mecanismos responsables de los movimientos involuntarios que en muchas personas que tartamudean aparecen asociados a los momentos de tartamudez, ya que son dichos movimientos los que, generalmente, provocan la mayor incomodidad y sensación de pérdida del control durante dichos momentos.

El tratamiento de la disfluencia en el marco de la clínica basada en la evidencia, debería considerar de manera criteriosa todos los nuevos aportes que desde la investigación van surgiendo. Todos los casos de tartamudez no son iguales, y cada sujeto experimenta esta dificultad de manera particular y subjetiva. Teniendo en cuenta dichos aportes surgidos de la investigación, un profesional es capaz de administrar tratamientos más adecuadamente ajustados a las necesidades y particularidades de cada paciente; y no mecánicamente aplicar procedimientos estandarizados, dando por supuesto, el hecho de que todos los casos de tartamudez son similares, responden a los mismos mecanismos causales, y por lo tanto a los mismos procedimientos terapéuticos.

Si bien son muchas las incógnitas que hacen de la tartamudez un misterio, son muchos también los aportes que diferentes estudios e investigaciones van haciendo, para que los mecanismos subyacentes a la tartamudez logren ser esclarecidos y comprendidos, y desde ahí, diseñados abordajes de tratamiento más adecuados ●

REFERENCIAS

- Abwender DA, Trinidad KS, Jones KR, et al. Features resembling Tourette's syndrome in developmental stutterers. *Brain Lang* 1998; 62(3):455-64.
- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 433-444.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research* 1990; 85:119-146.
- Alm P. A new framework for understanding stuttering: The dual premotor model. Presentación del 5th World Congress on Fluency Disorders. Dublin, Irlanda. 2006.
- Alm P. Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders* 2004; 37:325-369.
- Alm P. On the Causal Mechanisms of Stuttering. Doctoral Thesis. Department of Clinical Neuroscience, Lund University, Sweden. 2005.
- Álvarez González E, Álvarez González L, Macías González R, et al. Conceptos actuales sobre la función de los ganglios basales y el papel del núcleo subtalámico (NST) en trastornos del movimiento. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001.
- Anderson JM, Hughes JD, Gonzalez Rothi LJ, et al. Developmental stuttering and Parkinson's disease: the effects of levodopa treatment. *Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1999; 66:776-778.
- Bartolomé FM, Fanjul S, Cantarero S, et al. Disonías focales primarias: estudio descriptivo de 205 pacientes. *Neurología* 2003; 18(2):59-65.
- Begum M. Clozapine-induced stuttering, facial tics and myoclonic seizures: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(3):202.
- Benke T, Hohenstein C, Poewe W, et al. Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3):319-24.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. [Review]. *Brain* 1998; 121:1195-212.
- Brady JP. The pharmacology of stuttering: A critical review. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148:1309-1316.
- Caruso AJ. Neuromotor processes underlying stuttering. En Peters et al. *Speech motor control and stuttering* 1991; 101-16.
- Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in focal dystonia. *Neurology* 1988; 38:1005-12.
- Chung SJ, Im J, Lee J, Lee MC. Stuttering and Gait Disturbance After Supplementary Motor Area Seizure. *Movement Disorders* 2004; 9:1106-1109.
- Demirkol A, Erdem H, Inan L, et al. Bilateral globus pallidus lesions in a patient with Tourette syndrome and related disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46(6):863-7.
- De Nil LF, Sasisekaran J, Van Lieshout, et al. Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 2003; 58:97-102.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of Dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:1-10.
- Foundas AL et al. Anomalous anatomy of speech language areas. *Neurology* 2001; 57:207-15.
- Gattuso R, Leocata A. L'haloperidol nella terapia della balbutie. *La Clinica Otorinolaringoiatrica* 1962; 14:227-234.
- Goberman AM, Blomgren M. Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-dopa-related fluctuations. *Journal of Fluency Disorders* 2003; 28(1):55-70.
- Goldberg G. Microgenetic theory and the dual premotor systems hypothesis. En Hanlon *Cognitive microgenesis* 1991; 32-52.
- Goldberg G. Supplementary motor area. *Behavioral Brain Science* 1985; 8:567-616.
- Gómez Esteban MA. Utilidad del SPECT en Síndromes Parkinsonianos – Receptores Dopaminérgicos pre

