

## Statusartikel

## Udviklingsbetinget stammen hos voksne

Thomas Bauer Mølgaard<sup>1</sup> & Lone Baandrup<sup>2, 3</sup>

1) Afdeling for Medicinske Sygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Afdeling Bispebjerg og Gentofte, Københavns Universitetshospital – Psykiatrisk Center København, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V03240229. doi: 10.61409/V03240229

## HOVEDBUDSKABER

- Udviklingsbetinget stammen forekommer hos 0,7-1% af voksne og påvirker trivslen.
- Lidelsen er formentlig relateret til forhøjede niveauer af dopamin i basalganglierne.
- Lægemidler med antidopaminerg effekt har potentiale som behandling, men evidensgrundlaget er sparsomt og af ringe kvalitet.

Udviklingsbetinget stammen er en taleforstyrrelse, der ofte begynder i 2-5-årsalderen [1]. Stammen ses hos 5-10% af alle børn, men forsvinder ofte inden voksenalderen, således at prævalensen for voksne er 0,7-1%. Denne prævalens er uafhængig af socioøkonomiske forhold, kulturel og etnisk baggrund, men 80% af alle voksne, der stammer, er mænd. Derudover vil stammen forsvinde hos flere piger end drenge [2].

Stammen påvirker kommunikationen, men også de afficerede personers trivsel og livssituation, herunder sociale forhold, selvopfattelse samt muligheder for job og uddannelse. Den ydre stammen betegner det, man hører og ser, dvs. stavegentagelser, lydforlængelser og blokeringer samt sekundære fænomener i form af synlige medbevægelser, trækninger og spændinger, øjenlukninger med mere. Den indre stammen betegner undgåelsen af potentielle stammesituationer samt angst, skam og mindreværd forbundet med stammen. Hos mindre børn dominerer den ydre stammen, mens det hos unge og voksne oftest er den indre stammen, der er dominerende, hvilket kan forstærke den ydre stammen i en ond cirkel [1].

Behandling af stammen foregår hovedsageligt som terapi ved logopæder. Tidlig indsats forebygger stammeudvikling i negativ retning [1]. Der findes ingen farmakologisk behandling, som er godkendt til behandling af stammen, og der er heller ikke praksis for at tilbyde farmakologisk behandling off-label [2]. Denne oversigtsartikel redegør for ætiologi og de grundlæggende patofysiologiske mekanismer ved udviklingsbetinget stammen og præsenterer den eksisterende evidens for potentielle farmakologiske behandlingsmuligheder.

