

La gomma da masticare migliora la frequenza e la latenza della deglutizione nei pazienti parkinsoniani

Studio preliminare

Angela R. South,
Stephanie M.
Somers,
Mandar S. Jog

Indirizzare
la corrispondenza
e la richiesta di ristampe a:
Angela R. South, c/o
Movement Disorders Clinic
London Health Sciences
Centre, 339 Windemere
Blvd., A 10-026,
London, Ontario Canada
N6A 5A5 asouth4@uwo.ca

ABSTRACT

Background: La riduzione della frequenza di deglutizione ha effetti negativi sulla gestione delle secrezioni nella malattia di Parkinson (MP). La gomma da masticare aumenta il flusso salivare e la frequenza di deglutizione. Questo studio utilizza la gomma da masticare per modificare la frequenza di deglutizione e la latenza tra le deglutizioni in pazienti con MP.

Obiettivi: 1) Stabilire la frequenza e la latenza della deglutizione in condizioni basali (B), durante la masticazione della gomma (MG) e post-masticazione (PMG) in partecipanti affetti da MP (stadio 2-4) non sintomatici per disfagia prandiale; e 2) valutare la persistenza dell'effetto dopo l'eliminazione della gomma.

Metodi: Sono stati studiati 20 partecipanti durante tre fasi, ciascuna della durata di 5 minuti: B, MG e PMG. I segnali respiratori e laringei sono stati registrati in modo continuo mediante PowerLab (versione 5.5.5; ADI Instruments, Castle Hill, Australia). Sono state calcolate la frequenza e la latenza degli atti deglutitori.

Risultati: Sono state riscontrate differenze (analisi della varianza) nella frequenza ($p < 0,000001$) e nella latenza ($p < 0,000001$). La frequenza di deglutizione (media \pm DS) aumentava durante MG ($14,95 \pm 3,02$) rispetto a B ($3,1 \pm 2,85$) e PMG ($7,0 \pm 2,57$). La latenza in secondi (media \pm DS) diminuiva durante MG ($24,1 \pm 4,174$) ed aumentava in B ($131,8 \pm 59,52$) e PMG (media = $60,74 \pm 25,25$). Il confronto tra le diverse fasi (t test) ha evidenziato differenze nella frequenza e nella latenza di deglutizione tra le fasi: B vs MG ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$), B vs PMG ($p < 0,0011$, $p < 0,0009$), e MG vs PMG ($p < 0,0001$, $p < 0,0002$), rispettivamente. L'analisi post hoc ha mostrato la persistenza dell'effetto fino a 5,317 minuti.

Conclusioni: La modificazione degli input sensoriali che si ottiene con la gomma da masticare altera la frequenza e la latenza della deglutizione e può costituire una strategia efficace per la gestione delle secrezioni nella malattia di Parkinson.

Classificazione delle evidenze: Questo studio fornisce un'evidenza di Classe III del fatto che la gomma da masticare aumenti la frequenza e diminuisca la latenza della deglutizione in uno studio sperimentale condotto su pazienti affetti da malattia di Parkinson ad uno stadio compreso tra 2 e 4, non sintomatici per una significativa disfagia prandiale.

Neurology® 2010; 74:1198-1202

GLOSSARIO

ANOVA = Analisi della varianza; **B** = Basale; **MG** = Masticazione di gomma; **MP** = Malattia di Parkinson; **PMG** = Post-masticazione di gomma.

La disfagia, nella sua definizione globale, è rappresentata da qualunque difficoltà nella deglutizione e può includere problemi relativi alla saliva oltre che a cibo e liquidi. La frequenza delle anomalie della deglutizione nella malattia di Parkinson (MP) viene riportata compresa tra il 75 e il 97% sulla base di diagnostica per immagini consistente in studi della deglutizione con bario modificato (1-4). La frequenza di drooling e dei problemi di gestione della salivazione nella MP, in studi basati sulla sintomatologia autoriferita, è del 70-78% rispetto al solo 6% dei controlli sani (5,6). La sintomatologia può trovare spiegazione nella rigidità e nella bradicinesia delle strutture orofaringee (7,8).

