

Djup hjärnstimulering vid dysfagi hos parkinsonpatienter

Den självskattade sväljningsfunktionen förbättrades i pilotstudie



KATARINA OLOFSSON, överläkare, foniatrika sektionen, öron-, näs- och halskliniken, Centrum för rekonstruktiv kirurgi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
katarina.olofsson@vll.se
JAN VAN DOORN, professor,
LINDA KULNEFF, logoped, båda vid enheten för logopedi,

institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet
JAN LINDER, överläkare, neurologi
ERIK NORDH, docent, överläkare, klinisk neurofysiologi
PATRIC BLOMSTEDT, överläkare, neurokirurgi; de tre senare vid Neurocentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Parkinsons sjukdom är en progressiv idiopatisk neurodegenerativ sjukdom där mängden dopaminproducerande celler i basala ganglierna minskar. Sjukdomen har en prevalens på 150–200/100 000 invånare [1] och karakteriseras av vilotremor, bradykinesi, muskelrigiditet, postural instabilitet, dysartri, dysfagi och sialorré. Även icke-motoriska symtom såsom depression, kognitiv svikt, subkortikal demens samt perceptuella och autonoma dysfunktioner förekommer [2]. Det finns idag ingen botande eller sjukdomsbromsande behandling vid Parkinsons sjukdom [3]. Trots förbättrade medikamentella behandlingsmetoder uppträder efter en tid fluktuationer i den motoriska kontrollen, med dyskinesier och »dosglapp» (en avtagande medicineffekt innan efterföljande dos börjar verka). I takt med sjukdomens progress blir de motoriska fluktuationerna mer oregelbundna, oförutsägbara och svårstyrda. Detta påverkar livskvaliteten påtagligt, inte minst avseende svälj- och talfunktion [4].

Djup hjärnstimulering vid avancerad Parkinsons sjukdom

Djup hjärnstimulering (deep brain stimulation; DBS) är en relativt ny metod för behandling av avancerad Parkinsons sjukdom. Operationstekniken beskrevs under senare delen av 1980-talet [5], och har utvecklats till en etablerad behandling för att lindra de motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom [4]. Vid operationen implanteras intrakraniella elektroder i subtalamiska kärnan (STN), globus pallidus internus (GPi) eller i den så kallade VIM-kärnan (ventrala intermediära kärnan) i talamus [6, 7], (Figur 1). STN är den vanligaste implanteringsstationen, med bäst effekt på motoriska fluktuationer, medan DBS-VIM kan användas i utvalda fall av tremordominerad Parkinsons sjukdom, och DBS-GPi i specifika fall av dyskinesidominerad parkinson.

För ett optimalt resultat görs vanligtvis elektrodplacering- en i lokalanestesi, vilket ger operationsteamet möjlighet att peroperativt direkt bedöma effekten av stimuleringen. Därefter sövs patienten, elektrod kabeln tunneleras subkutant till

»Hos parkinsonpatienter är abnorm esofageal peristaltik och gastroesofageal reflux vanligare än i normalpopulationen.«

bröstkorgens övre del och kopplas till en programmerbar pulsgenerator. De funktionella effekterna vid DBS är kritiskt relaterade till såväl elektrodens lokalisering som stimuleringsparametrarna. Genom att elektroden är försedd med fyra fritt kombinerbara stimuleringsytor kan läget för stimuleringen finjusteras. Vidare kan stimuleringens frekvens, amplitud och pulsduration justeras, både initialt och vid uppföljningar. Vid sådan justering måste alltid en avvägning mellan önskad effekt och oönskade bieffekter göras.

Dysfagi vid Parkinsons sjukdom

Dysfagi hos parkinsonpatienter täcker panoramat från lindriga/måttliga besvär med psykosociala återverkningar i olika grad till rent livshotande tillstånd i form av aspirationsbetingade pneumonier och syresättningsproblem [8]. Aspirationspneumoni är den vanligaste dödsorsaken hos parkinsonpatienter [9].