## Ætiologi og patofysiologi

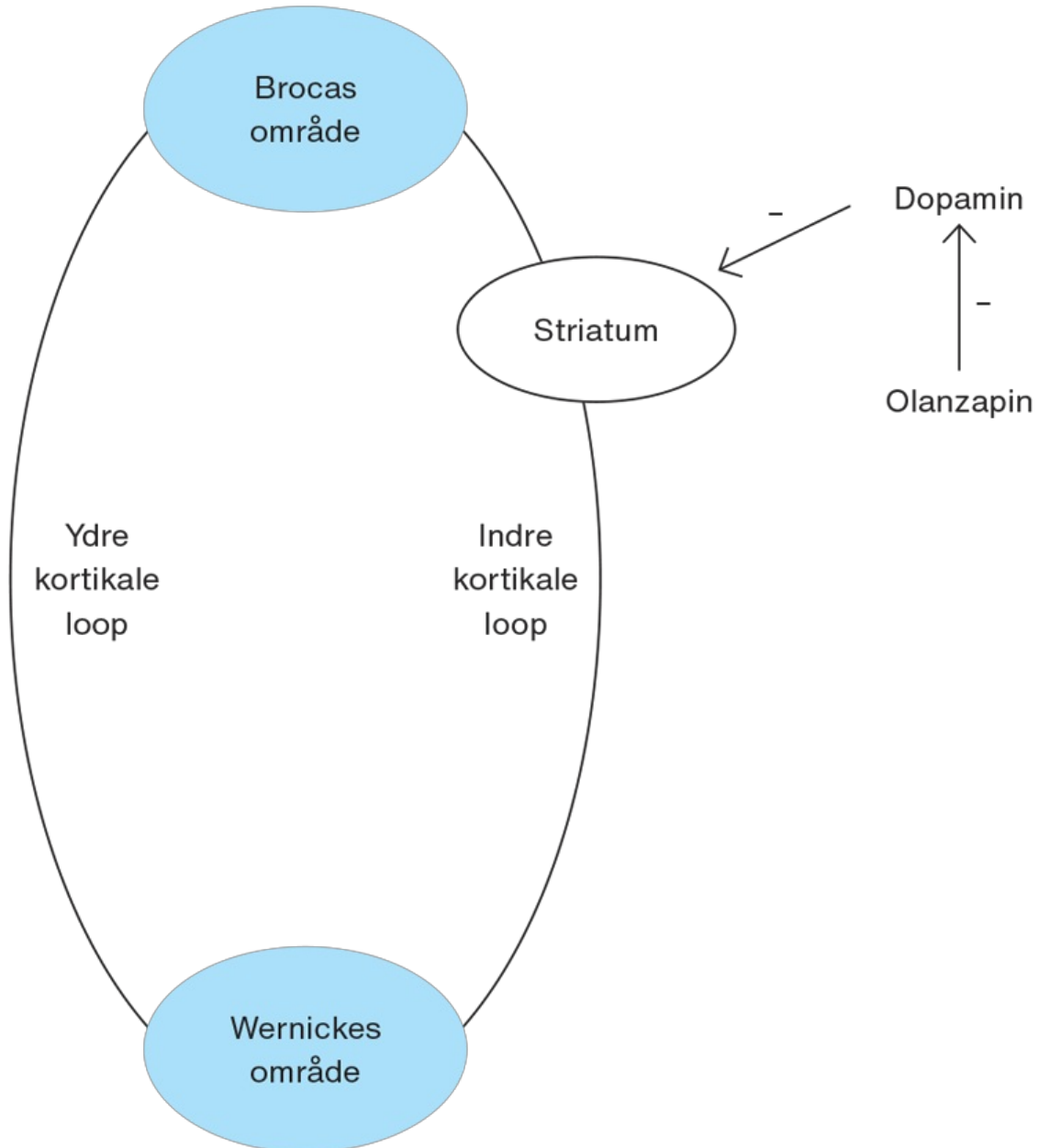
Genetik menes at spille en rolle ved udviklingsbetinget stammen. Dette understøttes af flere tvillingestudier [3-5], hvor der ses højere konkordans hos monozygote tvillinger sammenlignet med dizygote. Der beskrives en estimeret arvelighed på over 0,8, mens der andre steder angives, at man har tre gange større risiko for at udvikle stammen, hvis man har en førstegradsslægtning, der også stammer. Flere studier [6-8] har desuden associeret stammen til gener, herunder dopaminerge gener, på forskellige kromosomer, dog uden entydigt at identificere specifikke gener som årsag til stammen generelt. Stammen udviser flere ligheder med Tourettes syndrom, da

begge tilstande debuterer i barndommen, har en overvægt af mænd i forholdet 4:1, er angst- og situationsbetinget, har fluktuerende symptombillede og associeres til basalganglierne [9].