La deglutizione è uno dei processi sensoriali più complessi dell'uomo; perciò, non è sorprendente il fatto che la MP possa avere un impatto significativo sulla funzionalità deglu-

From the London Health Sciences Centre (A.R.S., S.M.S., M.S.J.), Ontario; and University of Western Ontario (A.R.S., M.S.J.), London, Ontario, Canada.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

titoria. Gli aspetti cruciali della compromissione della deglutizione nella MP includono la ridotta frequenza di deglutizione spontanea (9), la ridotta clearance del cavo orale e della faringe e il rallentamento del transito orofaringeo del bolo (7,10,11).

Questi deficit, principalmente la riduzione della frequenza di deglutizione spontanea, possono avere un impatto significativo sul drooling nella MP (11).

La deglutizione della saliva è fortemente dipendente dagli input sensoriali interni ed esterni sia per il suo avvio che per la sua modulazione. La capacità di modificare le vie corticali deputate al controllo della deglutizione attraverso una facilitazione periferica non è stata studiata nella MP, anche se è stata esaminata in adulti sani e in soggetti sopravvissuti a ictus con effetti significativi (12,13). È pertanto possibile che la modificazione degli input sensomotori condizioni la funzionalità deglutitoria. Lo studio dell'uso della gomma da masticare ha evidenziato una correlazione con l'aumento del flusso salivare (7,8). Uno stimolo salivatorio adeguato fa parte degli input sensoriali necessari per una deglutizione efficace di cibi, liquidi e secrezioni.

In questo studio preliminare, abbiamo ipotizzato che l'atto di masticare una gomma

(movimento mandibolare, aumento della salivazione, stimolo orofaringeo, deglutizione ripetuta) aumenti l'input sensoriale e faciliti il sistema motorio, alterando la frequenza e la latenza della deglutizione (intervallo tra le deglutizioni) durante la masticazione. Abbiamo inoltre ipotizzato la persistenza dell'effetto al termine della masticazione. Se dimostrato, si otterrebbe un beneficio clinico immediato di modifica della frequenza e della latenza di deglutizione con migliorata gestione della salivazione.

METODI Obiettivi dello studio. Gli obiettivi dello studio sono stati 1) stabilire la frequenza e la latenza della deglutizione basale (B), durante la masticazione di gomma (MG) e post-masticazione di gomma (PMG) in pazienti con MP, e 2) valutare la persistenza dell'effetto dopo che lo stimolo della gomma è terminato.

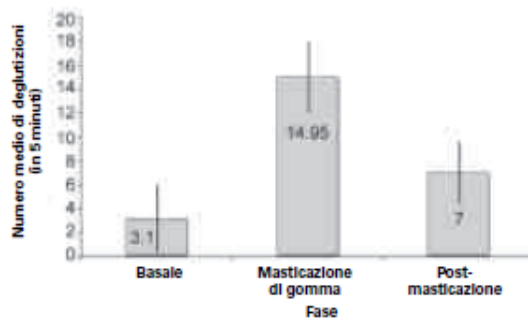
Approvazione del protocollo. Lo studio è stato condotto secondo un protocollo approvato dallo Human Subjects Research Ethics Board della University of Western Ontario. I partecipanti hanno fornito un consenso informato scritto.

