

Stottern im Gehirn: neue Erkenntnisse aus Humangenetik und Neurowissenschaften

Katrin Neumann

ZUSAMMENFASSUNG: Neuroimaging-Studien an Stotterern haben kürzlich strukturelle Anomalien in linkshemisphärischen Sprechmotorik- und auditorischen Regionen nachgewiesen sowie rechtshemisphärische Mehraktivierungen, die linksseitige Fehlverbindungen kompensieren könnten. In einer eigenen Untersuchung mit funktioneller Magnetresonanztomographie zeigten 16 männliche Stotterer, jedoch keine von 16 nicht-stotternden Kontrollpersonen, in einer Sprechmotorik-Aufgabe Mehraktivierungen im rechten frontalen Operculum. Cerebrale Mehraktivierungen waren noch ausgedehnter nach einer erfolgreichen Fluency shaping-Therapie (9 Stotterer), fanden sich nun jedoch mehr linksseitig, wo sie an eine kürzlich bei Stotterern entdeckte Region abnormer weißer Fasern grenzten. Eine effektive Therapie scheint damit die neuronale Kommunikation zwischen linksseitigen Sprechmotorik- und auditorischen Regionen zu reorganisieren und Neuronennetze nahe der Quelle der Dysfunktion zu remodellieren.

Schlüsselwörter: Stottern – Neuroimaging – fMRT – frontales Operculum – Fluency shaping



Prof. Dr. Katrin Neumann

studierte Humanmedizin an der Universität Leipzig. Die Fachärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie Sprach-, Stimm- und kindliche Hörstörungen leitet seit 2005 die Abteilung Pädaudiologie der Universitätsklinik für Phoniatrie und Pädaudiologie Frankfurt/Main und ist Associate Professor in der Abteilung Phoniatrie der Universität Utrecht. Sie habilitierte sich mit dem Thema „Cerebral Correlates of Stuttering in FMRI and their Therapie-Induced Changes“. Zu ihren wissenschaftlichen Schwerpunkten gehören neurowissenschaftliche Untersuchungen von Hör-, Stimm- und Sprachprozessen in der funktionellen Bildgebung.

Einleitung

Die Ursachen des Stotterns galten bislang als unbekannt, Neuroimaging-, humangenetische und morphometrische Befunde der letzten Dekade haben jedoch dazu beigetragen, das Wissen über das Ursachengefüge des Stotterns und mögliche neuronale Korrelate zu revolutionieren. Dieses Wissen gibt bereits neue Impulse für verbesserte Stottertherapien.

Humangenetische Befunde

Stottern ist seit langem als eine Störung mit starker genetischer Komponente bekannt. Die Unterschiedlichkeit zwischen Personen einer Population bezüglich des Stotterns ist zu etwa 70% durch genetische Unterschiedlichkeit verursacht (Andrews et al., 1991; Felsenfeld et al., 2000). Die restlichen 30% sind auf nicht von Geschwistern geteilte Umgebungseffekte zurückzuführen. Die Konkordanz, d.h. das gleichzeitige Auftreten eines Merkmals, hier von Stottern, bei eineiigen Zwillingen wurde – abhängig von der Screening-Methode – mit 20-83% berichtet, bei zweieiigen mit 4-19% und bei gleichgeschlechtlichen Geschwistern mit 18% (Andrews et al., 1991; Felsenfeld et al., 2000;

Howie, 1981). Für die Remission vom Stottern wurde eine Konkordanz von 54% für eineiige Zwillinge angegeben und für zweieiige von 24% (Felsenfeld & Finn, 2003). Auch ist bekannt, dass die Inzidenz, das Auftreten, von Stottern bei Verwandten ersten Grades von Stotterern etwa bei 15% liegt, verglichen mit 5% in der Normalpopulation (Kidd, 1984; Ambrose et al., 1993). Kürzlich wurde in 46 stark blutsverwandten pakistanischen Familien ein Dispositionsort für Stottern auf Chromosom 12 lokalisiert (Riaz et al., 2005). Stottern ist ein polygenes Geschehen. Suresh et al. (2006), die 100 Familien europäischer Abstammung in Israel, den USA und Schweden untersuchten, fanden mit Stottern gekoppelte Regionen bei ehemaligen und persistierenden Stotterern auf Chromosom 9 und bei persistierenden Stotterern auf Chromosom 15. Auch eine Geschlechtsspezifität ließ sich nachweisen, die beispielsweise das unterschiedliche Remissionsverhalten bei männlichen und weiblichen Stotterern erklären kann: Lediglich bei Männern wurden Kopplungen des Stotterns an Chromosom 9 gesehen, lediglich bei Frauen solche an das Chromosom 21. Zudem wurden an Stottern

gekoppelte Loci auf Chromosom 12 in Verbindung mit solchen auf Chromosom 7 und auf Chromosom 2, verbunden mit Loci entweder auf Chromosom 9 oder 7, gefunden (Suresh et al., 2006).

Neuroimaging-Befunde

Seit Mitte der neunziger Jahre wurden funktionelle Bildgebungsstudien an Stotterern durchgeführt, zunächst vorwiegend mit Positronenemissionstomographie (PET), später auch mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie wiesen ausgedehnte neurofunktionale Korrelate des Stotterns in frontalen und präfrontalen Regionen der Sprechmotorik-Planung- und -Ausführung, in Sprach-, auditorischen, limbischen und subkorticalen Regionen nach (Braun et al., 1997; De Nil et al., 2000; Fox et al., 1996; Ingham et al., 2000; Preibisch, Neumann et al., 2003; Neumann et al., 2003, 2005; Samelin et al., 2000). Gestotterte Sprache ist hauptsächlich mit ausgedehnten Mehraktivierungen in rechtskortikalen und linkszerebellären Motorregionen assoziiert und oft mit Deaktivierungen in linkshemisphärischen Sprach- und Hörregionen (Braun et al., 1997;

De Nil & Bosshardt, 2001; Fox et al., 1996, 2000; Kroll et al., 1997; Pool et al., 1991; Wu et al., 1995). Wiederholt wurden zudem Mehraktivierungen in der SMA (supplementary motor area), der anterioren Insula, dem anterioren Cingulum und Deaktivierungen in temporalen Regionen berichtet (*Braun et al., 1997; De Nil et al., 2001; Fox et al., 1996; Ingham et al., 2000; Neumann et al., 2003*). Sprechflüssigkeitsinduzierende Maßnahmen verminderten die zerebralen Aktivierungsunterschiede zwischen Stotterern und nichtstotternden Personen, aber rechtshemipärische Mehraktivierungen in motorischen Sprachregionen (M1 und SMA) blieben bestehen (*Braun et al., 1997; Fox et al., 1996*). Mehraktivierungen bei Stotterern wurden auch während stummer innerer Sprache beobachtet (*De Nil & Bosshardt, 2001*).

