

Alterazione dell'efficacia della tosse in pazienti con morbo di Parkinson*

Satoru Ebihara, MD, PhD; Hiroshi Saito, MD, PhD, FCCP; Akio Kanda, MD; Mizue Nakajoh, MD, PhD; Hidenori Takahashi, MD, PhD; Hiroyuki Arai, MD, PhD; Hidetada Sasaki, MD, PhD, FCCP

Obiettivi dello studio: La polmonite da aspirazione non è un'evenienza rara e rappresenta una delle principali cause di morte in pazienti con morbo di Parkinson (PD) in stadio avanzato. Abbiamo valutato sia la componente motoria che sensoriale della tosse e le concentrazioni di sostanza P (SP) nello sputo-indotto in pazienti con stadio iniziale ed avanzato di PD per valutare se l'efficacia della tosse risulta danneggiata in chi è affetto da tale patologia.

Soggetti: Quindici donne con stadio iniziale di PD (Hoehn e Yahr II-III), 10 pazienti con stadio avanzato di PD (Hoehn e Yahr IV) e 15 donne di controllo.

Misure: La componente motoria è stata misurata con il flusso massimo della tosse. La componente neurologica misurando la tosse riflessa dopo aspirazione di acido citrico. Le concentrazioni di SP sono state misurate nello sputo raccolto dopo inspirazione di soluzione salina ipertonica.

Risultati: Il flusso al picco di tosse medio (\pm SD) valutato in pazienti con PD iniziale (230 ± 74 L/min; $p < 0,005$) e avanzato (186 ± 60 L/min; $p < 0,0001$) era significativamente più basso di quello dei soggetti di controllo (316 ± 70 L/min). La sensibilità riflessa in pazienti con PD avanzato ($46,7 \pm 49,3$ g/L) era significativamente inferiore rispetto ai soggetti di controllo ($14,5 \pm 16,6$ g/L; $p < 0,01$) e ai pazienti con PD iniziale ($11,2 \pm 14,8$ g/L; $p < 0,005$). La concentrazione di SP nello sputo era significativamente inferiore in pazienti con PD avanzato ($11,2 \pm 8,4$ pg/mL) rispetto ai soggetti di controllo ($35,6 \pm 15,4$ pg/mL) e ai pazienti con PD iniziale ($28,5 \pm 16,4$ pg/mL).

Conclusione: Negli stadi iniziali della malattia è principalmente danneggiata la componente motoria della tosse. Negli stadi avanzati della malattia sono danneggiate sia la componente motoria che quella sensoriale. Le concentrazioni di SP sono significativamente ridotte in pazienti con PD avanzato. I risultati suggeriscono che il danno combinato delle due componenti possa giocare un ruolo importante nello sviluppo di polmonite da aspirazione in PD.

(*CHEST Edizione Italiana* 2003; 4:29-35)

Parole chiave: tosse, picco di flusso della tosse, sensibilità del riflesso della tosse, morbo di parkinson

Abbreviazioni: PD = morbo di Parkinson; SP = sostanza P

Malgrado i progressi nella terapia del morbo di Parkinson questo è ancora associato ad elevata morbilità e la mortalità.¹ La polmonite da aspirazione è una causa di morte in pazienti con PD.¹ Meccanismi protettivi delle vie aeree come la deglutizione e la tosse possono avere un ruolo nell'insorgenza di polmonite da aspirazione. Benché i disturbi della deglutizione in pazienti con PD siano ben noti,²⁻⁴ non è stato stabilito se l'efficacia della tosse in pazienti con PD sia danneggiata.