Partecipanti. I potenziali partecipanti sono stati selezionati in modo casuale dalla Movement Disorders Clinic del London Health Sciences Centre nel corso di un periodo di 6 mesi. I soggetti rispondenti ai criteri di inclusione sono stati invitati a partecipare allo studio. Venti individui sono stati invitati e hanno acconsentito a partecipare allo studio. Tutti i partecipanti erano pazienti seguiti clinicamente presso il centro da almeno 12 mesi alla data dello studio. La revisione della cartella clinica indicava che la terapia

Tabella 1 Criteri di inclusione nello studio		
Criterio di inclusione	Razionale	Metodo di determinazione
Età 40-75 aa	Ridurre l'effetto confondente dei normali cambiamenti della deglutizione correlati all'età	Revisione della cartella clinica
Malattia di Parkinson allo stadio 2-4	Escludere i soggetti con sintomi di malattia avanzata che hanno probabilità di avere una disfagia prandiale sintomatica	Stadiazione del Parkinson secondo Hoehn e Yahr e diagnosi da parte di un neurologo specializzato in disturbi motori
Pazienti con MP non sintomatici per disfagia prandiale orale o faringea significativa	Ridurre l'effetto confondente di una disfunzione significativa della deglutizione sui risultati dello studio	Rispondere "no" a tutte le domande: Storia personale di ictus? Storia personale di demenza di Alzheimer? Storia personale di tumore della testa e del collo? Storia personale di altre condizioni neurologiche diverse dalla MP? Perdita di peso involontaria? Infezione respiratoria che ha richiesto una terapia antibiotica negli ultimi 12 mesi? Precedente studio della deglutizione con bolo modificato che ha evidenziato aspirazione? Difficoltà nel deglutire le pillole che devono essere perlopiù frantumate o assunte in modo differente? Necessità di un sondino per la nutrizione? Necessità della modificazione della consistenza dei fluidi per bere? Necessità della modificazione della consistenza dei cibi?

Abbreviazione: MP = malattia di Parkinson.

Figura 1 Frequenza media di deglutizione e DS



DS = basale \pm 2,85, gomma \pm 3,02, post \pm 2,57

della MP era stabile e che nessuno dei partecipanti aveva presentato fluttuazioni motorie significative sotto la terapia di routine. Le risposte al questionario sulla disfagia clinica somministrato da un logopedista, il criterio dell'età e la diagnosi/stadiazione della MD hanno determinato l'eligibilità. La tabella 1 contiene i criteri di inclusione e il razionale alla base della selezione.

Esperimento. Abbiamo progettato uno studio caso-controllo per valutare le variazioni intraindividuali della frequenza e della latenza di deglutizione in 3 condizioni: B, MG e PMG. L'esperimento è stato condotto su partecipanti che avevano ottenuto il controllo terapeutico ottimale per la loro MP. I protocolli terapeutici non sono stati modificati, e l'esperimento è stato condotto con partecipanti in fase "on". I partecipanti sono stati tenuti all'oscuro della registrazione dei dati e non sapevano che le variabili misurate fossero la frequenza e la latenza della deglutizione.

Lo studio è stato condotto da due ricercatori. Uno ha provveduto ad applicare e monitorare il sistema di registrazione. Il secondo, in cieco rispetto alle registrazioni dei dati per ridurre qualsiasi bias sulle istruzioni ai pazienti, ha somministrato il questionario sulla disfagia, ha dato le istruzioni al partecipante e i tempi per le diverse fasi.

Per le 3 fasi, completate in 1 sessione, è stato seguito un ordine costante (B, MG, PMG). Nelle condizioni basale e PMG, i partecipanti sono rimasti seduti per 5 minuti e hanno ricevuto istruzioni di non parlare e di respirare naturalmente. Durante la condizione MG, ai partecipanti è stato inoltre chiesto di masticare la gomma in modo continuo e di sputarla dopo 5 minuti. La gomma era standardizzata per ridurre variazioni di risposta legate alla consistenza, al gusto o all'agente dolcificante. La durata totale dell'esperimento, compresa tra 20 e 25 minuti, ha minimizzato l'impatto dell'affaticamento o di una risposta terapeutica "off" sui risultati.