Sväljningen kan delas in i fyra faser: preoral, oral, faryngeal och esofageal fas. De preorala och orala faserna är viljestyrda, medan de faryngeala och esofageala faserna är involuntära [10]. Avvikelse i den orala fasen kan innefatta labialt bolusläckage, lingual tremor, dålig bolusformation, förlångsammad oral passagetid och en ökad risk för faryngealt prematurt spill till farynx [11]. Begreppet faryngeal avvikelse avser i detta sammanhang en förlångsammad initiering av svalgreflexen, fördröjd faryngeal passagetid och retention i vallecula och/eller sinus piriformis. Hos parkinsonpatienter är abnorm esofageal peristaltik och gastroesofageal reflux vanligare än i normalpopulationen [10].

De orala och faryngeala sväljningsfaserna utgör en komplex motorisk akt som regleras från medulla oblongata [12], där sväljningsreflexen initieras och det muskulära arbetet koordineras i ett stereotypt mönster, och de basala ganglierna påverkar den motoriska planeringen och utförandet. Flera typer av sväljningsdysfunktion kan förekomma vid olika sjukdomstillstånd. Vid penetration faller bolus ner i endolarynx men stannar ovanför stämbanden, och vid aspiration faller bolus

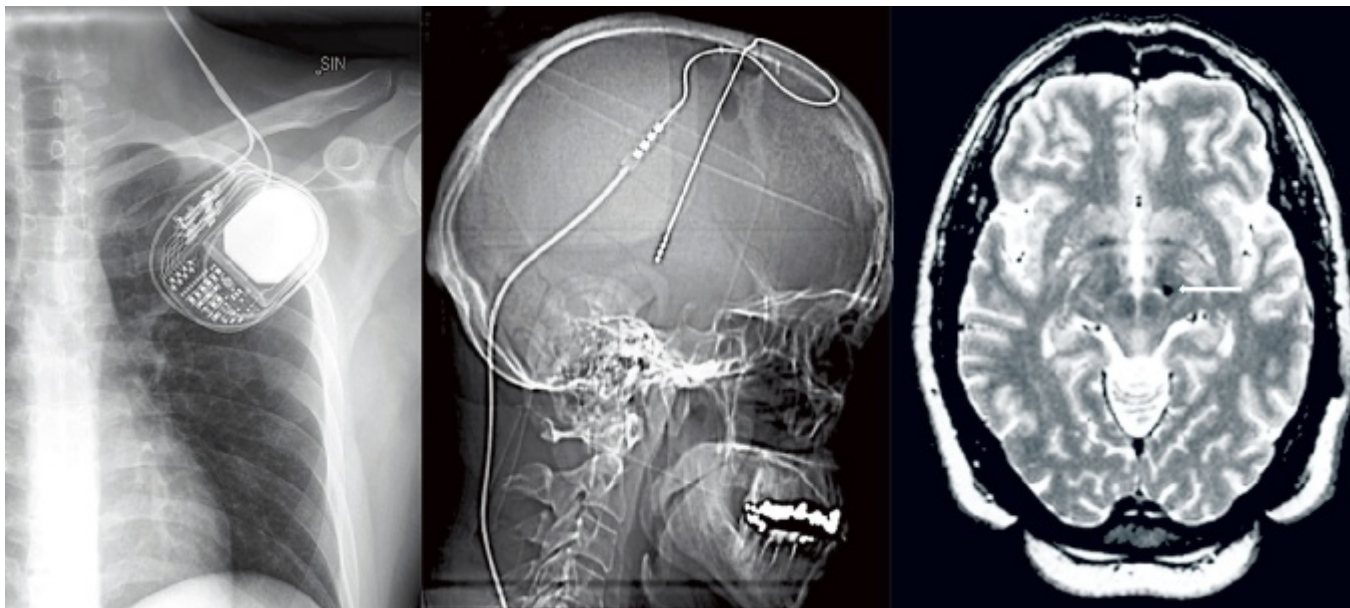
■ sammanfattat

Mätning av självskattad sväljningsfunktion hos optimalt parkinsonmedicinerade med inplanterade elektroder för djup hjärnstimulering visar en signifikant förbättrad sväljningsfunktion vid neurostimulering 6 och 12 månader postoperativt jämfört med omedicinerade, icke opererade patienter.

Jämfört med den skattade funktionen efter en preoperativ testdos av L-dopa innebär

postoperativ neurostimulering under samtidig optimal parkinsonmedicinering ingen signifikant förbättring av sväljningsfunktionen.

