

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Aproximación traslacional a la neurofisiología y conducta de  
la tartamudez**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Guillermo Mejías Martínez**

**Director**

**Ignacio Obeso Martín**

**Madrid**

**© Guillermo Mejías Martínez, 2019**

# Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica



UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

**Aproximación traslacional a la neurofisiología y conducta de la tartamudez**

**Guillermo Mejías Martínez**

Madrid, 2019



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Guillermo Mejías Martínez  
con número de DNI/NIE/Pasaporte 51474148X, estudiante en el Programa  
de Doctorado Investigación Biomédica,  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

Aproximación traslacional a la neurofisiología y conducta de la tartamudez

y dirigida por: Dr. Ignacio Obeso Martín

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 18 de mayo de 2019

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica



UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

**Aproximación traslacional a la neurofisiología y conducta de la tartamudez**

Autor: Guillermo Mejías Martínez

Director: Dr. Ignacio Obeso Martín

Madrid, 2019

## **Informe del Director de la Tesis**

La presente tesis es un buen ejemplo del uso de técnicas innovadoras de investigación para aplicar conocimientos básicos sobre una patología. El carácter traslacional desde mecanismos fisiológicos y conductuales hasta tratamiento es un enfoque integrador y completo que hace un trabajo de alto nivel.

El habla es una de las principales herramientas como humanos para comunicarnos y organizar grupos. Sin ella, la persona ve reducida sus capacidades. La tartamudez es un fenómeno del habla con un alto componente psicológico-emocional que repercute en la calidad de vida de los pacientes. Para caracterizar las posibles explicaciones neurobiológicas al trastorno del habla, Guillermo Mejías ha desarrollado estudios con técnicas de estimulación magnética transcraneal (TMS), conductuales y fisiológicas, así como terapéuticas. Se ha modelizado el efecto de la técnica TMS previamente a su uso, lo cual aporta al alumno una dote alta para entender y profundizar sobre la función física del campo magnético. Posteriormente, para aumentar el entendimiento del estado cortical en personas con tartamudez durante la ejecución del habla, se aplican pulsos magnéticos simples sobre el área motora durante el habla. Se observa una facilitación anormal en los pacientes durante el inicio de una palabra, lo cual aporta luz sobre futuros objetivos para reducir dicho estado fisiológico. El estudiante quiere entender todos los procesos fundamentales tras un estado del habla descontrolado y diseña un estudio para entender la función cortical sobre el control de conductas habituales. La tartamudez es una conducta donde el hábito del habla se trastorna por inputs externos emocionales lo cual llevan a flaquear los músculos que controlan el habla. El estudio de la relación entre conducta habitual asociada a estímulos aprendidos es clave para

comprender la tartamudez. Se realizó por tanto un estudio en sujetos sanos que recibieron estimulación repetitiva (neuromodulación) sobre un área que controla conductas aprendidas (el córtex premotor ventral). Los resultados muestran un cambio (enlentecimiento) en el momento de usar una conducta habitual. El estudio aporta datos novedosos sobre qué regiones juegan un papel causal sobre conductas habituales, allanando un camino traslacional con una diana cortical ya definida para modular la conducta habitual de pacientes con tartamudez. Finalmente, se utiliza un enfoque aplicado usando farmacología y neuromodulación en casos individuales pero útiles para el conocimiento de los posibles efectos iniciales sobre la tartamudez, abriendo nuevas puertas de acción para estudios grupales.

El presente trabajo cuenta por tanto con varios estudios experimentales mostrando resultados de interés y altamente novedosos, con varias publicaciones que seguramente tendrán alto impacto en el campo de la neurociencia clínica.

Madrid, a 18 de mayo de 2019



Fdo.:

Dr. Ignacio Obeso Martín

## **AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS**

Parece que nunca llegaría este momento, pero efectivamente es así, estoy escribiendo las últimas palabras a una tesis que comencé hace más de tres años. Durante este tiempo han sido muchas las personas que han participado directa o indirectamente en este trabajo (Dr. Jordi Matias-Guiu, Dra. Vanesa Pytel, Dra. Cristina Nombela) y voluntarios (ese grupo tan olvidado pero que sin el cual ninguna investigación es capaz de avanzar). Quisiera agradecer aquí a todos los que, de una manera u otra, han sido partícipes y responsables de dichas experiencias y que, por tanto, han hecho posible esta tesis.

No obstante, quisiera mencionar de manera expresa a ciertas personas sin cuya colaboración esta tesis no hubiera podido llevarse a cabo:

A mi tutora, la Dr. María del Mar García Arenillas por haberme acogido y haber estado ayudándome a lo largo de todo el proceso.

A mi primer mentor, el Dr. Juan Antonio Barcia. Lo que toneladas de papers no supieron responderme lo hizo él la primera vez que nos vimos sugiriéndome la estimulación magnética transcraneal y toda una línea de pensamiento a desarrollar con la que iniciarme en la investigación científica.

Al Dr. Julio Prieto, por la confianza que depositó en mí al aventurarnos en un territorio inexplorado cuando no tenía por qué hacerlo y por transmitirme su entusiasmo por la investigación como forma de hacer una sociedad mejor.

Al Dr. Antonio Oliviero. Ha sido un privilegio haber podido crecer como científico y como persona bajo su tutela. Gracias a él he aprendido muchas lecciones tanto científicas como vitales. Como dice el refrán, espero poder ser como él de mayor.

Y finalmente, al Dr. Ignacio Obeso. Gracias Ignacio por el interés y esfuerzo que me has dedicado durante estos años y por enseñarme el valor de la rigurosidad y cuidado en el detalle a la hora de investigar.

## PREFACIO

“Cualquier pared puede abrirse a cabezazos”

Rafael Ezcritor Fernández

Un día de agosto hace 19 años sobre las 13:30 horas, un sol abrasador bañaba las calles de un pueblo costero de Andalucía. La gente se movía rápido por el paseo marítimo, pues pese a su cercanía con la costa el calor no rendía pleitesía al mar, y la temperatura en las zonas sin sombra rozaba el umbral de dolor que una persona podía soportar. Solitarios individuos cargados con bolsas de la compra y alguna familia aislada transportando sombrillas y toallas camino de la playa eran los únicos viandantes que caminaban por aquel abrasador camino.

A excepción de un niño.

Un niño de 7 años parado en medio del paseo marítimo. Resultaba extraño que en medio de aquel agobiante calor un chaval estuviera quieto, sin moverse, y cubierto en sudor con la mirada perdida. Si alguien se hubiera acercado a él para saber qué le pasaba se habría asustado, porque ese niño tenía la cara roja e hinchada, con un hilo de sangre que bajaba a través de la comisura de sus labios hasta fundirse con el algodón de su camiseta. No obstante, lo más sobrecogedor de ese niño era la sangre, sino la expresión en su cara, más concretamente en sus ojos. Unos ojos que querían gritar, pero que a la vez se avergonzaban de querer hacerlo, que buscaban incesantemente una explicación a lo que le ocurría sin éxito, mientras con angustia empezaba a entender lo que iba a ser su vida con ese compañero de viaje inesperado.

Ese niño estaba agotado. Después de que sus padres le insistieran en ir a comprar pan mientras ellos disfrutaban de la playa, había necesitado 30 minutos para reunir el valor suficiente para ir hasta la panadería, pero no había conseguido decir la frase “quiero una barra de pan” (y se había mordido la lengua y parte del carillo izquierdo hasta sangrar en el intento) y se encontraba intentado buscar una excusa creíble para explicar a sus padres por qué no traía la tan ansiada barra. Y es que... ¿Quién no puede comprar una simple barra de pan?

Para las personas que no sufren tartamudez, puedo entender que este trastorno les resulte difícil de entender. A fin de cuentas, hablar es algo connatural a nuestra existencia y necesario para nuestra vida cotidiana. Lo hacemos al levantarnos y dar los buenos días a nuestra pareja, durante el día para desempeñar nuestro trabajo y por la noche tomando una copa con los amigos. Lo hacemos sin darnos cuenta y podemos estar horas hablando sin cansarnos. Incluso nos podemos meter en problemas por “hablar más de la cuenta”. Si encima vemos que a esa persona a la que tanto esfuerzo le produce empezar a hablar, puede hacerlo de forma fluida en ocasiones, damos por hecho que no tiene ningún problema físico. Esto implica pensar que dicha persona simplemente está nerviosa porque es insegura, que no piensa antes de hablar o que, sencillamente no es muy inteligente. Lógico.

Lo que estas personas no llegan a ver es el sufrimiento que el no poder hablar ocasiona. Lo que limita. Lo que supone.

Para ayudar a comprenderlo mejor, pongamos el ejemplo de una persona ciega. Es fácil imaginarse lo terrible de una pérdida de visión: el no poder realizar tareas tan cotidianas como leer el correo, ver una película, saber si algo está sucio o es peligroso, entre otras

muchas cosas. Todo el mundo lo comprende, puede ponerse en su lugar y actúa en consecuencia frente a una persona con problemas de visión. Pero muy poca gente entiende la realidad cotidiana de una persona con tartamudez: la incomprensión, el parecer ser “responsable” de lo que le pasa, el desgaste continuo que supone no poder comunicarte con el mundo exterior de la forma en la que tú quieres y cuando tú quieres...todas estas cosas son algo que las personas con tartamudez sufrimos cada día.

Con esto no quiero decir que la tartamudez sea equivalente a la ceguera ni muchísimo menos. Hay cosas mucho peores que este trastorno, pero creo que su singularidad y la completa desinformación que hay en España al respecto bien merece aclarar este asunto.

Volviendo a nuestro pequeño protagonista, se puede decir que esta tesis tuvo su germen en aquella mañana de agosto hace ya tantos años. Si estuviéramos en una película americana, ahora vendría la parte donde el protagonista alza su mirada al horizonte mientras una voz en off anuncia su compromiso existencial de encontrar una cura con ayuda de un plano angular captando destellos del océano atlántico bravío. Pero no estamos en una película americana, de modo que lo único que pudo hacer ese niño fue volver a su casa, decir a sus padres que no quedaba pan, aguantar su mirada inquisidora de “qué raro” e irse a su habitación. Una vez dentro, cerró la puerta y lleno de frustración dio su primer cabezazo contra la pared.

Hagamos un salto en el tiempo, dado que la vida del niño no nos interesa hasta hace 3 años y medio. Hasta entonces nuestro (ya adulto) protagonista estuvo luchando contra la tartamudez como podría hacerlo cualquiera persona, es decir de forma errática, y a base de sobreponerse in extremis a las situaciones que le daban miedo pudo ir

sobreviviendo. No obstante, su curiosidad de saber porque le había tocado este trastorno siempre había permanecido en su mente, de modo que cuando acabó sus estudios decidió realizar un doctorado acerca de este trastorno tan particular.

En ciencia lo más común es ir a un laboratorio donde estén haciendo lo que te interesa y unirte a sus líneas de investigación. De esta forma vas cogiendo experiencia a la vez que profundizas en tu campo de interés. Y es aquí donde nuestro protagonista se encuentra con la primera pared: no hay nadie en España que investigue la tartamudez. Y no me refiero a que haya pocos grupos, me refiero a que literalmente no hay nadie. Pero esto no es suficiente para frenar su ímpetu y después de pensarlo un poco decide lanzarse a la aventura y comienza a dar cabezazos contra esa pared. Al principio duele (tener que escribirse uno solo el proyecto desde cero, no tener financiación) pero finalmente encuentra personas que deciden darle una oportunidad. De esta forma, a medida que transcurre el tiempo la sangre comienza a coagularse el dolor pierde su intensidad y solo queda continuar trabajando.

Se suele decir que el doctorado es duro pero que también una aventura apasionante. En mi caso no sabría explicarlo, ha sido una mezcla de resignación y agotamiento. Cada tesis es diferente, aunque no creo que haya muchas de una persona con una discapacidad acreditada que investigue sobre su propia discapacidad. Aunque haya conseguido llevar todo a buen término, me doy cuenta de que fácilmente hubiera podido acabar pulverizado. No obstante, me quedo con todo lo bueno aprendido y las posibilidades que se abren a continuación para continuar mi carrera científica.

Y con esta reflexión llegamos a la presente tesis. Si en el apartado anterior he señalado los agradecimientos académicos, ahora me gustaría expresar los agradecimientos afectivos a todas aquellas personas que han estado a mi lado durante este viaje.

A mis amigos (Piedad, Guillermo(s), Javier, Jorge, Paula) y conocidos que generosamente prestasteis vuestro tiempo y a veces también vuestros cerebros para poder llevar a buen puerto este trabajo. Si ya es difícil conseguir voluntarios anónimos, en el caso necesitar amistades para poder completar el cupo de sujetos y que estos no solo no les importen, sino que además te pongan las cosas fáciles y te ayuden a sobrellevar la ansiedad me ha provocado este doctorado ha sido algo de lo que siempre me acordare. Gracias chicos.

A mi padre. Si dijera que mi padre ha sido el hombre más inteligente que he conocido la gente sonreiría y pensaría “claro, es su padre, que va a decir” pero es que objetivamente si uno mira su trayectoria profesional, su obra artística y sus habilidades en múltiples campos, no cabe otra que rendirse a la evidencia. Por suerte múltiples reconocimientos avalan abrumadoramente su legado para las generaciones venideras. Siempre tendré la rabia de que un cáncer prematuro me lo arrebatase precisamente en los años en que hubiera podido explotar su talento en muchas facetas de la vida, pero espero que, si existe un llamémoslo plano/estado/fase superior tras la muerte, este observándome desde allí con satisfacción. Si cuando tenga su edad he conseguido ser la mitad de hombre de lo que ha sido mi padre podré decir con orgullo que soy un hombre de provecho.

A mi madre. Al igual que mi padre, su trayectoria profesional habla por ella misma y si bien el aspecto artístico puede no ser una de sus fortalezas, no hay día que no admire su integridad moral. Mi madre es uno de esos casos raros en los que la inteligencia y la

bondad coexisten simultáneamente. Puede que no se lo diga todo lo que debería, pero para mí es un modelo a seguir, tanto profesional como de ser humano. Ella ha sido la directora emocional de esta tesis doctoral. Que a nadie le quede la duda de que no ser por ella, antes o después hubiera mandado todo a tomar vientos, pero ella se mantuvo firme y me obligó a seguir adelante. Y ya se sabe que lo que dice una madre, es ley. Gracias mama por no perder la fe en mí.

Finalmente me gustaría que esta tesis fuera una herramienta que permita fomentar otras investigaciones, ya sea en esta patología o en otras. Porque estoy seguro de que ahora mismo hay también en algún lugar del mundo otros chicos y chicas avergonzándose por no poder pronunciar su nombre cuando le preguntan. Me gustaría que si esas personas deciden en un futuro poner su tiempo, juventud y dinero en continuar en la investigación en la tartamudez se encuentren con que no tienen que bajar la cabeza, cerrar los puños y correr contra la pared, sino que descubran que alguien les ha dejado un pico y una pala allí. No hay nada como el miedo para hacer a una persona inteligente, pero creo que la pasión unida con las herramientas adecuadas es la fuerza más poderosa que permite a la ciencia avanzar y mejorar la calidad de vida de toda la sociedad. Es por ello que, si al final de este viaje he conseguido que otras personas no tengan que destrozarse la cabeza en el intento y puedan seguir esforzándose por tirar abajo cualquier muro que esta discapacidad ocasiona, me sentiré afortunado.



El doctorado te cambia, papá.  
Antes me preguntaba hacia dónde van los pájaros.  
Ahora me pregunto de que huyen.

G. Mejías, 2019

## ACRÓNIMOS

<b>AWS</b>	Adultos con tartamudez ( <i>adults who stutter</i> )
<b>BA</b>	Áreas de Brodmann ( <i>Brodman areas</i> )
<b>BIS/BAS</b>	Escala de Personalidad BIS/BAS ( <i>behavioral avoidance/inhibition scales</i> )
<b>cTBS</b>	Estimulación continua <i>theta burst</i> ( <i>continuous theta burst stimulation</i> )
<b>DAF</b>	Retroalimentación auditiva retardada ( <i>delayed auditory feedback</i> )
<b>DTI</b>	Imágenes con tensor de difusión ( <i>diffusion tensor imaging</i> )
<b>EMG</b>	Electromiografía
<b>FA</b>	Anisotropía fraccional ( <i>fractional anisotropy</i> )
<b>FAF</b>	Retroalimentación de frecuencia alterada ( <i>frequency altered feedback</i> )
<b>FAT</b>	Tracto frontal oblicuo ( <i>frontal aslant tract</i> )
<b>FDI</b>	Primer dorsal interóseo ( <i>first dorsal interosseous</i> )
<b>fMRI</b>	Imagen por resonancia magnética funcional ( <i>functional magnetic resonance imaging</i> )
<b>GABA</b>	Ácido gamma-aminobutírico
<b>Gpi</b>	Globo pálido interno ( <i>internal globus pallidus</i> )
<b>IFG</b>	Giro frontal inferior ( <i>inferior frontal gyrus</i> )
<b>IPL</b>	Lóbulo parietal inferior ( <i>inferior parietal lobule</i> )
<b>ITG</b>	Giro temporal inferior ( <i>inferior temporal gyrus</i> )
<b>M1</b>	Corteza motora primaria
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografía
<b>MFG</b>	Giro frontal medio ( <i>mid frontal gyrus</i> )
<b>MTG</b>	Giro temporal medio ( <i>mid temporal gyrus</i> )
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones ( <i>positron emission tomography</i> )
<b>PMC</b>	Corteza premotora ( <i>premotor cortex</i> )
<b>ppTMS</b>	Estímulos pareados separados por un intervalo interestímulo variable ( <i>paired-pulse TMS, ppTMS</i> )
<b>pSTC</b>	Corteza temporal superior posterior ( <i>posterior superior temporal cortex</i> )
<b>rTMS</b>	Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva ( <i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i> )
<b>SMA</b>	Área motora suplementaria ( <i>supplementary motor area</i> )
<b>SMG</b>	Giro supramarginal ( <i>supramarginal gyrus</i> )
<b>STG</b>	Giro temporal superior ( <i>superior temporal gyrus</i> )
<b>sTMS</b>	Estimulación magnética transcraneal de estímulos únicos ( <i>single-pulse TMS</i> )
<b>TCI</b>	Cuestionario de Temperamento y Carácter ( <i>Temperament and Character Inventory</i> )
<b>tDCS</b>	Estimulación transcraneal de corriente directa ( <i>transcranial direct current stimulation</i> )
<b>TMS</b>	Estimulación Magnética Transcraneal ( <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> )

# ÍNDICE

Resumen estructurado.....	20
Structured summary .....	23
1 Introducción.....	26
1.1 Lenguaje .....	26
1.1.1 Bases neurales del lenguaje .....	26
1.1.2 Trastornos del habla .....	29
1.2 La tartamudez.....	31
1.2.1 Fenomenología asociada .....	32
1.2.2 Dimensión social.....	33
1.2.3 Neurofisiología de la tartamudez .....	33
1.2.4 Terapias actuales .....	38
1.2.5 Porcentaje de recuperación .....	39
1.3 Aprendizaje asociativo .....	40
1.3.1 Neurofisiología del sistema de aprendizaje no habitual .....	42
1.3.2 Neurofisiología del sistema habitual .....	43
1.4 Fundamentos Estimulación Magnética Transcraneal (TMS).....	45
1.4.1 Principios físicos de la TMS .....	47
1.4.2 Protocolos de TMS.....	49
1.4.3 Tipos de estimulador y bobinas.....	52
1.4.4 Contraindicaciones e incompatibilidades .....	54
2 Justificación. Hipótesis. Objetivos.....	55
2.1 Estudio I. Mecanismos de la TMS: Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS.....	55
2.2 Estudio II. Mecanismos de la tartamudez .....	56
2.2.1 Facilitación córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez .....	56
2.2.2 Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución .....	56
2.3 Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia vmPMC en el Sistema de aprendizaje asociativo.....	57
2.4 Estudio IV. Terapias.....	57
2.4.1 Caso clínico. Efecto de Levetiracetam .....	57
2.4.2 Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria .....	58

3	Estudio I. Mecanismos de la técnica. Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS.....	59
3.1	Introducción .....	59
3.2	Materiales y métodos .....	61
3.2.1	Parámetros de localización .....	61
3.2.2	Parámetros globales de polarización.....	62
3.3	Resultados .....	63
3.4	Discusión .....	65
4	Estudio II. Mecanismos de la tartamudez. ....	67
4.1	Facilitación del córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez.....	67
4.1.1	Introducción .....	67
4.1.2	Materiales y métodos .....	70
4.1.3	Resultados .....	77
4.1.4	Discusión .....	81
4.2	Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución	84
4.2.1	Introducción .....	84
4.2.2	Materiales y métodos .....	84
4.2.3	Resultados .....	86
4.2.4	Discusión .....	90
5	Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia del área premotora en el Sistema de aprendizaje asociativo.....	92
5.1	Introducción .....	92
5.2	Materiales y métodos .....	93
5.2.1	Sujetos.....	94
5.2.2	Diseño experimental.....	94
5.2.3	Paradigma de aprendizaje instrumental.....	95
5.2.4	Medida de la excitabilidad cortical.....	98
5.2.5	Protocolo cTBS.....	99
5.2.6	Diferencias individuales .....	100
5.2.7	Análisis estadístico y drift diffusion model .....	101
5.3	Resultados .....	103
5.3.1	Entrenamiento.....	103
5.3.2	Outcome-devaluation .....	104
5.3.3	Slips of action .....	104
5.3.4	Modelo de difusión cognitiva .....	107

5.4	Discusión .....	110
6	Estudio IV. Terapias .....	112
6.1	Caso clínico. Efecto de Levetiracetam .....	112
6.1.1	Introducción .....	112
6.1.2	Materiales y métodos .....	113
6.1.3	Resultados .....	114
6.1.4	Discusión .....	115
6.2	Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria .....	116
6.2.1	Introducción .....	116
6.2.2	Materiales y métodos .....	117
6.2.3	Resultados .....	118
6.2.4	Discusión .....	119
7	Conclusiones .....	121
7.1	Estudio I. Mecanismos de la TMS: Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS. ....	121
7.2	Estudio II. Mecanismos de la tartamudez .....	121
7.2.1	Facilitación córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez. ....	121
7.2.2	Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución. ....	121
7.3	Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia vmPMC en el Sistema de aprendizaje asociativo.....	121
7.4	Estudio IV. Terapias.....	122
7.4.1	Caso clínico. Efecto de Levetiracetam .....	122
7.4.2	Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria .....	122
8	Perspectivas futuras .....	123
9	Bibliografía .....	125
10	Anexos .....	147
10.1	Artículos publicados o en fase de revisión resultado de la realización de la tesis	147
10.2	Corto documental sobre la tartamudez en colaboración con la Facultad de Ciencias de la Información (UCM). ....	148
10.2.1	Marco teórico .....	148
10.2.2	Ficha Técnica .....	149
10.2.3	Planteamiento .....	149

10.2.4	Escaleta. Transcripción.....	149
10.2.5	Capturas del metraje .....	151
10.2.6	Plan de distribución .....	151

## Resumen estructurado

**Introducción.** La tartamudez o disfemia es un trastorno del habla generalmente en la parte espontánea y proposicional, es decir cuando se utiliza para comunicarse en situaciones cotidianas. Se caracteriza por repeticiones, prolongaciones o interrupciones durante el discurso normal fluido y conlleva un gran sufrimiento personal provocando un deterioro notable en la calidad de vida. El objetivo de esta tesis es aportar una aproximación traslacional de la patología. Primero se han estudiado los mecanismos de la principal técnica neuromodulatoria (estimulación magnética transcraneal) que se propone como mayor potencial terapéutico de la tartamudez (estudio I). Segundo, se han estudiado los mecanismos de la tartamudez y los cambios en la excitabilidad cortical respecto a controles, así como la predisposición a sufrir trastornos de deglución (estudio II). Tercero, se han abordado los mecanismos cognitivos que refuerzan los comportamientos secundarios negativos de la patología (estudio III) y cuarto se han puesto en práctica en forma de dos casos clínicos los abordajes terapéuticos planteados (estudio IV).

**Materiales y métodos.** En el estudio I se ha caracterizado el campo eléctrico inducido por TMS por medio de la desviación estándar de las variables espaciales. A partir la desigualdad de Chebyshev se define un volumen espacial donde el campo eléctrico inducido está mayoritariamente concentrado. También se han definido los parámetros necesarios para determinar globalmente el estado de polarización (dirección) del campo eléctrico inducido. En el estudio II en la sección de excitabilidad cortical, se han utilizado potenciales motores evocados inducidos por TMS en la representación de la mano izquierda M1 en adultos con tartamudez justo en el momento de la producción del

habla. En la sección de deglución se utilizó el test *Eating Assessment Tool* (EAT-10), un test autoadministrado y específico para una amplia gama de trastornos de la deglución. En el estudio III se ha utilizado una tarea de aprendizaje de discriminación tras una sesión con protocolo *theta burst* continuo para investigar el papel del córtex prefrontal en el aprendizaje asociativo. En el estudio IV se ha realizado un caso clínico con el medicamento Levetiracetam en dosis progresivas. EN otro caso clínico se ha utilizado estimulación magnética transcraneal repetitiva (3000 pulsos, 10 Hz, 25 segundos intervalo entre trenes) a lo largo de 15 sesiones de 40 minutos cada una.

**Resultados.** En el estudio I se ha caracterizado el campo eléctrico inducido así como su estado de polarización por medio de los parámetros globales  $\langle x \rangle, \langle y \rangle, \langle z \rangle, \sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$   $u_r, u_\theta, u_\phi$  y  $V$ .

En el estudio II se ha encontrado una menor activación cortical en AWS en el área motora. El incremento de excitabilidad inducida por el habla es proporcional al tiempo de reacción, siendo los AWS con menor umbrales motores los que tenían menor tiempo de reacción. Asimismo, los AWS presentaron una puntuación en el test EAT-10 mayor (26/82, 31.7%) que en el grupo control (6/59, 10.1%) (prueba U de Mann-Whitney,  $Z = -2.559$ ;  $p = 0.0105$ ). Los AWS femeninos tenían una posibilidad mucho mayor de sufrir posibles trastornos de deglución (hasta al 47,3%) que los AWS masculinos (alrededor del 18%). En el estudio III se observa un efecto en el aprendizaje tras cTBS en vmPMC según el modelo de difusión en el umbral de separación (*threshold separation*), tasa de deriva (*drift rate*), y tiempo de no decisión (*non-decision time*) ( $p < 0.05$ ). En el estudio IV el Levetiracetam produjo una disminución total en los puntajes de PAiS (de 2.2 a 1.5) y SSI-

4 (de 30 a 24). La rTMS sobre SMA produjo una disminución en la puntuación de SSI-4 de un 36% y un 28% en el porcentaje de sílabas disfluente.

**Discusión.** En el estudio I, los parámetros globales definidos proporcionaron la caracterización de un volumen objetivo y estado de polarización predominante en donde se producirá la mayor capacidad de neuroestimulación producida por la TMS. En el estudio II se obtiene que los AWS tienen una menor excitabilidad cortical en el momento del habla que los controles, así como una mayor proporción (aproximadamente tres veces más) que los sujetos controles de desarrollar trastornos de deglución, siendo este porcentaje mucho mayor en mujeres. Esto sugiere una posible relación a través de vías corticobulbar entre dichas patologías. En el estudio III los resultados sugieren que la aplicación de cTBS en vmPMC puede interferir con los procesos cognitivos, cambiando la forma en que los sujetos procesan sus respuestas. En el estudio IV obtenemos que la toma de Levitacetam podría disminuir la concentración de GABA en globus pallidus, desinhibir la regulación talámica en los circuitos corticales y dar como resultado un posible efecto beneficioso sobre la tartamudez. A su vez, se muestra que la rTMS sobre la región SMA podría ser una vía prometedora de investigación como terapia clínica y como forma de explorar la neurofisiología de la tartamudez de forma más eficaz.

**Conclusiones.** En el estudio I se ha conseguido caracterizar el campo eléctrico inducido por medio de parámetros globales que nos indican la región donde se concentra la máxima intensidad, así como su grado de polarización. En el estudio II se ha encontrado una menor activación cortical en AWS, así como una mayor predisposición a sufrir trastornos de deglución. En el estudio III se observa un efecto en el aprendizaje tras cTBS

en vmPMC que pone de manifiesta la implicación de esa región en el aprendizaje asociativo. En el estudio IV confirma la eficacia leve del Levetiracetam y más apreciable de la rTMS sobre SMA para el tratamiento de la tartamudez.

## Structured summary

**Introduction.** Stuttering is a speech disorder that shows up in everyday communication. It is characterized by repetitions, prolongations or interruptions during normal fluid speech. Stuttering is recognized as a disability in Spain, but its greatest damage lies in the apparently volatile nature of its manifestation and the limited possibility of self-control. Stuttering involves a social stigma that causes great personal suffering and a low quality of life. In this thesis, an integral approach has been sought through various disciplines for an integral characterization of the pathology. First, the mechanisms of the main neuromodulatory technique (transcranial magnetic stimulation) that is proposed as a major therapeutic potential have been studied (study I). Then the mechanisms of stuttering by changes in cortical excitability compared to controls and predisposition to suffer deglutition disorders have been covered (study II). Furthermore, we have studied the cognitive mechanisms that reinforce the negative secondary behaviors of the disorder (study III). Finally, we have put into test two therapeutic approaches in clinical cases (study IV).

**Materials and methods.** In study I, the electric field induced by TMS was characterized by means of the standard deviation of the spatial variables. From the Chebyshev inequality a spatial volume is defined where the induced electric field is mostly concentrated. The necessary parameters have also been defined to know the polarization state (direction) of the induced electric field. In study II in the cortical

excitability section, evoked motor potentials induced by TMS have been used in the representation of the left hand M1 in adults with stuttering just at the time of speech production. In the swallowing section, the Eating Assessment Tool (EAT-10) was used, a self-administered and specific test for a wide range of swallowing disorders. In study III, a learning task of discrimination was used after a session with continuous *theta burst* protocol to investigate the role of the prefrontal cortex in associative learning. In the IV study a clinical case using Levetiracetam in increases doses has been made. In another clinical case, repetitive transcranial magnetic stimulation (3000 pulses, 10 Hz, 25 seconds interval between trains) was used over 15 sessions of 40 minutes each.

**Results.** In study I, the induced electric field has been characterized as well as its polarization state by means of the global parameters  $\langle x \rangle, \langle y \rangle, \langle z \rangle, \sigma_x, \sigma_y, \sigma_z, \mathbf{u}_r, \mathbf{u}_\theta, \mathbf{u}_\varphi$  y  $V$ . In study II, a lower cortical activation in AWS was found over the motor region. Moreover, in AWS speech-induced facilitation is positively correlated to the reaction time required to start a word pronunciation. Furthermore, AWS subjects with higher resting motor thresholds require a shorter time to pronounce a word. AWS presented a score in the EAT-10 test higher in AWS (26/82, 31.7%) than in the control group (6/59, 10.1%) (U test). of Mann-Whitney,  $Z = -2.559, p = 0.0105$ ). Female AWS had a much greater chance of suffering from swallowing disorders (up to 47.3%) than male AWS (about 18%). In Study III, an effect on learning after cTBS in vmPMC was observed. the diffusion model in the separation threshold, drift rate, and non-decision time ( $p < 0.05$ ). In study IV, Levetiracetam produced a total decrease in PAiS scores (from 2.2 to 1.5) and SSI-4 (from 30 to 24). The rTMS on SMA produced a decrease in the SSI-4 score of 36% and a 28% decrease in dysfluent syllables percentage.