- y postsinápticos. Hospital general Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
- Graybiel AM. The basal ganglia. *Current Biology* 2000; 10:R509–R511.
- Healy CE. Letter: Possible remedy for stuttering. *Pediatrics* 1974; 53:587–588.
- Jancke L et al. Morphological brain differences. *BMC Neurology* 2004; 4.
- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48:358–362.
- Kiziltan G, Akalin MA. Stuttering may be a type of action dystonia. *Movement Disorders* 1996;11(3): 278-82.
- Koller WC. Disfluency (stuttering) in extrapyramidal disease. *Archives of Neurology* 1983; 40:175–177.
- Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. *Advances in Neurology* 1988; 50:561–570.
- Lebrun Y, Devreux F, Rousseau JJ. Language and speech in a patient with a clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Brain Language* 1986; 27(2):247-256.
- Lim ECH, Wilder-Smith E, Ong BKC, Seet RCS. Adult-onset re-emergent stuttering as a presentation of Parkinson's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(9):579-81.
- Louis ED, Winfield L, Fahn S, Ford B. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001; 16(3):562-5.
- Ludlow CL, Rosenberg J, Salazar A, et al. Site of penetrating brain lesions. *Neurology* 1987; 22:60-6.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117:877-897.
- Merello M, Cammarota A. Anatomía funcional de los Ganglios Basales. Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI. Buenos Aires, Argentina.
- Molt LF. The basal ganglia's possible role in stuttering. *Proceedings of the second International Stuttering Awareness Day*. 1999.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. 'Speech initiation hesitation' following subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2003; 49(4):251-253.
- Mulligan HF, Anderson TJ, Jones RD, et al. Tics and developmental stuttering. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9(5):281-9.
- Murray T, Kelly P, Campbell L, et al. Haloperidol in the treatment of stuttering. *British Journal of Psychiatry* 1997; 130:370–373.
- Price D. The Basal Ganglia. 2004. http://ncmir.ucsd.edu/Training/UCSDCourses/Neuroanatomy_NEU256/basal_gangliafall2004.ppt
- Prins D, Mandelkorn T, Cerf F. Principal and differential effects of haloperidol and placebo treatments upon speech disfluencies in stutterers. *Journal of Speech and Hearing Research* 1980; 23:614–629.
- Rothwell JC, Obese JA, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of dystonias. In: Desmedt JE, editor. *Motor control mechanisms in health and disease*. New York: Raven Press; 1983. p. 851–63.
- Shahed J, Jankovic J. Re-emergence of childhood stuttering in Parkinson's disease: a hypothesis. *Movement Disorders* 2001; 16:114–118.
- Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp: a focal dystonia. *Brain* 1982; 105:461–80.
- Sommer M et al. Disconnection of speech-relevant brain areas. *Lancet* 2002; 360:380-3.
- Sommer M, Wischer S, Tergau F, et al. W. Normal intracortical excitability in developmental stuttering. *Mov Disord*. 2003 Jul; 18(7):826-30.
- Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355:818-829.
- Tagawa A, Ono S, Shibata M, Imai T, Suzuki M, Shimizu N. A new neurological entity manifesting as involuntary movements and dysarthria with possible abnormal copper metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6):780-3.

- Thomas P, Lalau N, Vaiva G, Goudemand M. Dose-dependent stuttering and dystonia in a patient taking clozapine. *Am Journal Psychiatry* 1994; 151(7):1096.
- Van Borsel J, Van Lierde K, Van Cauwenberge P, et al. Severe acquired stuttering following injury of the left supplementary motor region: A case report. *Journal of Fluency Disorders* 1998; 23:49–58.
- Van Borsel J, Vanryckeghem M. Dysfluency and phonic tics in Tourette syndrome: a case report. *J Commun Disord* 2000; 33(3):227-39.
- Watkins K, Davis M, Howell P. Brain activity during altered auditory feedback. Paper at the Oxford Dysfluency Conference 2005, Oxford.
- Watkins RV, Yairi E, Ambrose NG. Early childhood stuttering III. *Journal of Speech Language and Hearing Research* 1999; 42:1125-35.
- Weedman Molavi D. Basal ganglia and cerebellum. Neuroscience Tutorial; Washington University School of Medicine. <http://thalamus.wustl.edu/course>
- Wichmann T, DeLong MR. Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. *Neurosurg Clin North Am* 1998; 9:223–36.
- Wu JC, Maguire G, Riley G, et al. Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport* 1997; 8:767–770.
- www.escuela.med.puc.cl/lumnos/segundo/gb.doc. Fisiología de los Ganglios Basales