In einer „activation likelihood estimation (ALE)“-Metaanalyse von Neuroimaging-Studien zum chronischen Stottern zeigten sich bei Stotternden während des Sprechens verglichen mit Nicht-Stotternden: 1) eine Mehraktivierung von Motorregionen einschließlich des primären Motorkortex, der SMA, von der Motorregion des Cingulums und der zerebellaren Vermis, 2) eine anomale Rechtslateralität von Aktivierungen, z.B. im frontalen Operculum, im Rolandischen Operculum und in der anterioren Insula und 3) fehlende auditorische Aktivierungen (*Brown et al., 2005*). In die Studie sind die Ergebnisse von vier Arbeitsgruppen einfließen: Bethesda-Gruppe (PET: *Braun et al., 1997*), Toronto-Gruppe (PET: *De Nil et al., 2000, 2003*); San Antonio-Gruppe (PET: *Fox et al., 1996, 2000; Ingham et al., 2004*) und Frankfurt-Gruppe (fMRT: *Preibisch, Neumann et al., 2003; Neumann et al., 2003, 2005*).

In einer Magnetencephalographie (MEG)-Studie wiesen *Salmelin et al. (2000)* bei Stotterern eine gestörte neuronale Kommunikation zwischen linkem sensorimotorischem Kortex, inferior-frontalen Sprachregionen (Broca-Region) und temporalen Regionen während der Sprachproduktion nach. Die Reihenfolge der kortikalen Aktivierungen beim Sprechen und der Sprechplanung war im Vergleich zu Nicht-Stotternden gestört: Während normalerweise der für die artikulatorische Planung zuständige linke inferiore frontale Kortex vor dem linken Motorkortex aktiviert wird, der die Ansteuerung der Effektormuskeln vorbereitet, ist diese Reihenfolge bei Stotterern umgekehrt. Eine mögliche Erklärung für diese abnormen Zeitmuster könnte eine funktionelle Fehlverbindung zwischen linken sensorimotorischen und frontalen (Broca-Region) Kortextregionen sein.

Neuromorphologische Befunde

Die o.g. Hypothese wird durch Studien mittels „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI) gestützt, das eine Untersuchung der weißen Hirnsubstanz ermöglicht (*Le Bihan et al., 2001*). Mit DTI wurde bei Stotterern eine verminderte fraktionale Anisotropie der Diffusion unterhalb der linken sensorimotorischen Repräsentation von Zunge und Larynx gefunden, die auf eine gestörte Kohärenz der damit assoziierten Faserbahnen dort hinweist (mit anderen Worten: abnorme Diffusion der Wassermoleküle im Bereich der weißen Fasern weisen auf deren Anomalie hin) (*Sommer et al., 2002*). Die Daten von *Sommer et al. (2002)*, d. h. Abnormitäten im Bereich der weißen Fasern des Fasciculus arcuatus, wurden kürzlich an Kindern im Alter von 9-12 Jahren, die vollständig vom Stottern remititiert waren, mittels DTI repliziert (*Chang et al., 2006*) und stellen somit einen robusten Befund bei Stotterern dar. Auch wenn aus anatomischen Abweichungen nicht sicher funktionelle Irregularitäten folgen, könnten bei Stotterern die beschriebenen strukturellen Abnormitäten doch mit hirnfunktionellen Abweichungen einhergehen, wie sie die MEG-Studie von *Salmelin et al. (2000)* belegt.

Diese These wird durch mehrere neuroanatomische Studien gestützt. So wurden mit hochauflösendem MRT bei Stotterern Abnormitäten von Größe und Asymmetrie im Planum temporale (hinterer oberer oberflächlicher Bereich des Gyrus temporalis superior, stark lateralisierte und daher asymmetrische Struktur des Gehirns, die in Sprache einbezogen ist) und abnorme Gyrierungs(Hirnwindungs)-Muster in frontalen und perisylvischen (um die Sylvische Fissur herum, die Furche zwischen Frontal- und Temporalhirn) Sprech- und Sprachregionen entdeckt (*Foundas et al., 2001*).

Jäncke et al. (2004) fanden bei stotternden Erwachsenen in einer voxelmorphometrischen Untersuchung rechtshemipärisch vergrößerte Volumina der weißen Fasermassen im Gyrus temporalis superior (inclusive Planum temporale), im Gyrus frontalis inferior, im Gyrus praecentralis in der Nachbarschaft von Gebieten, die Gesicht und Mund repräsentieren, und im Gyrus frontalis anterior medialis. Zudem beschrieben die Autoren bei Stotterern eine im Vergleich zu Nicht-Stotternden reduzierte Asymmetrie zwischen links- und rechtshemipärischen auditorischen Arealen. Insgesamt weisen die genannten Befunde auf eine gestörte neuronale Kommunikation zwischen linksseitigen

Sprechmotorikplanungs- und Ausführungsregionen sowie auditorischen Regionen hin, die wahrscheinlich auf strukturellen Defiziten in diesen Regionen basieren.

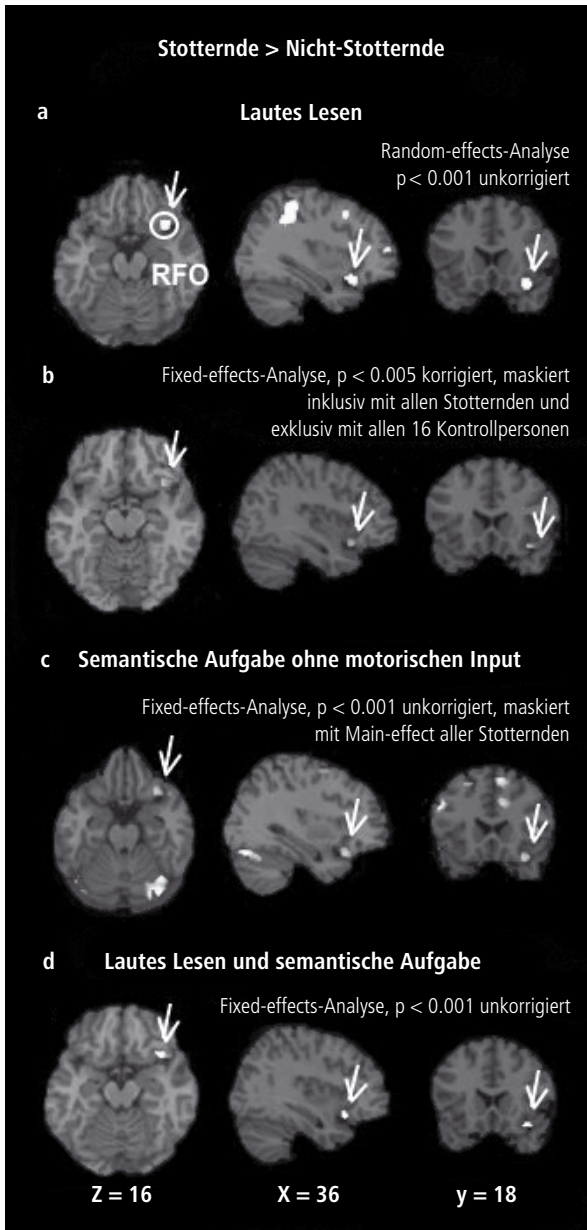
Um hirnfunktionelle Korrelate des Stotterns zu untersuchen, führte die Frankfurter Arbeitsgruppe mehrere fMRT-Experimente durch, die im Folgenden zusammengefasst werden. Zudem wurden die Kurz- und Langzeiteffekte einer erfolgreichen Stottertherapie, in diesem Falle einer Fluency-shaping-Therapie untersucht, die auf dem Erlernen spezieller Sprechtechniken beruht, mit deren Hilfe flüssiges Sprechen antrainiert und ein neuer Sprechautomatismus erworben werden kann. Im Precision-Fluency-Treatment-Programm nach *Webster (1974)* wird zunächst ein verlangsamtes, rhythmisches Sprechen mit weichen Stimmeinsätzen und einer speziellen Atemtechnik in einem mehrwöchigen Intensivkurs erübt (*Webster, 1974*).