**Discussion.** In study I, the defined global parameters provide the characterization of a target volume and predominant polarization state where the greatest neurostimulation capacity produced by the TMS will occur. In study II, we found that excitability of primary motor cortex (hand area) is reduced in AWS than the controls, as well as a higher proportion (approximately three times more) than the control subjects of developing swallowing disorders, being this percentage much higher in women. This suggests a possible relationship through corticobulbar pathways between these pathologies. In study III, results suggest that the application of cTBS in vmPMC can interfere with cognitive processes, changing the way in which subjects process their responses. In study IV, taking Levetiracetam could decrease the concentration of GABA in globus pallidus, disinhibit the thalamic regulation in the cortical circuits and result in a possible beneficial effect on stuttering. Furthermore, it is shown that rTMS over the SMA region could be a promising way of research as a clinical therapy and as a way to explore neurophysiology of stuttering more effectively.

**Conclusions.** In study I it has been possible to characterize the induced electric field by means of global parameters that indicate the region where the maximum intensity is concentrated, as well as its degree of polarization. In study II, a lower cortical activation over the motor region in AWS has been found as well as a greater predisposition to suffer swallowing disorders. In study III an effect is observed in the learning after cTBS in vmPMC that shows the implication of that region in associative learning. Finally, study IV confirms the mild efficacy of Levetiracetam and the more appreciable effect of rTMS on SMA for the treatment of stuttering.

# 1 Introducción

## 1.1 Lenguaje

La aparición del lenguaje puede ser considerado el punto de partida de nuestra humanidad en términos de cognición, interacción social, comunicación desarrollada y expresión artística, siendo la base de la sociedad en la que vivimos. Para que se produzca el lenguaje debe existir un órgano fonador capaz de emitir y articular sonidos. Si bien nuestros ancestros chimpancés pueden articular sonidos, no son capaces de establecer un lenguaje (Tagliatela, Russell, Schaeffer, & Hopkins, 2011). Para desarrollar un sistema estructurado de comunicación, ha sido necesario unos cambios evolutivos en el córtex que permitió al Homo Sapiens desarrollar una cognición debido a la necesidad de actuar como grupo para sobrevivir a unas condiciones de entorno hostiles como las del Paleolítico Superior. Estos factores desencadenaron el desarrollo del lenguaje humano como herramienta de comunicación y transmisión del aprendizaje (Pagel, 2017).

### 1.1.1 Bases neurales del lenguaje

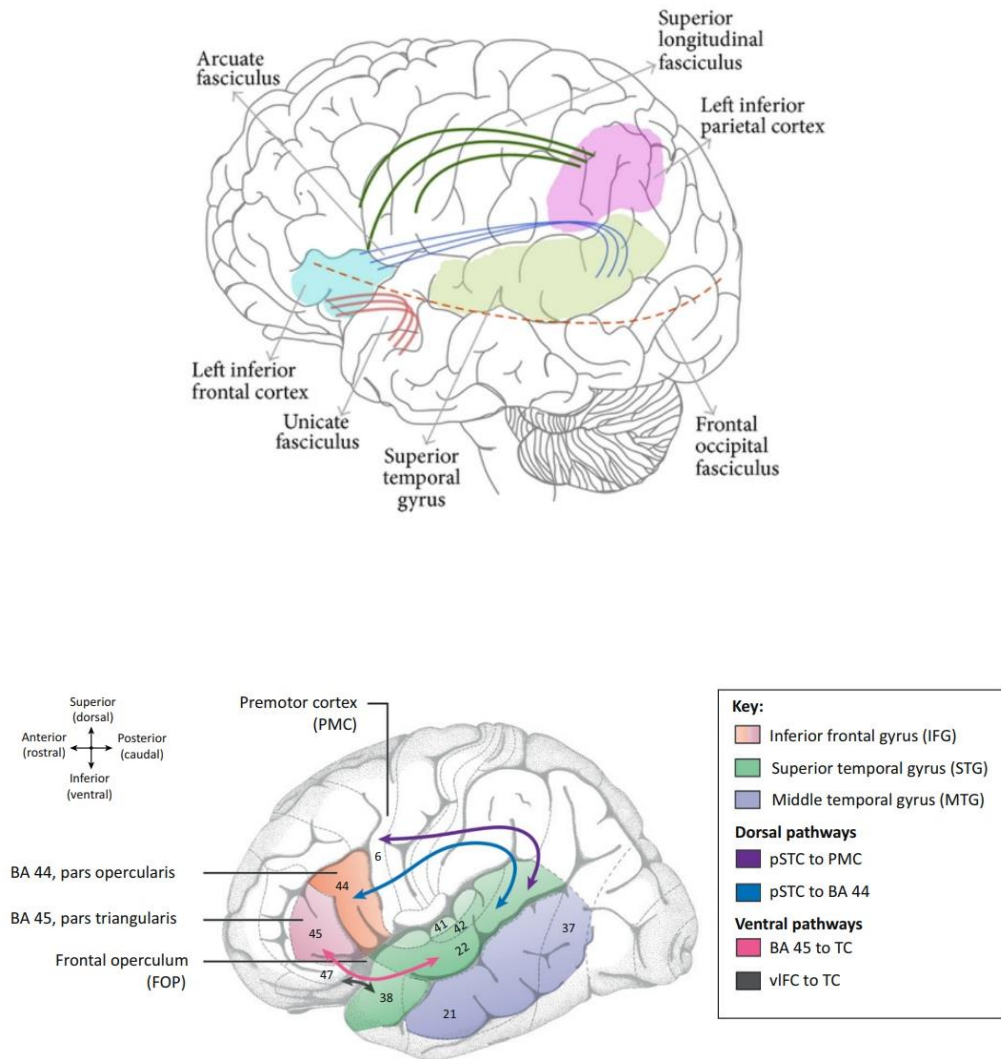
Con la llegada de las técnicas de neuroimagen el modelo clásico de la diferenciación de la producción del habla en sólo dos grandes secciones del cerebro (decir, área de Broca y área de Wernicke) ha quedado obsoleto. Actualmente las técnicas de neuroimagen han permitido un mapeo más preciso (Glasser et al., 2016) y funcional de estructuras del cerebro empleadas en el procesamiento del lenguaje. A continuación se presentan las principales regiones implicadas en el procesamiento y ejecución del lenguaje (Tabla 1,), explicado su localización y función (González R, 2011)(Friederici & Gierhan, 2013)(Hickok & Poeppel, 2004)(Catani et al., 2013):

Tabla 1. Principales regiones cerebrales implicadas en el lenguaje.

Región	Localización	Función
Área de Broca	Lóbulo frontal izquierdo, tercera circunvolución. Se corresponde con las áreas de Brodmann (Brodmann áreas, BA) 44 ( <i>pars opercularis</i> ) y 45 ( <i>pars triangularis</i> )	Formulación verbal. Participa en la planificación y programación motora para la articulación del habla.
Área de Wernicke	Lóbulo temporal izquierdo, primera circunvolución temporal posterior. Localizada en 22BA y 42BA.	Comprensión auditiva y la selección del léxico.
Corteza Prefrontal Dorsolateral	46BA y 47BA	Comprensión de oraciones y procesamiento sintáctico.
Lóbulo temporal	Localizado en el conjunto 38BA, 21BA, 20BA y 37BA.	Denominación y comprensión de palabras.
Giro supramarginal	Lóbulo parietal inferior. Localizado en 40 BA	Procesamiento fonológico y escritura
Giro angular	Lóbulo parietal izquierdo	Integración multimodal (auditiva, visual y táctil)
Insula posterior izquierda y derecha	Se encuentra ubicada profundamente en la superficie lateral del cerebro, dentro del surco lateral (cisura de Silvio)	Convierte los fonemas en información motora para que esta pueda ser leída en el área de Broca. Es la unidad de procesamiento intermedio entre el lenguaje y el habla.
Fascículo longitudinal superior	Conjunto de fibras de materia blanca que conecta fibras anteroposteriores a áreas específicas. Tiene 4 subdivisiones (I-IV) de las que destaca la red IV, también llamado fascículo arqueado, el cual conecta el área de Wernicke con el área de Broca	Aprendizaje del lenguaje. Forma parte del circuito fonológico
Fascículo longitudinal inferior	Zona occipital con el lóbulo temporal	Memoria semántica.
Fascículo ucinado.	Conecta zona temporal anterior con lóbulo frontal	Denominación de nombres propios y comprensión auditiva.
Fascículo fronto-occipital inferior	Conecta lóbulo occipital con la región órbito-frontal	Función actualmente desconocida

Además de las regiones expuestas anteriormente, es necesario destacar otras áreas secundarias pero fundamentales en el lenguaje como son las regiones subcorticales (tálamo y ganglios basales), el papel del hemisferio derecho (procesa la información de manera no analítica y cumple un importante rol en el uso del lenguaje en el contexto no

literal, así como la apreciación de la ironía, humor, sarcasmo y prosodia), áreas prefrontales (iniciación, planificación y monitorización de la actividad verbal y cerebelo (fluencia verbal, evocación de la palabra, sintaxis, lectura y escritura).



**Figura 1. Regiones y tractos relacionados con el lenguaje en el cerebro humano (hemisferio izquierdo).** Abreviaturas: PMC, corteza premotora; pSTC, corteza temporal superior posterior. Los números indican las áreas de Brodmann (BA) definidas citoarquitectónicamente. Las áreas y tractos del sistema funcional del lenguaje se pueden agrupar en dos grandes vías: **A) vía dorsal:** Incluye zonas posteriores del lóbulo temporal y frontal, así como el giro angular. Su papel en el procesamiento del lenguaje tiene que ver con la construcción de la palabra y su articulación. Se la conoce como vía subléxica. Está lateralizada en el hemisferio dominante. **B) vía ventral:** Incluye zonas temporales superiores y medias que reciben el nombre de vía léxica. La ruta ventral tiene un papel importante en el significado y comprensión de las palabras. Adaptado de (Berwick, Friederici, Chomsky, & Bolhuis, 2013) y (Wong, Yin, & O'Brien, 2016).

Aproximadamente, el 95% de los diestros tiene localizado el lenguaje en el hemisferio izquierdo y sólo un 5% en el hemisferio derecho. En las personas zurdas, el 70% presenta

una lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo, un 15% en el hemisferio derecho y un 15% en forma bilateral. Por tanto, existe una relación entre la lateralidad y la dominancia manual. Además, el sexo influye en la representación cerebral del lenguaje, siendo bilateral en el caso de las mujeres y lateralizado a la izquierda en el caso de los hombres (Clements et al., 2006).

El proceso del habla para enunciar una idea comienza como un procesamiento léxico en el área de Wernicke seleccionando las palabras que representan los conceptos. De forma simultánea, en el área de Broca ocurre el procesamiento gramatical (orden de las palabras, nexos y elección de verbos)(González, Rafael & Hornauer-Hughes, 1996). Seguidamente, en la circunvolución supramarginal, se seleccionan los fonemas que componen cada una de las palabras de la oración. Esta información es procesada en Broca donde se seleccionan los planes motores necesarios para producir cada uno de los sonidos que componen las palabras de la oración previo paso por la ínsula. Posteriormente la información es enviada a la corteza motora primaria (BA4), donde es transmitida por las vías corticonucleares (Wong et al., 2016). Las áreas motoras 6 y 8, las estructuras subcorticales (ganglios basales, fundamentalmente putamen y núcleo caudado) y el cerebelo forman parte de esta actividad motora. Finalmente, la información llega a los músculos de los órganos fonatorios, donde se ejecuta la producción del habla (Friederici & Gierhan, 2013).

### 1.1.2 Trastornos del habla

La fluidez, capacidad articulatoria o de recuperación de fonemas o palabras, así como la comprensión del habla pueden verse afectadas por diversas causas genéticas,

traumáticas o ambientales que dan lugar a diferentes trastornos del habla clasificados a continuación:

a) Dislalia. Se producen diferentes errores en la articulación de las palabras, siendo la más frecuente la sustitución de sonidos, así como su falta o añadidura en el discurso.

b) Disfasia. Dificultad en la comprensión y expresión del lenguaje. Las personas con este trastorno suelen tener un vocabulario reducido y una estructura gramatical limitada que provoca que el discurso sea limitado.

c) Disartria. Dificultad para pronunciar palabras. Debido a un problema neurológico, los músculos fonatorios y la boca no presentan suficiente tono muscular. Si el problema se encuentra en los propios órganos fonadores el trastorno se denomina disglosia. Es importante diferenciarla de la tartamudez ya que en ésta última una vez superada la dificultad inicial, la dicción es perfecta (Pietsch, Lyon, & Dhillon, 2018).

d) Trastorno de la comunicación social. Presencia de dificultades severas en el uso práctico del lenguaje sin atribuir un objetivo concreto a las palabras enunciadas. Quienes padecen este trastorno tienen problemas para adecuar la comunicación al contexto en el que se encuentren (Topal, Demir Samurcu, Taskiran, Tufan, & Semerci, 2018).

e) Taquifemia. Habla exageradamente rápida, perdiéndose palabras por el camino y cometiendo errores. Es común su presencia en personas con un estado de ánimo muy excitado (episodios maníacos o consumo de sustancias excitadoras) (Duffy, 2016).

f) Afasias. En función de la localización o estructura cerebral dañada los efectos en el lenguaje van a ser diferentes. En la afasia de Broca se presenta dificultad para producir lenguaje y expresarse, pero manteniendo un buen nivel de comprensión. Es debida fundamentalmente a una lesión en el área de Broca. La afasia motora transcortical es

similar a la afasia de Broca, pero en este caso el sujeto es capaz de repetir lo que se le dice. Se produce por una lesión en las *pars triangularis*. La afasia sensorial transcortical, provocada por lesiones en el área que une los lóbulos temporal, parietal y occipital, es semejante a la de Wernicke salvo por el detalle de que la repetición sí está preservada. Por otro lado, en la afasia transcortical mixta se produce un aislamiento del lenguaje, afectando a expresión y comprensión. No obstante, la repetición se mantiene. En la afasia de Wernicke el sujeto presenta severas dificultades para comprender la información auditiva, provocando que se sea incapaz de repetir la información procedente del exterior. La lesión cerebral se halla en el área de Wernicke. En la afasia de conducción, provocada por lesión en fascículo arqueado, la expresión como la comprensión verbal son relativamente correctas, pero la repetición estaría alterada. Por último, en la afasia global se ha producido un daño masivo del hemisferio especializado en el lenguaje. Todas las vertientes del lenguaje están severamente perjudicadas (Stockert & Saur, 2017).

El último trastorno del habla tipificado que ocupa un lugar principal en esta tesis es la tartamudez.

## 1.2 La tartamudez

La tartamudez o disfemia es un trastorno del habla generalmente en la parte espontánea y proposicional, es decir cuando se utiliza para comunicarse en situaciones cotidianas (O. Bloodstein and N. Bernstein Ratner, 2008). Se caracteriza por repeticiones, prolongaciones o interrupciones durante el discurso normal fluido. Asociado a este fenómeno se incluyen diversos comportamientos secundarios que se clasifican como evitativos (aislamiento social, uso de circunloquios o sinónimos para

evitar pronunciar la palabra con la que el hablante piensa que se va a bloquear), de distracción (tics, muecas, sonidos previos al tartamudeo), fisiológicos (enrojecimiento, incremento de adrenalina y pulso cardiaco) y psicológicos (baja autoestima, frustración, angustia y depresión)(Guitar, 2013).

La edad de inicio de la tartamudez se sitúa entre los 2 y los 5 años. La incidencia de disfluencias en el desarrollo del lenguaje hablado en la infancia es del 8% (Månsson, 2000), siendo del 1% la prevalencia oficial de personas con tartamudez crónica(Yairi & Ambrose, 2013). No obstante, y debido al componente de estigma que ha sufrido y sufre el colectivo de tartamudos su valor real probablemente sea mayor. La tartamudez también es un síntoma asociado con otras enfermedades como síndrome de Tourette (comorbilidad 15.3% al 31.3%) o Parkinson(De Nil, Sasisekaran, Van Lieshout, & Sandor, 2005).

### 1.2.1 Fenomenología asociada

La tartamudez tiene otros elementos característicos que escapan de la fenomenología propia del trastorno (las llamadas disfluencias o cambios en la fluidez del habla). El más interesante es la eliminación completa del trastorno durante las situaciones de canto (Neef et al. 2016), lectura/habla, coral/habla en sombra (repetir lo que dice una segunda persona intentando ir lo más rápido posible) y alteración del feedback auditivo (percepción pre-cortical o cortical de la propia voz) por medio de retroalimentación auditiva retardada (*delayed auditory feedback*, DAF, oír la propia voz con un delay de milisegundos) y/o retroalimentación de frecuencia alterada (*frequency altered feedback*, FAF, oír la propia voz en un tono diferente)(Andrade & Juste, 2011), así como el enmascaramiento propioceptivo por ruido blanco supone la eliminación casi

inmediata de la tartamudez. También es destacable mencionar la pérdida de propiocepción y noción del tiempo durante el episodio de tartamudez (Kikuchi et al., 2011).

### 1.2.2 Dimensión social

La tartamudez en España está reconocida como una discapacidad, pero su mayor daño reside en lo aparentemente volátil de su manifestación y la limitada posibilidad de controlarla. La tartamudez conlleva un estigma social que causa un gran sufrimiento personal provocando un deterioro notable en la calidad de vida de la persona (Perez, Doig-Acuna, & Starrels, 2015) y costes sociales elevados (psicólogos, psiquiatras, logopedas, etc) (Boyle, Blood, & Blood, 2009). En 2017 el CERMI (Comité Español de Representantes de Personas con Discapacidad) publicó el volumen “Libro Blanco. Las personas con tartamudez en España”(Ramírez, 2017) en el que describe las discriminaciones sufridas en la esfera profesional, con una cuota de desempleo del colectivo de más del 50%. El avance en el tratamiento de la patología supondría un gran alcance clínico y social.

### 1.2.3 Neurofisiología de la tartamudez

El avance de las neurociencias ha permitido en las últimas décadas un auge en los estudios neurofisiológicos de la tartamudez. Técnicas como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET), magnetoencefalografía (MEG), diferentes tipos de resonancias (estructural, funcional (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) e imágenes con tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI)) o electromiografía (*electromyography*, EMG) han permitido conocer mejor los posibles mecanismos subyacentes de este trastorno del habla.

En personas adultas con tartamudez (*adults who stutters, AWS*) se han observado locus de baja anisotropía fraccional (*fractional anisotropy, FA*) (parámetro que indica desmielinización) en hemisferio izquierdo (corteza motora primaria (M1), área motora suplementaria (*supplementary motor area, SMA*), área de Broca, corteza somatosensorial, corteza auditiva y cerebelo)(Nicole E Neef, Anwander, & Friederici, 2015) (Connally, Ward, Howell, & Watkins, 2014) detectaron 3 clusters de baja FA (obtenidos a partir del método de estimación de la probabilidad de activación) en el fascículo superior longitudinal, el fascículo arqueado y en la parte posterior del cuerpo calloso.

Las hipoactivaciones observadas se concentran en el hemisferio izquierdo (córtex motor de laringe, giro temporal inferior (*inferior temporal gyrus, ITG*), giro temporal superior (*superior temporal gyrus, STG*), vermis cerebeloso y núcleo rojo) (Belyk, Kraft, & Brown, 2015) Otros trabajos indican disminución en las conexiones entre los lóbulos cerebelosos VI y VIII y las regiones motoras, correlacionando negativamente con el grado de tartamudez. También se ha observado una disminución en la actividad de los ganglios basales en sus proyecciones a STG (responsable de la percepción de nuestra propia voz), lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule, IPL*, responsable de la planificación y análisis de las sílabas en memoria a corto plazo) y SMA (Yang, Jia, Siok, & Tan, 2016).

Se han reportado, por otra parte, hiper-activaciones en el hemisferio derecho en giro precentral, MFG, córtex motor de labios, opérculo rolándico, ínsula, homólogo de área Broca, pre SMA, SMA, IPL; así como en las conexiones de los ganglios basales (globo pálido interno, (*internal globus pallidus, GPi*), y putamen principalmente) con SMA (Soo-

Eun Chang, Garnett, Etchell, & Chow, 2018; Ingham, Ingham, Euler, & Neumann, 2016; Lu et al., 2010). Asimismo, es interesante destacar la sobreactivación bilateral sostenida de cerebelo (Fox et al., 2000). Durante una terapia de logopedia/conductual se produce un incremento aun mayor (menor automatización del habla) y tras un tiempo de acabar la terapia dicho incremento desaparece (Lu et al., 2012).

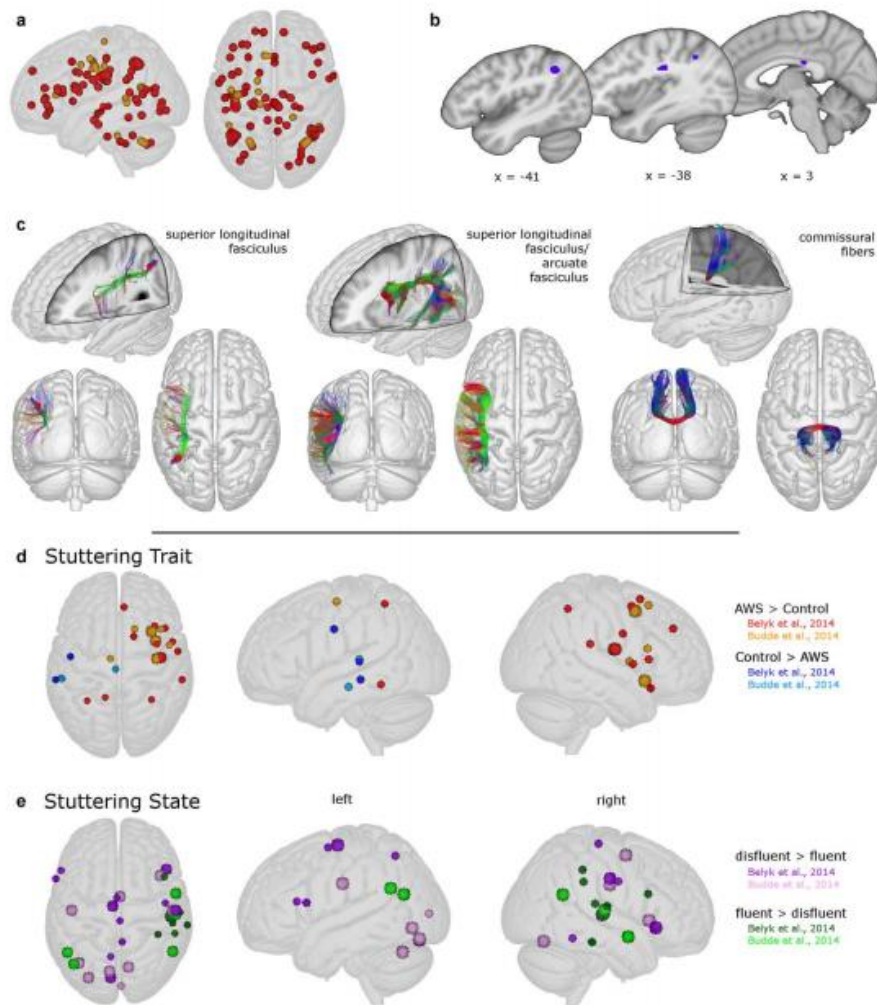
En lo que respecta al orden de activación de las diferentes regiones que están implicadas en los procesos del habla, los AWS tienen alterado el orden de activación neuronal del lenguaje, activándose primero M1 izquierdo y luego el área de Broca (Salmelin, Schnitzler, Schmitz, & Freund, 2000).

No obstante, parte de la dificultad del estudio de este trastorno radica en la heterogeneidad de los resultados entre diferentes trabajos (**Figura 2**). Si bien la mayoría pone de manifiesto anomalías neurológicas, los resultados muchas veces resultan contradictorios debido a la gran variabilidad entre sujetos. No obstante revisiones recientes de la literatura (Etchell, Civier, Ballard, & Sowman, 2017) destacan las correlaciones entre severidad de la tartamudez y activación de GPI izquierdo, parte orbital homólogo de Broca, SMA bilateral, corteza somatosensorial bilateral y cerebelo bilateral, así como correlaciones entre menor tartamudez con activación de IPL izquierdo, área de Broca parte posterodorsal y una activación de gran parte del hemisferio derecho (STG, giro temporal medio (*mid temporal gyrus*, MTG), giro supramarginal (*supramarginal gyrus*, SMG), IPL, MFG) (Budde, Barron, & Fox, 2014).

Por último, es interesante mencionar los estudios realizados en niños con tartamudez (3-10 años), los cuales permiten observar las diferencias antes de que el cerebro se reorganice como forma de intentar compensar el déficit, aportando una visión acerca

de su patogénesis. Debido a las complicaciones éticas y logísticas que este tipo de estudios tienen aparejadas, son pocos los trabajos que se han llevado a cabo en este tipo de sujetos. En ellos se han reportado zonas de baja FA en hemisferio izquierdo (córtex auditivo, M1, cuerpo calloso, SMA, área de Broca, cerebelo, capsula extrema y SMG), así como en tractos que conectan áreas corticales y subcorticales lo cual podría sugerir una alteración temprana del sistema auditivo como factor importante en la patogénesis de la tartamudez (Chang et al. 2016; Chang 2014). Es interesante observar la menor dispersión en las regiones donde se detectaron diferencias que en el caso de los estudios en adultos. De igual manera los cambios más significativos de FA en niños que se han recuperado de la tartamudez se encuentran en la capsula exterior izquierda (que sirve de conexión entre la corteza auditiva y Broca) y el SMG izquierdo (Chang et al. 2015).

En resumen, el volumen creciente de trabajos alrededor de esta patología debería trasladarse al plano clínico en forma de tratamientos más efectivos, sin embargo, como se verá en la siguiente sección, esto no ha sido así.



**Figura 2. Diferencias en neuroimagen de sujetos con tartamudez (a-c) Imagen de tensor de difusión. (a) Focos de anisotropía fraccional (AF en inglés) reducida.** Las esferas rojas indican los focos de los estudios de personas de 14 a 52 años de edad que tartamudean, y las esferas naranjas indican los focos de los niños de edad 3 a 10 que tartamudean (S.-E. Chang et al., 2015). (b) En azul se ilustran los clusters de AF reducido a partir de un meta-análisis usando el método de estimación de la probabilidad de activación (ALE, en inglés) ( $p < 0.001$ ;  $FDR \ q < 0.05$ ). (c) Tractografía de difusión en un conjunto de datos DTI de alta resolución de un solo sujeto (Cykowski, Fox, Ingham, & Robin, 2010). Se muestran tractos que cruzan una esfera con un diámetro de 5 mm alrededor de las coordenadas MNI del meta-análisis después de un registro lineal al espacio nativo del sujeto. (d, e) resonancia magnética funcional. (d) Comparativa entre sujetos control y persona con tartamudez en condiciones de habla normales o silencio. Los puntos rojos y naranjas muestran las áreas del cerebro que son más activas y los puntos azules y celestes corresponden con las menos activas en las personas con tartamudez en comparación con los sujetos control. Las sobre-activaciones del hemisferio derecho residen en el gyrus precentral, corteza motora de labio, ínsula, IFG pars opercularis, IFG pars orbitalis, pre-SMA, gyrus frontal medio, IPL y SPL. Las sobre-activaciones del hemisferio izquierdo residen en la SMA y en la SPL. Las hipoactivaciones del hemisferio izquierdo se localizan en la corteza motora de la laringe izquierda, la MTG izquierda, el surco temporal superior izquierdo, el vermis cerebeloso y el núcleo rojo (Belyk et al., 2015). (e) Diferencias en sujetos con tartamudez cuando hablan de forma fluida (puntos verde y verde claro para las zonas activas) y cuando tienen episodios de tartamudez (puntos púrpura y violeta para las zonas activas). Las activaciones relacionadas con la fluidez residen principalmente en el hemisferio derecho, a saber, los girus de Heschl, el planum temporale, la STG posterior, MTG, SMG, IPL, IFG pars opercularis y la MFG. Los correlatos del hemisferio izquierdo están en el IPL. Las activaciones relacionadas con las disfluencias residen en el área de Broca en el IFG pars orbitalis derecho, el IFG pars opercularis y pars triangularis izquierdo, bilateralmente en el SMA, la corteza somatosensorial y el cerebelo, y en el precuneus izquierdo y el globus pallidus izquierdo (Budde et al., 2014). Separar los estudios según las condiciones (silencio, habla con tartamudez o habla fluida) son muy útiles para investigar las causas, así como los intentos de compensar la tartamudez. Adaptado de (Nicole E Neef et al., 2015).

#### 1.2.4 Terapias actuales

El limitado abordaje terapéutico de la tartamudez actual se engloba dentro del campo de la logopedia, psicología y la farmacología. En el ámbito de la logopedia, las terapias consisten en técnicas de respiración y relajación, así como formas de hablar que favorezcan la fluidez en el discurso como pueden ser alargar la sílaba inicial de la palabra, hablar con el uso externo de un metrónomo, silabear (habla robótica), dotar al discurso de un tono enfático mayor (como si se estuviera cantando) o ayudarse con las manos/pies para marcar un ritmo al hablar.

En el lado psicológico, la atención es centrada en manejar los sentimientos que el trastorno ocasiona. Emociones como la angustia, la evitación de situaciones comunicativas, ansiedad, frustración o depresión son estudiadas bajo un prisma analítico para intentar cambiar las percepciones del propio individuo respecto a su tartamudez con un enfoque cognitivo-conductual.

En el ámbito farmacológico, se ha estudiado el efecto de ansiolíticos y benzodiazepinas como una vía de paliar la ansiedad así como el uso de antagonistas dopaminérgicos y anticonvulsivos (Boyd, Dworzynski, & Howell, 2011) como forma de disminuir la elevada concentración de dopamina observada en personas con tartamudez (Metzger et al., 2017). Los resultados han sido negativos (Brady, 1991), pero en algunos sujetos se observaron mejorías leves (20% máximo de disminución del promedio de sílabas disfluente en un tiempo determinado en los casos más favorables) seguramente debida a la somatización del propio paciente, así como gran cantidad de efectos secundarios debido a la sedación que estos fármacos ocasionan (Bothe, Davidow, Bramlett, &

Ingham, 2006). Tampoco hay estudios de seguimiento de mantenimiento de los efectos a largo plazo de dichos fármacos.

Fuera del ámbito sanitario oficial, a lo largo de los últimos 30 años, han aparecido diversos enfoques puramente pragmáticos surgidos a partir de la propia experimentación de personas con tartamudez. Estos métodos consisten en (i) métodos de distracción cognitiva, en los que el sujeto realiza una acción física o mental (contracción rítmica de tríceps o articulación consciente de los músculos faciales) durante el habla como forma de distraer la atención (método Psicodizione) o (ii) bloqueo del diafragma mientras se está hablando (método Del Ferro). Ambos métodos y sus variantes no tienen validez científica, siendo recurrente la recaída a las pocas semanas de terminar el tratamiento (Andrade & Juste, 2011). Por tanto, la necesidad de establecer terapias en pacientes con tartamudez es urgente.