Raccolta dei dati. Il rilevamento dei dati è stato condotto con i partecipanti seduti su una sedia comoda, in una stanza scelta per il suo ambiente scarsamente distraente all'interno della nostra struttura clinica. Durante la raccolta dati, erano presenti solo i due ricercatori ed il partecipante per minimizzare ulteriormente le distrazioni. Ai partecipanti non è stato permesso mangiare o bere durante il periodo di raccolta dati. Nell'ambiente del test non erano presenti cibo o bevande durante le sessioni di raccolta dati per minimizzare gli effetti sulla risposta deglutitoria. Sui partecipanti sono stati installati sistemi di rilevamento

larinei (posizionati senza disagio a livello della laringe) e respiratori (posizionati senza disagio a livello del torace) connessi al sistema PowerLab (versione 5.5.5; ADI Instruments, Castle Hill, Australia) e ad un computer portatile per la registrazione continua del segnale dei movimenti respiratori e laringei. Questo metodo di misurazione degli atti deglutitori è stato validato in precedenti studi sulla deglutizione in pazienti con ictus cerebrale (13).

Le letture del segnale, deidentificate, sono state analizzate nel corso di una sessione separata usando il software per la realizzazione di grafici abbinato al sistema PowerLab. Due ricercatori esperti hanno determinato gli atti deglutitori, indicati da una cresta nell'onda laringea in coincidenza con l'allungamento del minimo dell'onda respiratoria. Gli atti deglutitori confermati, sono stati riportati graficamente come punti dati mediante il software e sono stati sommati per determinare la frequenza della deglutizione. La latenza della deglutizione, l'intervallo tra atti deglutitori consecutivi, è stata calcolata in secondi.

Metodi statistici. Il nostro obiettivo era raccogliere dei dati preliminari; perciò, il calcolo formale della dimensione campionaria non è stato effettuato. Sono stati calcolati i valori medi della frequenza e della latenza di deglutizione in ciascuna condizione. Le DS sono state calcolate per valutare la distribuzione dei dati. Un'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute ad 1 fattore intraindividuale è stata condotta per le variabili frequenza e latenza. Per valutare differenze di risultato tra le diverse condizioni e per valutare la persistenza dell'effetto della masticazione di gomma sulla variabile frequenza e latenza di deglutizione, sono stati effettuati i *t* test per entrambe le variabili per B vs MG, MG vs PMG, e B vs PMG. Ai partecipanti che non hanno deglutito entro il limite di tempo della fase si è assegnato 0 per la frequenza e 300 secondi (l'intero limite di tempo consentito) per la latenza. È stata effettuata un'analisi di tendenza post hoc. La frequenza media di deglutizione per ogni intervallo di 1 minuto è stata calcolata per i dati B e PMG. Questi dati sono stati riportati sul grafico. È stata condotta un'analisi di regressione ed è stato stimato il punto di ritorno alla deglutizione basale.

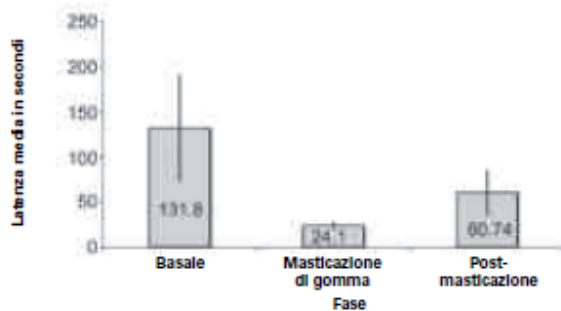
RISULTATI 20 partecipanti (7 donne e 13 uomini) tra i 58 e i 75 anni, con MP di stadio 2-4 e non sintomatici per disfagia sono stati reclutati e arruolati dalla Movement Disorders Clinic del London Health Sciences Centre. Tutti i partecipanti hanno completato l'intero protocollo dello studio.

Sono state riscontrate differenze tra le condizioni, ANOVA, sia nella frequenza ($p < 0,000001$) che nella latenza ($p < 0,000001$) di deglutizione. Sono riportati i dati relativi alla media e alla DS per la frequenza (Figura 1) e la latenza (Figura 2).