Die Effektivität einer solchen Fluency-shaping-Therapie wurde für den deutschen Sprachraum an den Ergebnissen der Kasseler Stottertherapie belegt, insbesondere an deren Langzeitergebnissen (*Euler & Wolff von Gudenberg, 2000; Euler et al., 2005*). Die Präsenz eines äußeren Taktgebers (verlangsamter Sprechrhythmus) scheint dabei dafür verantwortlich zu sein, dass die einzelnen Schritte der Sprachproduktion wieder korrekt sequenziert werden. Ähnliche Mechanismen greifen beim Chorsprechen, beim Aufsagen von Gedichten und anderen taktgebenden Manövern, bei denen Stotterer flüssig sprechen. In der anschließenden Übungsphase wird dieser äußere Taktgeber zunehmend durch neue interne Automatismen ersetzt.

Methode

In einer ersten Studie wurde ein experimentelles Design entwickelt, um gesprochene Sprache, insbesondere unter den erschwerten Bedingungen des Stotterns, mittels fMRT untersuchen zu können (*Preibisch, Raab et al., 2003*). Mit einem Event-related-Design konnte eine zeitlich präzise Trennung von Sprechen und Messung realisiert werden. Dadurch wurden Aufnahmen ohne störende Bewegungsartefakte durch die Sprechbewegungen möglich. Wegen der bekannten Geschlechtsdifferenzen bei Stotterern, die auch in PET-Experimenten nachgewiesen wurden (*Ingham et al., 2004*), wurden alle im Folgenden aufgeführten Studien an Männern durchgeführt und lassen auch nur Schlussfolgerungen für männliche Stotterer zu.

■ **Abb. 1: Cerebrale Mehraktivierungen bei Stotterern** verglichen mit Nicht-Stotternden. (a) lautes Lesen, Random-effects-Analyse, (b) Fixed-effects-Analyse; (c) semantische Aufgabe; (d) RFO einzige gemeinsame Aktivierungsregion in beiden Aufgaben (modifiziert nach *Preibisch, Neumann et al., 2003*).



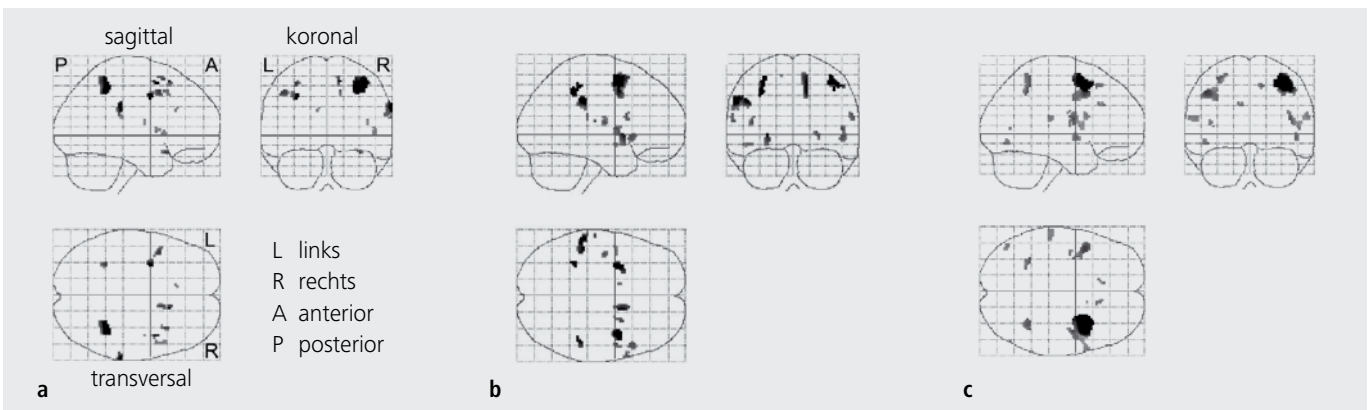
In einer weiteren fMRT-Studie wurden die Hirnaktivierungen 16 männlicher, vorwiegend rechtshändiger Stotterer (mittleres Alter 30 Jahre, Spanne 18 bis 48) während einer sprechmotorischen Aufgabe (lautes Lesen) und einer linguistischen Aufgabe (semantische Entscheidungen) untersucht und mit der von 16 nicht-stotternden männlichen Kontrollpersonen (mittleres Alter 32 Jahre, Spanne 19 bis 51) verglichen (*Preibisch, Neumann et al., 2003*).

Eine anschließende Studie untersuchte Auswirkungen einer stotterreduzierenden Therapie auf die bei unbehandelten Stotterern gefundenen Hirnaktivierungen. Dabei wurden neun männliche Stotterer (mittleres Alter 32 Jahre, Spanne 24 bis 41) vor und innerhalb von 12 Wochen nach einer Fluency-shaping-Intensivtherapie (Kasseler Stottertherapie) untersucht und schließlich fünf von ihnen nach einem zweijährigen Erhaltungsprogramm (*Neumann et al., 2003*). Die Stotterstärke zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde in Prozent gestotterter Silben erhoben, gemittelt über vier Sprechsituationen (lautes Lesen, Interview eines unbekanntes Passanten, Telefonat mit einer unbekanntes Person und Gespräch mit dem Therapeuten). Zudem wurde die Sprechnaturalität durch einen unabhängigen Untersucher auf einer Skala zwischen 1 und 9 bewertet (1=sehr natürlich, 9=sehr unnatürlich, *Martin et al., 1984*). Auch hier wurden die fMRT-Aktivierungsmuster mit denen der 16 nicht-stotternden Kontrollpersonen verglichen. Um Personen, die schwer stottern, mit solchen mit leichtem Stottern in ausreichender Menge zu vergleichen, wurden die Daten der 16 Stotterer der Studie von *Preibisch, Neumann et al. (2003)* reanalysiert. Schweres Stottern ($n=7$) wurde mit $>10\%$ gestotterten Silben definiert, leichtes bzw. mittelschweres ($n=9$) mit $<10\%$ gestotterten Silben.

Die Daten der neun direkt nach der Therapie untersuchten Stotterer wurden schließlich einer Reanalyse mit einem konservativeren statistischen Verfahren unterzogen (Random-effects-Analyse), um zufallsbedingte Aktivierungsabweichungen schärfer abzutrennen (*Neumann et al., 2005*). Eine weitere Reanalyse fokussierte auf die stotterassoziierte Aktivität in den Basalganglien, subkortikalen Strukturen, die in das Stottern einbezogen sind (*Giraud et al., 2003*).