### 1.2.5 Porcentaje de recuperación

El problema de los abordajes anteriormente mencionados es que solo tienen efectos paliativos y aunque es frecuente la disminución del grado de tartamudez en las etapas iniciales del tratamiento, prácticamente siempre se producen recaídas semanas o meses después de finalizarlo. No obstante, conviene definir qué se entiende como curación en este trastorno. Se ha establecido como definición el concepto de curación o indicativo del éxito de una terapia para tartamudez el conseguir que el paciente pueda hablar cómo y cuándo quiera (Blomgren, 2010). Sin embargo, lejos de estar cerca de un tratamiento común y eficaz, recientemente un meta-análisis sobre tratamientos de tartamudez (Baxter et al., 2016) pone de manifiesto que entre todos los tratamientos estudiados (conductuales y de modificación del patrón de habla, *fluency shaping*),

ninguno destaca por encima de otro. Tampoco existen suficientes estudios con seguimiento a largo plazo que demuestren un mantenimiento sostenido de la ganancia de fluidez experimentada durante un tratamiento. Los pocos que existen son con un número de casos reducido y heterogéneo (Blomgren, 2010).

En resumen, actualmente no existe ninguna terapia, medicamento o intervención aceptada que permita la completa recuperación o mejora sustancial del adulto con tartamudez, así como su mantenimiento a largo plazo. El conjunto de estudios presentados en esta tesis, junto con los casos prácticos expuestos en ella, sugieren que los rasgos comunes neurofisiológicos observados en los trabajos de los últimos años podrían ser modificados por técnicas de neuromodulación. Este escenario abre nuevas perspectivas a posibles estrategias clínicas para este trastorno, tanto a nivel de fluidez verbal como a nivel de comportamientos secundarios cognitivos, como se expone a continuación.

### 1.3 Aprendizaje asociativo

Parte de la causa de la cronificación de la tartamudez es debido a un fenómeno plástico de aprendizaje asociativo. Dicho fenómeno comprende tanto la ejecución de comportamientos secundarios evitativos o tics verbales que se van enraizando hasta forma parte de los hábitos del habla del paciente con tartamudez debido a que en algún momento le ayudaron a mejorar su habla de forma puntual. Lejos de ayudar a mejorar su calidad de vida, estos hábitos resultan tóxicos, de forma similar a las conductas repetitivas en trastornos obsesivo-compulsivos. Un cambio en estos comportamientos se traduciría en una disminución del impacto negativo que estos comportamientos y pensamientos intrusivos tienen en la tartamudez. La intrusión de los mecanismos

automáticos y habituales en el habla, como fenómenos sociales o emocionales que influyen la calidad del lenguaje, puede ayudar a entender qué aspectos son disfuncionales en la tartamudez.

Las bases conductuales-neurales del aprendizaje asociativo se dividen en el (i) aprendizaje inicial, lento, costoso y orientado a objetivos (sistema no habitual) y el (ii) sistema automático, rápido y eficaz (sistema habitual). El ser humano guía la mayor parte de sus acciones mediante el sistema habitual. Prácticamente todas nuestras acciones son realizadas de manera automática, sin activación consciente de los programas motores o cognitivos necesarios para conseguir un objetivo. Sin embargo, en situaciones novedosas o inesperadas, el sistema habitual deja de trabajar para usar un medio voluntario y activo. La interacción entre ambos sistemas es clave para la correcta adaptación a distintos contextos. Es por tanto importante entender en personas sanas y en la tartamudez como ambos procesos co-existen. De esta manera, se podrá ayudar a cambiar conductas altamente automáticas en personas con tartamudez.

Actualmente, existe amplia evidencia que sugiere que para la realización de acciones relacionadas con recompensas tanto en ratas como en humanos se produce la interacción continua de ambos procesos de aprendizaje (Balleine & Dickinson, 1998) el sistema no habitual (controla la ejecución de acciones dirigidas a objetivos), y el sistema habitual (controla la adquisición de hábitos). La literatura sugiere que, en el caso del sistema no habitual, la selección de acción se rige por una asociación entre la representación de respuesta y la representación del futuro resultado obtenido por esas acciones; mientras que en el caso del sistema habitual, la selección de acción está

controlada a través de asociaciones aprendidas previamente de estímulo-respuesta (*E-R*) sin ningún vínculo asociativo con el resultado de esas acciones (S. de Wit et al., 2012).

De esta forma, las acciones bajo el sistema no habitual se llevan a cabo con respecto a sus consecuencias (el fin deseado), mientras que aquellas bajo control del sistema habitual son de naturaleza más reflexiva, en virtud de su control por estímulos antecedentes, es decir previamente condicionados. Sin embargo, si una determinada respuesta ya no conduce a una recompensa, aún puede ser ejecutada debido a la fuerte influencia del sistema habitual (Jahansahi, Obeso, Rothwell, & Obeso, 2015). Dicha influencia puede desembocar en los llamados errores *slips of action*, un tipo de comportamiento rígido que es una consecuencia de la repetición fallida del condicionamiento previo (por ejemplo, intentar abrir una puerta con una llave que sabemos que es antigua). Adicionalmente, factores como la fatiga o el estrés pueden propiciar este fenómeno ya que disminuye los recursos de autocontrol (Sanne de Wit & Dickinson, 2009).

Ayudar a entender los mecanismos comportamentales y neurobiológicos del sistema habitual y no habitual será de gran utilidad en conductas donde uno de los dos se altera. El uso del lenguaje es altamente automático y habitual pues se aprende desde edades muy tempranas, por tanto, es lógico suponer que avanzar en el conocimiento de cómo se produce la tartamudez supondrá una sinergia para el estudio del resto de trastornos del lenguaje.

### 1.3.1 Neurofisiología del sistema de aprendizaje no habitual

Diversos estudios de fMRI han encontrado evidencia de que una parte ventromedial de la corteza premotora (vmPMC) está involucrada en la codificación de la recompensa

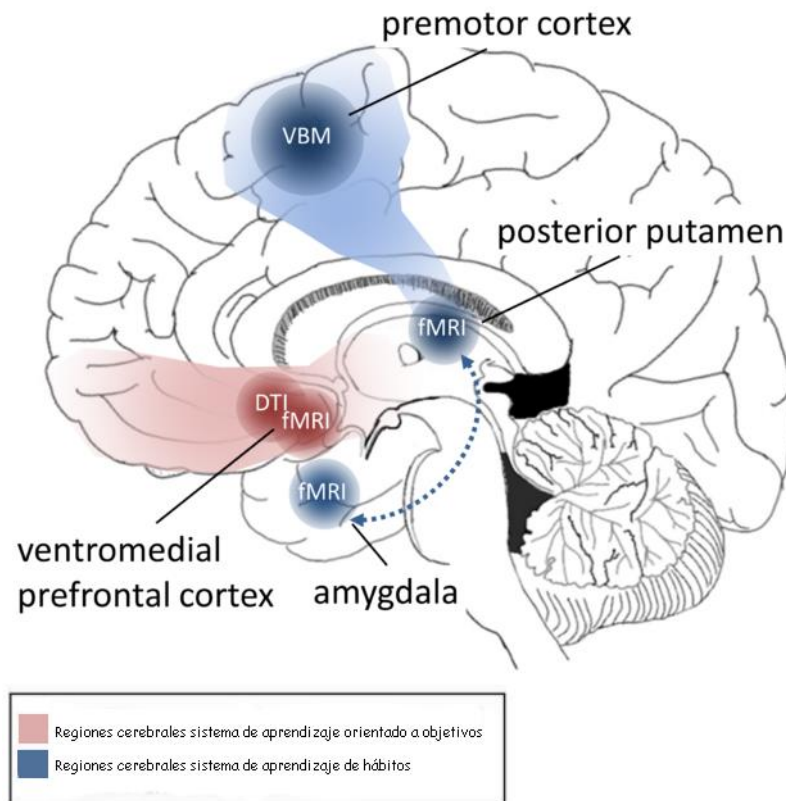
condicionada sobre acciones elegidas. En varios trabajos (Daw, O'Doherty, Dayan, Seymour, & Dolan, 2006; Gläscher, Hampton, & O'Doherty, 2009; Hampton, Bossaerts, & O'Doherty, 2006; Kim, Shimojo, & O'Doherty, 2006; Tanaka, Balleine, & O'Doherty, 2008) se han utilizado tareas de devaluación de recompensa (condición necesaria para saber si la conducta es habitual o no), observándose que la actividad en vmPMC estaba relacionada con la codificación de predicciones de recompensa basadas en asociaciones de acción-resultado dirigidas a objetivos (sistema no habitual; **Figura 3**). Estos trabajos sugieren que esta región podría ser el homólogo humano a la región prelímbica de la PFC observada en ratas, cuya lesión interfiere en este tipo de aprendizaje no habitual (Balleine & Dickinson, 1998)(Corbit & Balleine, 2003).

### 1.3.2 Neurofisiología del sistema habitual

El descubrimiento de que la vmPMC y sus eferentes estriatales contribuyen al aprendizaje no habitual, plantea la cuestión de dónde se implementan en la red cortico-estriatal los procesos habituales de aprendizaje de hábitos. En el trabajo de (Tricomi, Balleine, & O'Doherty, 2009) se realizaron resonancias magnéticas a sujetos mientras realizaban un programa de intervalo variable para recompensas de alimentos en el que un grupo de sujetos estaba sobreentrenado para inducir habituación conductual. En el grupo que recibió este procedimiento, se observó que la actividad en una región del cuerpo estriado lateral (putamen y caudado) mostró una mayor activación en el tercer día de entrenamiento. Una prueba de devaluación (la respuesta habitual ya no es correcta y debe ser cambiada) reveló que los sujetos respondían de forma habitual, en comparación con el primer día de entrenamiento, cuando las respuestas en sujetos poco entrenados estaban dirigidas a un objetivo. Estos hallazgos proporcionan evidencia para

sugerir que esta región del putamen posterolateral en humanos puede ser el homólogo del área del cuerpo estriado que es crítica en el sistema habitual en roedores (Jueptner, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997). Asimismo, el trabajo de (Lehericy et al., 2005) sugiere el papel del núcleo caudado anterior en el control habitual por su papel integrador con el putamen (**Figura 3**). El input desde regiones corticales en acciones habituales ocurre desde la corteza premotora y sensitiva hacia el putamen posterior (S. de Wit et al., 2012) , lo cual sugiere vías de posible modulación para cambiar el comportamiento habitual. El uso de las técnicas de neuromodulación sobre áreas corticales es de gran utilidad para modular el sistema habitual y establecer relaciones de causalidad con dichas áreas. Además, pueden ayudar a descubrir posibles dianas de estimulación para pacientes donde el sistema habitual se presenta alterado.

Estos dos sistemas se interrelacionan estrechamente con la tartamudez. Una parte importante del trastorno son los tics y comportamientos secundarios tóxicos (fobia social) asociados con la comunicación verbal. A su vez dichos hábitos incontrolables en una persona con tartamudez predisponen a cronificar dicho problema. Dado que la zona premotora es una de las regiones caracterizadas como críticas en la tartamudez (Smits-Bandstra & De Nil, 2007) y participa en procesos habituales de la conducta (S. de Wit et al., 2012), el estudio de su función en el aprendizaje asociativo es de alto interés para la comprensión global del trastorno. El uso de técnicas de neuromodulación sobre la corteza pueden aportar gran información sobre sus funciones y abrir opciones hacia posibles terapias.



**Figura 3. Regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje orientado a objetivos (rojo) y hábitos (azul) junto a las principales técnicas utilizadas para estudiar dichas zonas. fMRI = resonancia magnética funcional; DTI = tensor de difusión; VBM = morfometría basada en vóxel.**

#### 1.4 Fundamentos Estimulación Magnética Transcraneal (TMS)

La Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación que se engloba dentro del abanico de técnica de estimulación transcraneales. El electromagnetismo se inicia en 1821 a partir de los trabajos de Hans Christian Ørsted, pionero en relacionar los procesos magnéticos y eléctricos. Posteriormente, Michael Faraday en 1832 propuso la relación que existía entre un campo magnético y otro eléctrico sentando las bases de la inducción electromagnética, la cual fue enunciada de forma completa por James Clerk Maxwell un poco más tarde. En 1959, Kolin et al. demostraron que, un campo magnético fluctuante podía estimular un músculo periférico de rana. Más tarde en 1982, Bert Morton y Patrick Merton fueron

los primeros en conseguir producir una estimulación eléctrica a nivel de la corteza cerebral motora, dando como resultado el primer registro de un potencial de acción motor.

No obstante, serían Barker et al., del Departamento de Medicina Física de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), quienes en 1985 conseguirían desarrollar el primer estimulador capaz de despolarizar neuronas corticales al activar vías corticoespinales provocando movimientos hemicorporales y posibilitando por tanto la evaluación de la integridad de las vías motoras en un ser humano (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985).

Desde un principio se observaron las ventajas frente a la estimulación transcraneal de corriente directa (*transcranial direct current stimulation*, tDCS, un tipo de estimulación que aplica una cantidad pequeña de corriente eléctrica a un área específica del cerebro a través de electrodos colocados sobre el cráneo) como son la ausencia de dolor al aplicarla y la posibilidad de modificar el lugar de estimulación fácilmente hasta localizar la zona óptima (*hot spot*), unas características de gran utilidad en la esfera clínica. En la actualidad el desarrollo de los estimuladores magnéticos junto con la variedad de bobinas de estimulación ha hecho que la aplicación de la TMS en distintas ramas de la medicina no haya dejado de aumentar. En estos últimos años se venido produciendo un rápido aumento en las publicaciones de trabajos con TMS para estudiar la fisiopatología de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos (E. M. Wassermann & Lisanby, 2001)(Kobayashi & Pascual-Leone, 2003)(Hallett, 2007)(Mally & Stone, 2007)(Rossini & Rossi, 2007)(Devlin & Watkins, 2007)(Ridding & Rothwell, 2007).

Todos estos trabajos han demostrado que la TMS proporciona una herramienta muy valiosa para aplicaciones terapéuticas, pudiendo modular la actividad cerebral cortico-

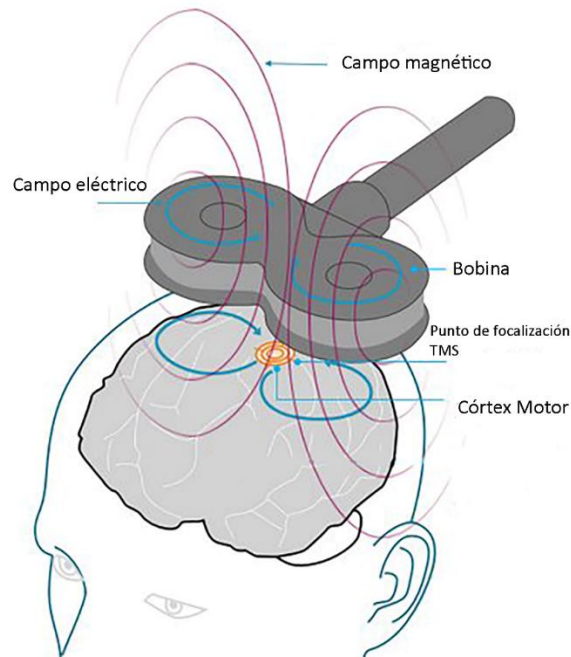
subcortical para inducir cambios en el comportamiento y corregir déficits patogénicos de hipoactivación o hiperactivación neurológica. De modo que 33 años tras su invención actualmente es una de las técnicas más utilizadas para estudiar el sistema nervioso tanto en el aspecto diagnóstico como terapéutico.

#### 1.4.1 Principios físicos de la TMS

La estimulación magnética se rige por el principio de inducción electromagnética, de modo que la corriente primaria (la que circula por la bobina de estimulación) genera un campo magnético variable cuya dirección es perpendicular a la corriente eléctrica. Este campo magnético induce a su vez una corriente eléctrica secundaria (cuya dirección tiene sentido opuesto a la corriente primaria) en la corteza cerebral (**Figura 4**) (E. Wassermann, Epstein, & Ziemann, 2008) donde despolariza la membrana de las neuronas sobre las que actúa. La magnitud del campo eléctrico secundario es directamente proporcional a la variabilidad del campo magnético en función del tiempo. La expresión que la define es:

$$E \sim dB / dt$$

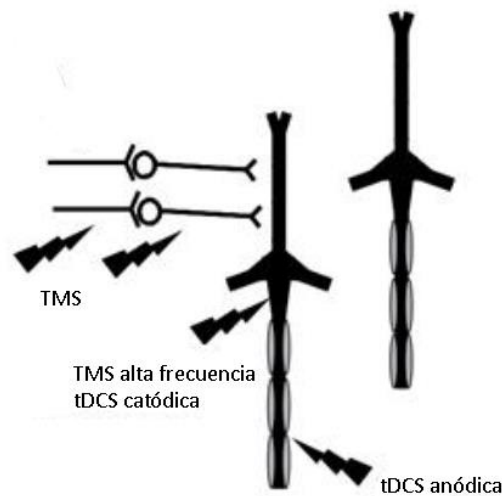
Donde B es el campo magnético, t el tiempo y E el campo eléctrico. Por tanto, la intensidad de la corriente secundaria depende directamente de la intensidad de corriente que circule a través de la bobina.



**Figura 4. Representación de las corrientes eléctricas primaria (azul, en la bobina), secundaria (azul, en el córtex) y del campo magnético (granate).**

Los mecanismos fisiológicos que permiten que tras el estímulo de la corteza motora éste se transmita a través de las vías corticoespinales o corticobulbares son aún poco conocidos. Los primeros estudios con electrodos epidurales en primates permitieron establecer unas secuencias de ondas que se repiten de manera casi periódica, siendo las fundamentales la onda D (Direct wave), que se origina por la estimulación directa de los axones de las células piramidales y la onda I (*Indirect waves*) que se origina a partir de los potenciales generados en las células piramidales por su activación indirecta (transináptica) a través de interneuronas corticales. Tanto las ondas D como los potenciales I sucesivos son generados por las mismas neuronas piramidales. En el caso de la TMS, los potenciales se producen preferentemente sobre las interneuronas. Si la TMS es de intensidad elevada actuaría también sobre el cono axónico (Di Lazzaro, Ziemann, & Lemon, 2008). De modo que el mecanismo más establecido para explicar la

fenomenología de la TMS es su actuación principalmente a nivel de la corteza produciendo la respuesta mediante la sumación de ondas I (**Figura 5**).



**Figura 5. Lugares de estimulación en una célula piramidal con estímulo eléctrico o magnético.** El estímulo eléctrico catódico actúa la región cercana al cono axónico, siendo más distal con estímulo anódico. En el estímulo magnético la activación se produce sobre las interneuronas..

#### 1.4.2 Protocolos de TMS

La forma en la que se aplica la TMS determina la información o efecto que se obtiene de ella. Dependiendo de si el objetivo es diagnóstico o terapéutico se eligen los diferentes protocolos de aplicación. La TMS se puede aplicar de tres maneras diferentes:

*Estímulos únicos* (single-pulse TMS en inglés, sTMS). Un pulso simple de TMS puede despolarizar una población de neuronas y de este modo evocar un determinado fenómeno o una percepción. Por ejemplo, cuando se aplica un pulso simple de TMS de intensidad suficiente sobre la corteza motora, se puede inducir un movimiento en la extremidad contralateral, y cuando se aplica sobre la corteza visual puede inducir la percepción de un destello de luz (fosfeno). Además, un pulso simple de TMS puede alterar de manera transitoria la actividad cerebral. Si el área estimulada resulta

necesaria para el desarrollo de una tarea dada, su ejecución debería verse alterada. Ahora bien, en la sTMS la actividad solamente durante unos milisegundos, de forma que solo ofrece información sobre el momento en que la actividad contribuye de manera esencial a la ejecución de la tarea (Pascual-Leone, Walsh, & Rothwell, 2000).

Así pues, pulsos simples aplicados sobre la corteza occipital pueden explorar la cronometría de la detección y percepción de los estímulos visuales (Amassian et al., 1989), aportar pistas sobre la percepción táctil (si son aplicados sobre la corteza somatosensorial) (Cohen, Bandinelli, Sato, Kufta, & Hallett, 1991) o estudiar la ejecución de los programas motores al ser aplicados sobre la corteza motora (Day et al., 1989)

*Estímulos pareados separados por un intervalo interestímulo variable (paired-pulse TMS en inglés, ppTMS).* La ppTMS se aplica con dos estímulos iguales o de distinta intensidad aplicados a través de una bobina sobre la misma región del cerebro. Este tipo de estimulación permite, a través de la medición de potenciales motor evocados (MEP) y según el intervalo entre estímulos, analizar los circuitos de inhibición o excitación corticocorticales (Kujirai et al., 1993).

De forma alternativa, puede aplicarse utilizando dos bobinas diferentes, de modo que cada uno de los dos estímulos afecte zonas distintas del cerebro. Utilizando este método, la ppTMS puede aplicarse al estudio de la conectividad corticocortical y sus interacciones (Sack, Camprodon, Pascual-Leone, & Goebel, 2005).

*Estimulación repetitiva (repetitive TMS en inglés, rTMS).* Cuando los impulsos TMS se aplican repetidamente pueden modular la excitabilidad cortical (aumentándola o disminuyéndola) dependiendo de los parámetros de estimulación más allá de la duración del tiempo de estimulación. La rTMS de baja frecuencia (1 Hz) puede conducir

a una disminución duradera en la excitabilidad corticoespinal, mientras que la rTMS de alta frecuencia (5, 10, 20 y 50Hz) induce un aumento de la excitabilidad cortical (Berardelli et al., 1998).

Dentro de la rTMS destaca el protocolo denominado *theta burst* (TBS) descrito por (Y.-Z. Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). En este protocolo de activación se administran 3 pulsos a 50 Hz, cada 200 ms. Para producir inhibición de la zona estimulada se aplica de forma intermitente (iTBS), es decir un tren de 2 segundos de TBS y 10 segundos de descanso durante un total de 190 s (600 pulsos). Para producir estimulación se aplica de forma continua (estimulación continua de *theta burst* (*continuous theta burst stimulation* en inglés, cTBS) en forma de tren de 40 segundos de TBS ininterrumpido (600 pulsos). Esto convierte a la rTMS en una de las pocas técnicas no invasivas y seguras que permiten modular la actividad magnética de una zona determinada del cerebro provocando cambios en la excitabilidad que perduran tras su aplicación. Estas propiedades se han utilizado en diversos número de estudios sobre la percepción visual (Kosslyn et al., 1999), atención espacial (Hilgetag, Theoret, & Pascual-Leone, 2001) entre otros campos. Es precisamente esta característica de la rTMS para modular la excitabilidad la causante del crecimiento exponencial de la utilización de esta técnica en procesos neuropsiquiátricos asociados con alteraciones de la excitabilidad cortical (Pascual-Leone et al., 1998).

En el estudio II se ha utilizado sTMS para estudiar la excitabilidad cortical en tartamudez y en el estudio III se ha utilizado rTMS, más concretamente cTBS, para modular la actividad en corteza prefrontal ventromedial (mvPFC) durante conductas aprendidas y automáticas. En el estudio IV se ha utilizado rTMS clásica como medio terapéutico.

### 1.4.3 Tipos de estimulador y bobinas

Un equipo común de TMS consiste en una fuente de energía que se descarga en un condensador (dispositivo pasivo capaz de almacenar energía) y genera pulsos cortos de corriente eléctrica dirigida a una bobina, la cual produce un campo magnético pulsátil. Cuantos más condensadores (módulos) tenga un equipo de TMS mayor podrá ser la frecuencia de los pulsos generador y mayor el número de pulsos que puede proporcionar a dicha frecuencia e intensidad. A través de la pantalla del instrumento se pueden controlar los parámetros de estimulación como intensidad, frecuencia y numero de pulsos, así como controlar la temperatura. La bobina de estimulación consiste en un material de hilo de cobre completamente aislado el cual se encuentra recubierto por una carcasa de plástico (**Figura 6**).



*Figura 6. Estimulador Magstim Super Rapid<sup>2</sup> Plus<sup>1</sup> (3 módulos) de la compañía Magstim (Whitland, UK).*

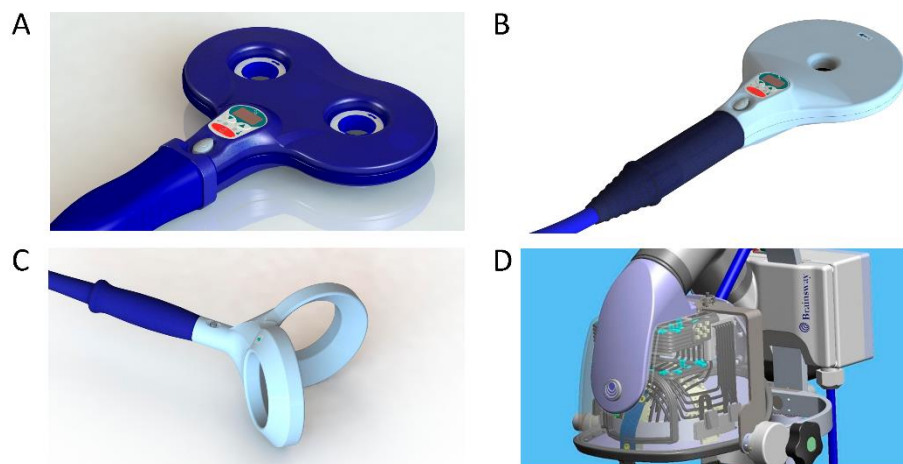
Como se ha mencionado anteriormente, el foco del campo magnético depende de la forma de la bobina de estimulación (**Figura 7**). Existen cuatro tipos de bobina en el mercado:

*Bobina en forma de ocho o mariposa.* Es la bobina más usada en los estudios de investigación. Consta de dos bobinas unidas y permite una estimulación más focal y superficial de 1-2 cm<sup>2</sup>.

*Bobina circular:* produce una estimulación más profunda pero menos focal que de mariposa.

Bobina de doble cono: induce un campo eléctrico menos focal pero más fuerte, que logra la estimulación directa de regiones cerebrales profundas (2 cm de profundidad aproximadamente).

*Bobina H (denominada también deepTMS):* construida para aumentar el campo eléctrico en profundidad y reducirlo en la superficie cortical.



**Figura 7. Tipos de bobinas. A Bobina en forma de ocho. B Bobina circular. C Bobina de doble cono. D Bobina H.**

De forma general la intensidad del campo magnético inducido por un estimulador común es de 1-2 T y la intensidad de la corriente eléctrica producida en una bobina es de 5-10 kA (Malavera, Silva, García, Rueda, & Carrillo, 2014).

En esta tesis siempre se han utilizado bobinas en forma de ocho.

#### 1.4.4 Contraindicaciones e incompatibilidades

La TMS se considera una técnica segura. Algunos sujetos pueden experimentar efectos adversos tras su aplicación, mayoritariamente dolor cefálico o cervical de forma leve y pasajera, los cuales se pueden tratar mediante la toma de analgésicos convencionales (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009). En la que respecta al riesgo de desatar convulsiones, el riesgo es muy bajo, y no se ha podido demostrar que en pacientes epilépticos controlados la TMS incremente el riesgo de provocar convulsiones una vez finalizada la sesión de estimulación (Nitsche, 2016).

Como contraindicaciones, la TMS no está recomendada en niños menores de 2 años y mujeres en período de gestación. Asimismo, se desaconseja su uso en pacientes que presenten algunas de las siguientes características: epilepsia no controlada, sujetos con dispositivos electrónicos corporales (marcapasos, estimuladores del nervio vago, bombas de insulina, marcapasos, etc.), embarazadas, elementos ferromagnéticos intracraneales o cercanas al área de tratamiento (tornillos, placas, stents, piercings, implantes cocleares y/o dentales, etc). No obstante, esta técnica se puede utilizar en sujetos con implantes de titanio (espirales endovasculares a nivel de aneurismas encefálicos) (Leon-Sarmiento, Granadillo, & Bayona, 2013)(Groppa et al., 2012).

## 2 Justificación. Hipótesis. Objetivos

Para el abordaje neurofisiológico de la tartamudez, esta tesis se ha dividido en 4 bloques temáticos con los diferentes aspectos que rodean esta patología para poder tener un enfoque final holístico a base de estudios semi-independientes pero cohesionados entre sí para ofrecer un enfoque traslacional.

Se estudiarán en el bloque I los mecanismos de la principal técnica neuromodulatoria (TMS), en el bloque II los mecanismos de la tartamudez, en el bloque III los mecanismos cognitivos y en el bloque IV las terapias planteadas.

### 2.1 Estudio I. Mecanismos de la TMS: Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS

La posibilidad de visualizar de una manera más intuitiva qué regiones corticales pueden ser excitadas por un pulso magnético definido es de gran importancia en la neurociencia clínica. En este estudio se pretende caracterizar el campo eléctrico inducido por TMS por medio de la desviación estándar de las variables espaciales. A partir a ellas se intentará definir un volumen espacial donde el campo eléctrico inducido estaría mayoritariamente concentrado. También intentarán definir los parámetros necesarios para conocer el estado de polarización (dirección) del campo eléctrico inducido.

*Hipótesis:* El cálculo de parámetros globales espaciales puede definir la región donde estará concentrado el campo eléctrico.

## 2.2 Estudio II. Mecanismos de la tartamudez

### 2.2.1 Facilitación córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez

Actualmente se desconoce si la facilitación inducida por el habla en las áreas de las manos y el motor se altera en la tartamudez. Por esta razón en esta sección el objetivo es estudiar si la excitabilidad caracterizada mediante potenciales motores evocados inducidos por TMS en la representación de la mano izquierda M1 se ve alterada (reducida o mejorada) en adultos con tartamudez justo en el momento de la producción del habla.

*Hipótesis:* existe una correlación entre el deterioro de la facilitación inducida por el habla y la gravedad de la tartamudez.

### 2.2.2 Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución

El objetivo es investigar utilizando el test Eating Assessment Tool (EAT-10), un test autoadministrado y específico para una amplia gama de trastornos de la deglución, si existe una relación causal de los trastornos de deglución con la tartamudez. Esta prueba ha demostrado una excelente consistencia interna, reproducibilidad y validez (Belafsky et al., 2008).

*Hipótesis:* Las personas con tartamudez tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos de deglución.

## 2.3 Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia vmPMC en el Sistema de aprendizaje asociativo

Típicamente la TMS induce incremento de errores en las tareas o tiempos de reacción más lentos. Estas variables se toman como indicadores de las relaciones causales entre cerebro y comportamiento.

No obstante actualmente apenas se ha investigado el uso de TBS (un tipo de estimulación repetitiva especial) en fenómenos cognitivos (Lage, Wiles, Shergill, & Tracy, 2016) y por tanto para este estudio se busca investigar utilizando una tarea de aprendizaje de discriminación tras una sesión con cTBS, el papel de vmPMC en el aprendizaje asociativo.

*Hipótesis:* La aplicación de cTBS sobre vmPMC influye en la toma de decisiones en individuos sanos.