La tosse è un meccanismo di difesa importante, la cui funzione principale è quella di rimuovere il muco e/o i corpi stranieri dalle vie aeree generando un alto flusso espiratorio. La compromissione dell'efficacia della tosse potrebbe essere dovuta ad alterazione o della componente motoria (cioè, intensità della tosse come flusso massimo della tosse) o di quella sensoriale (cioè, sensibilità riflessa). Il rischio di polmonite da aspirazione è aumentato in pazienti con stroke con un flusso massimo di tosse volontario debole⁵ ed un riflesso della tosse danneggiato.^{6,7} In pazienti con malattia del motoneurone, un picco di

*Dipartimento di Geriatria e pneumologia (Drs. Ebihara, Kanda, Nakajoh, Takahashi, Arai, e Sasaki), Università degli studi di Medicina di Tohoku, Sendai, Giappone; e Dipartimento di neurologia (Dr. Saito), Ospedale di Nishitaga, Sendai, Giappone.

Questo studio è stato supportato da Grants-in-Aid per l'Incoraggiamento di Giovani Scienziati (N. 13770292) al Dott. Ebihara da parte del Ministero dell'Istruzione, della Cultura, dello Sport, della Scienza e della Tecnologia Del Giappone.

Manoscritto ricevuto il 20 maggio 2003; revisione accettata il 5 febbraio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Hidetada Sasaki, MD, PhD, FCCP, professore e direttore, Dipartimento di Geriatria e pneumologia, Università degli studi di Medicina di Tohoku, Seiryō-machi 1-1, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Giappone; e-mail: dept@geriat.med.tohoku.ac.jp
(*CHEST* 2003; 124:1009-1015)

flusso della tosse ridotto si correla con episodi di soffocamento.⁸ Il picco di flusso della tosse è ridotto anche in pazienti con distrofia muscolare,⁹⁻¹² con sclerosi laterale amiotrofica¹¹⁻¹³ e lesioni del midollo spinale,¹⁴ che sono suscettibili di polmonite da aspirazione fatale. La sensibilità riflessa della tosse è ridotta in pazienti che hanno subito trapianto di cuore-polmone,¹⁵ rendendoli suscettibili a polmonite da aspirazione.

Il danneggiamento della componente motoria della tosse in pazienti con PD viene valutato controllando l'elettromiogramma dei muscoli addominali e la pressione espiratoria massima.¹⁶ Tuttavia, il flusso massimo della tosse non è stato misurato in pazienti con PD. Per quanto riguarda la componente sensoriale della tosse, gli studi precedenti^{16,17} non sono riusciti a rilevare la riduzione della sensibilità riflessa della tosse in pazienti con PD. In questi studi, tuttavia, il livello di invalidità non è stato considerato quando è stata stimata la sensibilità riflessa della tosse. Poiché di solito la polmonite da aspirazione si verifica in pazienti negli stadi avanzati di PD, è possibile che questa scoperta non sia rilevante negli stadi iniziali della malattia. Inoltre, molti dati indicano che il riflesso della tosse è più sensibile nelle donne che negli uomini,¹⁸⁻²⁰ suggerendo il confronto fra sessi su questo parametro.

In questo studio, abbiamo valutato l'efficacia della tosse sia nella sua componente sensoriale che motoria misurando il picco di flusso della tosse e la sensibilità della tosse riflessa dopo aspirazione di acido citrico in donne con PD a vari stadi. Inoltre, abbiamo valutato la concentrazione di sostanza P (SP) nello sputo, che può avere un ruolo importante nel riflesso della tosse.²¹

MATERIALI E METODI

Soggetti

Poiché le differenze di sesso nel picco di flusso²² e nella sensibilità¹⁸⁻²⁰ al riflesso della tosse sono conosciute, in questo studio valuteremo solo soggetti femminili. Venticinque pazienti femmine con PD idiopatico sono state arruolate dalla nostra clinica neurologica dell'Ospedale Universitario di Tohoku e dall'Ospedale Nazionale Nishitaga di Sendai. La diagnosi di PD idiopatico è stata avanzata da due neurologi per consenso. *L'età di insorgenza* è stata definita dalla comparsa del primo sintomo valutato da intervista e la gravità del PD classificata su una scala da I a V, stadio II (8 pazienti), stadio III (7 pazienti) e stadio IV (10 pazienti), secondo Hoehn e Yahr.²³ Abbiamo definito i pazienti allo stadio II o III con PD in fase precoce, e quelli in IV con PD in fase avanzata. Tutti i pazienti avevano un punteggio al Mini-Mental test > 24 valutato 3 mesi prima di essere arruolati. Tutti i pazienti avevano risposto e le loro condizioni venivano mantenute con una combinazione di levodopa e carbidopa. Sedici volontari sani della stessa età ed altezza, sono stati arruolati dalla comunità con annuncio pubblicitario. Tutti i soggetti erano non