Die fMRT-Aufnahmen wurden mit einem 1.5T-Siemens-Vision-Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) unter der Verwendung von Gradientenecho-EPI-Sequenzen durchgeführt. Die Aufgaben wurden über einen

■ **Abb. 2: Hirnregionen, in denen Stotterer beim lauten Lesen im fMRT stärker aktivieren als nicht-stotternde Personen.** a) vor Therapie, b) direkt nach Therapie, c) nach 2-jährigem Follow-up. Ausgedehntere Hirnaktivierung in stotternden als in nicht-stotternden Personen, mehr in rechter Hirnhemisphäre vor Therapie; noch ausgedehnter und nun mehr in linker Hemisphäre direkt nach der Therapie, teilweise Aktivierungsrückverlagerung in rechte Hemisphäre bei geringer Verschlechterung der Sprechflüssigkeit nach zwei Jahren (modifiziert nach *Neumann et al., 2003*).



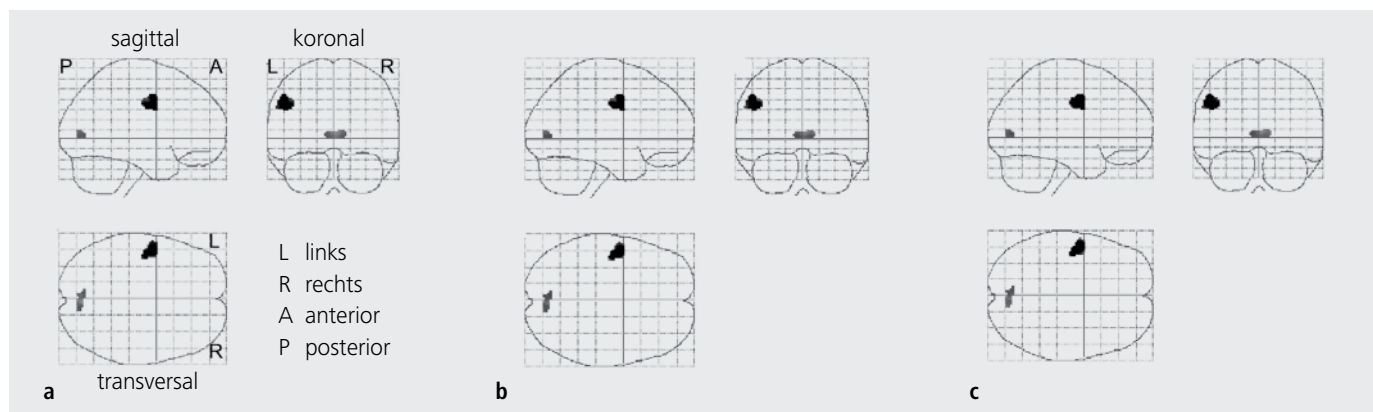
Schirm präsentiert, der innerhalb der Kopfschule angebracht war. Der genaue Versuchsaufbau nebst Datenanalyse und statistischer Auswertung ist andernorts beschrieben (*Preibisch, Neumann et al., 2003; Neumann et al., 2003, 2005*).

Ergebnisse

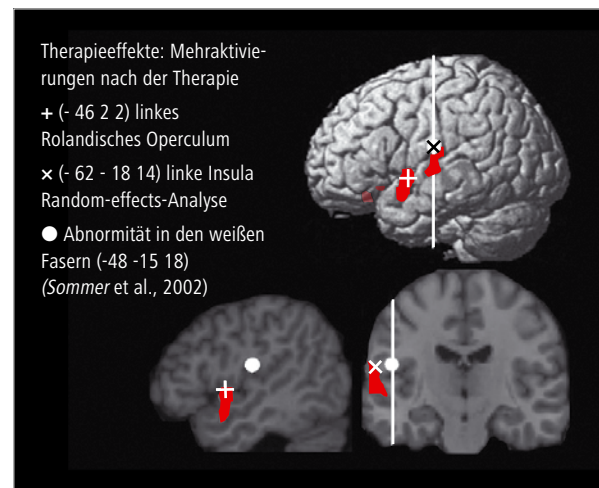
Im Vergleich der untherapierten 16 Stotterer (keine Fluency-shaping-Therapie zuvor) mit nicht-stotternden Personen gelang der Nachweis einer stottererspezifisch aktiven Region im rechten frontalen Operculum (RFO, BA47), das in etwa das rechts-hemisphärische Homolog der Broca-Region darstellt, die bei allen Stotternern und keinem Nicht-Stotterer während der sprechmotorischen Aufgabe aktivierte. Die Stärke des individuellen Stotterns korrelierte negativ mit der Aktivierungsintensität in dieser Region, sogar wenn die Probanden nur stumm auf bedeutungslose Zeichen schauten (Kontrollbedingung). Auch in der linguistischen Aufgabe war diese Region aktiv, was auf einen Kompensationsmechanismus hinweist, der sich nicht nur auf gesprochene Sprache richtet (Abb. 1) (*Preibisch, Neumann et al., 2003*).

Im Vergleich der neun Personen vor einer Fluency-shaping-Therapie mit nicht-stotternden Kontrollpersonen zeigten sich prätherapeutisch zerebrale Mehraktivierungen fast ausschließlich rechtshemisphärisch (*Neumann et al., 2003*). Diese umfassten temporale, parietale und frontale Regionen, inklusive die RFO, das anteriore Cingulum (ACC),

■ **Abb. 3: Hirnregionen, in denen Stotterer beim lauten Lesen weniger aktivieren als nicht-stotternde Personen. a) vor Therapie, b) direkt nach Therapie, c) nach 2-jährigem Follow-up. Über zwei Jahre unveränderte Deaktivierungen vorwiegend im linken präzentralen Kortex (modifiziert nach *Neumann et al., 2003*).**



■ **Abb. 4: Linkshemisphärische Mehraktivierungen (Random-effects-Analyse, $p < 0.001$, unkorrigiert) nach Therapie (rot). Einige von ihnen befinden sich in direkter Angrenzung der kürzlich entdeckten strukturellen Abnormitäten (weißer Punkt). Die vertikalen Linien markieren die entsprechenden Positionen der gezeigten koronalen und sagittalen Schicht (modifiziert nach *Neumann et al., 2005*).**



die Insel und das Putamen, eine zu den Basalganglien gehörende Struktur. Die Fluency-shaping-Therapie reduzierte die mittlere Stotterrate von 9,9% vor der Therapie (Spanne 4,1-20,2%) auf 0,9% nach der Therapie (Spanne 0,7-3,1%) und die Stotterstärke jeder einzelnen Person auf 20% oder weniger des prätherapeutischen Niveaus (Median 6,5%). Die Sprechnatürlichkeit bewegte sich von 5,4 (Spanne 2-9) auf 2,4 (Spanne 1-4,5). Die mittlere Sprechrate stieg von 167 Silben pro Minute (Spanne 13-242) auf 181 Silben pro Minute (Spanne 140-226). Nach der Stottertherapie waren im fMRT noch ausgedehntere Aktivierungen als zuvor zu beobachten, die nun aber mehr linkshemisphärisch gelegen waren (Abb. 2). Nach der Therapie aktivierten die Stotterer mehr als vor ihr in linksseitigen präzentralen und mittleren frontalen Regionen, dem ACC, dem Putamen und bilateral im temporalen Kortex. Zwei Jahre nach der Intensivtherapie wurden bei den untersuchten fünf Probanden noch immer ausgedehntere Aktivierungen als vor der Therapie gefunden. Diese waren nun allerdings teilweise wieder in die rechte Hemisphäre zurückgekehrt, verbunden mit einem

leichtem Rückfall in der Sprechflüssigkeit (mittlere Stotterrate nun 1,7%). Weiterhin fanden sich aufgabenspezifische, aber über den Untersuchungszeitraum von zwei Jahren völlig unveränderte Minderaktivierungen in linksfrontalen Regionen (lautes Lesen: präzentral; linguistische Aufgabe: inferior frontal) (Abb. 3). Personen mit schwerem Stottern aktivierten in beiden Aufgaben grundsätzlich weniger Regionen als solche, die leicht stotterten.