## 2.4 Estudio IV. Terapias

### 2.4.1 Caso clínico. Efecto de Levetiracetam

En este estudio se busca estudiar el posible efecto del fármaco Levetiracetam sobre un paciente con tartamudez, realizándose un seguimiento semanal del estado de su habla durante 4 semanas.

*Hipótesis:* Levetiracetam mejorará la sintomatología de la tartamudez.

#### 2.4.2 Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria

En este estudio se evaluó el efecto de la TMS excitatoria en SMA en un hombre diestro de 30 años con tartamudez para investigar las posibilidades terapéuticas de la estimulación magnética repetitiva (rTMS) en la práctica clínica.

*Hipótesis:* La aplicación de rTMS sobre área motora suplementaria debe regular el déficit de sobreinhibición, mejorando los signos de la tartamudez.

### 3 Estudio I. Mecanismos de la técnica. Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS

#### 3.1 Introducción

La caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS puede permitirnos diseñar sistemas de estimulación nuevos y más eficientes (Ruohonen, Ravazzani, Grandori, & Ilmoniemi, 1999)(L. Gomez, Cajko, Hernandez-Garcia, Grbic, & Michielsse, 2013) pero sobretodo aplicar neuromodulación con métodos más refinados y ajustados a las diferencias individuales.

A nivel computacional, aunque la representación 3D del campo magnético se ha investigado en profundidad, los trabajos para caracterizar el campo eléctrico inducido por la TMS son mucho más escasos (Babbs, 2014). El lugar de activación más intenso en el cerebro está aproximadamente en el área donde el campo eléctrico inducido es máximo. Ahora bien, el cerebro tiene una geometría compleja y no es isotrópico, de modo que esta ubicación depende de la bobina de estimulación (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2014)(Wilson et al., 2018) y la anatomía del tejido adyacente (cuero cabelludo, cráneo, líquido cefalorraquídeo, sustancia blanca y sustancia gris (L. J. Gomez, Goetz, & Peterchev, 2018)).

En la actualidad se han desarrollado varios modelos, que varían en complejidad desde modelos esféricos simples a modelos tridimensionales más realistas que tienen en cuenta la conductividad de los tejidos adyacentes (Branston & Tofts, 1991)(Chen & Mogul, 2010). No obstante, la ventaja de poder utilizar modelos canónicos simples es la disponibilidad de una solución analítica, lo cual convierte estos modelos simples en herramientas útiles para la evaluación inicial de la distribución del campo inducido en

nuevos diseños de bobinas. Si necesitamos hacer representaciones más realistas la complejidad de las ecuaciones aumenta y su resolución no se pueden abordar de manera analítica, por lo que es necesario utilizar métodos numéricos (Eaton, 1992)(Salinas, Lancaster, & Fox, 2009) para determinar el campo inducido por la bobina.

Sin embargo, una caracterización completa del campo eléctrico inducido puede no ser necesaria si sólo estamos interesados en el comportamiento espacial global del campo, es decir en ser capaz de calcular de una manera más intuitiva rápida qué volúmenes de espacio en la cabeza pueden ser excitados por TMS a partir de una geometría de bobina definida. Esta información global puede ser proporcionada por ciertos parámetros. Las principales ventajas de estos parámetros serían la reducción del tiempo de cálculo y la representación espacial de la focalidad del campo eléctrico inducido de cada sujeto.

Las medidas de ubicación de una magnitud son un problema común en la física, generalmente el parámetro elegido son los momentos de segundo orden (desviación estándar). Dicha medida se aplica no solo a las variables estadísticas sino también a las determinísticas para obtener una medida de la ubicación de magnitud (Robertson, 1929)(Forbes & Alonso, 2001).

El objetivo de este estudio es por tanto caracterizar las medidas globales del campo eléctrico inducido por medio de la desviación estándar (Athanasios & Papoulis, 1965). A partir de estos parámetros se ha definido un volumen espacial donde el campo eléctrico inducido está más concentrado (>50%, >75%, etc, del total, dependiendo del multiplicador de la desviación estándar que se elija).

## 3.2 Materiales y métodos

Para la caracterización del campo eléctrico inducida en el interior del cráneo se ha modelizado la cabeza humana como un conductor de volumen  $\Omega$ . El campo eléctrico inducido dentro de la cabeza se ha denominado  $\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)$ . De este modo, el contenido total de potencia  $P(t)$  dentro de  $\Omega$ , se expresa como

$$P(t) = \iiint_{\Omega} |\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2 d^3\mathbf{r}$$

### 3.2.1 Parámetros de localización

Introducimos los momentos de primer orden  $\langle x \rangle(t)$ ,  $\langle y \rangle(t)$ ,  $\langle z \rangle(t)$  como una medida del centro de gravedad de  $|\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2$ , es decir

$$\langle u \rangle(t) = \frac{1}{P(t)} \iiint_{\Omega} u |\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2 d^3\mathbf{r}$$

Donde  $u = x, y, z$ .

A continuación, introducimos tres parámetros como medida de la región donde la magnitud  $|\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2$  toma valores significativos,  $\sigma_u(t)$ , los cuales se definen como

$$\sigma_u(t) = \sqrt{\langle u^2 \rangle(t) - \langle u \rangle^2(t)}$$

Donde  $\langle u^2 \rangle$  es el momento de segundo orden, es decir

$$\langle u^2 \rangle(t) = \frac{1}{P(t)} \iiint_{\Omega} u^2 |\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2 d^3\mathbf{r}$$

Si el campo es factorizable en espacio y tiempo, todos los anteriores parámetros son independientes del tiempo. A partir de los parámetros anteriores, podemos definir

dentro del volumen  $\Omega$  un cubo centrado en  $(\langle x \rangle(t), \langle y \rangle(t), \langle z \rangle(t))$  de dimensiones  $2\sqrt{2}\sigma_u(t)$ ,  $u = x, y, z$  cuyo volumen  $V(t)$  viene dado por

$$V(t) = 8(\sqrt{2})^3 \sigma_x(t) \sigma_y(t) \sigma_z(t)$$

Teniendo en cuenta la desigualdad de Chebyshev (Athanasios & Papoulis, 1965), puede probarse que más del 50% de la potencia total  $P(t)$  está contenido en dicha región  $V(t)$ . Entonces podemos considerar dicho volumen como la región de máxima focalidad del campo. Su valor dependerá de la forma del coil y del tipo de modelo de cabeza que se elija.

### 3.2.2 Parámetros globales de polarización

Ahora nos concentramos en la caracterización de la polarización (dirección) del campo eléctrico inducido. Se definen tres parámetros que nos proporcionarán información acerca del porcentaje de la magnitud asociada con las componentes  $x, y, z$  del campo eléctrico  $\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)$ , es decir

$$\rho_u(\mathbf{r}, t) = \frac{|\mathbf{E}_u(\mathbf{r}, t)|^2}{|\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2}, \quad u = x, y, z.$$

Estos parámetros representan, en cada punto de  $\Omega$ , el porcentaje de potencia asociado a cada una de las componentes  $x, y, z$  del campo  $\mathbf{E}$ . A partir de ellas, podemos evaluar de manera global la polarización promediando las cantidades anteriores sobre la región donde la potencia es significativa. De manera que definimos los siguientes parámetros globales.

$$\tilde{\rho}_u(t) = \frac{1}{P(t)} \iiint_{\Omega} \rho_u(\mathbf{r}, t) |\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)|^2 d^3\mathbf{r}, \quad u = x, y, z$$

Los parámetros anteriores varían de 0 a 1 y satisfacen la relación

$$\tilde{\rho}_x(t) + \tilde{\rho}_y(t) + \tilde{\rho}_z(t) = 1.$$

Por tanto, en la práctica solo es necesario determinar el valor de dos de ellos. Los tres parámetros  $\tilde{\rho}_u$  nos permiten caracterizar el estado de polarización predominante en el volumen  $\Omega$ . Esta caracterización se refiere a la región donde la potencia es significativa.

Aunque en todas las expresiones anteriores se han utilizado coordenadas cartesianas, definiciones análogas se pueden dar para otras componentes del campo (azimutal y radial), dependiendo de la simetría del coil y el modelo de cabeza que estemos utilizando (ver ejemplo a continuación).

### 3.3 Resultados

Dada la naturaleza teórica del trabajo, se ha propuesto para su comprobación numérica un ejemplo simple de TMS. Se utilizó un modelo de cabeza esférico con un radio de 8,5 cm y conductividad isotrópica, suponiendo una distancia de 1,5 cm entre el cuero cabelludo y la corteza (Koponen, Nieminen, Mutanen, Stenroos, & Ilmoniemi, 2017). No se hicieron distinciones de las distintas capas de tejido (cuero cabelludo, cráneo, líquido cefaloraquídeo y cerebro) ya que el campo eléctrico inducido en una esfera es insensible a la variación radial de la conductividad.

Un dipolo con un momento magnético  $\mathbf{m}(t) = m\mathbf{r}_0 e^{i\omega t}$  se coloca 1,5 cm por encima de nuestro modelo de esfera-cabeza (**Figura 8A**). Dentro de la aproximación cuasiestática,

la expresión del módulo al cuadrado del campo eléctrico para este caso es analítica y simple (Heller & van Hulsteyn, 1992).

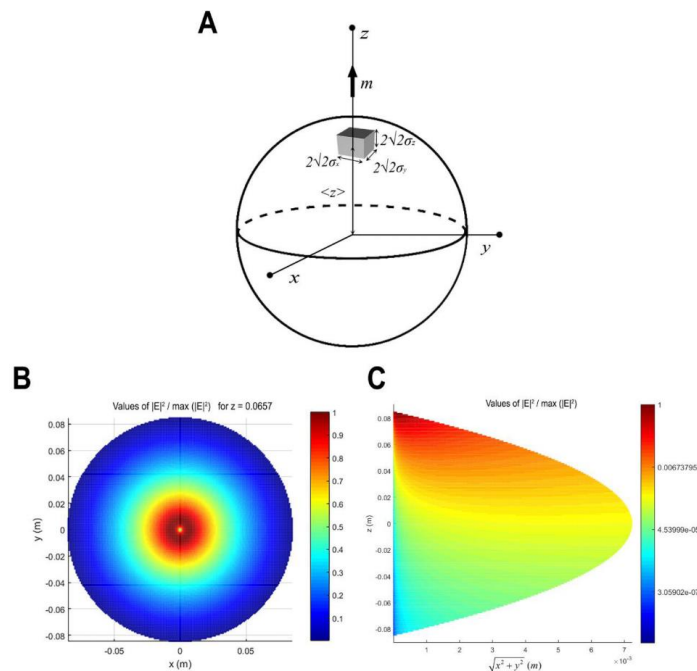
$$E(\mathbf{r}, t) = i\omega \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}) \times \mathbf{m}(t)}{|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}|^3}$$

Las **Figura 8B** y **C** muestran la distribución espacial del módulo al cuadrado del campo.

Es importante destacar que la región de mayor concentración parece, como es de esperar, estar localizada próxima a la superficie de la cabeza. Los valores para los parámetros propuestos calculados usando Matlab (MathWorks)) son:

$$\langle x \rangle = \langle y \rangle = 0 \text{ cm}; \langle z \rangle = 6,57 \text{ cm}; \sigma_x = \sigma_y = 2,46 \text{ cm}; \sigma_z = 1,95 \text{ cm} \text{ and } V = 2,68 \text{ cm}^3$$

Estos valores están en consonancia con el comportamiento espacial analítico del campo inducido.



**Figura 8.** A. Ilustración del volumen de la región centrada en  $\langle x \rangle$ ,  $\langle y \rangle$ , and  $\langle z \rangle$  de máxima focalización del campo eléctrico inducido por el dipolo  $m$ . B Distribución espacial normalizada del módulo al cuadrado del campo inducido en la esfera (cabeza) en el plazo  $z = \langle z \rangle = 6.57$  cm. C Distribución espacial normalizada del módulo al cuadrado del campo inducido en función de  $\sqrt{x^2 + y^2}$  y  $z$ .

Por lo que respecta a la caracterización global de la polarización, en este caso, es más apropiado considerar las componentes esféricas del campo, es decir  $E_u$ ,  $u = r, \vartheta, \varphi$  dado por  $E_u = \mathbf{E} \cdot \mathbf{u}_u$ , siendo

$$\begin{aligned}\mathbf{u}_r &= r(\sin \theta \cos \varphi, \sin \theta \sin \varphi, \cos \theta) \\ \mathbf{u}_\theta &= (\cos \theta \cos \varphi, \cos \theta \sin \varphi, -\sin \theta). \\ \mathbf{u}_\varphi &= (-\sin \varphi, \cos \varphi, 0)\end{aligned}$$

Considerando, como hemos visto anteriormente que

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = i\omega \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}) \times \mathbf{m}(t)}{|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}|^3}$$

Se deduce que  $E_r = E_\vartheta = 0$ ; y por tanto el campo eléctrico inducido está polarizado según  $\mathbf{u}_\varphi$ , con lo que  $\rho_r(\mathbf{r}, t) = \rho_\vartheta(\mathbf{r}, t) = 0$  y  $\rho_\varphi(\mathbf{r}, t) = 1$ .

### 3.4 Discusión

En este trabajo hemos definido cuatro parámetros globales ( $\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z$  y  $V$ ) que permiten determinar la región en la corteza donde se concentra el módulo al cuadrado del campo eléctrico inducido por TMS. Asimismo se han propuesto tres parámetros ( $\tilde{\rho}_x(t), \tilde{\rho}_y(t), \tilde{\rho}_z(t)$ ) que permiten conocer el estado de polarización predominante en la región donde la potencia, es decir la actividad neuromoduladora, toma valores significativos.

La diferencia de este método respecto a los habitualmente usados en la literatura (Goetz & Deng, 2017; Zhi-De Deng, Sarah H. Lisanby, 2013) es que en ellos se calcula numéricamente el campo en cada punto dado que no se pueden resolver analíticamente las ecuaciones que rigen el comportamiento del campo eléctrico, mientras que en este

estudio se proponen unos parámetros globales que si bien no dan una distribución detallada del campo, proporcionan una idea global del comportamiento del campo eléctrico inducido.

Este método también podría ser útil en el ámbito clínico, como una guía a la hora de visualizar mejor qué volúmenes de espacio pueden ser estimulados por TMS con bobinas simples o múltiples. Los parámetros globales definidos proporcionarían un volumen objetivo de tejido donde se producirá la mayor capacidad de neuroestimulación. Sabemos que existe una amplia variabilidad en la respuesta a la estimulación debido a factores genéticos (Cheeran Rothwell 2008), estado del sujeto (Silvanto et al 2017) o la propia organización de tejido y surcos neurales (Silva Basser Miranda., 2008). Además, la aplicación de estos parámetros podría reducir el tiempo de cálculo y ser útil como una nueva herramienta para el diseño (o comparación) de diferentes geometrías de bobina con el fin de caracterizar el campo eléctrico inducido.

Como método de validación de estos parámetros, se ha realizado una simulación con el programa SimNIB en el estudio IV sección 2.4.2, para comprobar la zona de acción de la rTMS. Este programa tiene integrada la matriz de datos con el valor en cada punto del módulo del campo solo para una bobina determinada (coil de 70mm). Utilizando dicha matriz se calcularon los parámetros propuestos en este estudio. La localización del volumen donde la intensidad está mayoritariamente concentrada es coherente con los resultados numéricos proporcionados por el programa (ver sección). El estado de polarización no se pudo calcular dado que la matriz no contenía datos referentes a la dirección del campo eléctrico.

## 4 Estudio II. Mecanismos de la tartamudez.

### 4.1 Facilitación del córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez

#### 4.1.1 Introducción

El primer estudio que utilizó TMS en tartamudez fue realizado por (Sommer, Wischer, Tergau, & Paulus, 2003). Investigaron la hipótesis de que en AWS hubiera una alteración motriz que se asemeja a la disfonía. Utilizaron una tarea específica para detectar anomalías en el funcionamiento motor intracortical (inhibición y la facilitación intracorticales medidas a intervalos entre estímulos de 1 a 30 ms). No observaron diferencias significativas entre AWS y sujetos control fluidos, pero si en los umbrales motores en reposo y activos, los cuales aumentaron en el grupo AWS. Posteriormente el mismo grupo (Sommer et al., 2009) investigó la inhibición interhemisférica en los músculos de la mano en AWS (estímulo condicionante en el hemisferio ipsilateral, estímulo de prueba en el contralateral) así como la duración del período silente ipsilateral. Estas medidas se utilizan como forma de evaluar la interacción entre las regiones motoras de ambos hemisferios. De nuevo, no hubo diferencias significativas entre AWS y los sujetos fluidos.

Usando un enfoque diferente, a partir de trabajos donde se había observado mejoría en los síntomas de la tartamudez tras la administración de inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (Pierpaolo Busan et al., 2009) (Kumar & Balan, 2007), observo que la ingesta de paroxetina durante 12 semanas (en comparación con la administración de placebo) redujo la duración del período silente cortical del hemisferio izquierdo en primer dorsal interóseo (first dorsal interosseous en inglés, FDI). Asimismo, (Pierpaolo

Busan et al., 2013) demostraron más tarde que las anomalías motoras de los AWS también pueden ser dependientes del género. Sobre esta base, (P. a Alm, Karlsson, Sundberg, & Axelson, 2013) investigaron adicionalmente el papel del umbral motor en reposo. El grupo AWS mostro umbrales motores más altos en el hemisferio izquierdo con respecto a los sujetos control, pero también con respecto a los umbrales motores de su propio hemisferio derecho, poniendo de manifiesta la asimetría excitatoria cortical de los sujetos con tartamudez.

(Nicole E. Neef et al., 2011) sugiere a partir de la aplicación de ppTMS en córtex motor de lengua que la hiperactividad en el hemisferio derecho parece estar relacionada con una reducción de la inhibición mediada por neuronas GABAérgicas así como una reducción en la facilitación intracortical en ambos hemisferios. En otro estudio posterior los mismos autores observan que AWS no muestran la facilitación excitatoria tras sTMS en M1 de lengua que si presentan los controles, estableciendo una correlación directa entre menor facilitación con mayor severidad en el grado de tartamudez (Nicole E. Neef, Hoang, Neef, Paulus, & Sommer, 2015). Dado que M1 es un sitio crítico para la integración de la selección e iniciación del movimiento no es sorprendente encontrar una alteración funcional de la corteza que finalmente produzca la tartamudez. Además, estas alteraciones parecen inespecíficas de las vías corticobulbares (P. Busan, Battaglini, & Sommer, 2017).

En lo que respecta la rTMS, aunque en principio la técnica parece especialmente indicada para una patología como la tartamudez, apenas se han realizado estudios utilizándola. En la sección de discusión se valorarán estos estudios. Por el momento nos limitaremos a exponerlos brevemente: (Fox et al., 2000) realizo 10 sesiones de 20

minutos 1Hz en SMA que no obtuvo efectos en grado tartamudez en los 4 AWS salvo en la única mujer del estudio sobre la cual sí que hubo un marcado efecto (no se indica el % de mejora ni que pruebas hicieron para valorarlo). La zona a estimular se localizó sin utilizar neuronavegador. (N E Neef, Paulus, Neef, von Gudenberg, & Sommer, 2011) utilizó 1 sesión de 20 minutos 1Hz en corteza premotora dorsolateral izquierda (DLPMC) en controles y AWS tras la cual los sujetos realizaron una tarea de sincronización de tapping con la mano derecha a un ritmo dado a través de auriculares. Se observó una disminución en el rendimiento en controles, pero ningún cambio en el grupo AWS.

Respecto a otras técnicas de neuromodulación comúnmente usadas en neurociencia, es muy destacable el reciente trabajo de (Chesters, Möttönen, & Watkins, 2018) en el cual a 30 AWS se les aplica 5 sesiones de estimulación eléctrica directa (tDCS) anódica (1 mA, 20 min) en IFG (cubriendo área de Broca y proyecciones a PMC y M1) izquierdo mientras los sujetos realizaban tareas que favorecen la fluidez espontánea (fenomenología ya explicada anteriormente como leer al unísono, o el habla rítmica). El experimento fue doble ciego (15 AWS recibieron estimulación real y 15 AWS sham; el investigador tampoco sabía qué tipo de estimulación estaba aplicando). Se observó una disminución significativa del 20% en el porcentaje de disfluencias (bloqueos, repeticiones, alteraciones del ritmo natural del habla) tanto en lectura en voz alta como en habla espontánea. Dicha disminución se mantuvo en lectura en voz alta 6 semanas después pero no en habla espontánea. Actualmente el grupo se encuentra realizando un ensayo con un mayor número de pacientes.

El objetivo de este estudio se centra en la excitabilidad de la corteza motora de la mano en AWS en el momento de decir una palabra.

#### 4.1.2 Materiales y métodos

En este estudio se compara una población de personas con tartamudez (adults who stutters en inglés, AWS) y un grupo de control de la misma edad. El comité ético del Hospital de Paraplégicos de Toledo (CEIC, Toledo) aprobó el estudio. Antes del comienzo del estudio se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos.

##### 4.1.2.1 Sujetos

Se reclutó a 17 AWS ( $37 \pm 9,2$  años) y 19 controles hablantes fluidos ( $38,2 \pm 8,7$  años) para el estudio. Dos AWS y 3 controles no pudieron mantener la relajación muscular requerida durante el estudio neurofisiológico y se excluyeron del análisis posterior.

Quince adultos con tartamudez (edad media de  $32,4 \pm 9,8$  años) y 16 controles (edad media de  $38,4 \pm 11,56$  años) se incluyeron en el análisis final. Veintisiete participantes fueron diestros (12 AWS y 15 controles) y 4 participantes (3 AWS y 1 control) zurdos. Los AWS fueron reclutados a partir de grupos de autoayuda de personas con tartamudez de la Comunidad de Madrid. Todos los participantes cumplieron los criterios de inclusión para TMS (Rossi et al., 2009). Ninguno de los participantes estaba tomando medicación psicoactiva que pudiera afectar la excitabilidad cortical.

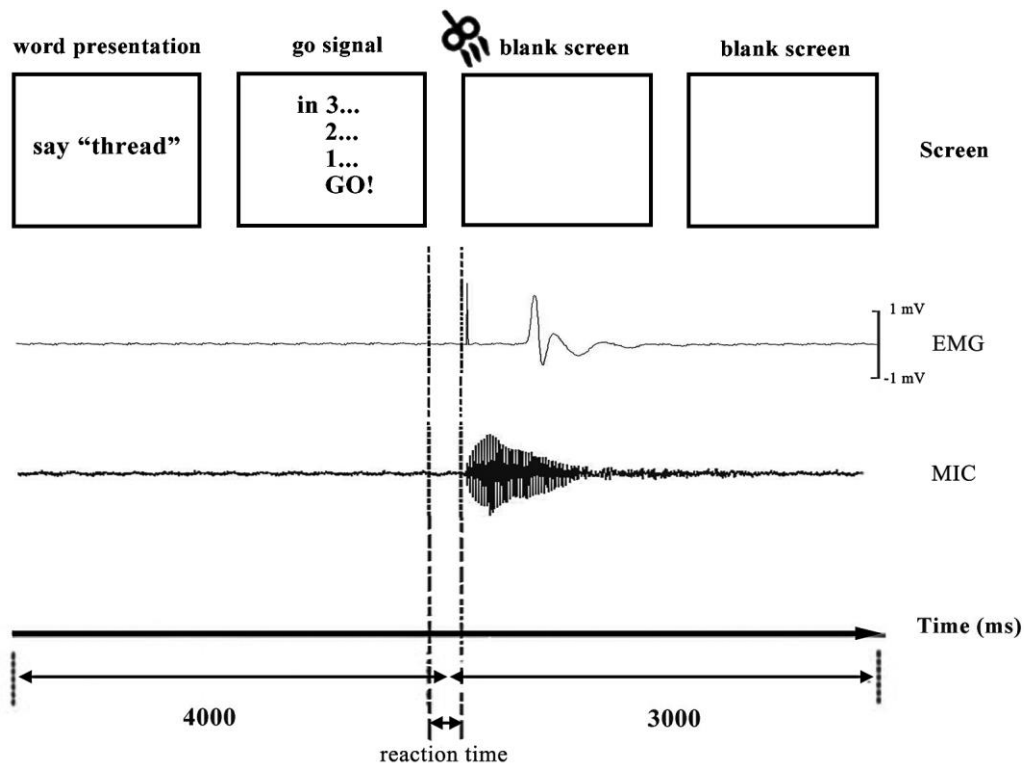
Los criterios de inclusión para AWS fueron: edad entre 18 y 80 años; ausencia de antecedentes de trastornos neuropsiquiátricos; ausencia de trastornos del habla diferentes de la tartamudez y capacidad para firmar el consentimiento informado. Para los sujetos control se usaron criterios de inclusión idénticos. Ningún sujeto control informó de antecedentes familiares de tartamudez.

#### 4.1.2.2 Evaluación del grado de tartamudez

Para evaluar el grado de tartamudez se ha utilizado el ampliamente validado Stuttering Severity Instrument 4 (SSI4)(Riley, 2009). En este test se toma dos muestras de video, en una los sujetos leen un texto y en otra describen unas imágenes que se les muestran. Posteriormente se cuantifica el número de bloqueos, repeticiones, tics que han tenido y se les adjudica una puntuación en base a unas tablas ya ponderadas que van desde 10 a 46 (considerándose tartamudez leve una puntuación <18 y grave >32).

#### 4.1.2.3 Diseño experimental

Se desarrolló un protocolo para medir la excitabilidad cortical durante el inicio del habla. El protocolo es una modificación de (Tokimura, Tokimura, Oliviero, Asakura, & Rothwell, 1996). La diferencia clave es que en nuestra modificación se ha medido la excitabilidad de la corteza motora sincronizada con la iniciación de la pronunciación de una palabra. El diseño experimental se muestra esquemáticamente en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**



**Figura 9. Diseño experimental.** A cada sujeto se le muestra una palabra específica en la pantalla del ordenador durante 4000 ms. Los sujetos deben pronunciar dicha palabra en voz alta cuando se le indique (go-signal). Las señales de esta sincronizadas con un pulso TMS y el registro del correspondiente MEP registrado en primer músculo dorsal interóseo derecho (FDI) Dicho pulso de TMS se produce justo antes del comienzo de la pronunciación de la palabra, es decir cuando se activa el circuito motor del habla. Transcurridos 3000 ms después de la go-signal, comienza un nuevo trial.

El experimento consistió en la obtención del potencial evocado motor (MEP) de FDI derecho al comienzo de la pronunciación de una palabra. Con el fin de sincronizar el pulso TMS con la iniciación de la palabra de forma individual para cada sujeto, antes de proceder al ensayo se obtuvo a modo de entrenamiento el tiempo medio de reacción para pronunciar palabras. Dicho tiempo de reacción promedio se calculó cuantificando el tiempo transcurrido desde la aparición de la go-signal hasta el inicio de la voz grabada. Esta estimación del tiempo de reacción se realizó para sincronizar individualmente el pulso TMS sobre la corteza motora aproximadamente al inicio de la palabra.

En este experimento los sujetos han tenido que decir una cantidad de palabras fijas después de una señal de salida (ver diseño experimental). Se calculó el tiempo de iniciación para decir una palabra y el tiempo total para pronunciar la palabra completa. Ambas características se encuentran alteradas en AWS (O. Bloodstein and N. Bernstein Ratner, 2008).

#### 4.1.2.4 Tarea verbal

La tarea verbal consistió en 40 trials con palabras y 20 trials de símbolos (caracteres que no forman palabras, por ejemplo & \$ @ ` //). Se les comunicó a los sujetos que debían permanecer en silencio durante los trials de símbolos (condición silenciosa). De los 40 trials con palabras, 20 fueron palabras tradicionalmente difíciles de pronunciar para una persona con tartamudez (principalmente aquellas que comienzan con consonantes sonoras iniciales) y otras 20 palabras fáciles de pronunciar (palabras que comienzan con consonante sorda o vocal) (adaptado de (Griggs & Still, 1979)). Nos referiremos a estas dos categorías de palabras como "tartamudas" y "no tartamudas". Las palabras se presentaron sobre un fondo negro con una cuenta atrás desde 3 a 1, seguido del término "Go!" (go-signal) en un tiempo total de 4000 ms, seguido de 3000 ms de pantalla en blanco donde el sujeto debía pronunciar la palabra o permanecer en silencio. El intervalo entre trials se estableció en 7000 ms. Se instruyó a los sujetos para que dijeran la palabra mostrada en la pantalla y tan rápido como sea después de la go-signal.

Todos los trials de palabras y símbolos fueron presentados al azar en una pantalla de ordenador ejecutando un script personalizado utilizando Matlab (MathWorks). Para sincronizar el pulso de TMS con la go-signal y la grabación de señales de micrófono y

EMG, se utilizó el programa Spike2 7.12 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Reino Unido).

#### 4.1.2.5 Medida de la excitabilidad cortical

Los MEPs se registraron sobre la corteza motora primaria en el primer músculo dorsal interóseo derecho (FDI) mediante un pulso único de TMS. La estimulación se realizó con un Magstim200 (Magstim Co., Whitland, Reino Unido), un estimulador capaz de administrar pulsos monofásicos. Una bobina en forma de ocho (modelo D70mm Alpha, Magstim Co., Whitland, Reino Unido) se mantuvo sobre la posición óptima (*hot spot*) para provocar respuestas motoras en FDI derecho, con el mango en orientación posterior-lateral y lateralmente a 45 grados con respecto a la línea media. El *hot spot* se definió como la localización donde un pulso de TMS provocaba el MEP más grande. El *hot spot* fue localizado y marcado sobre el cuero cabelludo con un rotulador. El umbral motor en reposo (*resting motor threshold*, RMT) se definió como la intensidad de estímulo mínima que produjo un potencial evocado (aproximadamente 50  $\mu$ V en el 50% de los intentos) en reposo. Para estimar *hot spot* y el RMT, los pulsos TMS se dieron cada 5 segundos. La electromiografía de superficie (EMG) se registró a partir del FDI derecho mediante el uso de electrodos adhesivos. Los MEPs fueron filtrados y amplificando utilizando amplificadores D360 (ancho de banda de 3 Hz a 3 kHz) (Digitimer, Welwyn Garden City, Reino Unido). Los datos se muestrearon a 10 kHz, se recogieron en un ordenador y se almacenaron para su posterior análisis utilizando un convertidor CED 1401 A/D (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Reino Unido).

Se estableció la intensidad a la que darían los pulsos como la mínima para obtener un MEP de aproximadamente 1 mV de amplitud. Para garantizar la comparabilidad de

MEPs, se analizó el fondo EMG (*EMG background*) de los 100 ms antes del pulso TMS para asegurarse de que las medidas pueden ser comparables entre sujetos y que no existía una tensión previa en el musculo que diera lugar a interpretaciones posteriores erróneas.