fumatori e non affetti da malattia respiratoria cronica o problemi respiratori acuti durante i 6 mesi precedenti. Pazienti che assumevano ACE-inibitori sono stati esclusi dallo studio.^{24,25} Gli studi sono stati eseguiti in due giorni consecutivi alla stessa ora del giorno (circa 2 ore dopo l'assunzione dei dopaminergici). Il primo giorno sono stati effettuati spirometria (modellate OST 80A; Co. Chest; Tokyo, Giappone), intensità di tosse e sensibilità del riflesso della tosse. Nel secondo giorno, è stato raccolto lo sputo per la misura della SP. Tutte le misure sono state effettuate da un tecnico di laboratorio che non era a conoscenza dello scopo dello studio. Il protocollo sperimentale rispettava le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki per la Sperimentazione Umana. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Tohoku. I soggetti hanno dato il loro consenso informato dopo una spiegazione dettagliata della procedura, ma non degli scopi, dello studio. Gli studi sono stati condotti dopo che i pazienti avevano dato consenso informato, secondo la Dichiarazione di Helsinki per la Sperimentazione Umana.

Sensibilità del riflesso della tosse

La sensibilità del riflesso della tosse all'acido citrico è stata valutata con respiro di una soluzione nebulizzata erogata da nebulizzatore ultrasonico (modello MU-32; Sharp Co. Ltd.; Osaka, Giappone).²¹ Il nebulizzatore ha generato particelle con un diametro medio di 5,4 µm a un output di 2,2 mL/minimo. L'acido citrico è stato dissolto in soluzione salina, fornendo una concentrazione incrementale doppia da 0,07 al 36%. La tosse è stata registrata da un pneumotacografo Fleisch montato dal lato espiratorio della valvola. La soglia della tosse è stata definita come la concentrazione a cui i pazienti hanno tossito almeno cinque volte durante 1 minuto di inalazione di aerosol con acido citrico. Ogni nebulizzazione ha avuto un intervallo di 2 minuti.

Intensità di tosse

L'intensità della tosse è stata stimata misurando il picco di flusso della tosse durante la tosse massima volontaria. Per misurare il picco di flusso della tosse, i soggetti sono stati istruiti ad eseguire un'inspirazione completa e tossire nella maschera facciale collegata ad un misuratore di picco di flusso (mini-Wright; Clement Clarke International; Harlow, UK) il più energeticamente possibile. I valori ottenuti dal misuratore di picco di flusso sono abbastanza vicini ai valori ottenuti da un pneumotacometro.²⁶ I valori sono presentati come media dei tre valori più alti di cinque tentativi.

Sputo concentrazione SP

Lo sputo prodotto è stato raccolto il giorno dopo che erano state fatte le misure di sensibilità del riflesso della tosse, spirometria e flusso massimo tosse. Pasti contenenti Capsaicina non sono stati permessi per 12 ore prima della raccolta di sputo. La raccolta dello sputo è stato eseguito circa 2 ore dopo l'assunzione dei dopaminergici. Una soluzione salina al 3% è stata somministrata con nebulizzatore ultrasonico per 15-30 minuti fino a quando il volume di sputo non era di circa 1 mL. Se il campione era salivare, veniva eliminato dopo esame ad occhio nudo e al microscopio.²⁷ Il dosaggio della SP è stato effettuato utilizzando una modifica di un metodo descritto precedentemente.²⁸ I campioni di sputo di 1-mL raccolti erano immediatamente mescolati con 0,5 U/mL di apotonina e 3 mmol/L di acido etilenediaminotetraacetico e sono stati congelati a -70° C fino all'analisi. Per *radioimmunoassay*, i campioni erano mescolati con 2 vol (vol/vol) di acetone utilizzando un mixer a temperatura ambiente per 5 minuti. Il precipitato era concentrato per centrifugazione a