Bei der Random-effects-Reanalyse (*Neumann et al., 2005*) zeigten sich die posttherapeutischen linkshemisphärischen Mehraktivierungen (Insel, Rolandisches Operculum) in direkter Nähe zu solchen Regionen, in denen von anderen Autoren strukturelle Defizitennachgewiesen worden waren (*Sommer et al., 2002*) (Abb. 4).

Die Stotterstärke korrelierte weiterhin vor der Therapie positiv mit bilateralen Hirnaktivierungen des Caudatus (Striatum) und negativ mit Aktivierungen der linken Substantia nigra der Basalganglien (*Giraud et al., 2003*), ein Muster, das posttherapeutisch nicht mehr zu sehen war.

Diskussion

Wir fanden in einer sprechmotorischen Aufgabe (lautes Lesen) ausgedehnte Mehraktivierungen im Vergleich zu nicht-stotternden Personen, hauptsächlich in präzentralen sensorimotorischen und frontalen Motorregionen, die vor einer Therapie nahezu auf die rechte Hemisphäre beschränkt waren (*Preibisch, Neumann et al., 2003*). Stottererspezifische Mehraktivierungen, die wir in einer aktuellen Studie (*Neumann et al., 2006*) replizieren konnten, fanden sich im RFO (BA47) und korrelierten negativ mit der Stotterstärke. Diese negative Korrelation zwischen Stotterstärke und RFO-Aktivierung sowie die Tatsache, dass alle Stotterer und kein Nicht-Stotterer dort beim Lesen aktivierte und dass die RFO die einzige Region war, in der Stotterer sowohl in der sprechmotorischen als auch in der linguistischen Aufgabe aktivierten, legte nahe, dass damit eine Region gefunden war, die spontan für das Stottern kompensiert und umso stärker involviert war, je erfolgreicher der Stotternde in dieser Weise kompensierte.

Die beschriebenen Mehraktivierungen waren nach einer erfolgreichen Fluency-shaping-Therapie noch ausgedehnter, aber nun mehr linkshemisphärisch lokalisiert, jedoch war die prätherapeutische Mehraktivierung im RFO nicht mehr vorhanden. Die posttherapeutisch mehr aktivierten frontalen Kortexregionen sind in die Planung der Sprechmotorik und die Steuerung ihrer Ausführung einbezogen, die temporalen Regionen in auditorische Prozesse wie z.B. die auditive Perception der gesprochenen eigenen Sprache. Die posttherapeutische ACC-Aktivierung ist eher als unspezifischer Therapieeffekt anzusehen, da das ACC in eine Reihe von Aufgaben einbezogen ist und seine Aktivierung mit dem Schwierigkeitsgrad von Aufgaben variiert, z.B. bei Aufgaben zur Motorik-Kontrolle oder zu artikulatorischen, aufmerksamkeitsbezogenen, emotionalen, autonomen und affektiven Prozessen (*Paus, 2001*).

Sowohl die Basalganglien als auch das Kleinhirn spielen beim Stottern eine Rolle, insbesondere in der Sicherung eines präzisen zeitlichen Ablaufs (sprech)motorischer Vorgänge (*De Nil et al., 2001; Wildgruber et al., 2001*). Putamen-Mehraktivierungen bei langsamer Sprechrate direkt nach der Therapie, ebenso zerebellare posttherapeutische Mehraktivierung, wie sie nach einer weniger strengen Maskierung in der Datenanalyse zutage traten, scheinen das Wechselspiel zwischen beiden Regionen beim Sprech-Timing und bei Motorik-Kontrollprozessen zu reflektieren.

Dabei könnte die Frequenz des Taktgebens (z.B. der Sprechrhythmus in der Fluency-shaping-Therapie) die Region der Motorik-Kontrolle festlegen (*Wildgruber et al., 2001*). In temporalen Regionen beider Hemisphären hatten verschiedene Autoren Deaktivierungen gesehen, was mit Befunden zu einem gestörten auditorischen Feedback der eigenen Sprache vereinbar ist (*Ingham, 2001*). Die bilateralen temporalen Aktivierungen, die von uns nach, aber nicht vor der Therapie gesehen wurden, passen zu Berichten, dass flüssigkeitsinduzierende Manöver temporale Aktivierungen befördern (*Fox et al., 1996*) und bestätigen die These, dass temporale Regionen Teil eines kortikalen und subkortikalen flüssigkeitsgenerierenden Systems sind (*Pool et al., 1991*).

Sowohl der Umstand, dass auch in der semantischen Aufgabe Mehraktivierungen gegenüber dem prätherapeutischen Zustand entdeckt worden waren, als auch die Mehraktivierung im RFO bei dieser Aufgabe weisen darauf hin, dass eine erfolgreiche Kompensation für das Stottern auch Verarbeitungsschritte im kognitiv-linguistischen System einbezieht. Da aber bei der sprechmotorischen Aufgabe regelmäßig stärkere Aktivierungen bei Stotterern auftraten als bei der linguistischen und auch posttherapeutisch stärkere Aktivierungsänderungen in der sprechmotorischen Aufgabe zu beobachten waren, dominiert sicherlich die Ansteuerung sprechmotorischer Netzwerke (*Neumann et al., 2003*). Eine verstärkte Kompensation durch eine erfolgreiche Therapie involviert beide Systeme in einem größerem Umfang als im untherapierten Zustand.

Konsistente Minderaktivierungen bei Stotterern verglichen mit nicht-stotternden Personen wurden u.a. beim lauten Lesen in linksseitigen präzentralen Regionen gesehen und während der semantischen Entscheidungsfindung in linksseitigen inferiorfrontalen Regionen (*Neumann et al., 2003*). Diese Daten passen einerseits zu den bereits von anderen Autoren beschriebenen linkshemisphärischen Deaktivierungen (*De Nil & Bosshardt, 2001; Fox et al., 1996, 2000; Ingham et al., 2000*), andererseits zu den Befunden gestörter Faserverbindungen in Sprech-, Sprach- und auditorischen Regionen (*Sommer et al., 2002, Chang et al., 2006*). Die Deaktivierungen waren zwar aufgabenspezifisch, aber völlig unbeeinflusst durch die Therapie, sogar nach der zweijährigen Follow-up-Periode. Sie blieben auch unverändert, wenn die Stotterer in ihrem neuen Sprechmuster direkt nach der Therapie langsamer sprachen. Damit schei-

nen sie permanente (strukturelle?) Anomalien zu reflektieren.