#### 4.1.2.6 Variables analizadas

Se realizó una clasificación según el grado de tartamudez de la escala SSI de los AWS separándolos en tartamudez leve, moderada y severa. Como variables de comportamiento, calculamos el tiempo de inicio de palabra (*word initiation time*, WIT) y el tiempo total para pronunciar cada palabra (*total time to pronounce each word*, TTPW). WIT y TTPW también se calcularon para las categorías de palabras "tartamudas" y "no tartamudas" (WIT<sub>allwords</sub>, TTPW<sub>allwords</sub>), así como en función de su longitud (1, 2, 3 o más sílabas). Fisiológicamente, las amplitudes de RMT y MEP se analizaron para las palabras "tartamudas"/"no tartamudas" (MEP<sub>word</sub>) y silencio (MEP<sub>silence</sub>).

#### 4.1.2.7 Análisis estadístico

*Variables de fluidez:* Para cada sujeto, se calculó la media de WIT y TTPW para todas las palabras (excepto el nombre de los sujetos, analizado por separado debido a la diferente longitud de palabra). Las medias de WIT<sub>allwords</sub> y TTPW<sub>allwords</sub> de los dos grupos (AWS y controles) se compararon utilizando una prueba t para muestras independientes. Se comprobó que los nombres de los sujetos de los dos grupos eran comparables en longitud (número de sílabas), procediéndose a compararse su tiempo de reacción y duración compararon (WIT<sub>name</sub> y TTPW<sub>name</sub>) utilizando una prueba t independiente.

*Palabras "tartamudas" frente a "no tartamudas".* En AWS y grupo de control, se compararon WIT y TTPW usando una prueba t dependiente.

*Longitud de la palabra* Se construyeron dos ANOVAs separadas (WIT y TTPW) utilizando LENGTH (1, 2 o 3 o más sílabas) como factor inter-sujeto y GROUP como entre sujetos. Para confirmar que AWS tenía un TTPW intrínsecamente más largo (y que no fuera solo el efecto esperado de que para decir una palabra más larga se requiere un tiempo más largo), el valor medio de TTPW del grupo control se sustrajo a los valores individuales de TTPW del grupo AWS. Esta nueva variable se denominó como  $TTPW_{extra}$ . A continuación, se construyó un segundo ANOVA con  $TTPW_{extra}$  como factor principal. Las pruebas post hoc se realizaron con la prueba HSD (*Honestly-significant-difference*) de Tukey.

*RMT*. El RMT de los dos grupos (AWS y controles) se comparó utilizando la prueba t independiente.

*Facilitación inducida por el habla*. Se procesó el EMG de 100 ms previos al pulso de TMS (*EMG background*) de todos los trials. Se comparó dicho *EMG background* obtenido cuando un sujeto reconoce y pronuncia una palabra ( $EMG_{word}$ ) con los trials silenciosos ( $EMG_{silence}$ ). Se excluyeron del estudio aquellos sujetos que no podían relajarse inmediatamente antes de pronunciar una palabra. La relajación muscular se evaluó mediante inspección visual y cuando la  $EMG_{word}$  era mayor que el intervalo de la media + 2 veces la desviación típica de la  $EMG_{silence}$ . Con esta aproximación, se excluyeron dos AWS y tres sujetos de control del análisis final. La media de  $MEP_{word}$  se dividió entre  $MEP_{silence}$  ( $MEP_{word} / MEP_{silence}$  ratio) en cada sujeto para estimar la facilitación inducida por el habla. Se compararon las relaciones  $MEP_{word} / MEP_{silence}$  de los dos grupos (AWS y controles) usando una prueba t independiente.

*Análisis de correlación*. Se analizaron los coeficientes de correlación de Pearson Para estudiar la correlación entre la facilitación inducida por el habla ( $MEP_{word} / MEP_{silence}$

ratio) y el WIT o TTPW. La prueba rho de Spearman se utilizó para analizar la correlación entre el grado de tartamudez y el WIT o TTPW. El nivel de significancia se estableció en  $p \leq 0.05$ .

#### 4.1.3 Resultados

La Tabla 2 muestra los principales resultados conductuales y neurofisiológicos. El análisis estadístico mostró que el grupo AWS tenía un tiempo de reacción (WIT) (prueba t independiente,  $p=0,1604$ ) y un tiempo de pronunciación (TTPW) significativamente más largo (prueba t independiente,  $p < 0,0001$ ) que el grupo control. Además, el grupo AWS tuvo un nombre tiempo de pronunciación para el caso de su nombre significativamente más largo que los controles (prueba t independiente,  $p < 0,0001$ ). Este último resultado no se debe a que hubiera nombres más largos en el grupo AWS ya que el número de sílabas de los dos grupos era comparable (media número de sílabas en el nombre: AWS  $2.3 \pm 0.4$ , Control  $2.6 \pm 0.8$ , prueba t independiente,  $p=0.1424$ ).

El TTPW fue significativamente más largo en el caso de las palabras difíciles (oclusivas o fricativas) que para las fáciles en ambos grupos (AWS: prueba t dependiente,  $p < 0,0001$ ; Controles: prueba t dependiente,  $p < 0,0001$ ).

Teniendo en cuenta la longitud de las palabras, el tiempo de reacción era más largo para las palabras más largas (ANOVA, LENGTH:  $F(2,36)=3.412$ ;  $p=0.044$ ) pero no se observaron diferencias entre AWS y controles (ANOVA, interacción LENGTH x GROUP:  $F(2,36)=0,526$ ;  $p=0,596$ ).

Por otro lado, como era de esperar, el tiempo de pronunciación fue más largo para las palabras más largas (ANOVA, LENGTH:  $F(2,36)=200.077$ ;  $p < 0.0001$ ). Se observaron diferencias significativas entre AWS y controles (ANOVA, interacción LENGTH x GROUP:

$F(2,36)=8.588; p=0.001$ ). El TTPWextra, estimado en el AWS, era más largo para palabras más largas (ANOVA, LENGTH:  $F(2,18)=11.531; p=0.001$ ). La prueba t post-hoc confirmó que estos efectos estaban presentes en todas las comparaciones (prueba de *Tuckey Honest Significant Difference*,  $p<0,05$ ).

El RMT fue similar en ambos grupos (prueba t independiente,  $p=0.6115$ ). La facilitación inducida por el habla fue mayor en los controles que en AWS. La proporción de palabras MEPword/MEPsilence fue significativamente más alta en los controles (+37%) que en AWS (+8%), confirmando una facilitación inducida por deterioro del habla en AWS (prueba t independiente,  $p<0.0001$ ).

Tabla 2 Datos demográficos, conductuales y neurofisiológicos de AWS y de los sujetos control incluidos en el análisis final.

Variable	Sub-Variable	AWS	Control	p
<b>N</b>		17	19	
<b>Edad (años)</b>		32.46±9.85	38±11.80	0.1685
<b>Género</b>		Mujeres= 3 Hombres= 14	Mujeres= 8 Hombres= 11	
<b>Nivel educación (años)</b>		4.1.3.1.1.1.1 >1 2	4.1.3.1.1.2 >12	
<b>Grado de tartamudez</b>		8 leve 6 moderada 1 severa		
<b>Tiempo de reacción (ms)</b>	Todas las palabras	535.40±194.39	458.41±95.94	0.0651
	1 sílaba	521.4±158.4	411.05±93.7	0.1143
	2 sílabas	553.4±188.26	404.2±109.54	0.0803
	3 sílabas o más	574.3±205.29	453.3±81.2	0.0775
	Palabras difíciles	510.02±192.17	442.33±103.84	0.1953
	Palabras fáciles	547.26±202.58	473.5±88.57	0.1943
	Nombre del sujeto	586.33±371.63	423.6±151.58	0.1275
<b>Tiempo de pronunciación (ms)</b>	Todas las palabras	358.33±54.38	262.35±17.88	<0.0001
	1 sílaba	248.31±24.22	194.28±14.46	<0.0001
	2 sílabas	338.24±46.01	255.37±14.11	<0.0001
	3 sílabas o más	376.64±62.72	281.42±21.11	<0.0001
	Palabras difíciles	376.65±50.16	277.23±18.66	<0.0001
	Palabras fáciles	331.1±52.85	242.21±10.81	<0.0001
	Nombre del sujeto	412.5±126.8	253.08±25.67	0.0005
<b>RMT (%)</b>		48.6±10.8	46.6±10.5	0.6115
<b>Amplitud MEP</b>	Silencio (REST)	0.84±0.32	1.16±0.52	0.0495
	WORD ONSET	0.91±0.35	1.59±0.69	0.0020
	WORD ONSET/REST	1.08±0.07	1.36±0.08	<0.0001
<b>EMG background</b>	Silencio (REST)	0.014±0.008	0.014±0.008	0.9632
	WORD ONSET	0.023±0.013	0.020±0.013	0.6817
	WORD ONSET/REST	1.610±0.984	1.708±0.599	0.2038

Respecto a las correlaciones, el TTPW, TTPW de palabras difíciles y TTPWextra (palabras más largas) fueron altamente correlacionadas en el grupo AWS (Pearson, todos  $r > 0.987$ , todos  $p < 0.0001$ ). Por esta razón, sólo se utilizó el TTPW para los análisis neurofisiológicos posteriores (para ambos grupos). Como variables de comportamiento, utilizamos la escala de evaluación de la tartamudez, así como WIT y TTPW. Como variables neurofisiológicas, utilizamos tanto RMT como el ratio MEPword/MEPsilence. El RMT se incluyó porque en trabajos anteriores se encontró aumentada en AWS (P. a Alm et al., 2013) En el grupo de AWS, se encontró una correlación entre el grado de tartamudez y TTPW (prueba de rho de Spearman,  $\rho = 0.7321$ ;  $p = 0.0010$ ), mientras que no se encontró ninguna correlación entre la escala de evaluación de la tartamudez y WIT (prueba de rho de Spearman,  $\rho = 0.147$ ;  $p = 0.6844$ ) (Figura 10). No se encontró correlación entre la escala de evaluación de la tartamudez y las variables neurofisiológicas (prueba de rho de Spearman, RMT:  $\rho = -0.407$ ;  $p = 0.244$ ; MEPword/MEPsilence ratio:  $\rho = -0.422$ ;  $p = 0.224$ ). Además, no se encontró ninguna correlación entre el TTPW y el WIT (Pearson,  $r = 0.092$ ;  $p = 0.8002$ ). En el grupo AWS, el RMT se correlacionó negativamente con el cociente MEPword/MEPsilence (Pearson,  $r = -0.615$ ;  $p = 0.0428$ ), observándose también otra correlación negativa entre RMT y TTPW (Pearson,  $r = -0.574$ ;  $p = 0.0367$ ). Finalmente, el cociente MEPword/MEPsilence se correlacionó positivamente con el WIT (Pearson,  $r = 0.605$ ;  $p = 0.0447$ ). A su vez, en el grupo control, no se encontraron correlaciones entre ninguna de las variables examinadas.

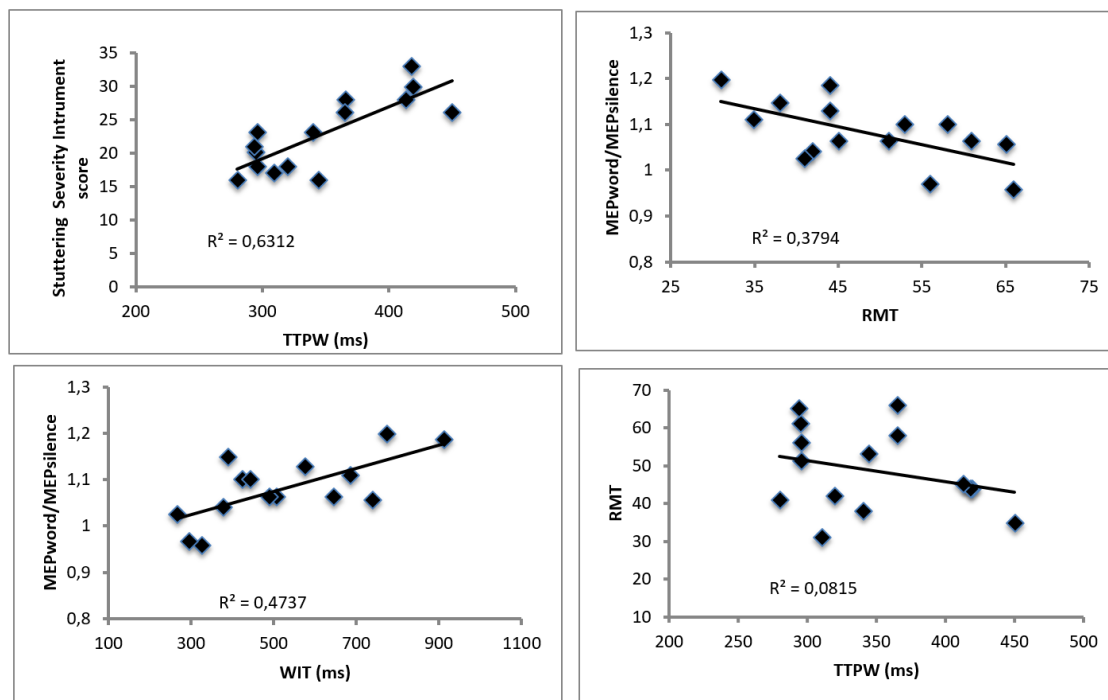


Figura 10 Análisis de correlación. **A.** Correlación positiva entre el tiempo de pronunciación (TTPW) y la escala de evaluación de la tartamudez (SSI-4). **B.** Correlación negativa entre el umbral del motor en reposo (RMT) y el cociente del MEP de la palabra/MEP en reposo. **C.** Correlación positiva entre el cociente del MEP de la palabra/MEP en reposo y el tiempo de reacción (WIT). **D.** Correlación negativa entre RMT y TTPW.

#### 4.1.4 Discusión

Hemos encontrado que la facilitación excitatoria inducida por el habla (*speech-induced facilitation*) se encuentra reducida en el grupo AWS, estando negativamente correlacionada con el RMT. Por otro lado, dicha facilitación excitatoria inducida por el habla se correlaciona positivamente con el tiempo de reacción a la hora de pronunciar una palabra. Estos resultados sugieren que los AWS con una "peor" facilitación excitatoria tienen un mejor rendimiento en la iniciación del habla. Por último, los AWS con mayores umbrales motores (RMT) requieren menor tiempo para pronunciar una palabra completamente.

Trabajos previos en excitabilidad corticoespinal de la representación de la mano en corteza motora primaria (P. a Alm et al., 2013; Pierpaolo Busan et al., 2013; Sommer et al., 2009) han observado que en AWS el RMT y umbral motor en activo (*active motor threshold*) del área de la mano se incrementan, mientras que la inhibición y la facilitación intracortical son normales. Por otro lado, estudios de la excitabilidad de la corteza motora para estructuras orofaciales con TMS mostraron que la excitabilidad cortical era menos modulada en AWS en comparación con los el grupo control (N E Neef et al., 2011). Estos autores sugirieron que la ejecución del habla no produce un aumento en la excitabilidad de la corteza motora izquierda del habla en AWS, a diferencia de lo que ocurre con sujetos control. La regulación precisa de la excitabilidad de los circuitos neuronales en la corteza motora primaria es fundamental para una fluida ejecución del habla (Nicole E. Neef et al., 2011). El grupo control demostró un aumento en el hemisferio izquierdo de la excitabilidad de la corteza motora en la producción del habla. En contraste, la excitabilidad de la corteza motora izquierda (parte motora de la lengua) no varió (Nicole E. Neef et al., 2016; Nicole E Neef et al., 2011). Resulta interesante que nuestros datos sugieren una falta de facilitación del hemisferio izquierdo también para la representación del músculo de la mano. Además, encontramos que esta falta de facilitación está correlacionada negativamente con el TTPW, lo que sugiere que la falta de facilitación podría ser un mecanismo compensatorio. El hecho de que también el RMT esté negativamente correlacionado con el tiempo de reacción sugiere que la corteza está experimentando un cambio de excitabilidad para compensar una disfunción y así permitir el habla. Se puede plantear de forma especulativa la hipótesis de que, a un nivel normal de excitabilidad, la sincronización precisa de la excitabilidad de los circuitos neuronales (en la corteza motora primaria) que se requiere para un habla correcta no

es posible en un sujeto con tartamudez. Para evitar este problema, el cerebro compensa la disfunción reduciendo la facilitación requerida, siendo precio a pagar por permitir dicha habla no fluente un tiempo de reacción y tiempo de pronunciación más largo.

En resumen, encontramos que la excitabilidad de la corteza motora primaria en el área de la mano en adultos con tartamudez es diferente de la de la población control. Esta alteración puede ser de origen compensatorio y no la disfunción primaria que produce la tartamudez y podría representar una opción de rehabilitación en pacientes.

## 4.2 Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución

### 4.2.1 Introducción

Las regiones corticales responsables del movimiento y su preparación (M1 y SMA respectivamente) son la última etapa de procesamiento para la integración del movimiento. Ambas están además implicadas en la deglución y afectadas por la tartamudez (Soo-Eun Chang et al., 2018). Durante la realización de las entrevistas previas al estudio anterior, se observó que muchos sujetos AWS reportaban dificultades de deglución principalmente al tragar grandes trozos de comida o pastillas. Es por este motivo que en este estudio se decide examinar la presencia de trastornos de deglución en la tartamudez.

### 4.2.2 Materiales y métodos

#### 4.2.2.1 Sujetos

Se reclutó a un total de 141 voluntarios. Se comparó un grupo de AWS ( $n = 82$ , edad media =  $36,1 \pm 10,1$ , rango = 20-61 años, 38 mujeres) con un grupo control sin ningún trastorno del habla ( $n = 59$ , edad media =  $37,5 \pm 12,9$ , rango = 21-68 años, 32 mujeres). Tanto AWS como controles fueron reclutados a través de la Fundación Española de la Tartamudez. Los sujetos clasificaron su propia tartamudez en una escala de 1 a 4 siendo 1 una tartamudez muy leve y 4 una tartamudez severa. Se ayudaron de ejemplos en video de personas con un grado de tartamudez ya clasificado de muy leve a severa de acuerdo con los criterios de SSI-4 (Riley, 2009).

Se agregaron dos preguntas más: 1) tensión en la garganta ("cuando estás en medio de un bloqueo, ¿cómo calificarías el grado de tensión en tu garganta, siendo 0 ninguna tensión y 4 máxima tensión muscular y/o incapacidad para hablar?"); 2) tono de voz

("¿cuando hablas con un tono de voz más bajo o más relajado como varía tu tartamudez, siendo 0 ningún cambio y 4 una completa desaparición?") (Yairi & Ambrose, 2013). Tanto el test EAT-10 como las dos preguntas extra se recopilaron usando un formulario online habilitado para tal fin. Una puntuación de 3 o más puntos en el test EAT-10 se considera una señal de posible trastorno de deglución (Belafsky et al., 2008).

#### 4.2.2.2 Análisis estadístico

Los datos demográficos de los dos grupos se compararon por medio de prueba t independiente para la edad y la prueba de chi cuadrado para la proporción de sexos. La puntuación EAT-10 fue comparada entre los grupos usando la prueba de Mann-Whitney U. El número de sujetos en ambos grupos con una puntuación EAT-10 de 3 o más puntos (posible trastorno de la deglución) se comparó mediante la prueba de chi cuadrado.

Los AWS se estratificaron según la presencia (EAT-10 >3) o ausencia (EAT-10<3) de posibles trastornos de la deglución. Para identificar las diferencias determinadas por la evaluación de los posibles trastornos de la deglución, se consideró la puntuación EAT-10 como una variable dicotómica (EAT-10 < o > 3). Así, se construyó un modelo de regresión logística binaria. En este primer modelo, la presencia de POSIBLE TRASTORNO DE DEGLUCIÓN (EAT-10 < o > 3) se introdujo como la variable dependiente, mientras que EDAD, SEXO, SEVERIDAD DE LA TARTAMUDEZ, PUNTUACIÓN DE LA TENSIÓN EN LA GARGANTA y PUNTUACIÓN DE LA PREGUNTA DEL TONO DE VOZ sirvieron como covariables. Este modelo permitió identificar todas las variables relacionadas significativamente con la presencia de posibles trastornos de la deglución. Las variables que covarian con posibles trastornos de deglución fueron comparadas más a fondo entre los dos grupos de AWS caracterizados por un EAT-10<3 y EAT-10 ≥3. Se utilizó una

prueba de Mann-Whitney U para comparar las variables no paramétricas. Se fijó el nivel de significación en  $p \leq 0.05$ .

#### 4.2.3 Resultados

Los datos demográficos y funcionales están resumidos en la Tabla 3. La edad y el sexo fueron equivalentes en ambos grupos (edad: prueba t independiente,  $p=0.4965$ ; sexo: chi cuadrado  $p=0.3549$ ). La puntuación en el test EAT-10 fue mayor en AWS que en el grupo control (prueba U de Mann-Whitney,  $Z = -2.559$ ;  $p = 0.0105$ ). Hubo un mayor número de sujetos con puntuación EAT-10  $\geq 3$  (chi cuadrado,  $p = 0,0025$ ) en el grupo de AWS (26/82, 31.7%) que en el grupo control (6/59, 10.1%).

Tabla 3. Datos demográficos y funcionales. SD= desviación standard. \*=t test no pareado. \*\*=chi cuadrado. \*\*\*=prueba Mann-Whitney U.

Variable	Sub-Variable	AWS	%	CONTROLES	%	p
n		82		59		
EDAD (años)	Media±SD	36.1±10.1		37.5±12.9		0.4965 *
SEXO						
	Hombres	44		27		0.3549**
	Mujeres	38		32		
SEVERIDAD TARTAMUDEZ						
	Muy leve	18	22			
	Leve	44	54			
	Moderada	18	22			
	Severa	2	2			
EAT-10						
	Media±SD	3.76 ±6.9		1.08±2.7		
	Mediana	0.5		0		0.0105***
	Rango	0-28		0-14		
EAT-10 $\geq 3$		26	32	6	10	0.0025**

Respecto al grupo de AWS, los resultados de la regresión logística binaria demostraron una asociación significativa entre SEXO y PUNTUACIÓN DE LA TENSIÓN EN LA GARGANTA con POSIBLE TRASTORNO DE DEGLUCIÓN (Tabla 4). Los valores de SEXO y PUNTUACIÓN DE LA TENSIÓN EN LA GARGANTA se relacionaron significativamente con POSIBLE TRASTORNO DE DEGLUCIÓN, pero no fueron variables independientes, como lo demuestra la superposición entre los intervalos de confianza en el análisis multivariado (Tabla 4). La comparación del grupo de AWS estratificado sobre la presencia o no de un posible trastorno de deglución (puntuación EAT-10  $\geq 3$  o  $< 3$ ; Tabla 5) confirmó que los AWS femeninos tenían una posibilidad mucho mayor de sufrir posibles trastornos de deglución (hasta al 47,3%) que los AWS masculinos (alrededor del 18%). Además, en el grupo con puntuación EAT-10  $\geq 3$ , la puntuación de tensión en la garganta y la puntuación de tono de voz fueron mayores, lo que sugiere que estas puntuaciones están más relacionadas con los trastornos de la deglución que con la severidad de la tartamudez (que fue similar en ambos AWS con y sin posible trastorno de la deglución).

Tabla 4. Regresión logística binaria en el grupo AWS.

Variable	OR	Sig.	95% CL Lower	95% CL Upper
EDAD	1.032	0.235	0.980	1.088
SEXO	3.561	0.020	1.222	10.380
SEVERIDAD TARTAMUDEZ	0.615	0.248	0.269	1.403
PUNTUACIÓN PREGUNTA TENSIÓN GARGANTA	2.057	0.028	1.082	3.913
PUNTUACIÓN PREGUNTA TONO DE VOZ	1.356	0.254	0.804	2.287

Tabla 5. Datos demográficos y funcionales. Los sujetos han sido estratificados según la base de la puntuación en la prueba EAT-10. Puntuaciones  $\geq 3$  indican un posible trastorno de deglución. SD= desviación standard. \*=t test independiente. \*\*=chi cuadrado. \*\*\*=prueba Mann-Whitney U.

Variable	Sub-Variable	EAT-10 <3	%	EAT-10 $\geq 3$	%	p
n		56		26		
EDAD (años)		35.2 $\pm$ 10		38.4 $\pm$ 10.2		0.1806*
SEXO						
	Hombres	36	81.8	8	18.2	0.0046**
	Mujeres	20	52.7	18	47.3	
SEVERIDAD TARTAMUDEZ						
	Media $\pm$ SD	2.05 $\pm$ 0.7		2.03 $\pm$ 0.8		
	Mediana	2		2		
	Rango	1-3		1-4		
PUNTUACIÓN PREGUNTA TENSIÓN GARGANTA						
	Media $\pm$ SD	2.37 $\pm$ 1.1		2.96 $\pm$ 0.9		
	Mediana	2.5		3		0.0337*** z=-2.124
	Rango	0-4		1-4		
PUNTUACIÓN PREGUNTA TONO DE VOZ						
	Media $\pm$ SD	2.12 $\pm$ 1.1		2.58 $\pm$ 1.0		
	Mediana	2		3		0.0448*** z=-2.006
	Rango	0-4		0-4		
EAT-10						
	Media $\pm$ SD	0.37 $\pm$ 0.7		11.0 $\pm$ 8.7		
	Mediana	0		6		<0.0001*** z=-7.765
	Rango	0-2		3-28		

La comparación del grupo de AWS estratificado sobre la base del sexo (hombres y mujeres; Tabla 6) mostró que los AWS femeninos tuvieron puntuaciones EAT-10 significativamente más altas, sugiriendo que los trastornos de la deglución no solo son

más frecuentes en AWS femeninos sino que también son más graves. Se observó también una tendencia a una mayor puntuación en la pregunta del tono de voz en el grupo femenino.

Tabla 6. Datos demográficos y funcionales. AWS hombres y mujeres han sido separados. SD= desviación standard. \*=t test independiente. \*\*=chi cuadrado. \*\*\*=prueba Mann-Whitney U.

Variable	Sub-Variable	HOMBRES	%	MUJERES	%	p
n		44		38		
EDAD (años)		36±10.3		36.4±10.1		0.8613*
SEVERIDAD TARTAMUDEZ						
	Media±SD	2.02±0.6		2.07±0.8		
	Mediana	2		2		
	Rango	1-3		1-4		
PUNTUACIÓN PREGUNTA TENSIÓN GARGANTA						
	Media±SD	2.4 ±1.1		2.74±1.0		
	Mediana	3		3		
	Rango	0-4		1-4		
PUNTUACIÓN PREGUNTA TONO DE VOZ						
	Media±SD	2.07 ±1.1		2.5±0.95		
	Mediana	2		3		0.0598*** z=-1.882
	Rango	0-4		0-4		
EAT-10						
	Media±SD	2.1 ±5.3		5.6±8.2		
	Mediana	0		2		0.0008*** z=-3.330
	Rango	0-27		0-28		

#### 4.2.4 Discusión

En esta investigación la presencia de posibles trastornos de deglución se estimó de acuerdo con la prueba EAT-10, donde una puntuación de 3 o más puntos se considera una señal de posible trastorno (Belafsky et al., 2008). Los resultados de nuestro estudio indican que los trastornos de deglución se encuentran en mayor proporción (tres veces más) en AWS que en controles. Además, en el grupo de AWS femeninos esta proporción alcanza casi el cincuenta por ciento.

Trabajos previos han planteado la hipótesis de que en la tartamudez, los programas motores de M1 (relación de excitación / inhibición cortical) en el sistema de fonación son defectuosos (incluyendo las vías corticobulbar a laringe y/o cuerdas vocales) (Etchell et al., 2017). Dado que tanto tragar alimentos o pastillas grandes como hablar requieren un control motor fino de todo el sistema de laringe-garganta (Alvarez-Berdugo et al., 2016), estos resultados sugieren una posible relación a través de vías corticobulbar entre la tartamudez y los trastornos de deglución. No obstante, no hemos podido encontrar diferencias o correlación entre la severidad de la tartamudez y la posibilidad de sufrir un problema de deglución. Esto puede ser debido a que las bases biológicas de los dos tipos de trastornos pueden ser fisiológicas o anatómicas diferentes. El hecho de que los AWS femeninos tuvieran un grado de tartamudez similar, pero fueran más propensos a los trastornos de deglución, puede explicarse por el menor tamaño de las estructuras que forman el sistema de deglución en las mujeres. No obstante, puede haber otras explicaciones posibles de las diferencias que encontramos entre AWS masculino y femenino.

Uno de los principales síntomas de la tartamudez es la sensación de bloqueo y tensión en la garganta (el grupo AWS obtuvo una puntuación de 3 sobre 4 en esa pregunta) y una disminución de la tartamudez al bajar el tono de voz (el grupo AWS obtuvo una puntuación de 2 sobre 4 en esa pregunta). Como algunos autores han mencionado (P. A. Alm, 2004) , probablemente esto es así porque para hablar susurrando se requiere un control motor, así como un esfuerzo en las cuerdas vocales menor. Este hallazgo puede sugerir que los programas motores en M1 en el caso de un susurro no necesitan ser tan precisos como en un proceso de vocalización de naturaleza más elevada. Este estudio sugiere que al menos una de las disfunciones que provocan la tartamudez es una incorrecta ejecución de los outputs motores provenientes de la corteza motora primaria. Nuestro hallazgo aporta datos objetivos de cambio en el estado de tartamudez aportando la excitabilidad cortical (estudio anterior) o el estado de la deglución como marcadores de déficit en el trastorno del habla. Por último, se podrá poner el foco en estudios futuros la mejora de ambos marcadores como mejoría de la tartamudez.

## 5 Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia del área premotora en el Sistema de aprendizaje asociativo

### 5.1 Introducción

El fenómeno plástico del aprendizaje asociativo está detrás de muchos síntomas secundarios de la tartamudez. Las reacciones de evitación ante un acontecimiento comunicativo (percibido por los AWS como una agresión), así como los tics fáciles o de otras partes del cuerpo esta enraizado como un hábito en todos los procesos que involucran el habla del paciente con tartamudez. Sin embargo, estas reacciones, por su comportamiento grotesco e ineficaz a largo plazo, resultan muy perjudiciales para un correcto patrón automático del habla. Este estudio trata de aumentar el conocimiento entre cerebro- conducta durante conductas automáticas para posiblemente trasladar los resultados al ámbito de la tartamudez.

A diferencia de los métodos de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI) que indican correlaciones entre cerebro y comportamiento, la TMS se puede utilizar para demostrar las relaciones causales entre cerebro y comportamiento. Además, al variar la duración y el inicio de la lesión virtual, el uso de la TMS también puede aportarnos información sobre el curso temporal de dicho procesamiento. Como resultado, la TMS se ha convertido en una herramienta importante en la neurociencia cognitiva. Las ventajas de la técnica en estos estudios incluyen una mejor precisión espacio-temporal del efecto disruptivo, la capacidad de utilizar participantes como sus propios sujetos de control y la facilidad para encontrar sujetos para experimentación (Sliwinska, Vitello, & Devlin, 2014).

Los posibles usos de la TMS en el estudio del aprendizaje han ido encaminados a estudiar los potenciales motores evocados durante el aprendizaje visuomotor (sTMS, ppTMS), así como inducir lesiones reversibles que permiten el estudio temporal y espacial preciso de los procesos subyacentes al aprendizaje (rTMS) (Grafman & Wassermann, 1999). Se cree que las diversas formas de TMS afectan la corteza cerebral de forma diferente, ya sea por efectos inespecíficos, modulación directa de una región o red cortical que conduce a un procesamiento más eficiente, o por interrupción del procesamiento creando una competencia o distracción (es decir adición por sustracción). No obstante, cabe señalar que la expectativa desde sus comienzos ha sido que la TMS debería causar una interrupción en el procesamiento y/o rendimiento, de modo que el hallazgo de una mejora ha sido por lo general una sorpresa (Luber & Lisanby, 2014).