Jämfört med preoperativa medicinerade förhållanden sågs förbättrad motorisk funktion, såväl efter preoperativ testdos L-dopa som under ordinarie postoperativ parkinsonmedicinering, med och utan samtidig neurostimulering.



Figur 1. Schematisk bild av elektrodplacering för neurostimulering i basala ganglierna.

ned under stämbandsplanet. Vid Parkinsons sjukdom inträffar såväl aspiration som penetration mest frekvent vid tunnflytande konsistens [13]. Tyst aspiration (utan associerad hosta, men med trakeal aspiration) förekommer även hos patienter som inte uppger sig ha några sväljningsvårigheter [14].

Många studier har påvisat stora skillnader mellan självrapporterade sväljningsvårigheter och objektivt mätbara avvikelser vid Parkinsons sjukdom, särskilt i det tidiga sjukdomsförloppet [15]. Endast ett fåtal studier har fokuserat på sväljningsfunktionen hos DBS-opererade patienter. De rapporterade fynden har visat såväl positiva [16] som negativa [17] effekter på sväljningsfunktionen. Målsättningen med denna pilotstudie var att jämföra patienternas preoperativa självskattade sväljningsfunktion med och utan en testdos av L-dopa, med postoperativ registrering under ordinarie parkinsonmedicinering, med och utan neurostimulering.

MATERIAL OCH METOD

I studien inkluderades 12 konsekutiva patienter (9 män och 3 kvinnor i åldrarna 41–72 år; medelålder 66 år) som selekterats till stereotaktisk kirurgi på kliniska grunder under åren

2003–2008. Patienterna hade haft symtom i 0–13 år innan de fick sin parkinsonsdiagnos, det vill säga vissa patienter fick diagnos samma år som symtomdebuten. Vid registreringsbörjan arbetade 4 av 12 patienter (33 procent) deltid eller studerade med understöd, jämfört med 3 av 12 (25 procent) vid 12-månadersuppföljningen. Samtliga patienter var primärt selekterade till DBS-STN-kirurgi, men på basis av preoperativa utredningsresultat och sjukdomsprofil implanterades en elektrod i VIM-kärnan i ett fall. Sex patienter opererades unilateralt, 5 med elektrodplacering i STN (1 av dessa patienter var redan tidigare unilateralt DBS-STN-opererad) och 1 med placering i VIM-kärnan. Resterande 6 patienter opererades med bilateral elektrodplacering i STN (Tabell I).

Samtliga patienter utvärderades både preoperativt och postoperativt, 6 respektive 12 månader efter ingreppet. Preoperativt undersöktes patienterna under två förhållanden; med parkinsonmedicinering utsatt under 12 timmar alternativt över natten (»medicin off«), och cirka 1,5 timmar efter en engångsdos L-dopa 1,5 gånger högre än ordinarie morgondos (»testdos L-dopa«). Den tidigare unilateralt opererade patienten, som i denna studie erhöll en högersidig elektrod, gjorde av

TABELL I. Flödesdata för de tolv patienterna (1–12). Medianvärdena av den självskattade sväljningsfunktionsnedsättningen preoperativt och postoperativt för hela gruppen anges i kolumnen längst till vänster. I kolumnerna till höger anges de individuella värdena.

	2	4	1	9	10	7	3	5	6	8	11	12
Opererad kärnstation	VIM	STN										
Elektrodplacering	Unilateral vänster					Unilat höger	Bilateral					
Symtomår före diagnos	5	1	5	3	2	5	2	1	1	0	13	2
Patientålder, år	59	66	63	41	72	57	67	63	64	50	70	53
Arbetsförmåga ¹	1	0 (stud)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Sväljningsfunktion preoperativt, medicin off/on, median 25/12,5	8/0	25/28	25/20	5/3	0/0	4/2 ^a	53/37	32/11	34/10	26/14	48/38	71/55
Sväljningsfunktion 6 mån postoperativt, stimulator off/on, median 24,5/8,5	15/14	25/3	5/16	3/3	11/6	49/7	46/35	39/23	3/1	24/10	40/35	34/5
Sväljningsfunktion 12 mån postoperativt, stimulator off/on, median 22/9,5	12/6	8/19	30/13	25/8	52/31	6/3	76/65	14/8	15/11	25/0	44/27	19/6

¹Arbetsförmåga; 0: arbetar ej, 1: deltid, 2: heltid

^aFör denna patient utfördes den preoperativa registreringen under pågående vänstersidig DBS-STN.