Der er ingen konsensus om stammens patofysiologi, og forskning på området har gennem tiden givet inkonsistente og ikkereproducerbare resultater [10]. Dog peger et stigende antal studier på en dopaminbaseret hypotese som det herskende dogme [9]. *Maguire et al* beskriver i et review fra 2020 [9] en dopaminbaseret hypotese med dysfunktion af kortikale områder associeret til sprog samt områder i basalganglierne, der har med koordination og timing af tale at gøre. Hypotesen forudsætter to kommunikerende subkortikale loop mellem Wernickes og Brocas kortikale sprogområder i den dominante hjernehalvdel, der vanligt tilskrives hhv. sprogforståelse og talemotorik. Det ydre subkortikale loop menes anvendt til sang, og når der tales i kor. Det indre subkortikale loop, hvori basalgangliernes striatum indgår, menes anvendt til spontan tale. Hypotesen illustreres i **Figur 1**, der er tilpasset fra et review fra 2004 [11]. Disse projektioners betydning for stammen underbygges af et studie fra 1995 [12], der viste nedsat glukosemetabolisme i Brocas og Wernickes sprogområder samt i striatum ved stammen, men kortikal normalisering ved flydende tale. Samlet set menes hypofunktionen i striatum at være associeret med øget præsynaptisk, dopaminerg aktivitet, hvilket afbryder og forstyrrer initiering og planlægning af de motoriske processer, der er nødvendige for produktion af tale. Dette medfører nedsat aktivitet gennem det indre subkortikale loop og dermed de kortikale sprogcentre, hvilket manifesterer sig som stammen. Som det er illustreret i Figur 1, er det med baggrund i denne hypotese, at præparater med antidopaminerg effekt som for eksempel olanzapin menes at have symptomlindrende effekt på udviklingsbetinget stammen.

Dopaminhypotesen om udviklingsbetinget stammen skal ikke forveksles med dopaminhypotesen om skizofreni, der beskriver: 1) dopaminerg overaktivitet i det mesolimbiske system som årsag til psykotiske symptomer ved skizofreni og 2) nedsat dopaminerg aktivitet i det mesokortikale system som årsag til negative symptomer ved skizofreni [13]. Der er ikke beskrevet en sammenhæng mellem skizofreni og udviklingsbetinget stammen. Imidlertid er Tourettes syndrom, der ligesom stammen er en neurobiologisk udviklingsforstyrrelse, også relateret til inhibitorisk dysfunktion i striatum. Det er således en etableret teori [14], at tics kan skyldes ændringer i striatums inhibitoriske kredsløb. Det beskrives inden for denne forståelsesramme, at problemet med tics ved Tourettes syndrom skyldes dysfunktion af den automatiserede undertrykkelse af handlinger, mens den viljestyrede undertrykkelse stort set findes intakt. Supplerende er det beskrevet [15], at hypofunktion af dopaminerge neuroner ved sygdomme med tics kan resultere i dopaminreceptorhypersensitivitet. Mekanismerne er således ikke helt analoge ved udviklingsbetinget stammen og Tourettes syndrom, men fælles er den stærke arvelige komponent og dysfunktion i basalganglierne [14].

**FIGUR 1** Dopaminhypotesen. Figuren er tilpasset fra [11].



## Farmakologisk behandling

Der er få og relativt heterogene interventionsstudier, der undersøger effekt af farmakologisk behandling af stammen hos voksne – se **Tabel 1** for en oversigt. Der er publiceret fire små randomiserede, kontrollerede studier [16-19], hvoraf et er enkeltblindet, et af crossover-type og et med open-label design. Endvidere er der publiceret to ikke-randomiserede studier [20, 21] uden kontrolgruppe, hvor effekt efter intervention sammenlignes med baseline. Interventionerne omfattede olanzapin [16, 19] og lurasidon [20] (andengenerationsantipsykotika), haloperidol [16] og pimozid [18] (førstegenerationsantipsykotika), ecopipam [21] (selektiv dopaminreceptor D1-antagonist), pagoclone [17] (nonbenzodiazepin med gammaaminosmørsyre

(GABA)-A-agonistisk effekt eller partiel agonistisk effekt) og paroxetin (selektiv serotoningenoptagshæmmer). Behandlingslængden i studierne var 8-18 uger. Alle studier var amerikanske med undtagelse af et iransk studie [16]. Effekten rapporteredes forskelligt i studierne og omfattede subjektive og objektive stammespecifikke og ikkestammespecifikke skalaer til vurdering af symptomer. Endvidere rapporteredes bivirkninger forskelligt, hvor der i nogle studier blev anvendt konkrete skalaer og i andre studier en mere bred rapportering.