2.500g per 5 minuti. Dopo centrifugazione, il supernatante è stato estratto due volte con etere di petrolio e il supernatante è quindi stato fatto evaporare in un bagno di acqua sotto N₂. Dopo l'evaporazione, il residuo è stato dissolto in un buffer 0,05 mol/L Tris-HCl (pH 8,65) che contiene lo 0,1% di siero di albumina umana, lo 0,01 mmol/L di acido etilenediaminotetraacetico, 0,15 mmol/L di NaCl, lo 0,002% di sodio azide e 0,2 mL di campione sono stati incubati con 0,05 mL di anti-SP siero di coniglio (SRL, Inc.; Tokyo, Giappone) per 24 ore a 4°C. ¹²⁵Le SP, 15.000 al minuto (NEN Life Science Products, Inc.; Boston, MA, USA) in 0,05 mL, sono state aggiunte, e la miscela è stata incubata per altre 24 ore a 4°C. I ligandi legati e liberi sono stati separati aggiungendo 0,05 buffer mol/L Tris-HCl, l'1% di γ -globulin e il 25% di poliglicoletilene (6.000 mol/L), e centrifugati a 1.700g per 20 minuti. La radioattività nel precipitato è stata valutata da un gamma-spettrometro.

Analisi statistica

I valori sono espressi come media \pm SD. I confronti dei tre gruppi sono stati eseguiti con analisi della varianza ad una via e con il test Fischer. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Tutti i 41 soggetti hanno completato gli esperimenti senza alcuna difficoltà o effetti collaterali. Le caratteristiche dei soggetti sono riportate nella Tabella 1. Non c'era alcuna differenza significativa per età, altezza, FVC e FEV₁ tra soggetti di controllo, pazienti con PD iniziale e pazienti con PD avanzato. I pazienti con PD severo tendevano ad avere una durata più lunga della malattia dei pazienti con PD lieve.

L'intensità massima della tosse volontaria, espressa come valore di picco di flusso della tosse, sia nei pazienti con PD lieve (230 \pm 74 L/min; $p < 0,005$) che severo (186 \pm 60 L/min; $p < 0,0001$) era significativamente inferiore dell'intensità della tosse dei soggetti di controllo (316 \pm 70 L/min) [Fig. 1]. Non c'era alcuna differenza significativa nel valore di

picco di flusso della tosse tra i pazienti con PD lieve e quelli con PD severo. Come mostrato nella Figura 2, la sensibilità del riflesso della tosse in pazienti con PD severo (46,7 \pm 49,3 g/L) era significativamente inferiore rispetto a quello dei soggetti di controllo (14,5 \pm 16,6 g/L; $p < 0,01$) e dei pazienti con PD lieve (11,2 \pm 14,8 g/L; $p < 0,005$), mentre non c'era una differenza significativa nella sensibilità del riflesso della tosse fra soggetti di controllo e pazienti con PD lieve. La Figura 3 mostra la concentrazione di SP nell'espettorato nei tre gruppi. Non c'era alcuna differenza significativa nel volume medio di espettorato indotto tra soggetti di controllo (1,3 \pm 0,5 mL), pazienti con PD lieve (1,2 \pm 0,6 mL), e pazienti con PD severo (1,2 \pm 0,5 mL). La percentuale di cellule squamose nell'espettorato era minore del 10% in tutti i soggetti, a indicare che la gran parte dei campioni di espettorato proveniva dall'albero tracheobronchiale. Le concentrazioni di SP nell'espettorato erano significativamente inferiori nei pazienti con PD severo (11,2 \pm 8,4 pg/mL) rispetto a quelle dei soggetti di controllo (35,6 \pm 15,4 pg/mL) e dei pazienti con PD lieve (28,5 \pm 16,4 pg/mL), mentre non c'era differenza significativa fra soggetti di controllo e pazienti con PD lieve.