Actualmente la TMS se utiliza en prácticamente todas las áreas de la neurociencia cognitiva, incluyendo atención (Kaphingst, Persky, & Lachance, 2010), memoria (Pobric, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010), procesamiento visual (Pitcher, Goldhaber, Duchaine, Walsh, & Kanwisher, 2012), planificación de acciones (Neubert, Mars, Buch, Olivier, & Rushworth, 2010), toma de decisiones (Hartwigsen et al., 2010) y procesamiento del lenguaje (Sakai, Noguchi, Takeuchi, & Watanabe, 2002).

El objetivo de este estudio se centra en la influencia del área vmPMC en los sistemas de aprendizaje dirigido a objetivo y de hábitos por medio de su disrupción utilizando cTBS.

## 5.2 Materiales y métodos

Este estudio incluye una población de sujetos sanos. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital Puerta del Sur HM (CEIC 17.07.1098-GHM). Se obtuvo el

consentimiento informado por escrito de todos los sujetos antes del comienzo del estudio.

### 5.2.1 Sujetos

Se reclutaron 35 voluntarios sanos de procedentes del CINAC, Hospital Puerta del Sur (Madrid, España). El grupo de estudio estaba compuesto por 18 participantes (5 hombres y 13 mujeres; 18 diestros) de entre 20 y 40 años de edad (media $\pm$ SD; 27,7 $\pm$ 5,3) con un umbral motor medio del 46%. El grupo de control estuvo compuesto por 17 participantes (8 hombres, 9 mujeres) con edades comprendidas entre 20 y 44 años (media $\pm$ SD; 28,6 $\pm$ 6,9; 15 diestros) con un umbral motor medio de 43%. Todos los participantes cumplieron los criterios de inclusión para la TMS (Rossi et al., 2009). Ninguno de los participantes estaba tomando medicamentos psicoactivos que pudieran afectar la excitabilidad cortical o afectar a los aspectos cognitivos.

Los cálculos de potencia basados en dos estudios previos que utilizaron cTBS en PMC en tareas de comportamiento humano (Brown & Staines, 2016; van Kemenade, Muggleton, Walsh, & Saygin, 2012) sugirieron un tamaño de muestra mínimo de 15 y 16 participantes respectivamente por grupo para un 80% de probabilidad de encontrar un efecto significativo ( $\alpha = .05$ ). Nuestro diseño incluyó un total de 35 participantes para satisfacer dichas necesidades estadísticas.

### 5.2.2 Diseño experimental

Para evitar el posible aprendizaje de la tarea debido a la naturaleza de la misma, se utilizó un diseño intergrupar. Previamente se obtuvieron resonancias estructurales de todos los participantes. Antes de comenzar el estudio, los participantes completaron varios cuestionarios para evaluar su personalidad y comportamiento (ver epígrafe

*diferencias individuales*) que pudieran ser potencialmente relevantes a la hora de sacar conclusiones posteriores. Después se obtuvieron sus umbrales motores, seguidos del entrenamiento en la tarea (10 bloques), el protocolo de estimulación cTBS (ver epígrafe *protocolo cTBS*), para acabar finalmente con la tarea, la cual tuvo una duración un promedio de 13 min (SD: 4, rango 9–17) min. Cada paso experimental se describe a continuación en más detalle.

### 5.2.3 Paradigma de aprendizaje instrumental

Los sujetos fueron entrenados y realizaron un paradigma de aprendizaje instrumental (*Simplified Fabulous Food Game*, Sanne de Wit, mayo de 2017, programado en Visual Basic 6.0), que consta de tres etapas (Figura ):

*Etapa 1: entrenamiento.* En cada ensayo, una fruta en el exterior de una caja en la pantalla funcionaba como un estímulo discriminatorio que indicaba qué respuesta (tecla izquierda o derecha; Z y M en el teclado) sería recompensada con una fruta dentro de la caja y ganancia de puntos. Los sujetos deben tratar de obtener tantos puntos como sea posible respondiendo lo más rápido y correctamente posible. Para animar a que fueran competitivos en sus respuestas, los sujetos fueron avisados de que las mejores puntuaciones globales obtendrían diferentes recompensas (una obra de arte original, entradas de cine, bocadillos). Durante cada uno de los diez bloques que consta esta etapa, cada estímulo fue presentado dos veces, en orden aleatorio. Antes de comenzar, se les explico a los sujetos el funcionamiento del test con imágenes de alimentos que no se utilizaron en el experimento real, hasta asegurarse de que habían comprendido perfectamente la prueba.

*Etapa 2: test outcome-devaluation.* Esta prueba se llevó a cabo para comprobar que los sujetos habían aprendido las asociaciones de la etapa anterior. En cada uno de los 36 trials, se presentaron dos cajas abiertas con una fruta dentro en cada una. Una de las dos cajas tenía una cruz encima de la fruta, indicando que ya no valía puntos (recompensa devaluada). Se pidió a los sujetos que presionar la tecla que previamente habían aprendido estaba relacionada con la fruta valorada (relación recompensa-estímulo de; en inglés R-O, *Reward-Outcome*). En esta prueba, todos los resultados (frutas en el interior de la caja) se devaluaron dos veces.

Es importante destacar que, en esta etapa, así como en las siguientes, ya no hay feedback, por tanto, los sujetos no pueden saber si su respuesta era correcta o no.

*Etapa 3: slips of action.* Cada uno de los seis bloques de 30 trials comenzó con una pantalla en la que se mostraban durante 5 segundos los seis outcomes (frutas en el interior de la caja), dos de los cuales se mostraban con una cruz sobreescrita que indicaba que estaban devaluados. Después, se les mostró a los sujetos una sucesión de pantallas de 2 segundos cada una con cada uno de los 6 estímulos (frutas en el exterior) iniciales, separados por un intervalo de 1s. Se les pidió a los participantes que presionaran la tecla apropiada que habían aprendido en las asociaciones de la etapa de entrenamiento si era una fruta no devaluada y que no pulsaran nada si el estímulo estaba vinculado a un resultado devaluado (aunque supieran la respuesta). A los sujetos se les informó que todavía estaban ganando puntos por respuestas correctas por resultados aún valiosos, pero perdían un punto por cada respuesta si lo hacían sobre un resultado devaluado. De este modo los sujetos sólo podrían puntuar correctamente en esta prueba si eran capaces de basar su respuesta en los resultados señalados y sus valores actuales

(mediante asociaciones de estímulo-respuesta a los resultados, S-O-R, *stimulus-outcomes-responses*) mediado por el sistema dirigido por objetivos). A la inversa, a los sujetos les debería resultar difícil retener respuestas hacia resultados devaluados si han formado fuertes asociaciones directas de estímulo-respuesta (S-R) en el sistema de hábitos en la etapa del entrenamiento, puesto que deberían desencadenar respuestas independientemente del valor actual del resultado.

*Etapa 4: baseline.* Esta tarea fue idéntica a la etapa de *slips of action*, excepto que las 6 frutas (con dos de ellas devaluados) eran todos outcomes. En esta prueba no hay competencia entre el sistema dirigido por objetivos y el sistema habitual y su función es comprobar que los sujetos han aprendido correctamente la tarea y de ese modo las conclusiones obtenidas con la etapa *slips of action* son válidas.

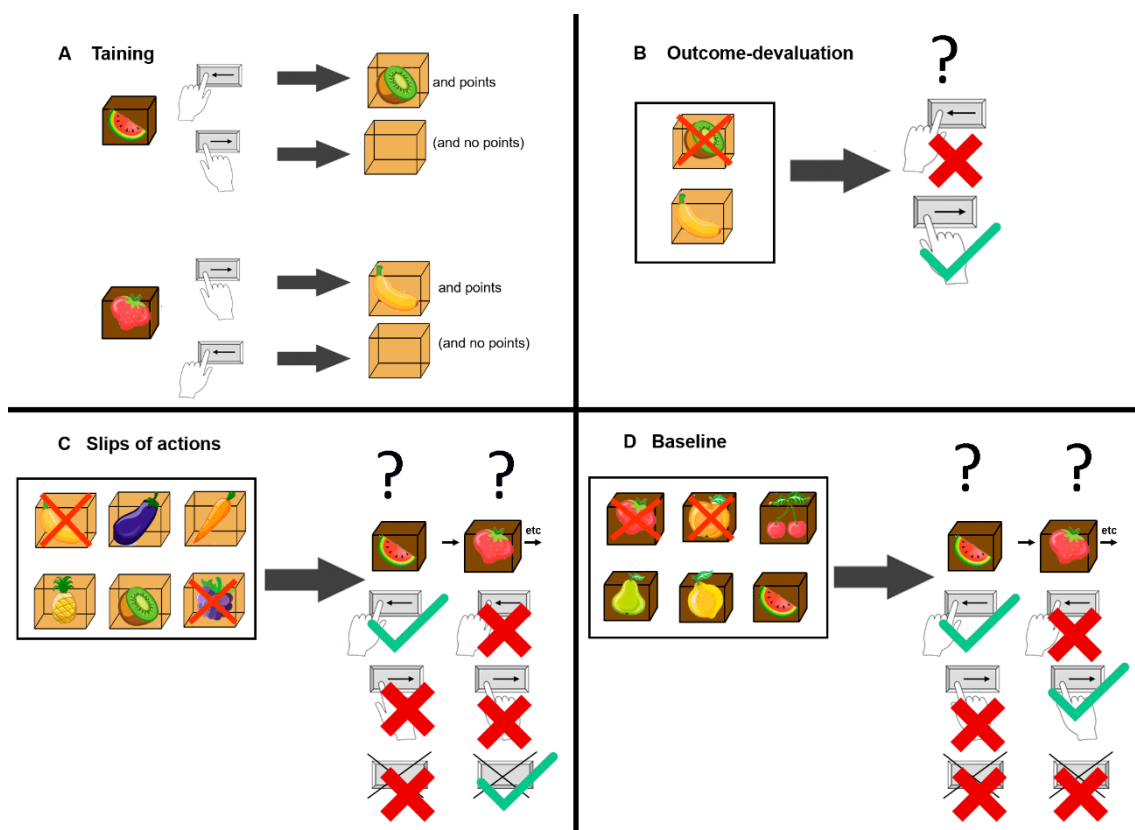


Figura 11. Paradigma de aprendizaje instrumental. **A Etapa de entrenamiento.** En este ejemplo, presionar la tecla izquierda cuando la sandía (fuera de la caja) se muestra será recompensado con un kiwi (dentro de la caja), mientras que presionar la tecla izquierda no será recompensado. Luego se muestra otra combinación. Hay 6 combinaciones diferentes. **B Outcome-devaluation test.** El sujeto debe presionar la tecla que tiene asociada el resultado que aprendió durante la etapa de entrenamiento y que no está devaluado. En este ejemplo el sujeto debe presionar la tecla izquierda (asociación fresa-tecla derecha-plátano). **C Slips of action test.** En este ejemplo, la pantalla inicial muestra los resultados de plátano y uvas con una cruz sobrescrita, indicando que éstos llevarán a la sustracción de puntos. Las otras cuatro frutas siguen siendo valiosas. A continuación, se presenta una rápida sucesión de estímulos (frutas fuera de la caja) y se pide a los sujetos que presionen las teclas correctas cuando aparece un estímulo valioso ("Go"), pero que no respondan cuando el estímulo pertenece a una asociación cuyo resultado ha sido devaluado ("No-Go"). En este ejemplo, los sujetos deben presionar tecla izquierda cuando se presenta el estímulo de la sandía, pero abstenerse de responder en el trial del estímulo de la fresa. **D Baseline test** de mecánica similar al test slips of action.

#### 5.2.4 Medida de la excitabilidad cortical

Los MEPs se registraron sobre la corteza motora primaria en el primer músculo dorsal interóseo derecho (FDI) mediante un pulso único de TMS. La estimulación se realizó con un Magstim Rapid<sup>2</sup> Plus (Magstim Co., Whitland, Reino Unido), un estimulador capaz de administrar pulsos monofásicos. Una bobina en forma de ocho (modelo D70mm Alpha, Magstim Co., Whitland, Reino Unido) se mantuvo sobre la posición óptima (*hot spot*) para provocar respuestas motoras en FDI derecho, con el mango en orientación

posterioro-lateral y lateralmente a 45 grados con respecto a la línea media. El *hot spot* se definió como la localización donde un pulso de TMS provocaba el MEP más grande. El *hot spot* fue localizado y marcado sobre el cuero cabelludo con un rotulador. El umbral motor en reposo (*resting motor threshold*, RMT) se definió como la intensidad de estímulo mínima que produjo un potencial evocado (aproximadamente 50  $\mu$ V en el 50% de 10 intentos) en reposo. Para estimar *hot spot* y el RMT, los pulsos TMS se dieron cada 5 segundos. La electromiografía de superficie (EMG) se registró a partir del FDI derecho mediante el uso de electrodos adhesivos.

A continuación, se pidió a los sujetos que sostuvieran un objeto utilizando sus dedos pulgar e índice como pinza mientras se ejecutaba el mismo procedimiento, obteniéndose de esta forma el umbral motor activo (AMT).

#### 5.2.5 Protocolo cTBS

Para la neuronavegación y el correcto posicionamiento de la bobina en cada sujeto, se utilizó un modelo cerebral tridimensional a partir de resonancias T1 individuales (3T scanner; 176 *sagittal slices*, *matrix size* = 256 x 256, *voxel size* = 1 mm<sup>3</sup>, TR/TE/TI = 2.3/3.34/900ms). Las coordenadas correspondientes al vmPMC derecho dieron como resultado las siguientes coordenadas de Talairach x = 40, y = -2, z = 56. El modelo cerebral individual fue co-registrado con la cabeza del sujeto y la bobina TMS en nuestro laboratorio usando puntos de posición específicos rastreados por una cámara infrarroja (Polaris Vicra; Northern Digital Inc., Ontario, Canadá). Esto permitió una navegación neuronal en línea, lo que permitió posicionar la bobina de TMS en la cabeza del participante con una referencia exacta al modelo cerebral individual siendo por lo tanto la estimulación de la diana muy precisa.

Para la condición de control, se aplicó la estimulación en la región del vertex (Duecker, de Graaf, Jacobs, & Sack, 2013). El software de neuronavegación utilizado fue BrainSight (Rogue Research Inc., Montreal, Canadá). El protocolo cTBS se aplicó de acuerdo con los parámetros estándar (Y. Z. Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Cincuenta ráfagas de 50 Hz de tres pulsos cada una fueron aplicadas cada 200 milisegundos al 80% del AMT con el mango de la bobina en orientación postero-lateral. La estimulación duró 40 segundos, emitiendo un total de 600 pulsos en 200 ráfagas.

Todos los sujetos realizaron el paradigma de aprendizaje instrumental 5 minutos después de la estimulación.

#### 5.2.6 Diferencias individuales

Dado que las medidas de interés se basaron entre dos grupos diferentes, la variabilidad entre los sujetos y los posibles efectos de la personalidad de cada uno de ellos en el aprendizaje de la tarea eran dos puntos a tener en cuenta. Para verificar que los sistemas de aprendizaje habitual y no habitual no se vieran influenciados por diferencias individuales, les pedimos a los participantes que completasen 2 cuestionarios. Se seleccionó el Cuestionario de Temperamento y Carácter (*Temperament and Character Inventory, TCI*) (Cloninger, Przybeck, & Svrakic, 1991) y la Escala de Personalidad BIS/BAS (*Behavioral avoidance/inhibition scales, BIS/BAS*) (Carver & White, 1994). El Cuestionario de Temperamento y Carácter es una prueba diseñada para identificar la intensidad y las relaciones entre las siete dimensiones básicas de personalidad de temperamento y carácter (búsqueda de novedad, evitación de daño, búsqueda de recompensa, persistencia, autodirección, cooperación, autotranscendencia), que interactúan para crear la personalidad única de un individuo. Las respuestas de 67

elementos se recopilan en una escala Likert de 5 puntos: 1 (falso), 2 (tal vez falso), 3 (ni falso, ni verdadero), 4 (quizás verdadero) y 5 (verdadero). En contraste, la Escala de Personalidad BIS BAS es un cuestionario de autoinforme de 24 ítems diseñado para medir dos sistemas motivacionales de comportamiento: el sistema de inhibición del comportamiento (BIS), que busca evitar resultados aversivos, y el sistema de activación del comportamiento (BAS), que impulsa comportamientos temerarios. Los participantes responden a cada elemento utilizando una escala de Likert de 4 puntos: 1 (muy cierto), 2 (algo cierto), 3 (algo falso) y 4 (muy falso). Se obtienen una subescala general de inhibición y aproximación más 3 subdivisiones en las tendencias de respuesta a la recompensa y búsqueda de diversión. Se obtuvieron puntuaciones tanto de las variables de personalidad como de las tendencias de comportamiento, comparándose todas ellas entre ambos grupos.

### 5.2.7 Análisis estadístico y drift diffusion model

En la etapa de entrenamiento, se realizó un ANOVA sobre los tiempos de reacción medios (*reaction times*, RT) con BLOQUE (1-10) y GRUPO (real vs vertex). En las etapas de *outcome-devaluation* y *slips of action*, se calculó un ANOVA en RT con ESTIMULO (no devaluado vs devaluado) y GRUPO (real vs vertex). Siempre se realizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis).

Para ampliar el análisis fuera de los modelos lineales generales, agregamos una escala de puntuación entre tiempo de respuesta y precisión (proporción de errores, PE) lineal (LISAS) (Vandierendonck, 2017) en la etapa de *slips of action*. Se define como:

$$LISAS = RT_j + \frac{S_{RT}}{S_{PE}} \times PE_j$$

donde  $RT_j$  es el RT medio del sujeto en la condición  $j$  (*slips of action*),  $PE_j$  es la proporción de errores del sujeto en la condición  $j$ ,  $S_{RT}$  es la desviación estándar del RT general del sujeto, y  $S_{PE}$  es la desviación estándar de la PE del participante. La ponderación del PE con el cociente de las desviaciones estándar de RT y PE se realiza para lograr un peso similar de los dos componentes (RT y PE) en el comportamiento durante la etapa de *slips of action*.

Se utilizó un modelo de difusión cognitiva (Ratcliff, 1978) para investigar los efectos de la cTBS sobre el aprendizaje. Este modelo supone que las respuestas se basan en un proceso ruidoso de acumulación y nos da información acerca de la velocidad y precisión de las respuestas. En nuestro trabajo nos hemos centrado en tres parámetros de interés: umbral de separación ( $a$ , *threshold separation*), tasa de deriva ( $v$ , *drift rate*) y tiempo de no decisión ( $t_0$ , *non-decision time*). El umbral de separación nos da información de la distancia entre los umbrales de respuesta para las dos respuestas y permite cuantificar si los sujetos son más o menos conservadores en sus respuestas. La tasa de deriva nos da información sobre la velocidad a la que se acumulan las pruebas de la respuesta correcta. Finalmente, el tiempo de no decisión mide el tiempo necesario para otros procesos como la ejecución motora de la respuesta. El modelo de difusión elegido para obtener los parámetros de interés para las entrenamientos y *slips of action* fue Fast-DM (Voss & Voss, 2008). En la etapa de entrenamiento, permitimos que *threshold separation*, *drift rate* y *non-decision time* difieran entre las respuestas correctas y las incorrectas. En la etapa de *slips of action*, permitimos que *threshold separation*, *drift rate* y *non-decision time* difieran entre las respuestas no devaluadas (umbral superior) y devaluadas (umbral inferior). El punto de partida del proceso de difusión se encontraba

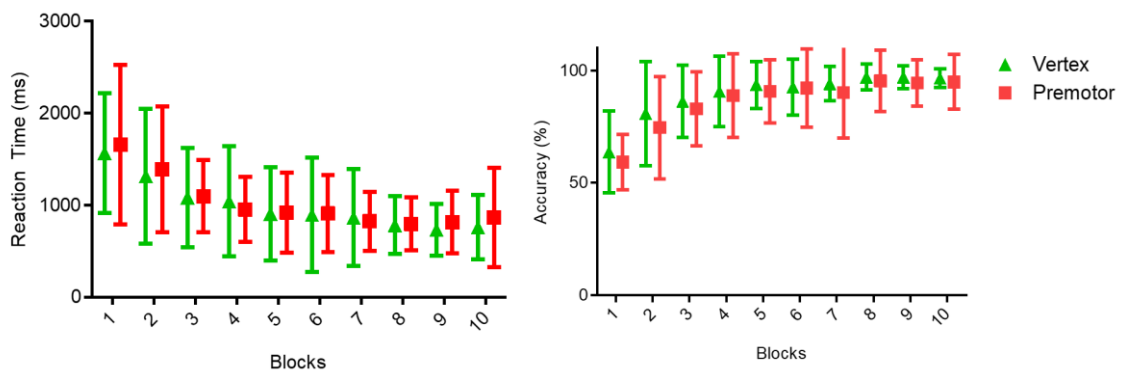
a medio camino entre los umbrales de respuesta, ya que se esperaba que el aprendizaje previo favoreciera la asociación y la respuesta condicionada.

### 5.3 Resultados

Se presentan los resultados para las distintas etapas de la tarea:

#### 5.3.1 Entrenamiento

Los resultados de los 10 bloques de la etapa de entrenamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (**Figura** , Tabla 7). Como era de esperar, a medida que transcurrían los bloques de asociaciones, los sujetos experimentaban un aprendizaje gradual como puede observarse en la disminución progresiva del tiempo de respuesta (decisiones más rápidas) frente a cada estímulo [ $F_{(1,33)} = 18.59, p < .001$ ]. No se observaron interacciones BLOQUE y GRUPO [ $F_{(1,33)} = .30, p = .97$ ] o ENTRE GRUPOS [ $F_{(1,33)} = .21, p = .64$ ]. El porcentaje de respuestas acertadas (accuracy % en inglés) refuerza el aprendizaje observado al aumentar de forma paulatina con el paso de los bloques (**Figura** ), sin mostrar diferencias significativas entre grupos ( $p$ 's > .67).



**Figura 11. Rendimiento durante la etapa de entrenamiento.** Porcentaje de respuestas correctas (derecha) y tiempos de reacción (izquierda), durante los diez bloques consecutivos.

### 5.3.2 Outcome-devaluation

Para saber si la respuesta habitual seguía estando presente después de la estimulación, se analizó el RT entre grupos, los cuales no mostraron ningún cambio frente a ESTIMULOS [ $F_{(1,33)} = .31, p = .57$ ]. Tampoco hubo diferencias entre ESTIMULOS x GRUPO [ $F_{(1,33)} = .00, p = .92$ ].

Respecto al porcentaje de errores, no se observaron diferencias en respuestas no devaluadas [ $z = -1.37, p = .16$ ] pero si en las devaluadas [ $z = -1.92, p = .05$ ]. En el grupo PMC se observó una diferencia significativa en el porcentaje de respuestas correctas (accuracy %) [ $z = -1.92, p = .05$ ]. En el grupo vertex no se detectaron diferencias significativas entre trials no devaluados y devaluados [ $z = -.94, p = .34$ ].

### 5.3.3 Slips of action

Se observó diferencia en el RT entre grupos pero no hubo efecto frente a ESTIMULO [ $F_{(1,33)} = .05, p = .81$ ] ni entre ESTIMULO x GRUPO [ $F_{(1,33)} = .02, p = .87$ ]. Tampoco se encontraron diferencias entre grupos en el número de errores cometidos en los trials no devaluados [ $z = -.69, p = .48$ ] y devaluados [ $z = -.13, p = .89$ ].

En el grupo PMC se observó una diferencia significativa entre trials no devaluados y devaluados [ $z = -2.63, p = .008$ ], lo cual también ocurrió en el grupo vertex [ $z = -3.29, p = .001$ ].

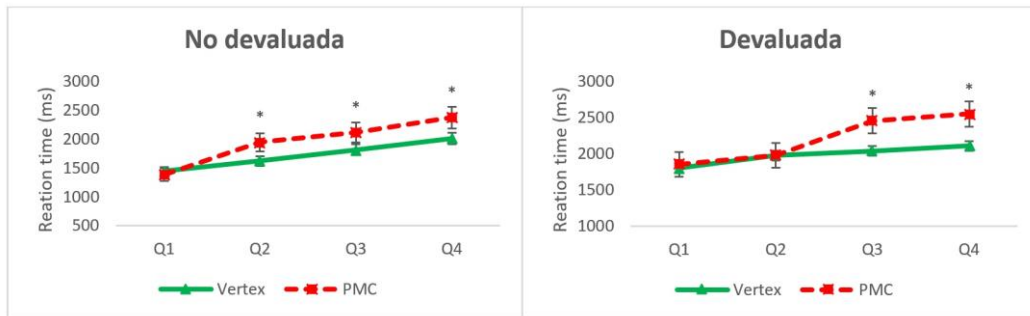
Tabla 7. Resultados del paradigma de aprendizaje instrumental. El tiempo de respuesta (RT) está expresado en ms  $\pm$  desviación estándar. El porcentaje de respuestas correctas (accuracy) esta expresado en %  $\pm$  desviación estándar.

Paradigma de aprendizaje instrumental		vertex	PMC	Valor <i>p</i>
Entrenamiento	RT (ms)	988	1050	0,3257
	Accuracy (%)	93,1	90,5	0,3643
OD	RT (ms)	1017 $\pm$ 103	1053 $\pm$ 115	0,8949
	Accuracy (%)	85,41 $\pm$ 3,44	91,35 $\pm$ 3,71	0,050
Slips of action no devaluadas	RT correcto (ms)	919 $\pm$ 55	862 $\pm$ 51	0,4475
	Accuracy (%)	79,80 $\pm$ 2,97	76,54 $\pm$ 6,67	0,4873
Slips of action devaluadas	RT correcto (ms)	945 $\pm$ 63	855 $\pm$ 51	0,4054
	Accuracy (%)	42,13 $\pm$ 5,69	38,73 $\pm$ 7,58	0,8948

Es interesante mencionar que en la etapa de *slips of action*, la cTBS indujo un efecto en el RT incorrecto de los cuartiles de recompensas no devaluadas y devaluadas, así como en el Q1 de las respuestas correctas (**Figura** ). En la Tabla se muestran con una \* los valores de *p* menores de 0.05.

Tabla 8. Resultados cuartiles *slips of action*.

RT correcto	vertex	PMC	<i>p</i> value	RT incorrecto	vertex	PMC	<i>p</i> value		
No devaluada	Q1	711,53	709,50	0,28795	No devaluada	Q1	1442,12	1376,43	0,1244
	Q2	857,38	857,98	0,12789		Q2	1615,48	1941,51	0,0158*
	Q3	1014,71	1015,17	0,19465		Q3	1811,45	2108,24	0,024*
	Q4	1175,23	1190,96	0,1058		Q4	2003,55	2366,74	0,0385*
Devaluada	Q1	737,52	737,60	0,32342	Devaluada	Q1	1800,12	1851,96	0,1896
	Q2	856,59	855,92	0,10545		Q2	1972,90	1975,58	0,25749
	Q3	1194,40	1189,13	0,06782		Q3	2037,02	2451,78	0,0351*
	Q4	1220,78	1231,66	0,0758		Q4	2105,36	2544,28	0,0251*
Accuracy (%)									
No devaluada	Q1	87,85	98,52	0,01511*					
	Q2	80,42	86,11	0,5925					
	Q3	69,79	64,58	0,7825					
	Q4	54,11	52,23	0,3212					
devaluada	Q1	58,33	76,39	0,6982					
	Q2	44,44	31,94	0,3144					
	Q3	9,72	10,42	0,8511					
	Q4	7,55	8,16	0,9533					



**Figura 12. Slips of action.** Tiempos de reacción (RT) no devaluados (izquierda) y devaluados (derecho) para cada cuartil.

Se realizó un análisis de correlación entre tiempos de reacción y porcentaje de respuestas correctas para ambos grupos para intentar establecer una relación entre cambios en la velocidad y el acierto tras la estimulación (**Figura 13**). Se observó una correlación significativa entre acierto y velocidad en *slips of action* en el grupo PMC tras la estimulación sobre vmPMC [coeficiente de Spearman 0,031]. De hecho, el grupo PMC tuvo un coeficiente de regresión R cuadrado diez veces superior al del grupo vertex (0,36 frente a 0,0367), lo cual es indicativo de una mayor adaptación acierto-velocidad.

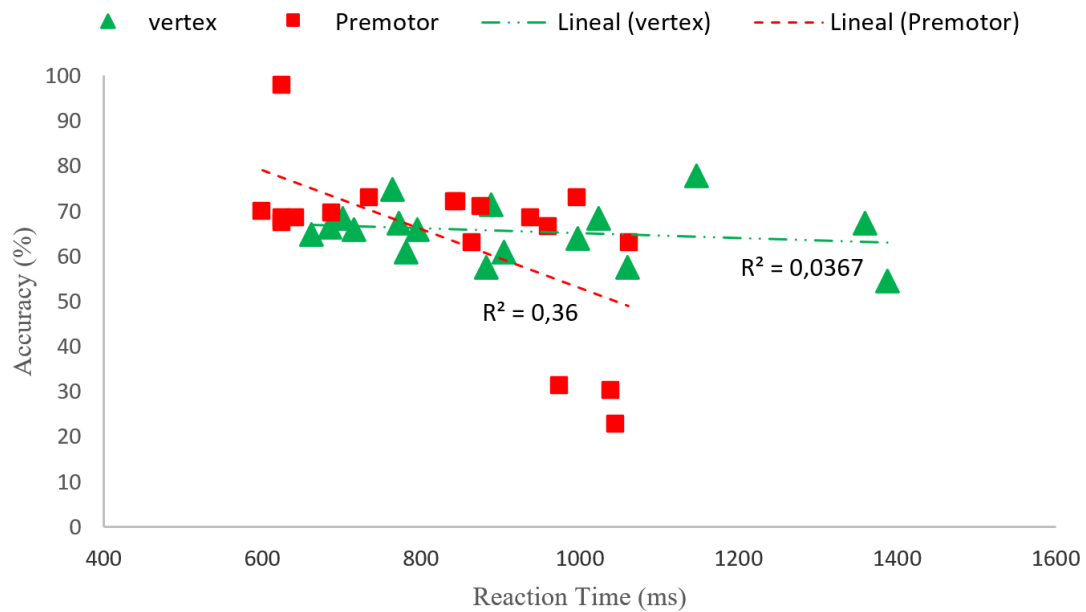


Figura 13. Representación de la correlación entre acierto y tiempo de reacción en los grupos vertex y PMC para la etapa de slips of action.

El análisis de LISAS no obtuvo resultados significativos ( $p$  0.2617).

