

시상하핵 뇌심부자극이 파킨슨병 환자들의 발성과 조음에 미치는 영향

연세대학교 언어병리학 협동과정*, 연세대학교 의과대학 재활의학교실-언어병리학 협동과정†, 영동세브란스병원 신경과

성지은*† 김향희† 김현숙 오승헌 홍지만 이명식

Effects of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on the Phonation and Articulation of the Patients with Parkinson's Disease

Jee Eun Sung, M.S.*†, Hyanghee Kim, Ph.D.†, Hyun Sook Kim, M.D., Seung-Hun Oh, M.D.,
Ji-Man Hong, M.D., Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.

Graduate Program in Speech Pathology, Yonsei University*, Seoul;

Department of Rehabilitation Medicine & Graduate Program in Speech Pathology†, Seoul;

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Seoul, Korea

Background: The purpose of this study was to investigate the effects of the subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) on the phonation and articulation of patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** Seven PD patients who underwent bilateral STN DBS were included. The patients were asked to make and sustain the vowel sounds /a/ and /i/ as long as possible and to repeat nonsense syllables, /pa/, /ta/, /ka/ and /pataka/ as quickly as possible for 3 seconds. When the patients were administered levodopa 'on' and 'off' treatments, we evaluated the effect of DBS on the maximum phonation time (MPT), jitter (pitch perturbation), shimmer (intensity perturbation), tremor index and diadochokinetic rate (DDK). In each condition, using a Unified Parkinson's Disease Rating Scale score, we also measured the motor disability of the patients. **Results:** During levodopa 'off', both the DBS and levodopa treatment caused significant prolongation of the MPT of the vowels /a/ and /i/. Acoustic analysis showed that DBS had an effect on shimmer only when the patients were levodopa 'off'. At the articulatory level, no significant changes were found in the diadochokinetic rate under any conditions. However, there was a correlation between the amount of improvement of voice tremor and sum of UPDRS scores measuring 'tremor at rest' and 'postural tremor'. **Conclusions:** In patients with advanced PD, STN DBS improves phonation, but had limited effects on articulation.

J Korean Neurol Assoc 22(5):472~477, 2004

Key Words: Parkinson's disease, Subthalamic nucleus stimulation, Phonation, Articulation.

서 론

파킨슨병은 진전, 운동완서, 강직, 자세 불안정을 특징으로 하는 퇴행성 뇌 질환이다. 파킨슨병 환자들은 이러한 운동장애 이외에도 인지기능의 저하, 감각 증상, 자율신경장애를 보이는 경우가 흔하며 진행된 경우에는 말

운동장애도 생긴다.¹ 파킨슨병 환자들은 마비말장애(dysarthria)의 한 유형인 저운동성 말장애(hypokinetic dysarthria)를 보이는데 호흡, 발성, 공명, 조음에 이상이 생긴다.²

파킨슨병 환자들이 보이는 말장애는 크게 발성장애와 조음(articulation)장애로 나뉜다. 이들이 보이는 발성장애의 특징은 목소리의 크기가 감소(reduced loudness)하고 단조로운 음색(monotone)이 되며 거친소리(hoarseness), 기식음(breathiness), 성대 떨림(vocal tremor) 등이 나타난다.³⁻⁶

조음장애는 조음의 정확도 및 명료도의 이상과 말속도의 이상으로 나누어 살펴볼 수 있다. 파킨슨병 환자들

Received December 18, 2003 Accepted April 24, 2004

* Address for correspondence Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
Tel : +82-2-3497-3322 Fax : +82-2-3462-5904
E-mail : myungs56@yumc.yonsei.ac.kr

에서는 입술 근육에 강직이 생기고 턱의 운동성이 저하되어 조음기관의 운동 범위가 감소되기 때문에 목표 발음을 제 위치에서 정확하게 산출하는 데 어려움이 있어 조음이 부정확해 진다.²⁷⁻⁹ 파킨슨병 환자들 중에서 말속도가 빠른 경우가 있으나, 말속도가 느려지거나 정상인과 차이가 없는 경우도 있다.²⁹⁻¹⁷

1960년대 후반에 가장 강력한 파킨슨병 증상 조절 약물인 levodopa가 도입되었다. 그러나 장기간 levodopa를 투여하면 wearing-off 현상, on-off 현상, 이상운동증 등 약물 치료와 연관된 부작용이 생기고 약물 치료만으로는 독립적인 일상 생활이 어려운 상태에 도달하게 된다. 최근 기저핵의 기능 및 파킨슨병의 병태 생리에 대한 지식이 축적되고, 정위적 뇌수술 방법이 발전하면서 약물 치료의 한계를 극복하기 위해 수술을 하는 경우가 증가하고 있다.