TABELL II. Jämförelser av den procentuella självskattade nedsättningen i sväljningsfunktion (medianvärden) hos parkinsonpatienter vid olika kombinationer av farmakoterapi och elektrisk neurostimulering i subtalamiska kärnan (DBS-STN). Positiva värden (+) anger självskattad förbättring. Signifikanta P-värden anges i fetstil (Wilcoxon signed rank test).

Utgångsdata	Preoperativt	6 månader postoperativt		12 månader postoperativt	
	Testdos L-dopa 12,5 ^a	OFF-stim 19,5 ^a	ON-stim 12,0 ^a	OFF-stim 25,0 ^a	ON-stim 9,5 ^a
Preoperativt, medicin off 29,0 ^a	+16,5 P=0,015	+9,5 P=0,123	+17,0 P=0,009	+4,0 P=1,000	+19,5 P=0,153
Postoperativt 6 månader, stimulator off 19,5 ^a		+7,5 P=0,033		+5,5 P=0,262	+10 P=0,507
Postoperativt 12 månader, stimulator off 25,0 ^a				+15,5 P=0,014	

^aMedianvärde av skattningarna i gruppen vid respektive situation.

kliniska skäl sina preoperativa skattningar under pågående vänstersidig DBS-STN (Tabell I).

De postoperativa undersökningarna gjordes för alla patienter under ordinarie parkinsonmedicinering och i två situationer; med stimulatorn avstängd under 60 minuter före registreringen (»medicin on, stimulator off«) samt med stimulatorn påslagen 60 minuter före registreringen (»medicin on, stimulator on«).

För gradering av den motoriska funktionen bedömdes patienternas motorik kliniskt enligt den observatörsbaserade skattningsskalan UPDRS-III (Unified Parkinson's disease rating scale) [18].

Vid undersökningstillfället fick patienterna en testmåltid, bestående av 4 olika vätskekonsistenser (15 ml) och 1 kex. Efter avslutad sväljning skattade patienten sin sväljningsfunktion med hjälp av en linjär visuell analog skala med en längd på 100 mm. I denna skala representerar maxpunkten en 100-procentigt fullgod sväljningsfunktion, medan lägsta punkten representerar total avsaknad av sväljningsfunktion. Avståndet i mm från maxpunkten till patientens markering anger värdet av den självskattade sväljningsfunktionsnedsättningen.

Deskriptiv statistik beräknades med parametrisk och icke-parametrisk teknik. Data har analyserats såväl individuellt som gruppvis. För statistisk analys av eventuell förändring i sväljfunktionen användes det icke-parametriska Wilcoxon signed rank test, eftersom antalet patienter är litet och data inte kan antas vara normalfördelade. Statistisk analys gjordes såväl med som utan resultaten för patienten med DBS-VIM-stimulator och patienten med pågående unilateral vänstersidig stimulering (Tabell I; patient 2 och 7).

RESULTAT

Tabell I sammanfattar individuella patientdata och fynd vid självskattningen av sväljningsfunktionen. I Tabell II redovisas gruppvärden från skattningarna och data från statistisk testning. Jämfört med omedicinerade preoperativa förhållanden rapporterade majoriteten av patienterna en förbättrad sväljning, såväl preoperativt efter en testdos av L-dopa som postoperativt med ordinarie parkinsonmedicinering och samtidig DBS. Detta bekräftades även av en medianvärdesanalys av gruppens självskattningar av sväljningsfunktionen, som visade signifikanta skillnader vid statistisk testning.

Vid 6 och 12 månader postoperativt noterades en signifikant förbättrad sväljningsfunktion med DBS jämfört med utan stimulering. Skattningar gjorda efter »testdos L-dopa« visade vid jämförelse med de postoperativa skattningarna vid 6 och 12 månader, under ordinarie parkinsonmedicinering och med samtidig DBS, ingen signifikant förbättring av sväljningsfunktionen.