**TABEL 1** Publicerede studier, der undersøger farmakologisk behandling af udviklingsbetinget stammen hos voksne.

Reference	Cochrane's Risk of Bias	Formål	Metode	Deltagere: n (alder), beskrivelse	Vigtigste fund
Maguire et al, 2004 [19]	»Some concerns«	Undersøge effekt af olanzapin (SGA) vs. placebo	RCT Studievarighed 12 uger Olanzapin 2,5 mg i 4 uger efterfulgt af 5 mg i 8 uger	24 voksne (18-55 år) med debut af stammen før 8-årsalderen og komorbiditet Dropout 1 for placebogruppen	Statistisk signifikant effekt på SSI-3, SSS og CGI Ved SSI-3 sås 33% symptomreduktion sammenlignet med 14% ved placebo Mild sedation og signifikant vægtøgning gennemsnitligt 4,5%, sammenlignet med placebo gennemsnitligt -0,3% Ingen neurologiske bivirkninger
Stager et al, 2005 [18]	»High«	Undersøge effekt og tolerabilitet af paroxetin (SSRI) vs. pimozid (FGA)	RCT Studievarighed 18 uger med 2 aktive medicin-faser adskilt af en washout-placebofase Paroxetin 10 mg titreret til 50 mg og pimozid 2 mg titreret til 10 mg	11 voksne (23-48 år) med debut af stammen i barndommen, ikke relateret til fysisk eller emotionelt traume Studiet stoppede tidligt pga. alvorlige bivirkninger til paroxetin	Statistisk signifikant effekt af pimozid Gennemsnitligt 21% mere flydende tale for 5 af 6 patienter med signifikant kortere stammeepisoder Mest almindelige bivirkning til pimozid var angst (83%), men der sås også ekstrapyramidale bivirkninger som rigiditet (33%) og trækninger i ansigtet (50%)
Maguire et al, 2010 [17]	»Some concerns«	Undersøge effekt af pagoclone (GABA-A-agonist) vs. placebo	RCT Studievarighed 8 uger efterfulgt af 1 års open-label forlængelse Pagoclone 0,15 mg i 2 uger efterfulgt af 0,30 mg i 6 uger Open-label med 0,30 mg titreret til 0,60 mg	132 voksne (18-65 år) med debut af stammen før 8 år Dropout 6 patienter fra hver gruppe	Signifikant symptomlindring med 19,3% reduktion i stavelser, der stammes på, sammenlignet med 5,0% reduktion ved placebo 40% reduktion efter 1 år med open-label Signifikant effekt på CGI Almindelige bivirkninger var hovedpine med 12,6% og 6,8% for placebo Dropout pga. bivirkninger var sammenlignelige mellem grupperne
Shaygannejad et al, 2013 [16]	»Low«	Undersøge effekt af haloperidol (FGA) vs. olanzapin (SGA)	RCT Studievarighed 12 uger Haloperidol 2,5 mg og olanzapin 5 mg	93 børn og voksne (10-50 år) uden komorbiditet Ingen dropout	Statistisk signifikant større symptomlindring for olanzapin sammenlignet med haloperidol på Van Riper's questionnaire <sup>a</sup> Ingen ekstrapyramidale bivirkninger eller blodprøver indikerende andre bivirkninger
Charoensook & Maguire, 2017 [20]	»Critical«	Undersøge effekt af lurasidon (SGA)	Ikkerandomiseret, open-label studie Studievarighed fra < 6 mdr. til > 1 år Lurasidon 60-120 mg	7 børn og voksne (13-42 år), udelukkende mænd, herunder 2 deltagere < 18 år Ingen dropout	Statistisk signifikant symptomlindring på SSS fra 112 til 62,67 Ved CGI sås 2 »very much improved« og 5 »much improved« 1 deltager oplevede akatisi, 2 vægtøgning og 2 sedation
Maguire et al, 2019 [21]	»Critical«	Undersøge effekt af ecopipam (selektiv D1-antagonist)	Ikkerandomiseret, open-label studie Studievarighed 8 uger Ecopipam 50 mg i 2 uger efterfulgt af 100 mg i 6 uger	10 voksne (18-65 år) med debut af stammen ved 10-årsalderen uden komorbiditet Dropout 50%	Statistisk signifikant symptomlindring på SSI-4 fra 35,4 til 26,4 Ingen bivirkninger rapporteret