양측 시상절제술을 한 환자에서 흔히 발생하는 언어장애, 조음장애, 인지기능장애 등을 막기 위해 이미 한쪽 시상절제술을 한 경우는 반대편 시상절제술 대신 뇌심부자극술(deep brain stimulation)이 시도되었다.¹⁸ 그 후 양측 시상절제술을 시도하였고 최근에는 내측 담창구와 시상하핵에 대한 뇌심부자극술을 널리 사용하고 있다.

아직까지 우리 나라에서는 파킨슨병 환자에서 시상하핵에 대한 뇌심부자극술을 하였을 때 발성과 조음에 어떤 변화가 일어나는지에 대한 연구가 보고된 적은 없다. 저자들은 시상하핵에 뇌심부자극술을 받은 파킨슨병 환자들에서 시상하핵 뇌심부자극에 따른 발성과 조음의 변화를 살펴보았다.

대상과 방법

1. 대상

신촌세브란스병원 신경외과에서 시상하핵에 대한 뇌심부자극술을 위한 전극을 삽입한 다음 영동 세브란스병원 신경과에서 추적 관찰한 7명(남자 4명, 여자 3명)의

파킨슨병 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank의 파킨슨병 진단 기준을 충족하였고,¹⁹ 레보도파를 끊으면 Hoehn & Yahr stage III 이상의 장애가 있었다. 평균 연령은 54±12세(39-73세)였고, 평균 유병 기간은 5±10년(3-19년)이었다(Table 1).

2. 방법

Levodopa 효과가 있을 때와 약을 끊었을 때 뇌심부자극을 가하면 발성 수준에 어떤 변화가 생기는지 알아보기 위해 환자에게 /아/, /이/ 두 종류의 모음을 최대한 길게 발성하도록 지시한 후 그 시간을 측정하였다. 자료 분석은 두 모음 /아/, /이/에서 나타난 최대 연장 발성 시간(Maximum Phonation Time) 수치를 3회 측정 후 평균값을 구해 최대 모음 연장 발성 시간으로 정하였다.

음향발성학적 분석은 녹음된 발성 자료를 CSL (Computerized Speech Lab, Kay Elemetrics Corp. model #4100)의 Multi-Dimensional Voice Program (MDVP)을 사용하여 5 KHz의 건본 채취율(sampling rate)로 분석하였다. MDVP에서 분석된 요인들 중 음성의 음도 변인을 조사하기 위해서는 jitter(pitch perturbation; 목소리 높낮이의 동요), 음성의 강도 변인을 조사하기 위해서는 shimmer (loudness perturbation; 목소리 크기의 동요), 음성의 진전 관련 변인을 조사하기 위해서는 F0-Tremor Intensity Index (FTRI)와 Amplitude Tremor Intensity Index (ATRI)를 조사하였다. 각 모음 당 3회씩의 MDVP 분석을 한 후에 그 평균값을 분석을 위한 자료로 정했다.

조음에 대한 뇌심부자극의 영향을 알아보기 위해 조음교대운동속도(Diachokinetic rate, DDK)를 측정하였는데, 3초 동안 /파/, /타/, /카/, /파타카/를 가능한 한 빨리 세 차례 반복 발성한 결과를 CSL의 Motor Speech Profile (MSP)을 이용하여 그 평균값을 구했다. MSP를 통하여 분석된 요인들 중 DDK 구간의 평균값, DDK 속도의 평균값, DDK 구간의 표준편차, DDK 구간의 변이

Table 1. Clinical characteristics of seven patients who underwent bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation due to advanced Parkinson's disease

| Patients | Age (year) | Sex | Age of onset (year) | Disease duration (year) | Duration after surgery (month) |
|----------|------------|-------|---------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 1 | 60 | woman | 41 | 19 | 29 |
| 2 | 47 | man | 40 | 7 | 2 |
| 3 | 73 | man | 62 | 11 | 23 |
| 4 | 59 | man | 53 | 6 | 9 |
| 5 | 39 | man | 36 | 3 | 8 |
| 6 | 40 | woman | 30 | 10 | 12 |
| 7 | 53 | woman | 38 | 15 | 12 |
| Mean±SD | 54.3±11.8 | | 42.9±10.9 | 5.5±10.1 | 13.6±9.3 |
| Range | 39-73 | | 30-62 | 3-19 | 2-23 |

계수, DDK 구간의 음도변이와 관련된 요소들을 조사하였다.