Aus den beschriebenen Befunden entwickelten wir die Läsions-Kompensations-Theorie. Wir nehmen an, dass die Mehraktivierungen bei Stotterern generell Kompensationsmechanismen für ein permanentes strukturelles Defizit (Läsion) widerspiegeln. Die strukturellen Defizite könnten mit den beschriebenen Anomalien der weißen Fasern im linken sensorimotorischen Kortex zusammenhängen, aber auch mit Anomalien im linken Planum temporale und frontalen Kortex (*Foundas et al., 2001, Jäncke et al., 2004*). Funktionell könnten sie zumindest partiell durch die beobachteten Deaktivierungen repräsentiert sein. Ein Hinweis darauf ist deren zeitliche Stabilität und ihre fehlende Beeinflussbarkeit durch die Therapie. Die Stabilität der Deaktivierungen kontrastiert mit den zeitlich variablen Mehraktivierungen: Die Dysfunktionen scheinen stabil zu bleiben, wohingegen ihre Kompensation wechselt und möglicherweise von Sprechmuster und -tempo, Schwere und Idiosynchasie des Stotterns abhängt (*Neumann et al., 2003*). Das spricht gegen die Vermutung anderer Autoren, Stotterer seien nicht inhärent defizient in Regionen, die die Sprechmotorik kontrollieren (*De Nil & Kroll, 2001*).

Die Mehraktivierungen nach einer erfolgreichen Therapie zeigen, verglichen mit der unbeeinflussten prätherapeutischen Sprache, wahrscheinlich einen höheren Grad an Kontrolle und Kompensation bei noch unvollständiger Automatisierung an. Neuronale Aktivität reduziert sich mit der Vertrautheit der Aufgabe, auch beim Stottern („Experten“ aktivieren sparsam) (*Ingham, 2001*). Dazu passt ein zwei Jahre nach der Therapie beobachteter leichter Aktivierungsrückgang (*Neumann et al., 2003*). Jedoch besteht auch nach zwei Jahren Übungs- und Erhaltungsprogramm ein höheres Aktivierungsniveau als prätherapeutisch, was auf die höheren Anforderungen an Aufmerksamkeit und Motorikkontrolle für die neuen Sprachmuster hinweist, die möglicherweise niemals vollständig automatisiert werden können.

Aufgrund der linkshemisphärischen Defizite und der mehr rechtshemisphärischen Kompensation war zu erwarten, dass eine erfolgreichere Kompensation durch eine Therapie die linke Hemisphäre wieder mehr einbeziehen würde. Diese Art der neuronalen Reorganisation war tatsächlich auch zu beobachten und involvierte neben Sprech-, Sprach- und auditorischen Regionen auch solche, die in komplexe artikulatorische (ACC) und Timing-Aufgaben (Basalganglien) einbezogen

sind. Damit scheinen die Mehraktivierungen bei Stotterern ein spezielles Kompensationsnetzwerk darzustellen, das eine Reihe von Regionen einbezieht, die schon bei unbehandelten Stotterern wirksam sind (Preibisch, Neumann et al., 2003), die aber in höherem Maße und mit mehr Erfolg nach einer Fluency-shaping-Therapie rekrutiert werden. Unterstützt wird diese Sicht durch die Tatsache, dass 1) Personen, die nur leicht stottern schon prätherapeutisch ausgedehntere Mehraktivierungen zeigten als solche, die schwer stottern, bei denen also ein funktionstüchtiges Kompensationsnetzwerk vermutlich nicht rekrutiert werden kann, und dass 2) Personen mit leichtem Stottern dieselben Regionen aktivierten, die bei allen Stotterern posttherapeutisch aktiviert wurden (Neumann et al., 2003).

Interessanterweise wurde eine gesteigerte posttherapeutische Aktivierung direkt angrenzend (innerhalb eines Zentimeters) an die Regionen der von Sommer et al., (2002) entdeckten Anomalien der weißen Fasern gefunden (Neumann et al., 2005). Damit scheint eine verstärkte Kompensation durch Netzwerke in der Nähe der primären Läsion stattzufinden, nicht aber deren Reparatur.

Kortikale Reorganisation nach Hirnläsionen bezieht häufig zunächst entfernte Regionen ein, dann aber zunehmend Nachbarregionen nahe der primären Läsion (Nudo, 2003). Stottern an sich scheint ebenfalls einer neuronalen Reorganisation zu unterliegen mit einer spontanen Kompensation struktureller Defizite (z. B. linksseitige Anomalie weißer Fasern) durch entferntere kontralaterale Netzwerke. Dabei finden sich generelle Prinzipien neuronaler Reorganisation wieder. Von den grundlegenden Mechanismen einer spontanen Wiederherstellung nach Hirnschädigung werden beim Stottern offensichtlich folgende benutzt: 1) Adaption homologer Regionen, 2) map-Ausdehnung (Grafman, 2000). Die sprechbezogenen Mehraktivierungen bei Stotterern reflektieren eine kompensatorische map-Ausdehnung, und die Rekrutierung des RFO als wichtige Kompensationsregion eine Adaption an homologe Regionen (RFO=annähernd rechtsseitiges Homolog der Broca-Region). Diese spontanen Kompensationsmechanismen scheinen jedoch nicht besonders effektiv zu sein und die gestörten Funktionen nur unperfekt zu übernehmen, da die Personen nach wie vor stottern. Die Therapie verlagert augenscheinlich die Kompensation für die linkshemisphärischen Defizite von rechten homologen Regionen in linkshemisphärische Regionen, die physiologisch von nicht-stotternden Personen benutzt werden. Damit scheint eine effektivere Kompensation, die eine höhere Akkuratessse von Timing-Prozessen in der Sprachproduktion erlaubt, die Restauration linksseitiger Netzwerke zu erfordern. Bei der Erholung von Schlaganfällen zeigen Aktivierungen, die den „normalen“ Hirnaktivitäten nicht geschädigter Personen nahe kommen, eine gute funktionelle Wiederherstellung an, wohingegen Aktivierungen außerhalb dieser Regionen mit einer eher schlechte Restaurierung einhergehen. Auch beim Stottern scheint die Funktionsübernahme durch kortikale Regionen, die normalerweise nicht in die Sprachproduktion einbezogen sind, nur begrenzt erfolgreich zu sein.

Unsere Daten legen eine posttherapeutische Wiederherstellung von Timing und Sequenzierung einzelner Sprachproduktionsschritten nahe (Fox et al., 1996; Neumann & Euler, 2004; Salmelin et al., 2000). Da die linksfrontalen strukturellen und funktionellen Defizite wahrscheinlich für eine verkehrte Verarbeitungsreihenfolge zwischen artikulatorischer Planung und Ansteuerung der Sprechmotorik-Ausführung verantwortlich sind, können flüssigkeitsherstellende Techniken als externer Schrittmacher wirken und somit die gestörte Signalübertragung zwischen auditorischen, Sprechmotorikplanungs- und -ausführungsregionen synchronisieren. Damit beseitigt die Therapie die Defizite nicht, sondern kompensiert sie oder setzt sie teil-

weise außer Funktion durch einen künstlichen Taktgeber, der mehr und mehr in einen internen Automatismus umgewandelt wird. Und in der Tat traten posttherapeutische Mehraktivierungen auffällig in Gebieten auf, die in Timing-Prozesse einbezogen sind wie frontale Sprechmotorikplanungs- und -ausführungsregionen, temporale Regionen und Basalganglien.