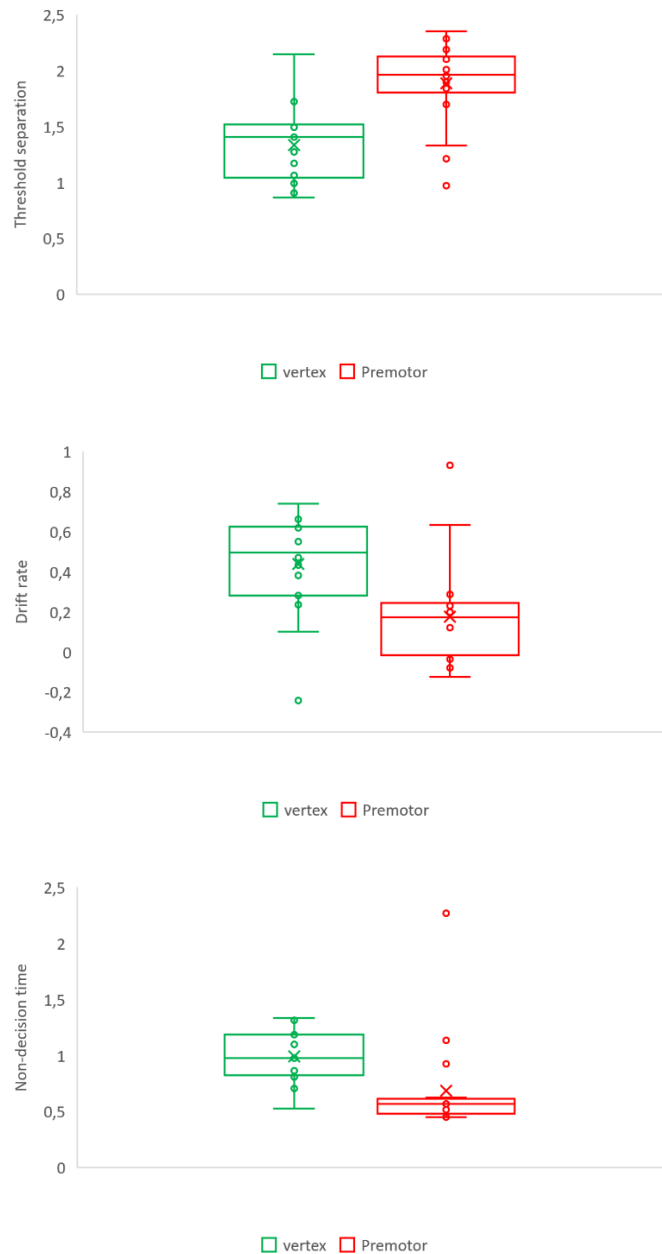
### 5.3.4 Modelo de difusión cognitiva

Con este modelo es posible analizar datos de tareas binarias de decisión rápida. El análisis se basa en las distribuciones de respuestas correctas y respuestas incorrectas en *slips of action*. A partir de estas distribuciones se estima un conjunto de parámetros que permite extraer conclusiones sobre los procesos cognitivos subyacentes. Los parámetros utilizados fueron: método Kolmogorov-Smirnov; punto de partida relativo (*relative starting point*) 0.5; variabilidad entre ensayos del punto de partida (*inter-trial-variability of (relative) starting point*) 0 y precisión 2.5 (Figura 14). El grupo PMC mostró valores mayores significativos en  $a$  (umbral de separación),  $v$  (tasa de deriva) y  $T0$  (tiempo de no decisión) y  $st0$  (variabilidad entre ensayos de componentes no

decisionales) ( $p < 0.001$ ). Los valores de  $p$  se muestran en la Tabla con un \* en los valores por debajo de 0.05.

Tabla 9. Resultados del modelo de difusión.

	<b>a</b>	<b>v</b>	<b>t0</b>	<b>d</b>	<b>sv</b>	<b>st0</b>	<b>fit</b>
<b>Valor p</b>	0,00002022*	0,00152504*	0,00831172*	0,71728761*	0,00772869*	0,00044236	0,21611374
<b>PMC</b>	1,925	0,150	0,661	-0,010	0,374	0,466	0,961
<b>vertex</b>	1,330	0,452	1,000	-0,023	0,822	0,907	0,960



**Figura 14.** Valores de umbral de separación (*threshold separation*), tasa de deriva (*drift rate*), y tiempo de no decisión (*non-decision time*) tras aplicar el modelo de difusión en los datos de los grupos vertex y PMC. Las barras de error indican un intervalo de confianza del 95%.

Estos resultados no están influenciados por posibles diferencias en personalidad o en comportamientos de los sujetos. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en las puntuaciones de los cuestionarios TCI ni BIS/BAS ( $p < 0.05$  en ambos casos).

## 5.4 Discusión

En la etapa de entrenamiento, los resultados muestran una evolución normal del aprendizaje, de forma que a medida que el tiempo pasa, los sujetos responden de manera más precisa y necesitan menos tiempo para responder correctamente.

La falta de diferencias en cualquier parámetro sugiere que la tarea se aprendió y ejecutó correctamente para ambos grupos. Los resultados de los cuestionarios BIS / BAS y TCI mencionadas anteriormente aseguran que los resultados son imparciales y no están influenciados por la personalidad o comportamiento de los sujetos de cada grupo. En la etapa de *outcome-devaluation*, tanto el grupo PMC como el grupo vertex (grupo control) obtuvieron resultados similares sin una clara diferencia estadística significativa entre los grupos.

Sin embargo, en la etapa de *slips of action*, el grupo PMC fue más lento (tiempos de reacción más altos) en las respuestas devaluadas en los cuartiles Q2 y Q3 y en respuestas no devaluadas en Q1, pero el acierto fue el mismo en todos los casos. Esto puede sugerir que la estimulación mediante el protocolo cTBS en vmPMC interfiere con el proceso cognitivo, pero solo cuando el proceso de aprendizaje no está completamente automatizado (las asociaciones que no podían aprender en la etapa de entrenamiento), lo que lo relaciona con el sistema de aprendizaje no habitual. A su vez, la correlación entre el tiempo de respuesta y el acierto muestra que en el grupo PMC, cuanto más lenta es la respuesta, menor es la precisión. Esto refuerza la sugerencia de que vmPMC es solo parte de un sistema más complejo.

La aplicación del modelo de difusión mostró en el grupo PMC una diferencia significativa en los parámetros  $a$  (umbral de separación),  $v$  (tasa de deriva) y  $t_0$  (tiempo de no

decisión) respecto al grupo vertex. Un mayor umbral de separación significa que el grupo PMC se volvió más conservador en sus decisiones. Por otra parte, una tasa de deriva más baja significa que el grupo PMC tuvo un rendimiento cognitivo más bajo. Por último, un tiempo de no decisión más bajo significa que el PMC tiene un tiempo de ejecución de respuesta más bajo, en consonancia con el mayor tiempo de reacción encontrado en la tarea respecto al grupo vertex.

La corteza vmPMC y sus conexiones estriatales contribuyen al aprendizaje no habitual, mientras que el sistema PMC-putamen actúa en conductas ya establecidas. Nuestros hallazgos muestran la importancia de la red cortico-estriatal en los procesos habituales de aprendizaje de hábitos. Por tanto, se confirman estudios de neuroimagen donde se observan actividad del putamen (Tricomi et al., 2009) y su conexión con el PMC (de Witt et al., 2012) muestra mayor activación durante conductas automáticas. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia para sugerir que la región cortical estimulada podría ser un controlador del putamen en humanos para gestionar y potencialmente cambiar conductas automáticas. Por tanto, los resultados de este estudio aportan dianas y técnicas de neuromodulación de aplicación futura en la tartamudez para corregir conductas asociativas del habla inadecuadas.

## 6 Estudio IV. Terapias

### 6.1 Caso clínico. Efecto de Levetiracetam

#### 6.1.1 Introducción

Existe un fármaco originariamente antiepiléptico, levetiracetam, aun no probado en tartamudez que ha mostrado efectos en paciente con trastornos del lenguaje que lo tomaron como tratamiento para la epilepsia. El levetiracetam (abreviado LEV o comercialmente Keppra) es un fármaco antiepiléptico de la familia de la pirrolidona derivado del GABA. Se utiliza en solitario o conjuntamente (combinándolo con carbamacepina (CBZ) y fenitoina (PHT)) en pacientes a partir de 16 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Es el enantiómero S del etiracepam. Estructuralmente es análogo al piracetam (fármaco antiepiléptico y agente nootrópico) pero sus receptores son diferentes. El piracetam actúa permitiendo a la neurona captar más O<sub>2</sub> y sintetizar mayor ATP cambiando la fluidez de la membrana (Jacob & Nair, 2016).

El Levetiracetam tiene un mecanismo de acción diferente aun no completamente conocido por el cual se une a la proteína 2A de la vesícula presináptica (SV2A). Actúa en la modulación de la liberación tanto de glutamato como de GABA (ambos expresan SV2A), así como corrientes de iones zinc y calcio dependientes de voltaje. Sus efectos secundarios son reducidos, destacando la sensación de fatiga, somnolencia y mareos. La dosis general se encuentra entre 1.000 mg y 3.000 mg al día. El tiempo de absorción del fármaco es de 1h y su vida de media 3-6 horas, alcanzando la máxima concentración en sangre a las 48h. El 93% se excreta por riñón. El resto se metaboliza por reacciones enzimáticas hidrolíticas fuera del hígado (Hanon & Klitgaard, 2001).

Basándose en las mejoras en el lenguaje y el habla reportadas por los investigadores cuando se ha usado Levetiracetam para tratar pacientes epilépticos (Ayyoub, 2010), se procedió a estudiar el efecto de Levetiracetam en la tartamudez. Este estudio constituye el primer caso práctico utilizando levetiracetam en un paciente con tartamudez no epiléptico.

### 6.1.2 Materiales y métodos

Se utilizó como voluntario a un varón diestro de 28 años con tartamudez de desarrollo. Dicho voluntario firmó el consentimiento informado requerido para la realización del ensayo antes del comienzo del mismo.

La tartamudez de este paciente tiene los síntomas típicos del trastorno: dificultad a la hora de pronunciar palabras al comienzo de frases u oraciones; fluidez en el habla al cantar o con el uso de un metrónomo y edad de aparición de la dificultad en el habla en torno a los 4 años de edad. Los exámenes físicos y neurológicos llevados a cabo por neurólogo especialista no revelaron hallazgos destacables a excepción de una lesión muy leve y asintomática en ínsula anterior izquierda de naturaleza inespecífica. Las escalas empleadas para medir los cambios del grado de tartamudez fueron el *Premonitory Awareness in Stuttering Scale* (PAiS), cuestionario que evalúa la anticipación inmediata y prospectiva de la tartamudez (Cholin, Heiler, Whillier, & Sommer, 2016), y el *Stuttering Severity Instrument 4* (SSI-4). La aplicación de este test ha sido descrita previamente en el estudio II (sección 4.1.2.2).

El ensayo comenzó con una dosis de 500 mg de Levetiracetam una vez al día durante 1 semana para posteriormente ir aumentando la dosis en 500 mg cada semana hasta un total de 2000 mg durante 3 semanas más. Se realizó una evaluación del grado de

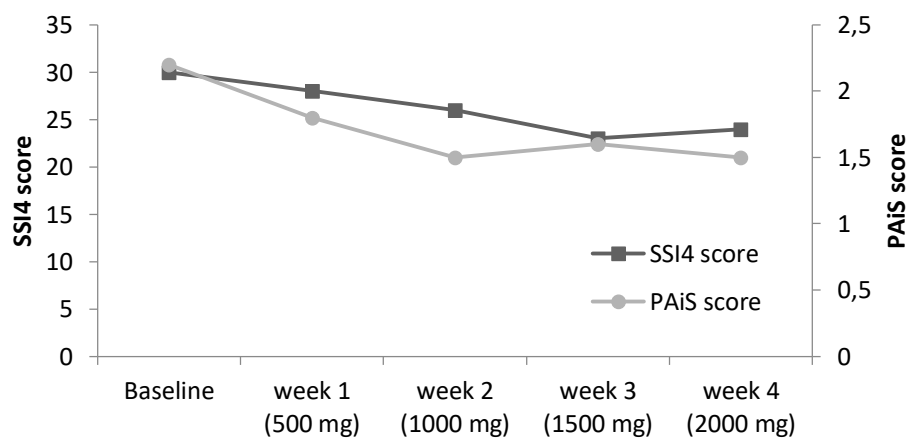
tartamudez al final de cada semana utilizando ambos test. La puntuación del SSI-4 fue evaluado por un investigador ciego al estado de tratamiento (pre, post o durante el tratamiento).

### 6.1.3 Resultados

Como basal, la prueba *Premonitory Awareness in Stuttering Scale* (PAiS) dio una puntuación inicial de 2.2. El SSI-4 dio un puntaje de 30, clasificando el grado de tartamudez del sujeto como moderado, estando la escala de dicho test comprendida entre 46 como puntuación más alta posible y 10 la más baja.

Después de cada semana se repitieron ambos test. Se registró una disminución total en los puntajes de PAiS (de 2.2 a 1.5) y SSI-4 (de 30 a 24, siendo ahora clasificado como tartamudez de grado leve). El sujeto informó que sus bloqueos "fluían más suavemente". Después de 4 semanas, el sujeto presentó algunos efectos secundarios como dolores de cabeza y fatiga física general y decidió no continuar con el ensayo. La

**Figura 15** resume los hallazgos.



**Figura 15.** Evolución de las puntuaciones en los test *Premonitory Awareness in Stuttering Scale* (PAiS) y *Stuttering Severity Instrument 4* (SSI4) durante la duración del tratamiento.

#### 6.1.4 Discusión

A pesar de su efecto antiepiléptico, el mecanismo de acción de Levetiracetam en el sistema del habla es desconocido. Se ha sugerido que Levetiracetam puede influir en el metabolismo de las áreas cerebrales dedicadas a la atención y el lenguaje. Como ya se mencionó anteriormente en la introducción, varios estudios han relacionado la severidad de la tartamudez con una anisotropía fraccional reducida en las vías cortico-tálamo-corticales, y una activación excesiva de los ganglios basales (específicamente, *globus pallidus pars interna*) (Budde et al., 2014).

Sería pues razonable proponer que, dado que Levetiracetam puede modular la liberación de GABA, la ingesta de Levetiracetam podría disminuir la concentración de GABA en globus pallidus, desinhibir la regulación talámica en los circuitos corticales y dar como resultado un posible efecto beneficioso sobre la tartamudez.

Desafortunadamente, no se han realizado ensayos clínicos formales para evaluar el efecto clínico de Levetiracetam en una población con tartamudez suficientemente amplia. Sugerimos que puede existir una conexión funcional entre Levetiracetam (y su efecto sobre los receptores de GABA) y el habla. Esperamos que este caso clínico sea un aliciente para otros grupos de investigación a la hora de profundizar en el estudio de los efectos del Levetiracetam en personas que tartamudez y estudiar cómo reducir sus efectos secundarios.

## 6.2 Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria

### 6.2.1 Introducción

Recientemente ha puesto de manifiesto una correlación entre el grado de severidad de la tartamudez y el incremento en la conectividad de la red de inhibición de la respuesta motora al movimiento (Nicole E Neef et al., 2018), que engloba giro frontal inferior (inferior frontal gyrus en inglés, IFG) derecho, giro frontal medio (mid frontal gyrus en inglés, MFG), preSMA derecha, núcleo subtalámico y putamen bilateral (Aron & Poldrack, 2006; Obeso et al., 2013) Dicha red inhibitoria podría ser clave a la hora de controlar el inicio del habla, como mostrado por técnicas de causalidad como la TMS (Obeso et al., 2013; Zandbelt, Bloemendaal, Neggers, Kahn, & Vink, 2013). El fascículo principal que involucra esta red es el tracto frontal derecho desde IFG hasta el preSMA, con un rol fundamental en la tartamudez (Nicole E Neef et al., 2018). Estos autores proponen la que hasta ahora parece la hipótesis más completa sobre el mecanismo que origina la tartamudez, sugiriendo que el trastorno es una consecuencia de una mala regulación en los circuitos de la inhibición global rápida, mediada por la vía hiperdirecta (ruta córtex→núcleo subtalámico→GPI/sustancia nigra pars reticulada→tálamo→córtex). Dicho fallo en la regulación de esta vía ocasionaría un exceso de inhibición cuyo efecto en SMA entorpecería el correcto lanzamiento de programas motores en M1.

A esta respecto, un reciente estudio ha mostrado un efecto favorable de la tDCS en la fluidez de los AWS (Chesters et al., 2018). Lamentablemente, no existe ningún estudio publicado sobre los efectos de la TMS en AWS. Revisiones recientes (Dick, Garic,

Graziano, & Tremblay, 2018) indican que la región más crítica para la neuromodulación en la tartamudez puede ser el putamen izquierdo (no accesible por TMS directamente, solo indirectamente a través del área premotora como mostrado en el estudio III), el IFG (probado en el trabajo de (Chesters et al., 2018) anteriormente mencionado) y SMA.

Una vez estudiada las diferencias en excitabilidad cortical, deglución y respuesta frente a fármacos, se procede a hacer un caso práctico utilizando rTMS en SMA para validar la hipótesis de déficit en la zona de control de inicio del movimiento y habla.

### 6.2.2 Materiales y métodos

Para evaluar la severidad de la tartamudez, se grabaron muestras de video de conversación espontánea de 3 minutos de duración antes del tratamiento, tras la quinta y decima sesión y al acabar el tratamiento. El contenido de cada muestra de conversación eran temas neutros sin connotaciones (por ejemplo, muebles). En cada muestra se midió el porcentaje de sílabas disfluentes (%DS), definidas como aquellas que contienen alguna repetición, prolongación o uso de muletillas, así como la existencia de bloqueos en el habla. Además, se utilizó el test SSI-4 como medida auxiliar del grado de severidad de la tartamudez. La reproducibilidad de las evaluaciones se midió comparando evaluaciones hechas por el responsable del estudio con las de un logopeda A.G.) externo, independiente y ciego al grupo de investigación.

La estimulación se aplicó a través de una bobina de 70 mm en forma de ocho, refrigerada por aire, utilizando un estimulador Rapid2 (Magstim, Whitland, Reino Unido). El área objetivo fue identificada a través del software de navegación neuronal Brain Voyager (Zebris CMS20S, Warwickshire, Reino Unido) en imágenes obtenidas por RMN (Intera 1.5 T; Philips, Best, Holanda). Se aplicaron 60 trenes de 10 Hz rTMS al 120% del umbral

del motor de reposo durante 5 s, con intervalos entre trenes de 25 s. En total, se aplicaron 3000 pulsos por sesión en SMA bilateral (**Figura 15A**) en 15 días hábiles consecutivos. Durante el intervalo entre trenes, el sujeto leyó en voz alta, siguiendo el ritmo de un metrónomo a una velocidad de 120 bpm, para inducir la mayor fluidez posible. No se registraron eventos adversos. Durante el experimento se siguieron las pautas de uso seguro (Rossi et al., 2009).

Para visualizar las zonas de aplicación, se utilizó una simulación con ayuda del programa SimNIBS ([www.simnibs.de](http://www.simnibs.de)) utilizando una bobina de en forma de ocho colocada en la misma posición que el experimento real sobre un modelo de cabeza realista, con un radio de 11,6 cm.

### 6.2.3 Resultados

Se observó una disminución significativa en el porcentaje de sílabas disfluentes y en la puntuación del SSI-4 después de 5 sesiones de rTMS, manteniéndose dicha mejora de la fluidez a lo largo de las 10 sesiones siguientes (**Figura 16B**). Al final del tratamiento la disminución en la puntuación de SSI-4 final fue del 36% (pasando de 30 puntos, tartamudez moderada; a 19 puntos, tartamudez leve) y la disminución en el porcentaje de sílabas disfluentes fue del 28%. El sujeto informó que sufría "menos bloqueos y de menor intensidad que antes del tratamiento". Entre los diferentes evaluadores se encontró una alta correlación intraclase ( $ICC = 0,91$ ;  $P < 0,001$ ), lo que indica un alto nivel de fiabilidad en la medida de los porcentajes de sílabas disfluentes y puntuaciones del SSI-4. No se detectaron otros cambios significativos ni se reportaron efectos secundarios no deseados. En la simulación de SIMNIBS que se muestra **Figura 16C**. Podemos ver que la región pre-SMA y la SMA fueron las principales en las que se indujo el campo eléctrico

y por tanto las zonas de estimulación principal, aunque la corteza premotora y las áreas frontales también experimentaron una activación.

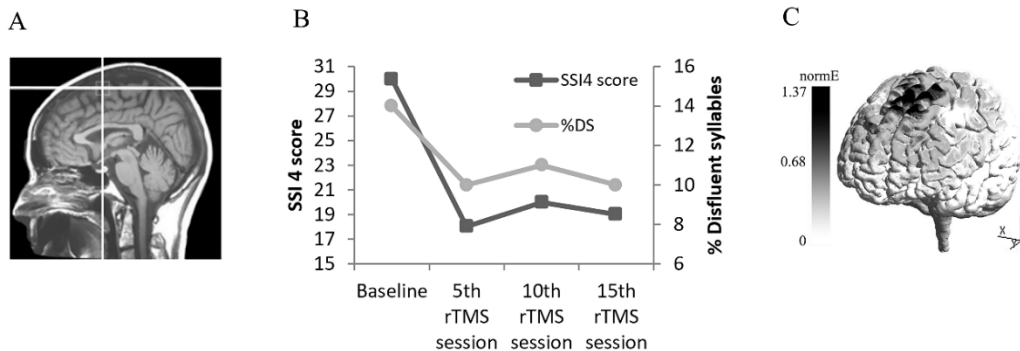


Figura 16. **A** Coordenadas de la diana elegida (SMA) (MNI:  $x = 0$ ,  $y = 6$ ,  $z = 66$ ). **B** Evolución de las diferentes medidas a lo largo de las sesiones de rTMS. Las puntuaciones del SSI-4 están dentro del rango 0-46. Puntuaciones más altas indican mayor severidad de tartamudez. **C** Simulación SIMNIBS. Generación de la malla de puntos del campo eléctrico inducido por TMS. La norma de  $E$  (modulo del vector campo eléctrico) se expresa en V/m.

#### 6.2.4 Discusión

Tradicionalmente se ha descrito la tartamudez como un trastorno motor y de sincronización (P. A. Alm, 2004). La caracterización de las diferencias funcionales, así como la influencia de las distintas áreas del lenguaje en la tartamudez podría ayudar a dilucidar los posibles mecanismos causantes de los bloqueos y repeticiones que caracterizan la tartamudez. Para visualizar las regiones donde la TMS ha tenido efecto se utilizó el programa SimNIBS, que representa una malla 3D con los valores de intensidad del campo eléctrico en cada punto, observándose una activación de las regiones de pre-SMA y SMA. Nótese que si utilizamos este malla para calcular los parámetros propuestos en el estudio I, los resultados ( $\langle x \rangle = 2,85 \text{ cm}$ ;  $\langle y \rangle = 0,03 \text{ cm}$ ;  $\langle z \rangle = 7,34 \text{ cm}$ ;  $\sigma_x = 2,27 \text{ cm}$ ;  $\sigma_y = 2,23 \text{ cm}$ ;  $\sigma_z = 1,83 \text{ cm}$  and  $V = 2,07 \text{ cm}^3$ ) son coherentes con el comportamiento real observado, validando por tanto dichos parámetros.

Un trabajo reciente (Pierpaolo Busan et al., 2019) sugiere que la activación anómala del SMA puede contribuir a una activación insuficiente de las estructuras motoras del hemisferio izquierdo, seguida de una reacción exagerada de las estructuras temporales / motoras del hemisferio derecho, que en última instancia interferirían con la producción del habla. Como las regiones pre-SMA y SMA son las responsables del inicio del movimiento, este caso clínico respalda esta hipótesis, lo que aumenta la posibilidad de que la estimulación de SMA pueda ser un método para neuromodular las vías subcorticocorticales dañadas que interfieren con la correcta iniciación motora del habla. No obstante, para su validación es necesario la validación de su efectividad en más sujetos, así como estudios complementarios comparándola con estimula sham o sobre vertex.

## 7 Conclusiones

### 7.1 Estudio I. Mecanismos de la TMS: Caracterización global del campo eléctrico inducido por TMS.

Los parámetros globales definidos proporcionaran, según el modelo de cráneo y la bobina utilizada, la caracterización de un volumen objetivo y estado de polarización predominante en donde se produce la mayor capacidad de neuroestimulación producida por la TMS en la corteza.

### 7.2 Estudio II. Mecanismos de la tartamudez

#### 7.2.1 Facilitación córtex motor en primer interóseo dorsal de la mano en adultos con tartamudez.

La excitabilidad de la corteza motora primaria en el área de la mano en adultos con tartamudez es diferente de la de la población control. Esta alteración puede ser de origen compensatorio y no la disfunción primaria que produce la tartamudez.

#### 7.2.2 Predisposición en adultos con tartamudez de sufrir patologías de deglución.

Los trastornos de deglución se encuentran en mayor proporción (aproximadamente tres veces más) en AWS y en mayor proporción en las mujeres.

### 7.3 Estudio III. Mecanismo de conducta. Influencia vmPMC en el Sistema de aprendizaje asociativo

La aplicación de cTBS en vmPMC puede interferir con los procesos habituales de la conducta, cambiando la forma en que los sujetos procesan sus respuestas automáticas, aunque los parámetros de rendimiento no se vean afectados (RT y acierto, excepto en respuestas incorrectas). Sugiere la posibilidad de una región diana que causa las

diferencias observadas en la conducta y el modelo de difusión para trasladar la neuromodulación a la tartamudez con objetivo cambiar el control sobre el hábito del habla.

## 7.4 Estudio IV. Terapias

### 7.4.1 Caso clínico. Efecto de Levetiracetam

El uso del Levetiracetam ha producido un efecto positivo en la tartamudez, aunque puede producir efectos secundarios perjudiciales como dolor de cabeza y fatiga física general.

### 7.4.2 Caso clínico. Mejoría en el grado de tartamudez tras rTMS en área motora suplementaria

La rTMS sobre la región SMA produce un efecto positivo sin efectos secundarios y podría ser una vía prometedora de investigación como terapia clínica, así como para explorar la neurofisiología de la tartamudez. Hasta el día de hoy, ningún estudio anterior ha usado la rTMS como terapia para la tartamudez con éxito.

## 8 Perspectivas futuras

Las múltiples vías de comunicación neuronal permiten que el uso de técnicas neuromodulatorias no invasivas puedan llegar a modular estructuras subcorticales (de manera indirecta). Como se desprende del estudio III, la neuromodulación puede ser una herramienta para el estudio de trastornos que involucran regiones más profundas.

Asimismo, los estudios de esta tesis no son exclusivos de la tartamudez, sino que los avances pueden ser extrapolados a otras patologías del habla como por ejemplo la afasia. El conocimiento de cómo varía la excitabilidad cortical en la generación de palabras puede tener un componente diagnóstico y de monitorización de la efectividad de otros tratamientos que sería interesante explorar.

A su vez dada la mejoría en la sintomatología de la tartamudez vista con el uso de la farmacología y la TMS, sería interesante investigar el efecto que puede tener su uso conjunto en muestras de mayor cantidad de pacientes. Actualmente se desconoce los posibles efectos (positivos o negativos) que pueden tener la TMS en la farmacología de los psicofármacos.

Por último, la respuesta positiva al tratamiento con rTMS en la tartamudez abre una nueva vía de investigación con esta técnica neuromoduladora. Un futuro paso sería investigar con un mayor número de sujetos para ver los efectos en una cohorte de individuos homogénea (por ejemplo, varones 18-35 años), utilizando estimulación sham que imita el sonido, pero no el efecto de la TMS real, para comprobar el efecto placebo. Este diseño siempre será como mucho *double blind*, ya que, aunque el sujeto y el evaluador pueden ser ciegos a la condición experimental, el investigador que aplique la

TMS no puede serlo. Dicho estudio podría a continuación replicarse en una muestra más amplia de la población para validar su uso como tratamiento clínico de la tartamudez.

## 9 Bibliografía

- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, 37(4), 325–369.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2004.03.001>
- Alm, P. a, Karlsson, R., Sundberg, M., & Axelson, H. W. (2013). Hemispheric lateralization of motor thresholds in relation to stuttering. *PLoS One*, 8(10), e76824.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076824>
- Alvarez-Berdugo, D., Rofes, L., Casamitjana, J. F., Padrón, A., Quer, M., & Clavé, P. (2016). Oropharyngeal and laryngeal sensory innervation in the pathophysiology of swallowing disorders and sensory stimulation treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380(1), 104–120. <https://doi.org/10.1111/nyas.13150>
- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., Cracco, J. B., Rudell, A., & Eberle, L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 74(6), 458–462.
- Andrade, C. R. F. de, & Juste, F. S. (2011). [Systematic review of delayed auditory feedback effectiveness for stuttering reduction]. *Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 23(2), 187–191.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2424–2433.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Athanasios, & Papoulis. (1965). *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*.

New York: McGraw-Hill Book Co.

Ayyoub, Z. (2010). Levetiracetam and Speech Therapy in Aphasia from Penetrating Brain Injury . Could it be the Way To Recovery ?, *21(2)*, 51–55.

Babbs, C. F. (2014). A compact theory of magnetic nerve stimulation: Predicting how to aim. *BioMedical Engineering Online*, *13(1)*, 1–22. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-53>

Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37(4–5)*, 407–419.

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985, May). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*. England.

Baxter, S., Johnson, M., Blank, L., Cantrell, A., Brumfitt, S., Enderby, P., & Goyder, E. (2016). Non-pharmacological treatments for stuttering in children and adults: a systematic review and evaluation of clinical effectiveness, and exploration of barriers to successful outcomes. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *20(2)*, 1–302. <https://doi.org/10.3310/hta20020>

Belafsky, P. C., Mouadeb, D. A., Rees, C. J., Pryor, J. C., Postma, G. N., Allen, J., & Leonard, R. J. (2008). Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Assessment*, *117(12)*, 919–924.

Belyk, M., Kraft, S. J., & Brown, S. (2015). Stuttering as a trait or state - an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *The European Journal of Neuroscience*, *41(2)*, 275–284. <https://doi.org/10.1111/ejn.12765>

- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., ... Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, *122*(1), 79–84.
- Berwick, R. C., Friederici, A. D., Chomsky, N., & Bolhuis, J. J. (2013). Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(2), 98.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.002>
- Blomgren, M. (2010). Stuttering treatment for adults: an update on contemporary approaches. *Seminars in Speech and Language*, *31*(4), 272–282.  
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1265760>
- Bothe, A. K., Davidow, J. H., Bramlett, R. E., & Ingham, R. J. (2006). Stuttering treatment research 1970-2005: I. Systematic review incorporating trial quality assessment of behavioral, cognitive, and related approaches. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *15*(4), 321–341. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2006/031\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2006/031))
- Boyd, A., Dworzynski, K., & Howell, P. (2011). Pharmacological agents for developmental stuttering in children and adolescents: a systematic review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *31*(6), 740–744.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318234ee3b>
- Boyle, M. P., Blood, G. W., & Blood, I. M. (2009). Effects of perceived causality on perceptions of persons who stutter. *Journal of Fluency Disorders*, *34*(3), 201–218.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2009.09.003>
- Brady, J. P. (1991). The pharmacology of stuttering: a critical review. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(10), 1309–1316.