모음 최대 연장 발생 과제와 DDK는 각각 3회씩 실시하였는데 1회 실시 후 환자에게 2분 이상의 휴식 시간을 주어 환자의 호흡과 성대가 안정될 때까지 기다린 후에 다음 과제를 진행하였다. 검사 순서는 피곤효과(fatigue effect)를 고려하여 두 가지 과제(모음 최대 연장 발생 과제와 조음 교대운동 과제)의 순서를 무작위로 바꾸면서 진행하였다.

Levodopa를 끊었을 때 뇌심부자극이 발생과 조음에 미치는 영향을 알아보기 위해서 평가하기 전날 저녁부터 levodopa 복용을 중단시켜 12시간 이상 투약을 중지한 상태에서 검사하였다. Levodopa를 끊은 상태에서 뇌심부자극을 주지 않았을 때와 주었을 때 각각 발생과 조음과제를 수행하도록 하였다. 뇌심부자극을 가하지 않은 상태의 검사는 자극을 중단한 후 30분 이상 경과한 시점에서 시작하였으며 뇌심부자극을 가한 상태의 검사는 자극을 시작한 후 30분이 경과한 이후에 시작하였다. 환자가 평소에 복용하던 약물 1회 분을 투여한 후 주관적으로 증상이 최고로 호전되었다고 느끼는 시점을 levodopa 효과가 있는 상태로 설정해 뇌심부자극을 주지 않을 때와 주었을 때 같은 과제를 반복시켰다.

음성 녹음에 앞서 각 실험 조건에서 United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III²⁰를 이용해 대상 환자들의 운동 능력을 측정하였다. 얻어진 자료는 paired t-test와 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test를 이용해 분석하였다.

결 과

1. 발성의 변화

1) 모음 최대 연장 발생 시간(Table 2)

약물을 끊고 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 /아/ 모음 최대 연장 발생 시간의 평균값은 6.99±3.97초였고 /이/ 모음 최대 연장 발생 시간의 평균값은 7.22±4.26초였는데 뇌심부자극을 한 후 그 평균값들은 각각 9.38±4.25초와 9.79±4.10초로 길어졌다($p<0.05$). 약물을 끊고 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 약물을 투여하자 /아/, /이/ 모음 최대 연장 발생 시간은 각각 8.48±4.74초, 9.42±4.86초로 약물을 끊었을 때에 비해 유의하게 길어졌다($p<0.05$). 약물효과가 있을 때 뇌심부자극을 가하자 /아/ 모음 최대 연장 발생 시간은 10.24±4.21로 유의하게 증가했으나 /이/ 모음 최대 연장 발생 시간(11.02±5.45초)은 유의한 변화를 보이지 않았다.

2) 음향적 분석(Table 2)

약물을 끊었을 때 뇌심부자극을 끈 상태에서 측정된 /아/, /이/ 모음 shimmer 수치의 평균은 각각 4.31±3.42, 3.28±1.87이었는데 뇌심부자극을 가하자 /아/ 모음의 shimmer 수치는 4.94±3.86로 유의하게 높아졌으나($p<0.05$) /이/ 모음 shimmer 수치(2.56±1.83)는 유의한 변화를 보이지 않았다. 약물 효과가 있을 때 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 측정된 /아/ 모음에 대한 shimmer 수치의 평균은 3.75±1.79, /이/ 모음에 대한 shimmer 수치의 평균값은 2.62±1.43이었는데 뇌심부자극을 하자 각각 2.69±1.43, 1.77±0.59로 낮아지는 경향은 있었으나 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다.