Con il valore α impostato pari a 0,05, un'analisi dei dati di frequenza (*t* test) ha evidenziato differenze: basale vs MG ($t(19) = 10,05$, $p < 0,0001$; MG vs PMG ($t(19) = 7,36$, $p < 0,0001$; e basale vs PMG ($t(19) = 3,86$, $p < 0,0011$, suggerendo una persistenza dell'effetto. Analogamente, sono risultate differenze nei dati relativi alla latenza della deglutizione: basale vs MG ($t(19) = 4,83$, $p < 0,0001$; MG vs PMG ($t(19) = 4,69$, $p < 0,0002$; indicando anche in questo caso una persistenza dell'effetto dal basale vs PMG ($t(19) = 3,91$) $p < 0,0009$.

Abbiamo condotto un'analisi di tendenza post hoc usando la frequenza media delle deglutizioni

Figura 2 Latenza media tra deglutizioni e DS



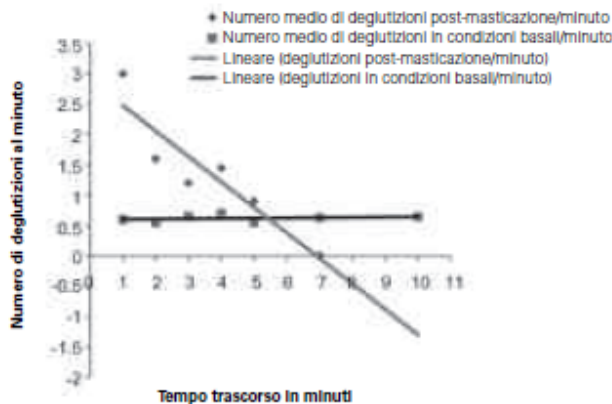
DS = basale \pm 59,52, gomma \pm 4,17, post \pm 25,25.

prodotte in ogni segmento da 1 minuto durante il periodo di raccolta dati di 5 minuti nelle condizioni B e PMG. La rappresentazione grafica di questi dati è riportata nella figura 3. L'analisi di tendenza ha stimato che la frequenza di deglutizione nella condizione PMG ritornerebbe al basale 5,317 minuti dopo che lo stimolo della gomma è stato rimosso.

DISCUSSIONE L'uso della gomma da masticare è consigliato in ambito clinico per la gestione del drooling nella MP. La scarsa gestione della salivazione nella MP è legata alla ridotta produzione di saliva e alla frequenza di deglutizione (9). Per quanto a noi noto, il nostro studio è il primo a valutare empiricamente l'effetto della masticazione di gomma sulla deglutizione nella MP.

I partecipanti avevano una frequenza basale di deglutizione pari a 0,62 per minuto. La frequenza normale per la saliva è di circa 1 deglutizione per minuto (7). La latenza media tra le deglutizioni di saliva nei soggetti sani è 60,8 secondi (10). Nel nostro studio, la latenza media tra le deglutizioni di saliva in condizioni basali era 131,8 secondi. In

Figura 3 Analisi di tendenza per le condizioni post-masticazione e basale



Condizione sperimentale effettiva = 5 minuti.

condizioni basali i partecipanti producevano atti deglutitori con una frequenza ridotta del 38% rispetto al normale e con una latenza più che doppia rispetto alle normali latenze di deglutizione della saliva. Questo risultato supporta i precedenti dati di letteratura sulla ridotta frequenza di deglutizione della saliva nella MP (9).

Durante la fase MG, la frequenza di deglutizione aumentava fino a 2,99 deglutizioni per minuto. L'aumento era mantenuto durante la fase PMG con 1,4 deglutizioni per minuto, una frequenza compatibile con quella degli adulti sani. La latenza media di deglutizione durante la fase MG era 24,1 secondi, e durante la fase PMG, le latenze risultavano nel nostro studio pari a 60,74 secondi, compatibili con normali intervalli di deglutizione della saliva negli adulti sani. I dati del nostro studio preliminare indicano che la masticazione di gomma modifica l'input sensorimotorio per la deglutizione e può migliorare la gestione della saliva in pazienti con MP mediante la normalizzazione della frequenza e della latenza di deglutizione.