CGI = Clinical Global Impression Scale<sup>a</sup>; D = dopamin; FGA = 1.-generationsantipsykotikum; GABA = gammaaminosmørsyre; SGA = 2.-generationsantipsykotikum; SSRI = selektiv serotoningenoptagshæmmer; SSI = The Stuttering Severity Instrument<sup>b</sup>; SSS = Subjective Screening of Stuttering<sup>c</sup>.

a) Subjektiv skala til kvantificering af oplevelsen af at stamme fra personens eget perspektiv indeholdende: a) generelle perspektiver på stammen, b) affektive, adfærdsmæssige og kognitive aspekter ved stammen, c) funktionelle kommunikative vanskeligheder, d) indvirkning på livskvalitet [24].

b) Objektiv skala, der bruges til at vurdere og overvåge stammen inden for 4 områder: a) frekvens udtrykt som % af stavelser, der stammes på, benævnt %SS, b) længde af stamme-situationer, c) fysiske ledsagesymptomer, d) naturlighed af talen; der gives point for de første delundersøgelser, som akkumuleres til en samlet score, hvilket svarer til en grad af stammen fra very mild til very severe [22].

c) Subjektiv skala til kvantificering af selvrapporteret data fra folk, der stammer; der scores inden for 3 områder: a) oplevet sværhedsgrad, b) følelse af kontrol, c) undgåelse [23].

d) Objektiv 1-7-skala, hvor stammen vurderes [16].

Specifikt rapporterede studierne signifikant lindring på mindst en effektvariabel ved alle interventioner med undtagelse af paroxetin. Der sås signifikant vægtøgning ved olanzapin sammenlignet med placebo: gennemsnitligt 4,5% øgning i kropsvægt efter 12 uger [22]. Der sås ekstrapyramidale bivirkninger i to studier i form af rigiditet og hyperkinesier ved pimozid (hhv. 30% og 50% af deltagerne efter seks uger) [25] og akatisi i før-efter-studiet med lurasidon uden kontrolgruppe (hos en ud af syv patienter) [23]. Hvad angår kvalitet, har vi vurderet de fire RCT'er med Cochrane's Risk of Bias tool [26] og har fundet »some concerns« for to studier [17, 19], »low risk of bias« for et studie [16] og »high risk of bias« for et studie [18]. De to ikke-randomiserede studier

har vi vurderet med »Cochrane's Risk of Bias in non-randomized studies – of interventions« [25] og har fundet »critical risk of bias« i begge studier [20, 21]. I Tabel 1 ses en oversigt over de seks studier.

## Diskussion og konklusion

Udviklingsbetinget stammen menes at være relateret til dysfunktion af kortikale sprogområder som følge af forhøjede niveauer af dopamin i basalgangliernes striatum. Denne dysfunktion har en genetisk komponent, da man har fundet øget risiko for at udvikle stammen, hvis man har en førstegradsslægtning, der stammer.

Vi fandt fire randomiserede og to ikke-randomiserede studier af primært voksne patienter med udviklingsbetinget stammen debuteret i barndommen. Som det fremgår af Tabel 1, inkluderede to af studierne børn, men studierne er blevet medtaget grundet begrænset forskning på området. Generelt var studierne behæftet med betydelig risiko for bias, og kvaliteten af evidensen tillader ikke at komme med anbefalinger for medicinsk behandling af voksne med persisterende, udviklingsbetinget stammen.

På tværs af studierne ses effekt af antidopaminerge lægemidler, som også er forbundet med en forudsigelig bivirkningsprofil. Der er derfor behov for flere og større RCT'er, hvor antidopaminerge lægemidler undersøges yderligere i overensstemmelse med dopaminhypotesen. Endvidere bør det afdækkes, om der er tale om en klasseeffekt, hvad angår præparaters effekt og bivirkninger, således at man kan vælge lægemiddel ud fra receptorprofil, eller om man må holde sig til dem, der er afprøvet.