<https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1309>

Branston, N. M., & Tofts, P. S. (1991). Analysis of the distribution of currents induced by a changing magnetic field in a volume conductor. *Physics in Medicine and Biology*, 36(2), 161–168. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/36/2/001>

Brown, M. J. N., & Staines, W. R. (2016). Differential effects of continuous theta burst stimulation over left premotor cortex and right prefrontal cortex on modulating upper limb somatosensory input. *NeuroImage*, 127, 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.051>

Budde, K. S., Barron, D. S., & Fox, P. T. (2014). Stuttering, induced fluency, and natural fluency: a hierarchical series of activation likelihood estimation meta-analyses. *Brain and Language*, 139, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.10.002>

Busan, P., Battaglini, P. P., & Sommer, M. (2017). Transcranial magnetic stimulation in developmental stuttering: relations with previous neurophysiological research and future perspectives. *Clinical Neurophysiology*, 128(6), 952–964. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.039>

Busan, Pierpaolo, Battaglini, P. P., Borelli, M., Evaristo, P., Monti, F., & Pelamatti, G. (2009). Investigating the efficacy of paroxetine in developmental stuttering. *Clinical Neuropharmacology*, 32(4), 183–188. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819817eb>

Busan, Pierpaolo, D'Ausilio, A., Borelli, M., Monti, F., Pelamatti, G., Pizzolato, G., & Fadiga, L. (2013). Motor excitability evaluation in developmental stuttering: a transcranial magnetic stimulation study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(3), 781–792.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.002>

Busan, Pierpaolo, Del Ben, G., Russo, L. R., Bernardini, S., Ntarelli, G., Arcara, G., ...

Battaglini, P. P. (2019). Stuttering as a matter of delay in neural activation: A combined TMS/EEG study. *Clinical Neurophysiology*, *130*(1), 61–76.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.005>

Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and

Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scales.

*Journal of Personality and Social Psychology*, *67*(2). [https://doi.org/10.1037/0022-](https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319)

[3514.67.2.319](https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319)

Catani, M., Mesulam, M. M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C., ...

Rogalski, E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, *136*(8), 2619–2628.

<https://doi.org/10.1093/brain/awt163>

Chang, S.-E., Zhu, D. C., Choo, a. L., & Angstadt, M. (2015). White matter

neuroanatomical differences in young children who stutter. *Brain*, 694–711.

<https://doi.org/10.1093/brain/awu400>

Chang, S. E., Chow, H. M., Wieland, E. A., & McAuley, J. D. (2016). Relation between

functional connectivity and rhythm discrimination in children who do and do not

stutter. *NeuroImage: Clinical*, *12*, 442–450.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.021>

Chang, Soo-Eun. (2014). Research updates in neuroimaging studies of children who

stutter. *Seminars in Speech and Language*, *35*(2), 67–79. [https://doi.org/10.1055/s-](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382151)

[0034-1382151](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382151)

- Chang, Soo-Eun, Garnett, E. O., Etchell, A., & Chow, H. M. (2018). Functional and Neuroanatomical Bases of Developmental Stuttering: Current Insights. *The Neuroscientist*, 107385841880359. <https://doi.org/10.1177/1073858418803594>
- Chen, M., & Mogul, D. J. (2010). Using increased structural detail of the cortex to improve the accuracy of modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on neocortical activation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(5), 1216–1226. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2037493>
- Chesters, J., Möttönen, R., & Watkins, K. E. (2018). Transcranial direct current stimulation over left inferior frontal cortex improves speech fluency in adults who stutter. *Brain*, (February), 1–11. <https://doi.org/10.1093/brain/awy011>
- Cholin, J., Heiler, S., Whillier, A., & Sommer, M. (2016). Premonitory Awareness in Stuttering Scale (PAiS). *Journal of Fluency Disorders*, 49, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2016.07.001>
- Clements, A. M., Rimrodt, S. L., Abel, J. R., Blankner, J. G., Mostofsky, S. H., Pekar, J. J., ... Cutting, L. E. (2006). Sex differences in cerebral laterality of language and visuospatial processing. *Brain and Language*, 98(2), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.04.007>
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., & Svrakic, D. M. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports*, 69, 1047–1047.
- Cohen, L. G., Bandinelli, S., Sato, S., Kufta, C., & Hallett, M. (1991). Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(5), 366–376.

- Connally, E. L., Ward, D., Howell, P., & Watkins, K. E. (2014). Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain and Language, 131*, 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.013>
- Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research, 146*(1–2), 145–157.
- Cykowski, M. D., Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., & Robin, D. A. (2010). A study of the reproducibility and etiology of diffusion anisotropy differences in developmental stuttering: a potential role for impaired myelination. *NeuroImage, 52*(4), 1495–1504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.011>
- Daw, N. D., O’Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature, 441*(7095), 876–879. <https://doi.org/10.1038/nature04766>
- Day, B. L., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Maertens de Noordhout, A., Nakashima, K., Shannon, K., & Marsden, C. D. (1989). Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programs in the brain. *Brain : A Journal of Neurology, 112* ( Pt 3, 649–663.
- De Nil, L. F., Sasisekaran, J., Van Lieshout, P. H. H. M., & Sandor, P. (2005). Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research, 58*(1), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.06.002>
- de Wit, S., Watson, P., Harsay, H. A., Cohen, M. X., van de Vijver, I., & Ridderinkhof, K. R. (2012). Corticostriatal Connectivity Underlies Individual Differences in the Balance between Habitual and Goal-Directed Action Control. *Journal of Neuroscience,*

32(35), 12066–12075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1088-12.2012>

de Wit, Sanne, & Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour:

a case for animal-human translational models. *Psychological Research*, 73(4), 463–

476. <https://doi.org/10.1007/s00426-009-0230-6>

Deng, Z. De, Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2014). Coil design considerations for deep

transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 125(6), 1202–1212.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.038>

Devlin, J. T., & Watkins, K. E. (2007). Stimulating language: insights from TMS. *Brain : A*

*Journal of Neurology*, 130(Pt 3), 610–622. <https://doi.org/10.1093/brain/awl331>

Di Lazzaro, V., Ziemann, U., & Lemon, R. N. (2008). State of the art: Physiology of

transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation*, 1(4), 345–362.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.004>

Dick, A. S., Garic, D., Graziano, P., & Tremblay, P. (2018). The frontal aslant tract (FAT)

and its role in speech, language and executive function. *Cortex*.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.10.015>

Duecker, F., de Graaf, T. A., Jacobs, C., & Sack, A. T. (2013). Time- and Task-Dependent

Non-Neural Effects of Real and Sham TMS. *PLoS ONE*, 8(9), 1–9.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073813>

Duffy, J. R. (2016). Functional speech disorders: clinical manifestations, diagnosis, and

management. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 379–388.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00033-3>

Eaton, H. (1992). Electric field induced in a spherical volume conductor from arbitrary

- coils: application to magnetic stimulation and MEG. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 30(4), 433–440. <https://doi.org/10.1007/BF02446182>
- Etchell, A. C., Civier, O., Ballard, K. J., & Sowman, P. F. (2017). A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. *Journal of Fluency Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2017.03.007>
- Forbes, G. W., & Alonso, M. a. (2001). Measures of spread for periodic distributions and the associated uncertainty relations. *American Journal of Physics*, 69(3), 340. <https://doi.org/10.1119/1.1317562>
- Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Zamarripa, F., Xiong, J. H., & Lancaster, J. L. (2000). Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain : A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 1, 1985–2004.
- Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. E. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002>
- Gläscher, J., Hampton, A. N., & O'Doherty, J. P. (2009). Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. *Cerebral Cortex*, 19(2), 483–495. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn098>
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., ... Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536, 171. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Goetz, S. M., & Deng, Z.-D. (2017). The development and modelling of devices and paradigms for transcranial magnetic stimulation. *International Review of Psychiatry*

(Abingdon, England), 29(2), 115–145.

<https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1305949>

Gomez, L., Cajko, F., Hernandez-Garcia, L., Grbic, A., & Michielssen, E. (2013). Numerical analysis and design of single-source multicoil TMS for deep and focused brain stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(10), 2771–2782. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2264632>

Gomez, L. J., Goetz, S. M., & Peterchev, A. V. (2018). Design of Transcranial Magnetic Stimulation Coils with Optimal Trade-off between Depth , Focality , and Energy, 1–31. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1101/300616>.

González, Rafael & Hornauer-Hughes, A. (1996). Cerebro y lenguaje. *El Lenguaje Humano*, 1, 20–28.

González R. (2011). *Trastorno del Lenguaje y Habla* (Neurología). Mediterráneo.

Grafman, J., & Wassermann, E. (1999). Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*, 37(2), 159–167.

Griggs, S., & Still, A. W. (1979). An analysis of individual differences in words stuttered. *Journal of Speech and Hearing Research*, 22(3), 572–580.

Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., ... Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858–882. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>

Guitar. (2013). *Stuttering: An Integrated Approach to Its Nature and Treatment* (4th ed.). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.

- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hampton, A. N., Bossaerts, P., & O’Doherty, J. P. (2006). The Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Abstract State-Based Inference during Decision Making in Humans. *Journal of Neuroscience*, 26(32), 8360–8367.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1010-06.2006>
- Hanon, E., & Klitgaard, H. (2001). Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*, 10(4), 287–293.  
<https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0511>
- Hartwigsen, G., Baumgaertner, A., Price, C. J., Koehnke, M., Ulmer, S., & Siebner, H. R. (2010). Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(38), 16494–16499.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1008121107>
- Heller, L., & van Hulsteyn, D. B. (1992). Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophysical Journal*, 63(1), 129–138.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(92\)81587-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(92)81587-4)
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1–2), 67–99. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011>
- Hilgetag, C. C., Theoret, H., & Pascual-Leone, A. (2001). Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced “virtual lesions” of human parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(9), 953–957. <https://doi.org/10.1038/nn0901-953>

Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>

Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>

Ingham, R. J., Ingham, J. C., Euler, H. A., & Neumann, K. (2016). Stuttering treatment and brain research in adults: A still unfolding relationship. *Journal of Fluency Disorders*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2017.02.003>

Jacob, S., & Nair, A. B. (2016). An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs in R&D*. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0148-6>

Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto–striato–subthalamic–pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(12), 719–732. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>

Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology*, *77*(3), 1325–1337.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1325>

Kaphingst, K. A., Persky, S., & Lachance, C. (2010). Shifting Attentional Priorities: Control of Spatial Attention through Hemispheric Competition. *J Neurosci*, *14*(4), 384–399.  
<https://doi.org/10.1080/10810730902873927>.Testing

- Kikuchi, Y., Ogata, K., Umesaki, T., Yoshiura, T., Kenjo, M., Hirano, Y., ... Tobimatsu, S. (2011). Spatiotemporal signatures of an abnormal auditory system in stuttering. *NeuroImage*, *55*(3), 891–899. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.083>
- Kim, H., Shimojo, S., & O’Doherty, J. P. (2006). Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biology*, *4*(8), 1453–1461. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040233>
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology*, *2*(3), 145–156.
- Koponen, L. M., Nieminen, J. O., Mutanen, T. P., Stenroos, M., & Ilmoniemi, R. J. (2017). Coil optimisation for transcranial magnetic stimulation in realistic head geometry. *Brain Stimulation*, *10*(4), 795–805. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.001>
- Kosslyn, S. M., Pascual-Leone, A., Felician, O., Camposano, S., Keenan, J. P., Thompson, W. L., ... Alpert, N. M. (1999). The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science (New York, N.Y.)*, *284*(5411), 167–170.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., ... Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *471*, 501–519.
- Kumar, A., & Balan, S. (2007). Fluoxetine for persistent developmental stuttering. *Clinical Neuropharmacology*, *30*(1), 58–59. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000240950.18821.19>
- Lage, C., Wiles, K., Shergill, S. S., & Tracy, D. K. (2016). A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *Journal*

*of Neural Transmission*, 123(12), 1479–1490. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1592-8>

Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–12571. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>

Leon-Sarmiento, F. E., Granadillo, E., & Bayona, E. A. (2013). Presente y futuro de la estimulación magnética transcraneal. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 54(1), 74–89.

Lu, C., Chen, C., Peng, D., You, W., Zhang, X., Ding, G., ... Howell, P. (2012). Neural anomaly and reorganization in speakers who stutter: a short-term intervention study. *Neurology*, 79(7), 625–632. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826356d2>

Lu, C., Peng, D., Chen, C., Ning, N., Ding, G., Li, K., ... Lin, C. (2010). Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(1), 49–67. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.017>

Luber, B., & Lisanby, S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, 85 Pt 3, 961–970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007>

Malavera, M., Silva, F., García, R., Rueda, L., & Carrillo, S. (2014). Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría

. *Revista Colombiana de Psiquiatría* . scieloco .

Mally, J., & Stone, T. W. (2007). New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(2), 165–177. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.2.165>

Månsson, H. (2000). Childhood stuttering: Incidence and development. *Journal of Fluency Disorders*, 25(1), 47–57. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0094-730X\(99\)00023-6](https://doi.org/10.1016/S0094-730X(99)00023-6)

Metzger, F. L., Auer, T., Helms, G., Paulus, W., Frahm, J., Sommer, M., & Neef, N. E. (2017). Shifted dynamic interactions between subcortical nuclei and inferior frontal gyri during response preparation in persistent developmental stuttering. *Brain Structure & Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1476-1>

Neef, N E, Paulus, W., Neef, A., von Gudenberg, A. W., & Sommer, M. (2011). Reduced intracortical inhibition and facilitation in the primary motor tongue representation of adults who stutter. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1802–1811. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.003>

Neef, Nicole E., Bütfering, C., Anwander, A., Friederici, A. D., Paulus, W., & Sommer, M. (2016). Left posterior-dorsal area 44 couples with parietal areas to promote speech fluency, while right area 44 activity promotes the stopping of motor responses. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.030>

Neef, Nicole E., Hoang, T. N. L., Neef, A., Paulus, W., & Sommer, M. (2015). Speech dynamics are coded in the left motor cortex in fluent speakers but not in adults who stutter. *Brain : A Journal of Neurology*, 138, 712–725.

<https://doi.org/10.1093/brain/awu390>

Neef, Nicole E., Jung, K., Rothkegel, H., Pollok, B., von Gudenberg, A. W., Paulus, W., & Sommer, M. (2011). Right-shift for non-speech motor processing in adults who stutter. *Cortex*, 47(8), 945–954. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.007>

Neef, Nicole E, Anwander, A., Bütfering, C., Schmidt-Samoa, C., Friederici, A. D., Paulus, W., & Sommer, M. (2018). Structural connectivity of right frontal hyperactive areas scales with stuttering severity, (December 2017). <https://doi.org/10.1093/brain/awx316>

Neef, Nicole E, Anwander, A., & Friederici, A. D. (2015). The Neurobiological Grounding of Persistent Stuttering: from Structure to Function. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(9), 579. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0579-4>

Neef, Nicole E, Jung, K., Rothkegel, H., Pollok, B., von Gudenberg, A. W., Paulus, W., & Sommer, M. (2011). Right-shift for non-speech motor processing in adults who stutter. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 47(8), 945–954. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.007>

Neubert, F.-X., Mars, R. B., Buch, E. R., Olivier, E., & Rushworth, M. F. S. (2010). Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(30), 13240–13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000674107>

Nitsche, M. A. (2016, February). Co-incidence or causality? Seizures after slow rTMS in stroke patients. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Netherlands. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.019>

O. Bloodstein and N. Bernstein Ratner. (2008). *A Handbook on Stuttering* (6th ed.). Clifton Park, NY.

Obeso, I., Cho, S. S., Antonelli, F., Houle, S., Jahanshahi, M., Ko, J. H., & Strafella, A. P. (2013). Stimulation of the pre-SMA influences cerebral blood flow in frontal areas involved with inhibitory control of action. *Brain Stimulation*, *6*(5), 769–776. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.02.002>

Pagel, M. (2017). Q&A: What is human language, when did it evolve and why should we care? *BMC Biology*, *15*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0405-3>

Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., & Catala, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *15*(4), 333–343.

Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 232–237.

Perez, H. R., Doig-Acuna, C., & Starrels, J. L. (2015). “Not Unless It’s a Life or Death Thing”: A Qualitative Study of the Health Care Experiences of Adults Who Stutter. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3302-x>

Pietsch, K., Lyon, T., & Dhillon, V. K. (2018). Speech Language Pathology Rehabilitation. *The Medical Clinics of North America*, *102*(6), 1121–1134. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.010>

Pitcher, D., Goldhaber, T., Duchaine, B., Walsh, V., & Kanwisher, N. (2012). Two Critical

and Functionally Distinct Stages of Face and Body Perception. *Journal of Neuroscience*, 32(45), 15877–15885. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2624-12.2012>

Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Category-Specific versus Category-General Semantic Impairment Induced by Transcranial Magnetic Stimulation. *Current Biology*, 20(10), 964–968. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.070>

Ramírez, G. Á. (2017). *Las personas con tartamudez en España. Libro Blanco* (1st ed.). Madrid: Cinca, S.A.

Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological Review*, 85(2), 59–108. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.85.2.59>

Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 559–567. <https://doi.org/10.1038/nrn2169>

Riley, G. (2009). *Stuttering severity instrument for children and adults (SSI-4)* (4th ed.). Austin, TX: Pro-Ed.

Robertson, H. P. (1929). The uncertainty principle. *Physical Review*, 34(1), 163.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>. Rossi

Rossini, P. M., & Rossi, S. (2007). Transcranial magnetic stimulation: diagnostic,

therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68(7), 484–488.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250268.13789.b2>

Ruohonen, J., Ravazzani, P., Grandori, F., & Ilmoniemi, R. J. (1999). Theory of multichannel magnetic stimulation: Toward functional neuromuscular rehabilitation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(6), 646–651.  
<https://doi.org/10.1109/10.764941>

Sack, A. T., Camprodon, J. A., Pascual-Leone, A., & Goebel, R. (2005). The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5722), 702–704. <https://doi.org/10.1126/science.1107784>

Sakai, K. L., Noguchi, Y., Takeuchi, T., & Watanabe, E. (2002). Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area. *Neuron*, 35(6), 1177–1182.

Salinas, F. S., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2009). 3D modeling of the total electric field induced by transcranial magnetic stimulation using the boundary element method. *Physics in Medicine and Biology*, 54(12), 3631–3647.  
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/12/002>

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., & Freund, H. J. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain : A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 6, 1184–1202.

Sliwinska, M. W., Vitello, S., & Devlin, J. T. (2014). Transcranial Magnetic Stimulation for Investigating Causal Brain-behavioral Relationships and their Time Course. *Journal of Visualized Experiments*, (89), 1–9. <https://doi.org/10.3791/51735>

- Smits-Bandstra, S., & De Nil, L. F. (2007). Sequence skill learning in persons who stutter: implications for cortico-striato-thalamo-cortical dysfunction. *Journal of Fluency Disorders*, 32(4), 251–278. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2007.06.001>
- Sommer, M., Knappmeyer, K., Hunter, E. J., Gudenberg, A. W., Neef, N., & Paulus, W. (2009). Normal interhemispheric inhibition in persistent developmental stuttering. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(5), 769–773. <https://doi.org/10.1002/mds.22383>
- Sommer, M., Wischer, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Normal intracortical excitability in developmental stuttering. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(7), 826–830. <https://doi.org/10.1002/mds.10443>
- Stockert, A., & Saur, D. (2017). [Aphasia: a neuronal network disorder]. *Der Nervenarzt*, 88(8), 866–873. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0356-5>
- Tagliatela, J. P., Russell, J. L., Schaeffer, J. A., & Hopkins, W. D. (2011). Chimpanzee Vocal Signaling Points to a Multimodal Origin of Human Language. *PLOS ONE*, 6(4), e18852. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018852>
- Tanaka, S. C., Balleine, B. W., & O’Doherty, J. P. (2008). Calculating Consequences: Brain Systems That Encode the Causal Effects of Actions. *Journal of Neuroscience*, 28(26), 6750–6755. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1808-08.2008>
- Tokimura, H., Tokimura, Y., Oliviero, A., Asakura, T., & Rothwell, J. C. (1996). Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Annals of Neurology*, 40(4), 628–634. <https://doi.org/10.1002/ana.410400413>

- Topal, Z., Demir Samurcu, N., Taskiran, S., Tufan, A. E., & Semerci, B. (2018). Social communication disorder: a narrative review on current insights. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 2039–2046. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121124>
- Tricomi, E., Balleine, B. W., & O’Doherty, J. P. (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *The European Journal of Neuroscience*, *29*(11), 2225–2232. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>
- van Kemenade, B. M., Muggleton, N., Walsh, V., & Saygin, A. P. (2012). Effects of TMS over Premotor and Superior Temporal Cortices on Biological Motion Perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(4), 896–904. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00194](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00194)
- Vandierendonck, A. (2017). A comparison of methods to combine speed and accuracy measures of performance: A rejoinder on the binning procedure. *Behavior Research Methods*, *49*(2), 653–673. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0721-5>
- Voss, A., & Voss, J. (2008). A fast numerical algorithm for the estimation of diffusion model parameters. *Journal of Mathematical Psychology*, *52*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmp.2007.09.005>
- Wassermann, E., Epstein, C., & Ziemann, U. (2008). *Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford University Press.
- Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(8), 1367–1377.

- Wilson, M., Tang, A. D., K Iyer, K., McKee, H., Waas, J., & Rodger, J. (2018). The challenges of producing effective small coils for transcranial magnetic stimulation of mice. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 0–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1088/1478-3975/aa9768>
- Wong, B., Yin, B., & O'Brien, B. (2016). Neurolinguistics: Structure, Function, and Connectivity in the Bilingual Brain. *BioMed Research International*, 2016(January). <https://doi.org/10.1155/2016/7069274>
- Yairi, E., & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, 38(2), 66–87. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2012.11.002>
- Yang, Y., Jia, F., Siok, W. T., & Tan, L. H. (2016). Altered functional connectivity in persistent developmental stuttering. *Scientific Reports*, 6, 19128. <https://doi.org/10.1038/srep19128>
- Zandbelt, B. B., Bloemendaal, M., Neggers, S. F. W., Kahn, R. S., & Vink, M. (2013). Expectations and violations: delineating the neural network of proactive inhibitory control. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2015–2024. <https://doi.org/10.1002/hbm.22047>
- Zhi-De Deng, Sarah H. Lisanby, A. V. P. (2013). Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>. Electric

## 10 Anexos

### 10.1 Artículos publicados o en fase de revisión resultado de la realización de la tesis

**G Mejías**, A Oliviero, JA Barcia, C Nombela. “Stuttering and levetiracetam: case report and research proposal”. Ann Clin Psychiatry. 2018 Feb;30(1):68-69 2017

**G Mejías**, J Sanchez, R Martínez-Herrero. “Parametrical characterization of induced electric field in materials”. Journal of Electromagnetic Waves and Applications. DOI 10.1080/09205071.2019.1617197 2019

**G Mejías**, J Prieto “A single case report of a patient with stuttering who improved after open label TMS”. Brain Stimulation DOI 10.1016/j.brs.2019.01.011 2019

**G Mejías**, C Gillini, P Profice, A Oliviero. “Persons who stutter are more prone to have swallowing difficulties”. Enviado a publicación 2019

**G Mejías**, V Soto-Leon, L Mordillo-Mateos, C Gillini, P Profice, I Obeso, C Nombela, JA Barcia, A Oliviero. “Speech-induced hand motor cortex facilitation is reduced in adults who stutter”. En revisión

**G Mejías**, A Oliviero, I Obeso. “The critical actor in learning stimulus-response associations: a pivotal role of the ventral premotor cortex”. Enviado a publicación 2019

## 10.2 Corto documental sobre la tartamudez en colaboración con la Facultad de Ciencias de la Información (UCM)

### 10.2.1 Marco teórico

Una de las dificultades que lastran el desarrollo de una actividad científica puntera en España es la falta de financiación a la que ven sometidos el conjunto de los grupos de investigación. Esta situación se agrava en el caso de grupos cuyas áreas de interés no sean las consideradas *hot topics* como pueden ser Alzheimer, Parkinson o Cáncer. En el caso de la tartamudez la situación es completamente desoladora pues actualmente no hay ningún grupo en España que investigue la tartamudez desde un enfoque neurológico. Ante este panorama, el autor esta tesis decidió crear un cortometraje documental (género cinematográfico que se rige bajo las reglas del cortometraje a partir de testimonios reales) con ayuda de tres estudiantes del Master de Comunicación Audiovisual en la Era Digital de la Facultad de Ciencias de la Información de la Universidad Complutense, con el fin de concienciar a la sociedad del enorme sufrimiento que este trastorno produce en las personas que lo padecen. El objetivo de este producto audiovisual es, por un lado, que la sociedad conozca la realidad que vive una persona tartamuda contribuyendo a eliminar el perjuicio social y el estigma al que se ven abocados los afectados por este trastorno debido al desconocimiento, y por otro lado incentivar a la investigación sobre la tartamudez, ya sea como fin último o como complemento en el estudio de otras patologías del habla.

Para ello se eligió el testimonio de Miriam, una chica de 19 años con tartamudez que a través de un ensayo de monólogo ficticio y una entrevista con su madre explica lo que significa convivir con el trastorno y el sufrimiento que le ocasiona. A su vez el

documental hace hincapié en el desconocimiento que tiene la sociedad sobre la tartamudez e intenta derribar algunos mitos que perduran hasta nuestros días acerca de los afectados con este trastorno.

#### 10.2.2 Ficha Técnica

**Título:** Mi nombre es. **Tipo:** Corto Documental. **Género:** Drama. **Duración:** 10 minutos.  
**Idioma:** Español. **País:** España. **Autores:** Guillermo Mejías, Anqi Lu, Iulia Marinescu, Andrea Montalvo. **Localización:** Teatro Off Latina. Calle de los Mancebos, 4, 28005 Madrid. **Protagonistas:** Miriam Solé. 19 años. Grado en Lengua de signos española y comunidad sorda. Grado en Educación Primaria. María del Carmen Sanz. 44 años. Secretaria de Oncología en el hospital Infanta Leonor.

#### 10.2.3 Planteamiento

**Tema:** Tartamudez. **Sensación:** Libertad. **Sinopsis:** Miriam acompañada de su madre se enfrenta a su miedo a hablar subiendo al escenario de un teatro para presentar un monólogo de su vida con tartamudez. **Conflicto:** ¿Se vive o se sobrevive a la Tartamudez? **Dispositivo:** Teatro.

#### 10.2.4 Escaleta. Transcripción

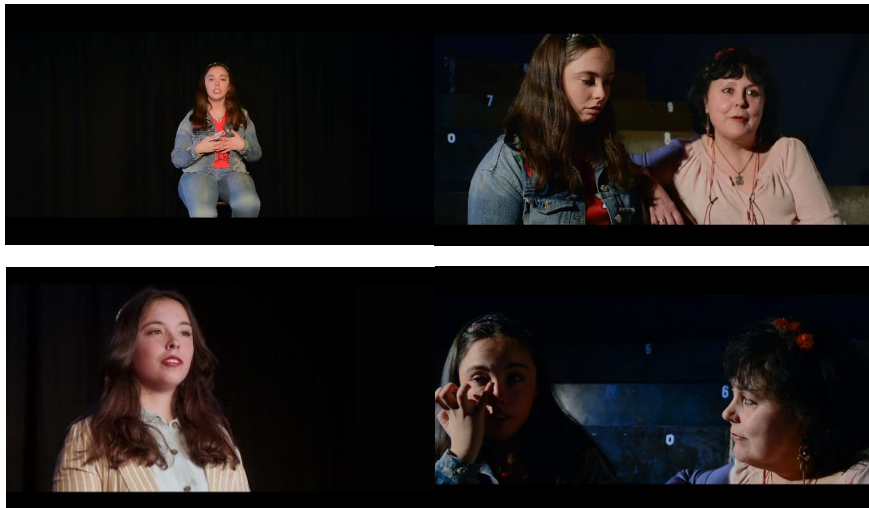
**I. Introducción.** MIRIAM (V.O): Mi nombres es...MADRE: ...Miriam es especial. Es una niña desde que nació es súper sensitiva y también como se ha pasado muchos años aislada sola, es muy observadora y muy sentimental. MADRE: Te enfrentas a una sociedad completamente como un muro donde las diferencias no se admiten. No admites que una persona pueda tener una cosa que otra pueda tener otra cosa. MIRIAM: Siempre he sido así, nunca he tenido que afrontarla porque ya estaba. A la hora de yo aceptarme así, eso me costó muchísimos años, mucho esfuerzo. MADRE: Lo

primero como muchas cosas en la vida es la negación, no puede ser, ¿cómo va a tener tartamudez? Intentas ayudarla y no la ayudas porque eso que se dice de la tartamudez de que no le termines las frases, yo se las he terminado, porque no sabes realmente cómo ayudarla. MIRIAM: Siempre ha estado apoyándome, intentando ayudarme, pero como estaba yo tan mal, no podía ayudarme. Además de lo que ya hacía. Siempre ha estado ahí. Yo veía la impotencia que tenía para que yo estuviera bien. CARMEN: A mí me provocaba muchísima ansiedad, muchísima porque no conseguía llegar a ella, no conseguía ayudarla. Me daban ganas de sacudirla de decirle, hija la vida es hermosa. Y ella no lo percibía, entonces yo me sentía una madre muy frustrada, me decía no puedo ayudar al único tesoro que tengo en mi vida, que es mi hija.

**II. Ensayo monólogo.** Estoy aquí para hacer este monólogo, para demostrarme a mí misma o a la gente que no por ser diferente es peor y no puedes hacer algo por eso, sino es al revés. Porque no puedes vivir cuando te están haciéndote sentir inferior cuando tienes ese miedo atroz a hablar y a que otra gente te haga sufrir más. Mi objetivo de cada día era sobrevivir a ese día, a esas situaciones horribles que iban a pasar ese día. Para mí la tartamudez además de ser una dificultad para hablar es más ese sentimiento tan horrible de sentirte que no eres normal, que no eres como el resto del mundo. Tener que enfrentarte a tu mayor temor todos los días. Creo que cuando alguien está tan mal tanto y no ve más allá, no ve una solución pues lo único que desea es dejar de sufrir. Yo no me imaginaba un futuro mejor. Creía que iba a estar así de mal siempre, que me iban a tratar así todos los años, que iba a ser así.

**III. Monólogo.** Salida al escenario. MIRIAM: Mi nombre es Miriam. Patio de butacas vacío: EL miedo solo estaba en ella misma.

### 10.2.5 Capturas del metraje



### 10.2.6 Plan de distribución

El cortometraje documental ha tenido distribución a nivel nacional e internacional por medio de diversas plataformas como pueden ser: inscripción en mercados de cortometrajes, inscripción en festivales internacionales y nacionales y una plataforma de visionado online en FullHD Asimismo, al término de toda la fase de distribución y promoción se entregará una copia a la Fundación Española de la Tartamudez para que pueda utilizarla en sus campañas nacionales, así como a la oficina de Inclusión con Personas con Discapacidad (OIPD) de la Universidad Complutense para que puedan disponer de ella como herramienta para la orientación y asesoramiento de los profesionales universitarios a la hora de interactuar con personas con tartamudez.

Madrid, 2019

“Facilitar a las personas la habilidad de comunicarse es el mayor acto de derechos humanos que podemos llevar a cabo”

Carol Westby, logopeda