I limiti di questo studio preliminare sono l'aver seguito i partecipanti solo per 5 minuti dopo la fine dello stimolo masticatorio e la masticazione della gomma per soli 5 minuti. La nostra analisi di tendenza post hoc ha previsto che la frequenza di deglutizione durante la condizione PMG ritornerebbe ai valori basali approssimativamente 5,3 minuti dopo il termine della masticazione della gomma. Il ridotto numero di punti dati disponibili per l'analisi può avere creato una distorsione nell'analisi di tendenza, che noi abbiamo però utilizzato come stima di massima. I dati possono indicare un rapporto 1:1 tra durata di masticazione della gomma e persistenza dell'effetto oppure che l'effetto della masticazione della gomma persiste solo limitatamente. Tuttavia, attualmente non abbiamo dati sufficienti per trarre alcuna conclusione definitiva sulla persistenza dell'effetto della masticazione della gomma oltre i 5 minuti.

In questo studio pilota, abbiamo valutato solamente l'influenza della masticazione di gomma sulla frequenza e sulla latenza di deglutizione. I dati raccolti erano limitati al verificarsi di atti deglutitori misurati fisiologicamente. Non abbiamo misurato in modo specifico variazioni qualitative nella fisiologia o nella funzionalità correlate alla deglutizione in un contesto prandiale. Tuttavia, sono in programma studi futuri per studiare i cambiamenti nella funzionalità deglutitoria prandiale con la masticazione di gomma.

A causa della finalità limitata del nostro studio preliminare, non è stato possibile determinare gli input sensorimotori specifici che venivano modificati. Tuttavia, devono essere considerati molteplici input, inclusi la frequenza del flusso salivare, il gusto, la masticazione e le deglutizioni ripetute, che, data la robustezza dei nostri risultati, meritano ulteriori approfondimenti.

L'effetto della masticazione di gomma sulla frequenza e sulla latenza di deglutizione non

era mai stato precedentemente studiato nella MP, perciò esistono scarsi dati di letteratura in cui inquadrare i nostri risultati. Studi condotti su controlli sani forniscono alcuni elementi sulle possibilità di effetti di maggiore durata. In uno studio di Dawes e Kubieniec (8), dopo 2 ore di masticazione di gomma, la frequenza del flusso salivare ritornava ai livelli senza stimolo (pre-masticazione) entro 2 minuti dall'interruzione dello stimolo. Tuttavia, i ricercatori non avevano esaminato la frequenza di deglutizione o la latenza tra gli atti deglutitori. Un unico studio ha riportato misure della frequenza di deglutizione ma non ha utilizzato specificatamente la masticazione di gomma (7). I dati dimostravano un' aumentata frequenza di deglutizione dopo suzione di una caramella alla menta rispetto alla condizione basale (senza caramella) per la durata di 30 minuti.

Inoltre, anche se abbiamo prolungato i dati della condizione PMG fino all'intercetta zero con l'asse orizzontale, riteniamo che questo non sia quello che accade nella realtà e che, come in condizioni basali, la frequenza di deglutizione ad un certo punto diventi orizzontale dopo la sospensione dello stimolo della gomma. La nostra ricerca futura dovrà tenere conto dei nostri risultati preliminari ed aumentare la durata sia della masticazione della gomma che dell'osservazione della persistenza dell'effetto per trarre conclusioni più definitive. Tuttavia, questi dati preliminari sono incoraggianti.