Desuden fandt vi udtalt heterogenitet blandt studierne, og der er fremover behov for standardisering af forskning på området, hvor god praksis for effektmål defineres. Man bør tilstræbe at anvende både objektive og subjektive skalaer til vurdering af stammen samt vurdering af stammerelateret angst, angst generelt, undgåelsesadfærd, livskvalitet, tolerabilitet og funktionsniveau. Fremover bør forskningen også omfatte yderligere inddrage, hvordan effekt og bivirkninger påvirker kompliance, sociale og psykiske forhold. Man bør også nøje undersøge dosering, da eksempelvis antipsykotika kan have effekt på stammen ved lavere doser end præparatets hovedindikation, og da behov for dosistitrering må forventes at være stærkt individuelt varierende. Der bør være længere follow-upperioder for at undersøge, hvor lang varighed effekten har, om der udvikles tolerans, og om der tilkommer bivirkninger ved længere tids brug. Længere studier bør også tilstræbes med tanke på, at stammen ofte har et fluktuerende symptom-billede.

Endelig vil det være vigtigt ikke kun at undersøge farmakologisk behandling som monoterapi, men også i kombination med andre terapiformer. I et nyere systematisk review [27] beskrives det, hvordan evidensgrundlaget for effekt af talepædagogisk terapi er domineret af studier vedrørende mindre børn, og at der er færre studier omhandlende voksne. Reviewet indeholder således et studie [28] af voksne mennesker, der viste, at indlæring af taleteknikker forbedrede de ydre stammesymptomer, når der sammenlignedes med en kontrolgruppe. Derudover medtog reviewet yderligere to studier af voksne, der undersøgte effekten af kombinerede taleteknikker og kognitiv terapi. Det ene studie [29] viste, at kognitiv terapi alene ingen effekt havde på de ydre stammesymptomer, men var gavnligt for social angst – og omvendt at indlæring af taleteknikker som monoterapi kun forbedrede den ydre stammen. Kombinationen af taleteknikker og kognitiv terapi havde effekt på begge aspekter af stammen hos voksne. Det andet studie [30] testede kun kombinationen af de to terapiformer og fandt forbedring på både indre og ydre stammesymptomer. Evidensen for effekt af talepædagogisk terapi hos voksne er således begrænset, og der er behov for mere forskning. Det kunne derfor være interessant at undersøge lægemidler som adjuverende behandling til konventionel talepædagogisk terapi samt en eventuel synergistisk effekt af disse.

Samlet set er der ikke holdepunkt for ændring af klinisk praksis eller deciderede anbefalinger til farmakologisk behandling af stammen, men der er grundlag for at undersøge feltet nærmere.

**Korrespondance** *Thomas Bauer Mølgaard*. E-mail: [moelgaard0903@gmail.com](mailto:moelgaard0903@gmail.com)

**Antaget** 28. juni 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 26. august 2024

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V03240229

**doi** 10.61409/V03240229

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Developmental stuttering in adults