DISCUSSIONE

La tosse è un importante meccanismo di difesa che agisce rimuovendo il muco e i corpi estranei dal tratto respiratorio generando un alto flusso espiratorio. Nel nostro studio, abbiamo mostrato l'inefficacia della tosse nei pazienti con PD, con un grado di alterazione maggiore nei pazienti con PD severo rispetto a quelli con PD lieve. Negli stadi iniziali della malattia, è danneggiata la componente motoria della tosse. Negli stadi avanzati della malattia, sono danneggiate sia la componente motoria che quella sensitiva. Poiché la disagia e il rischio di aspirazione si aggravano con la progressione del PD,²⁻⁴ è importante chiarire i fattori coinvolti nella inefficacia della tosse negli stadi avanzati del PD.

Numerose misure sono state riferite per essere utili nella valutazione della componente motoria della tosse (es. intensità della tosse), come segue: disturbo di tosse; elettromiogramma dei muscoli addominali; pressione di picco espiratorio. Queste misure dell'intensità di tosse richiedono una particolare apparecchiatura ed esperienza, mentre è abbastanza semplice misurare il flusso di picco di tosse mediante un flussimetro. Utilizzando l'elettromiogramma e la pressione di picco espiratorio, Fontana e collaboratori¹⁶ hanno evidenziato che la riduzione della componente meccanica della tosse iniziava negli stadi precoci di PD. Questo risultato è compa-

Tabella 1—Caratteristiche dei controlli e dei pazienti con PD*

Caratteristiche	Controlli (n = 16)	Pazienti con PD	
		Precoce (n = 15)	Avanzato (n = 10)
H-Y stadio	0 \pm 0	2,6 \pm 0,7	4 \pm 0
Età, anni	69,8 \pm 10,3	67,1 \pm 8,4	70,9 \pm 8,8
Durata, anni	0,0 \pm 0,0	5,8 \pm 5,2	9,7 \pm 6,3
Altezza, cm	145 \pm 6	146 \pm 5	145 \pm 5
FVC % predetto	87,1 \pm 12,1	82,1 \pm 9,0	75,6 \pm 20,0
FEV ₁ % predetto	85,8 \pm 9,4	84,1 \pm 7,2	77,4 \pm 16,6

*Valori espressi come media \pm SD. Non ci sono differenze significative per età, altezza, FVC e FEV₁ tra i tre gruppi. H-Y = Hoehn-Yahr.