Die Restauration von Netzwerken, die für ein präzise zeitliche Koordinierung der einzelnen Sprachproduktions-Schritte zuständig sind, impliziert auch eine refunktionalisierte kortiko-striato-thalamico-kortikale Schleife. Eine stotterassozierte Dysfunktion der Basalganglien, die in die Kontrolle sprechmotorischer Funktionen einbezogen sind, liegt einerseits wegen der neuronalen Verbindungen zwischen Motorkortex und Basalganglien nahe, andererseits ist der Einfluss antidopaminergischer Substanzen (z. B. Olanzapine) auf die Sprechflüssigkeit bekannt (Maquire et al., 2000). Auch unsere Studien wiesen auf eine solche Dysfunktion hin: Die Stotterstärke korrelierte positiv mit bilateralen Hirnaktivierungen des Caudatus (Striatum) und negativ mit Aktivierungen der linken Substantia nigra der Basalganglien, ein Muster, das posttherapeutisch nicht mehr zu beobachten war (Giraud et al., 2003). Beide Strukturen operieren antagonistisch. In den schwerer betroffenen Stotterern ging eine erhöhte Caudatus-Aktivierung mit einer verminderten Aktivierung der Substantia nigra einher, ein Muster, das sonst L-Dopa-induzierte Dyskinesien kennzeichnet. Ein erhöhtes inhibitorisches Feedback vom Striatum zur Substantia nigra führt wahrscheinlich zu einer thalamischen Disinhibition und einer nachfolgenden Hyperaktivierung im sprechmotorischen Kortex, was wiederum zu einer Caudatus-Aktivierung durch einen zeitlich unpräzisen Input konkurrierender Motorik-Programme führt. Bei Stotterern könnte so ein unbalancierter Zustand vorübergehend bestehen und zu einer sofortigen Regulierung des Motor-Outputs durch den inferioren präfrontalen Kortex führen (Giraud et al., 2003). Eine erfolgreiche Fluency-shaping-Therapie präzisiert den zeitlichen Input in den Nucleus caudatus wieder und refunktionalisiert damit die kortiko-striato-thalamico-kortikale Schleife.

Da spontan remittierte ehemalige Stotterer vermutlich über noch effektivere neuronale Kompensationsmechanismen als die beschriebenen verfügen, untersucht eine derzeitige Studie die zerebralen Aktivierungen remittierter Ex-Stotterer mit fMRT. Erste Ergebnisse zeigen ebenfalls linkshemisphärische frontale Mehraktivierungen bei diesen

Personen auf und könnten damit Hinweise für wirksame Therapieansätze geben.

Zusammenfassung

In der funktionellen Bildgebung zeigen Stotterer ausgedehnte Mehraktivierungen in rechtshemisphärischen, vorwiegend frontalen Gebieten und Minderaktivierungen in linksfrontalen Sprachregionen, in denen strukturelle Abnormitäten gefunden worden waren. Stottererspezifische Mehraktivierungen finden sich insbesondere im RFO. Die beschriebenen Befunde sowie eine negative Korrelation zwischen Stotterstärke und Hirnaktivierung bei unbehandelten Stotterern legte die These nahe, dass bei Stotterern eine spontane rechtshemisphärische Kompensation wirksam ist, die aber nur unzureichend funktioniert, da die Personen nach wie vor stottern. Eine effektivere Kompensation nach einer erfolgreichen Stottertherapie scheint jedoch – ähnlich wie bei einer zerebralen Refunktionalisierung nach Schlaganfällen – neuronale Netzwerke einzubeziehen, die sich dichter in der Nähe der primären Läsionen befinden (Läsions-Kompensations-Theorie). Unsere Befunde erklären die neurofunktionale Basis einer Fluency-shaping-Therapie.

Danksagung

Ich danke den Mitgliedern der Frankfurt-Kasseler Stotterforschungs-Arbeitsgruppe Christine Preibisch (Institut für Neuroradiologie, Univ. Frankfurt), Christian Kell (Klinik für Neurologie, Univ. Frankfurt), Harald A. Euler (Institut für Psychologie, Univ. Kassel) und Alexander Wolff von Gudenberg (Institut der Kasseler Stottertherapie) für ihre Beiträge zur Entstehung dieses Artikels durch jahrelange ausdauernde Arbeit am Projekt.

Literatur

Ambrose, N., Yairi, E. & Cox, N.J. (1993). Genetic aspects of early childhood stuttering. *Journal of Speech and Hearing Research* 40, 567-580

Andrews, G., Morris-Yates, A., Howie, P. & Martin, N. (1991). Genetic factors in stuttering confirmed. *Archives of General Psychiatry* 48, 1034-1035

Braun, A.R., Varga, M., Stager, S., Schulz, G., Selbie, S., Maisog, J.M., Carson, R.E. & Ludlow, C.L. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering: An $H_2^{15}O$ positron emission tomography study. *Brain* 120, 761-784

Brown, S., Ingham, R.J., Ingham, J.C., Laird, A.R. & Fox, P.T. (2005). Stuttered and fluent speech production: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 25, 105-117

Chang, S.E., Erickson, K., Ambrose, N., Hasegawa-Johnson, M. & Ludlow, C. (2006). Deficient white matter development in left hemisphere speech-language

regions in children who stutter. *Program No. 488.14. 2006 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, online

De Nil, L. F. & Kroll, R. M. (2001). Searching for the neural basis of stuttering treatment outcome: recent neuroimaging studies. *Clinical Linguistics and Phonetics* 15, 163-168

De Nil, L. F., Kroll, R. M. & Houle, S. (2001). Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and nonstuttering adults. *Neuroscience Letters* 302, 77-80

De Nil, L. F., Kroll, R. M., Kapur, S. & Houle, S. (2000). A positron emission tomography study of silent and oral single word reading in stuttering and nonstuttering adults. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 43, 1038-1053

De Nil, L. F., Kroll, R. M., Lafaille, S. J., & Houle, S. (2003). A positron emission tomography study of short- and long-term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter. *Journal of Fluency Disorders* 28, 357-380

De Nil, L. F. & Bosshardt, H. G. (2001). Studying stuttering from a neurological and cognitive information processing perspective. In: Bosshardt, H.G., Yaruss, J.S. & Peters, H.F.M. (Eds.). *Fluency disorders: theory, research, treatment and self-help* (53-58). Nijmegen, The Netherlands: Nijmegen University Press

Euler, H. A. & Wolff von Gudenberg, A. (2000). Die Kasseler Stottertherapie (KST). Ergebnisse einer computergestützten Biofeedbacktherapie für Erwachsene. *Sprache – Stimme – Gehör* 24, 71-79

Euler, H. A., Wolff von Gudenberg, A., Weidig, T. & Neumann, K. (2005). Computer-assisted fluency shaping: How long can therapy effects last? *Paper presented at the 7th Oxford Dysfluency Conference*, Oxford, UK, June 29 - July 2, 2005