Developmental stuttering is characterized by early childhood onset with repetition of syllables, prolongations, and blockades as well as secondary behavioural abnormalities. Early therapy is important while there is no approved pharmacological approach. Studies associate developmental stuttering with dopamin surplus in the striatum causing dysfunction of cortical speech areas. Consequently, antidopaminergic agents are being investigated to improve symptoms. The evidence in adults is comprised of few studies of poor quality but might hold promise as a new treatment option, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Stammerforeningen i Danmark. Stammen et kommunikationsproblem. 2023. <https://stammerforeningen.dk/om-stammen/stammen-et-kommunikationsproblem/>
2. Kristensen K, Larsen EP, Ølgard CG. Stammen. Lægehåndbogen. [www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/udviklingsforstyrrelser/stammen/](http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/udviklingsforstyrrelser/stammen/)
3. Ooki S. Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(1):69-75. <https://doi.org/10.1375/1832427053435409>
4. Fagnani C, Fibiger S, Skytthe A, Hjelmborg JVB. Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: a twin study from Denmark. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2011;36(3):114-20. <https://doi.org/10.3109/14015439.2010.534503>
5. Rautakoski P, Hannus T, Simberg S et al. Genetic and environmental effects on stuttering: a twin study from Finland. *J Fluen Disord.* 2012;37(3):202-10. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2011.12.003>
6. Wittke-Thompson JK, Ambrose N, Yairi E et al. Genetic studies of stuttering in a founder population. *J Fluen Disord.* 2007;32:33-50. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2006.12.002>
7. Lan J, Song M, Pan C et al. Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet.* 2009;54:457-60. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.60>
8. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med.* 2010;362(8):677-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902630>
9. Maguire GA, Nguyen DL, Simonson KC, Kurz TL. The pharmacologic treatment of stuttering and its neuropharmacologic basis. *Front Neurosci.* 2020;14:158. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00158>
10. Perez HR, Stoeckle JH. Stuttering: clinical and research update. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2016;62(8):479-84
11. Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, Riley GD. Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(7):1565-71. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.7.1565>
12. Wu JC, Maguire G, Riley G et al. A positron emission tomography [18F]deoxyglucose study of developmental stuttering. *Neuroreport.* 1995;6(3):501-5. <https://doi.org/10.1097/00001756-199502000-00024>
13. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - the final common pathway. *Schizophr Bull.*

- 2009;35(3):549-62. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
14. Johnson KA, Worbe Y, Foote KD et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22(2):147-58. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00303-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00303-9)
  15. Nilles C, Berg L, Fleming C et al. Developmental stuttering, physical concomitants associated with stuttering, and Tourette syndrome: a scoping review. *J Fluency Disord.* 2023;77:105992. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2023.105992>
  16. Shaygannejad V, Khatoonabadi SA, Shafiei B et al. Olanzapine versus haloperidol: which can control stuttering better? *Int J Prev Med.* 2013;4(suppl 2):S270-S273
  17. Maguire G, Franklin D, Vatakis NG et al. Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering: the EXamining Pagoclone for pErSistent dEvelopmental Stuttering Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(1):48-56. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181caebbe>
  18. Stager SV, Calis K, Grothe D et al. Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: effects on fluency and anxiety in persons who stutter. *J Fluency Disord.* 2005;30(4):319-35. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2005.09.004>
  19. Maguire GA, Riley GD, Franklin DL et al. Olanzapine in the treatment of developmental stuttering: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16(2):63-7. <https://doi.org/10.1080/10401230490452834>
  20. Charoensook J, Maguire GA. A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. *Ann Clin Psychiatry.* 2017;29(3):191-4.
  21. Maguire GA, LaSalle L, Hoffmeyer D et al. Ecopipam as a pharmacologic treatment of stuttering. *Ann Clin Psychiatry.* 2019;31:164-168
  22. Riley GD. SSI-4: Stuttering Severity Instrument – fourth edition. 2009
  23. Riley J, Riley G, Maguire G. Subjective screening of stuttering severity, locus of control and avoidance: research edition. *J Fluency Disord.* 2004;29(1):51-62. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2003.12.001>
  24. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4(7):28-37.
  25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
  26. Sterne JAC, Savovič J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
  27. Laiho A, Elovaara H, Kaisamatti K et al. Stuttering interventions for children, adolescents, and adults: a systematic review as a part of clinical guidelines. *J Commun Disord.* 2022;99:106242. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2022.106242>
  28. Carey B, O'Brian S, Onslow M et al. Randomized controlled non-inferiority trial of a telehealth treatment for chronic stuttering: the Camperdown Program. *Int J Lang Commun Disord.* 2010;45(1):108-20. <https://doi.org/10.3109/13682820902763944>
  29. Menzies RG, O'Brian S, Onslow M et al. An experimental clinical trial of a cognitive-behavior therapy package for chronic stuttering. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51(6):1451-64. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)07-0070](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008)07-0070)
  30. Lee K, Manning WH, Herder C. Origin and pawn scaling for adults who do and do not stutter: a preliminary comparison. *J Fluency Disord.* 2015;45:73-81. <https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2015.05.001>