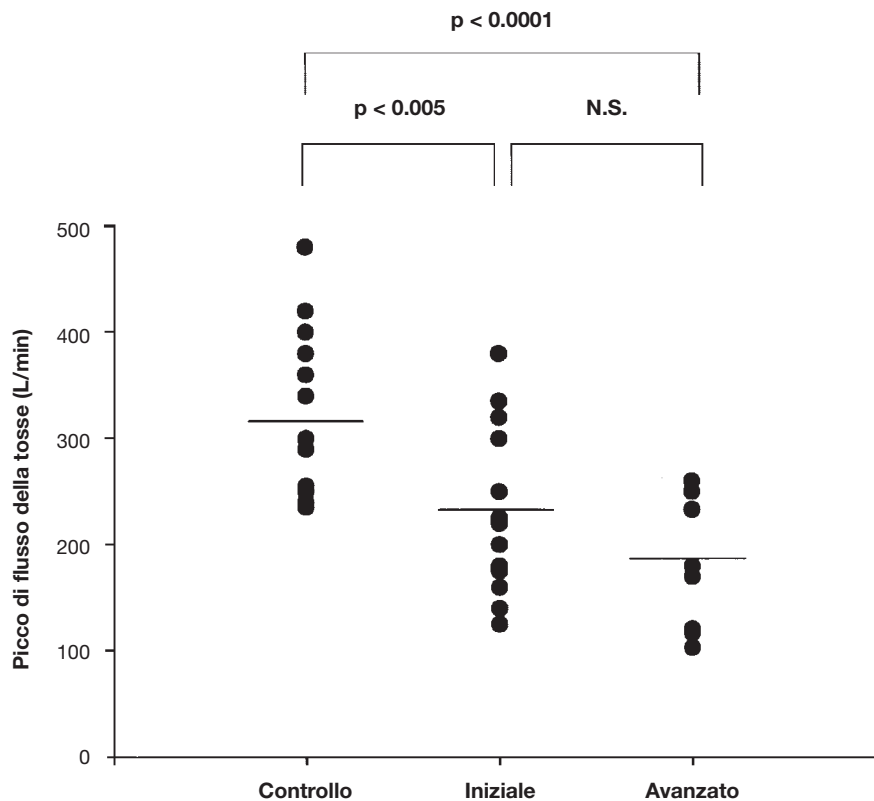


FIGURA 1. Confronto tra picco di flusso della tosse tra soggetti di controllo e pazienti con PD iniziale con (cioè, Hoehn-Yahr II-III) e stadi avanzati di PD (cioè, Hoehn-Yahr IV). Ogni simbolo rappresenta un singolo soggetto. I valori significativi sono indicati dalla linea orizzontale. N.S. = differenza non significativa.

tibile con la nostra osservazione che è stata valutata mediante la pressione di picco espiratorio. L'alterazione della curva flusso-volume dei pazienti con PD è ben documentata.²⁹⁻³¹ Si pensa che la causa del cambiamento delle curve flusso-volume nei pazienti con PD sia la riduzione o incoordinazione della forza dei muscoli respiratori e/o l'ostruzione delle vie aeree superiori. Inoltre si ritiene che la riduzione della forza dei muscoli respiratori sia un fattore importante nella riduzione del picco di flusso della tosse. Poiché la tosse efficace può richiedere una coordinazione più precisa dei muscoli faringei, laringei e respiratori rispetto a quella richiesta dal flusso espiratorio forzato, la tosse potrebbe essere più suscettibile alla malattia che la curva flusso-volume. I valori di FVC tendono a ridursi negli stadi avanzati di PD (Tabella 1). Quindi, anche l'incapacità di inspirare ai livelli di capacità polmonare può avere contribuito ad una riduzione del picco di flusso della tosse. Comunque, in base alla riduzione relativamente elevata del picco di flusso della tosse con l'aggravarsi della malattia, confrontata con la minor riduzione del FVC, supponiamo che sia improbabile un ruolo significativo di questo meccanismo.

I nostri risultati riguardo alla componente sensitiva della tosse in pazienti con PD sono diversi da quelli di lavori precedenti. Fontana e collaboratori¹⁶ hanno dimostrato che la sensibilità del riflesso della tosse non era significativamente differente tra soggetti di controllo sani e pazienti con PD. Smith e Wiles¹⁷ hanno riportato che i pazienti con disfagia neurogenica, tra cui pazienti con PD, non hanno avuto una riduzione della sensibilità del riflesso della tosse. L'apparente contraddizione tra i loro studi e il nostro sembra essere dovuta a differenze nella gravità della malattia piuttosto che a differenze metodologiche. Poiché è meno probabile che i pazienti con PD iniziale abbiano polmonite da aspirazione, è importante classificare gli stadi della malattia per correlare il significato clinico di mortalità da PD con l'alterazione dell'efficacia della tosse. Inoltre, le differenze tra sesso nella sensibilità del riflesso della tosse sono state riportate utilizzando diversi stimoli.¹⁸⁻²⁰ Le donne hanno un riflesso della tosse più sensibile degli uomini, sia nel periodo in premenopausale che postmenopausale.¹⁸ In questo studio, abbiamo concentrato l'attenzione sulla sensibilità del riflesso della tosse di pazienti femmine in vari stadi di PD e abbiamo trovato che la sensibilità