Felsenfeld, S. & Finn, P. (2003). Examining recovery from stuttering using a population based twin sample. *Paper presented at the 4th World Congress on Fluency Disorders*, Montreal, Canada, August 11 - 15, 2003

Felsenfeld, S., Kirk, K. M., Zhu, G., Statham, D. J., Neale, M. C. & Martin, N. G. (2000). A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behavioral Genetics* 30, 359-366

Foundas, A. L., Bollich, A. M., Corey, D. M., Hurley, M. & Heilman, K. M. (2001). Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology* 57, 207-215

Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Hirsch, T. B., Downs, J. H., Martin, C., Jerabek, P., Glass, T. & Lancaster, J. L. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature* 382, 158-161

Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Zamarrripa, F., Xiong, J. H., & Lancaster, J. L. (2000). Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain* 123, 1985-2004

Giraud, A. L., Neumann, K., Bachoud-Levi, A. C., Wolff von Gudenberg, A., Euler, H. A., Lanfermann, H. & Preibisch, C. (2003). Severity of stuttering correlates with basal ganglia activity. *Paper presented at the 9th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, New York, NY, June 18 - 22, 2003

Grafman, J. (2000). Conceptualizing functional neuroplasticity. *Journal of Communication disorders* 33, 345-356

- Howie, P. M. (1981). Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Journal of Speech and Hearing Research* 24, 317-321
- Ingham, R. J. (2001). Brain imaging studies of developmental stuttering. *Journal of Communication Disorders* 34, 439-516
- Ingham, R. J., Fox, P. T., Ingham, J. C., Xiong, J. H., Zamarripa, F., Hardies, L. J. & Lancaster, J. L. (2004). Brain correlates of stuttering and syllable production: Gender comparison and replication. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 47, 321-341
- Ingham, R. J., Fox, P. T., Ingham, J. C., & Zamarripa, F. (2000). Is overt stuttered speech a prerequisite for the neural activations associated with chronic developmental stuttering? *Brain and Language* 75, 163-194
- Jäncke, L., Hänggi, J. & Steinmetz, H. (2004). Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. *BMC Neurology* 4:23, doi:10.1186/1471-2377-4-23
- Kidd, K. K. (1984). Stuttering as a genetic disorder. In: Curlee, R. & Perkins, W. (Eds.). *Nature and treatment of stuttering* (149-169). San Diego, CA: College Hill
- Kroll, R. M., De Nil, L. F., Kapur, S. & Houle, S. (1997). A positron emission tomography investigation of post-treatment brain activation in stutterers. In: Peters, H. F. M., Hulstijn, W. & Van Lieshout, P. H. H. M. (Eds.). *Speech production: Motor control, brain research and fluency disorders* (307-320). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N. & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13, 534-546
- Maguire, G. A., Riley, G. D., Franklin, D. L. & Gottschalk, L. A. (2000). Risperidone for the treatment of stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20, 479-482
- Martin, R. R., Haroldson, S. K. & Triden, K. A. (1984). Stuttering and speech naturalness. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 49, 53-58
- Neumann, K. & Euler, H. A. (2004). Are alerts sufficient to smooth speech? *Stammering Research* 1, 18-20
- Neumann, K., Euler, H. A., Wolff von Gudenberg, A., Giraud, A. L., Lanfermann, H., Gall, V. & Preibisch, C. (2003). The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI. A within- and between-group comparison. *Journal of Fluency Disorders* 28, 381-410
- Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., Wolff von Gudenberg, A., Lanfermann, H., Gall, V. & Giraud, A. L. (2005). Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *Journal of Fluency Disorders* 30, 23-39
- Neumann, K., Kell, C. A., Euler, H. A., Wolff von Gudenberg, A., Posenenske, C. & Giraud, A. L. (2006). The Lesion-Compensation Theory of Stuttering – a fMRI/DTI study. *Paper presented at the 5th International Conference on Speech Motor Control*, Nijmegen, June 7 – 10, 2006, Book of Abstracts, 100, 2006. <http://slp-nijmegen.nl/smc2006/abstracts.pdf> (29.01.2007)
- Nudo, R. J. (2003). Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *Journal of Rehabilitative Medicine* 41, Suppl, 7-10
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews. Neuroscience* 2, 417-424
- Pool, K. D., Devous, M. D., Freeman, F. J., Watson, B. C. & Finitzo, T. (1991). Regional cerebral blood flow in developmental stutterers. *Archives of Neurology* 48, 509-512
- Preibisch, C., Neumann, K., Raab, P., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H. & Giraud, A. L. (2003). Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *NeuroImage* 20, 1356-1364
- Preibisch, C., Raab, P., Neumann, K., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Gall, V., Lanfermann, H. & Zanella, F. (2003). Event-related fMRI for the suppression of speech-associated artifacts in stuttering. *NeuroImage* 19, 1076-1084
- Riaz, N., Steinberg, S., Ahmad, J., Pluzhnikov, A., Riazuiddin, S., Cox, N. J. & Drayna, D. (2005). Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *American Journal of Human Genetics* 76, 647-651
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F. & Freund, H. J. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* 123, 1184-1202
- Sommer, M., Koch, M. A., Paulus, W., Weiller, C. & Büchel, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *The Lancet* 360, 380-383
- Suresh, R., Ambrose, N., Roe, C., Pluzhnikov, A., Wittke-Thompson, J. K., Ng, M. C. Y., Wu, X., Cook, E. H., Lundstrom, C., Garsten, M., Ezrati, R., Yairi, E. & Cox, N. J. (2006). New complexities in the genetics of stuttering: Significant sex-specific linkage signals. *American Journal of Human Genetics* 78, 554-563
- Webster, R. L. (1974). *The Precision Fluency Shaping Program: Speech reconstructions for stutterers*. Roanoke, VA: Communications Development Cooperation
- Wildgruber, D., Ackermann, H. & Grodd, W. (2001). Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI. *NeuroImage* 13, 101-109
- Wu, J. C., Maguire, G., Riley, G., Fallon, J., LaCasse, L., Chin, S., Klein, E., Tang, C., Cadwell, S. & Lottenberg, S. (1995). A positron emission tomography [¹⁸F]deoxyglucose study of developmental stuttering. *NeuroReport* 6, 501-505

SUMMARY. Stuttering in the Brain: New Findings in Human Genetics and Neurosciences

Neuroimaging studies with persons who stutter (PWS) recently showed structural anomalies in left-hemispheric speech, language, and auditory regions and right-hemispheric overactivations, which could compensate for the deficient structural connectivity in the left hemisphere. In an own experiment with functional magnetic imaging (fMRI) 16 male PWS but none of 16 nonstuttering control subjects showed overactivations in the right frontal operculum in a speech motor task. Cerebral overactivations were even more widespread after a successful fluency shaping therapy (9 PWS), but were distributed more left-hemispheric and located there adjacent to a region where recently in PWS white matter anomalies have been detected. Thus, an effective therapy seems to reorganize the neuronal communication between left-hemispheric speech motor planning and execution and auditory regions and to remodel neuronal networks adjacent to the source of dysfunction.

Key Words: neuroimaging – fMRI – stuttering – frontal operculum – fluency shaping

Autorin

Prof. Dr. Katrin Neumann
Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, Haus 7A
D-60590 Frankfurt/M
Katrin.Neumann@em.uni-frankfurt.de