Trattamenti come l'atropina sublinguale (14) e le iniezioni di tossina botulinica (15,16) sono efficaci per il trattamento della sialorrea nella MP, con minimi effetti collaterali descritti. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato una riduzione del flusso di saliva, che potrebbe ostacolare la funzionalità deglutitoria, particolarmente la masticazione (7,17). Questi trattamenti comportano un costo significativo per il sistema sanitario poiché devono essere somministrati e gestiti dal medico. I nostri dati indicano che la masticazione di gomma può essere un approccio autogestito ed efficace in termine di costi per il controllo della salivazione in alcuni pazienti con MP, senza l'effetto collaterale della riduzione del flusso salivare.

La ricerca futura dovrà incentrarsi sull'efficacia a lungo termine della masticazione routinaria di gomma come strategia per il miglioramento della deglutizione in soggetti affetti da MP, sul chiarimento degli input sensoriali modificati dalla masticazione di gomma e sul loro impatto differenziale o combinato sulla funzionalità deglutitoria in pazienti parkinsoniani.

CONTRIBUTI DEGLI AUTORI

L'analisi statistica è stata condotta da Angela South e dal Dr. Mandar Jog.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Dr. Ruth Martin e l'Orofacial Neuroscience Lab della University of Western Ontario per aver fornito le attrezzature e il supporto tecnico per questo studio.

DISCLOSURE

Ms. South and Ms. Somers receive research support from Parkinson's Society Canada. Dr. Jog serves on scientific advisory boards for Allergan, Inc., Novartis, Biovail Corporation, and Teva Pharmaceutical Industries Ltd.; has received funding for travel from Teva Pharmaceutical Industries Ltd. and Novartis; has served as an Associate Editor for the Canadian Journal of Neurological Sciences; has received honoraria from Novartis, Allergan, Inc., Biovail Corporation, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Merz Pharmaceuticals, LLC, Boehringer Ingelheim, and GlaxoSmith-Kline; receives research support from Parkinson's Society Canada and the Canadian Institutes of Health Research; and serves on the board of Parkinson's Society Canada.

Ricevuto il 30 Agosto 2009. Accettato in versione definitiva il 23 febbraio 2010.

BIBLIOGRAFIA

- Logemann J, Blonsky E, Boshes B. Editorial: dysphagia in Parkinsonism. *JAMA* 1975;23:69-70.
- Bushmann M, Dohmeyer S, Leeker L, Perlmutter J. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:1309-1314.
- Leopold N, Kagel M. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1997;12:11-20.
- Fuh J, Lee R, Wang S, Lin C, Wang P, Chiang J, Liu H. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:106-112.
- Eadie M, Tyrer J. Alimentary disorder in parkinsonism. *Aust Ann Med* 1965;14:13-22.
- Pfeiffer R. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107-116.
- Kapila Y, Dodds W, Helm J, Hogan W. Relationship between swallow rate and salivary flow. *Dig Dis Sci* 1984;29: 528-533.
- Dawes C, Kubieniec K. The effects of prolonged gum chewing on salivary flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49:665-669.
- Pehlivan M, Ertekin C, Celebi G, Ertas M, Kalayci T, Aydogdu I. An electronic device measuring the frequency of spontaneous swallowing: digital phagometer. *Dysphagia* 1996;11:259-264.
- Rudney J, Ji Z, Larson CJ. The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Arch Oral Biol* 1995;40:507-512.
- Chou KL, Fratt M, Hinson V, Kompolti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007;22:2306-2313.
- Fraser C, Rothwell J, Power M, Hobson A, Thompson D, Hamdy S. Differential changes in human pharyngo-esophageal motor excitability induced by swallowing, pharyngeal stimulation, and anesthesia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:137-144.
- Theurer JA, Bihari F, Barr AM, Martin RE. Oropharyngeal stimulation with air-pulse trains increases swallowing frequency in health adults. *Dysphagia* 2005;20:254-260.
- Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord* 2002;17:1318-1320.
- Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blinded placebo controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:37-40.
- Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Does botulinum toxin injection in parotid glands interfere with the swallow dynamics of Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:430-432.
- Fuster T, Berini A, Gay E. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E511-E517.