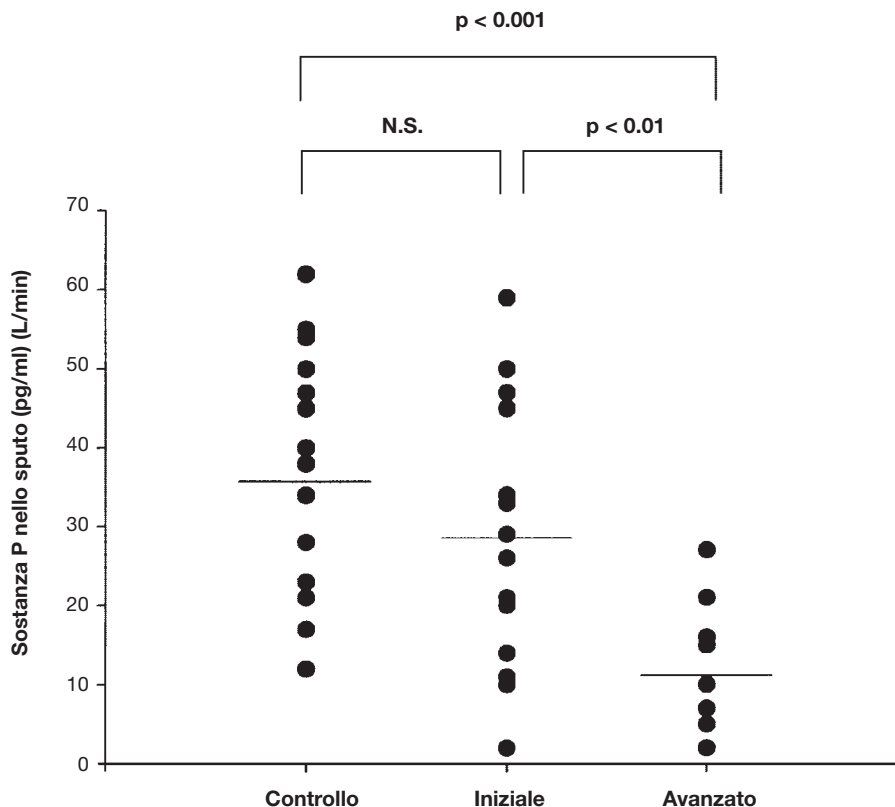


FIGURA 3. Confronto tra concentrazione di SP nello sputo di soggetti di controllo e pazienti con PD iniziale (cioè, Hoehn-Yahr II-III) e PD grave (cioè, Hoehn-Yahr IV). Ogni simbolo rappresenta un singolo soggetto. I valori significativi sono indicati dalla linea orizzontale. Vedere la legenda della Figura 1 per le abbreviazioni utilizzate nel testo.

studio e le osservazioni di anziani con patologie cerebro vascolari³⁴ suggeriscono che la ridotta concentrazione di SP è correlata a polmonite da aspirazione in pazienti con PD avanzato. Lo sforzo per aumentare la concentrazione di SP con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina²⁵ potrebbe essere utile a ridurre il rischio di polmonite in pazienti con PD, così come è utile in pazienti più vecchi con patologia cerebro-vascolare.²⁴ Ulteriori studi sono necessari per chiarire se interventi ritenuti utili per il trattamento di polmonite da aspirazione negli anziani 40 siano vantaggiosi anche nei pazienti con PD.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano il Sig. Grant per la lettura del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Nakashima K, Maeda M, Tabata M, et al. Prognosis of Parkinson's disease in Japan. *Eur Neurol* 1997; 38(suppl): 60-63
- 2 Robbins JA, Logemann JA, Kirshner HS. Swallowing and speech production in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 19:283-287
- 3 Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, et al. Quantitative assessment of oral and pharyngeal function in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1996; 11:144-150