Kvalitativt noterades en antydning till bättre sväljningsfunktion vid 6 månader än vid 12 månader, såväl med som utan ak-

tiv stimulering. Detta kunde dock inte statistiskt bekräftas, troligen beroende på stor inter- och intraindividuell spridning inom den lilla gruppen patienter.

Den självskattade sväljfunktionen för patienten med talamusstimulering i VIM-kärnan och för patienten med pågående unilateral vänstersidig DBS-STN under tiden registrering av kontralaterala nyopererade DBS-STN utfördes avvek inte kvalitativt från resultaten för DBS-STN-gruppen som helhet. Statistisk analys med resultaten från dessa två patienter inkluderade gav likvärdiga resultat.

Skattning av patienternas globala motoriska funktionsnivå med UPDRS-III visade postoperativt sänkta och således förbättrade genomsnittliga värden i alla testade situationer jämfört med preoperativa mätningar utan parkinsonmedicin. Preoperativt sågs en minskning i medianvärden för skattningar från 40 till 22 vid medicinering med testdos L-dopa. Postoperativt noterades vid 6 månader en minskning från 21 till 17 med DBS i tillägg till adekvat parkinsonmedicinering, och vid 12 månader från 29 till 19 i samma situation.

DISKUSSION

Parkinsonsjuka patienter uppger ofta sväljningsbesvär i form av felsväljning/hosta, förlängd måltidssituation, viktnedgång, segt slem och dräglighet. Syftet med pilotstudien var att med självskattningsinstrument utvärdera sväljningsfunktionen under specifika betingelser före och efter (6 respektive 12 månader) DBS-kirurgi.

Djup hjärnstimulering avser att förbättra individens livskvalitet och funktionsgrad. Adekvata mät- och skattningsmetoder är en förutsättning för behandlingsutvärdering. I denna studie styrker minskningen i UPDRS-III-värden en förbättrad motorisk funktionsgrad. Dysfunktionell sväljning påverkar i hög grad parkinsonpatienternas livskvalitet och kan, som vid aspirationspneumonier, vara potentiellt livshotande.

I ett försök att validera dysfagi hos parkinsonsjuka patienter har man i en nyligen publicerad studie utvärderat skattningsinstrument, bland annat SDQ (swallowing disturbance questionnaire) och SWAL-QOL, som mäter dysfagi i relation till självskattning av livskvalitet [19]. Vårt retrospektiva pilotarbete baseras på data mellan 2003 och 2008 och har därför inte tillämpat detta valideringsinstrument för patienter med dysfagi och Parkinsons sjukdom.

Vid postoperativt självskattad sväljningsfunktion under optimal parkinsonmedicinering registrerades både vid 6 och 12 månaders uppföljning en signifikant förbättrad sväljningsfunktion med DBS jämfört med utan (Tabell II). Materialet är dock litet, och det är svårt att dra några säkra slutsatser, men klart är att DBS påverkar och förbättrar sväljningsfunktionen.

Patienterna uppgav att sväljningen »kändes lättare« och att de »hade färre felsväljningar«. Detta kan även tillskrivas an-

dra faktorer än en effektiviserad sväljning, exempelvis ett generellt ökat välbefinnande genom en förbättrad motorisk funktionsnivå, eller en påverkan/förbättring av DBS på sväljningen på annat sätt i den orala eller esofageala fasen. Detta evaluerades dock inte i denna studie.

Alla postoperativa registreringar gjordes under ordinarie parkinsonmedicinering. Det hade varit önskvärt att kunna göra registreringar även i en »medicin off och stimulator off«-situation för att kunna utvärdera stimulerings- respektive medicineringseffekterna separat, men denna studiedesign bedömdes inte etiskt försvarbar då obehagsnivån för patienten i samband med medicinutsättning är mycket stor.

Vid utredning av patienter med Parkinsons sjukdom utgör den motoriska funktionen efter en testdos av L-dopa en indikation på den funktionsförbättring som teoretiskt kan uppnås efter en maximal stimulering av de dopaminberoende centrala neuronala systemen.

I denna studie sågs ingen signifikant förbättring av postoperativt skattad sväljningsfunktion vid kombinationen optimal parkinsonmedicinering och neurostimulering jämfört med en preoperativ testdos av L-dopa. Detta tyder på att DBS utförd enligt nuvarande förfarande inte primärt kan betraktas som ett behandlingskomplement för att förbättra dysfunktionell sväljning hos parkinsonpatienter.

Inom den aktuella metodutvecklingen som rör DBS utforskas bland annat hur varierande elektrodplaceringar påverkar effekten av neurostimuleringen såväl kvalitativt som kvantitativt. Mot bakgrund av detta kan noteras att det i denna studie inte i några avseenden sågs tydliga olikheter mellan patienten som opererats med talamusstimulering i VIM-kärnan och resten av DBS-STN-gruppen vid olika kombinationer av farmakoterapi och elektrisk neurostimulering.

Kvalitativt antyder individuella data en något lägre postoperativ nedsättning av sväljningsfunktionen vid 6 än vid 12 månader under samma registreringsförhållanden (ordinarie parkinsonmedicinering såväl med som utan stimulering), men detta kunde inte statistiskt bekräftas. Ur teoretisk synvinkel skulle en orsak till en sådan förändring kunna vara en

»Det kan dock noteras att flera olika aspekter rörande verkningsmekanismerna och långtidseffekterna vid DBS fortfarande är okända eller bristfälligt studerade ...«

manifestation av sjukdomens progressiva naturlförlopp. Det kan dock noteras att flera olika aspekter rörande verkningsmekanismerna och långtidseffekterna vid DBS fortfarande är okända eller bristfälligt studerade, varför en möjlig negativ påverkan av DBS på sväljningsfunktionen inte heller kan uteslutas.

Inom ramen för detta projekt kommer i senare arbeten elektrodplacering och postoperativa inställningar av pulsgeneratoren att utvärderas genom självskattad och objektivt mätt sväljfunktion och tillämpning av de rekommenderade valideringsinstrument som i dag finns tillgängliga för dysfagi hos parkinsonsjuka patienter. Även om den visuella analoga skalan är en frekvent använd skattningsmetod vid kliniska utvärderingar bör tillämpbarheten av denna som mått på självskattad sväljningsfunktion metodologiskt utvärderas. På så vis hoppas vi kunna optimera så många av de orofaryngeala motoriska funktionerna som möjligt och reducera graden och frekvensen av dysfagi hos DBS-opererade parkinsonpatienter. Kanske kan dessa framtida, mer detaljerade utvärderingar påvisa större funktionella effekter av en kombinationsbehandling med L-dopa, DBS-kirurgi och funktionell sväljningsterapi hos den felsväljande parkinsonsjuka patienten [20].

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

■ **Anders Asplund, ingenjör vid enheten för logopedi, institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet, har bidragit med datainsamling. Professor Göran Laurell, institutionen för klinisk vetenskap, enheten för öron-, näs- och halsjukdomar, Umeå universitet, har granskat manuskriptet.**

REFERENSER

1. Sydow O. Parkinson's disease: recent development in therapies for advanced disease with a focus on deep brain stimulation (DBS) and duodenal levodopa infusion. *FEBS J*. 2008;275(7):1370-6.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis (review). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
3. Lang A, Obeso J. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):309-16.
4. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henrys S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50:344-6.
6. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:39-44.
7. Wolters EC. Deep brain stimulation and continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl:S18-23.
8. Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit*. 2002;8(4):CR241-6.
9. Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(1):7-11.
10. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008;23(8):1065-75.
11. Potulska A, Friedman A, Królicki L, Spychara A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(6):349-53.
12. Leopold NA, Kagel MC. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 1997;12(1):11-8; discussion 19-20.
13. Troche MS, Sapienza CM, Rosenbek JC. Effects of bolus consistency on timing and safety of swallow in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2008;23(1):26-32.
14. Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(10):1309-14.
15. Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing*. 1994;23(3):251-4.
16. Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(5):676-83.
17. Krause M, Fogel W, Mayer P, Kloss M, Tronnier V. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2004;219(1-2):119-24.
18. Fahn S, Elton RL, the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-63.
19. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(5):635-46.
20. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Smith CH et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):31-6.