- 4 Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:373-375
- 5 Smith Hammond CA, Goldstein LB, Zajac DJ, et al. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology* 2001; 56:502-506
- 6 Addington RW, Stephens RE, Gilliland KA. Assessing the laryngeal cough reflex and risk of developing pneumonia after stroke. *Stroke* 1999; 30:1203-1207
- 7 Kobayashi H, Hoshino M, Okayama K, et al. Swallowing and cough reflexes after onset of stroke [letter]. *Chest* 1994; 105:1623
- 8 Hadjikitoutis S, Eccles R, Wiles M. Coughing and choking in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:601-604
- 9 Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94:1232-1235
- 10 Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112:1024-1028
- 11 Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118:1390-1396
- 12 Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:506-511
- 13 Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Chest* 2002; 122:92-98
- 14 Mansel JK, Norman JR. Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest* 1990; 97:1446-1452

- 15 Higenbottam T, Jackson M, Woolman P, et al. The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:58–61
- 16 Fontana GA, Pantaleo T, Lavorini F, et al. Defective motor control of coughing in Parkinson's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:458–464
- 17 Smith PEM, Wiles CM. Cough responsiveness in neurogenic dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:385–388
- 18 Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J* 1996; 9:1624–1626
- 19 Dicipinigitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998; 113:1319–1321
- 20 Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, Wright CE, et al. The placebo response to citric acid-induced cough: pharmacodynamics and gender differences. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:315–319
- 21 Sekizawa K, Jia YX, Ebihara T, et al. Role of substance P in cough. *Pulm Pharmacol* 1996; 9:323–328
- 22 Singh P, Mahajan PR, Murty GE, et al. Relationship of peak flow rate and peak velocity time during voluntary coughing. *Br J Anaesth* 1995; 74:714–716
- 23 Hoehn MM, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427–442
- 24 Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, et al. ACE inhibitors and pneumonia [letter]. *Lancet* 1998; 352:1069
- 25 Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 1996; 51:199–201
- 26 Pedersen OF, Pedersen TF, Miller MR. Gas compression in lung decreases peak expiratory flow depending on resistance of peak flowmeter. *J Appl Physiol* 1997; 83:1517–1521
- 27 Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:613–617
- 28 Joyce TJ, Yood RA, Carraway RE. Quantification of substance-P and its metabolites in plasma and synovial fluid from patients with arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:632–637
- 29 Bogaard JM, Hovestadt A, Meerwaldt J, et al. Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:610–614
- 30 De Bruin PFC, De Bruin VMS, Lees AJ, et al. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1576–1580
- 31 Herer B, Arnuff I, Housset B. Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease. *Chest* 2001; 119:387–393
- 32 Irwin RS, Boulet L, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998; 114(suppl):133S–181S
- 33 Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, et al. Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 1990; 335:1228–1229
- 34 Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, et al. Sputum substance P in aspiration pneumonia [letter]. *Lancet* 1995; 345:1447
- 35 Iwasaki K, Wang Q, Seki H, et al. The effects of the traditional Chinese medicine, "Banxia Houpo Tang (Hange-Koboku To)" on the swallowing reflex in Parkinson's disease. *Phytomedicine* 2000; 7:259–263
- 36 Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, et al. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27:373–385
- 37 Sakamoto S, Goto S, Ito H, et al. Striosomal organization of substance P-like immunoreactivity in parkinsonian patients. *Neurology* 1992; 42:1071–1075
- 38 Ujiie Y, Sekizawa K, Aikawa T, et al. Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1628–1632
- 39 Sekizawa K, Ebihara T, Sasaki H. Role of substance P in cough during bronchoconstriction in awake guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:815–821
- 40 Yamaya M, Yanai M, Ohru T, et al. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:85–90