약물을 끊고 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 /아/, /이/ 발음을 할 때 측정된 jitter는 각각 2.02±1.73, 1.69±0.92였는데 뇌심부자극을 하자 /아/는 1.86±1.97, /이/는 1.27±0.61로 낮아졌으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물 효과가 있을 때 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 /아/ 발음을 시키고 측정된 jitter는 2.22±1.92, /이/는 1.86±1.06이었는데, 뇌심부자극을 하자 /아/는 1.54±1.48, /이/는 1.51±0.81로 변화하였으나 통계적으로

Table 2. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on UPDRS-III score, maximum phonation time, jitter and shimmer during drug "on" and "off"

| Levodopa effect | UPDRS-III | | | vowel | DBS | maximum phonation time | | jitter | | shimmer | |
|-----------------|-----------|----------------|---------|-------|-----|------------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
| | DBS | mean (SD) | p-value | | | mean (SD) | p-value | mean (SD) | p-value | mean (SD) | p-value |
| OFF | ON | 29.42 (±15.03) | <0.01 | /a/ | ON | 9.38 (±4.25) | <0.05 | 1.86 (±1.97) | n.s | 4.94 (±3.86) | <0.05 |
| | | | | | OFF | 6.99 (±3.97) | | | | | |
| | OFF | 52.42 (±17.09) | | /i/ | ON | 9.79 (±4.10) | <0.05 | 1.27 (±0.61) | n.s | 2.56 (±1.83) | n.s |
| | | | | | OFF | 7.22 (±4.26) | | | | | |
| ON | ON | 20.00 (±11.40) | <0.05 | /a/ | ON | 10.24 (±4.21) | <0.05 | 1.54 (±1.48) | n.s | 2.69 (±1.43) | n.s |
| | | | | | OFF | 8.48 (±4.74) | | | | | |
| | OFF | 33.57 (±13.25) | | /i/ | ON | 11.02 (±5.45) | n.s | 1.51 (±0.81) | n.s | 1.77 (±0.59) | n.s |
| | | | | | OFF | 9.42 (±4.86) | | | | | |

DBS; Deep brain stimulation, n.s; not significant, UPDRS-III; Unified Parkinson's Disease Rating Scale-part III

유의하지 않았다.

음성의 진전변인(FTRI, ATRI)은 levodopa 투여에 의해 영향을 받지 않았고 뇌심부자극에 의해서도 변하지 않았다($p>0.05$).

2. 조음의 변화

약물을 끊었을 때와 약물 효과가 있을 때 뇌심부자극에 의해 변화된 Motor Speech Profile 변수(DDK 구간의 평균값, DDK 속도의 평균값, DDK 구간의 표준편차, DDK 구간의 변이계수, DDK 구간의 음도변이) 중 유의한 차이를 보이는 것은 없었다.

3. UPDRS와 발성 및 조음과의 상관 관계(Table 2)

약물을 끊고 뇌심부자극을 하지 않은 상태에서 측정된 UDPRS 점수의 평균은 52.4 ± 17.1 이었는데 뇌심부자극을 하자 29.4 ± 15.0 로 감소하였고($p<0.01$), 약물을 투여하자 33.6 ± 13.3 으로 감소하였다($p<0.05$). 약물 효과가 있는 동안 뇌심부자극을 가한 경우에는 UPDRS 점수가 33.6 ± 13.3 에서 20.0 ± 11.4 로 감소하였다($p<0.05$).

UPDRS 총 점수의 변화와 모음 최대 연장 발성 시간, jitter, shimmer, 진전변인, 조음교대운동속도 등의 변화 사이는 상관 관계가 없었다. 그러나 UPDRS 항목 중 진전과 관련된 두 항목(tremor at rest와 action or postural tremor)의 합계 점수와 음성진전변인 ATRI, FTRI 사이에는 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이는 경향이 있었다(Table 3).

고 찰

모음을 최대한 연장 발성하는 능력은 운율(prosody)이나 조음의 영향을 제거한 상태에서 후두의 안정성

(phonatory stability)을 평가하는 척도가 된다. 정상적으로 모음 최대 연장 발성 과정을 수행하기 위해서는 충분한 호흡량이 확보되어야 하며 정상적인 후두기능이 필수적이다.²¹

파킨슨병 환자들은 성대 근육에 이상이 있어 성대의 개폐가 불규칙하게 일어나는 것으로 알려져 있다.²²⁻²³ 정상인에서도 나이가 들에 따라 조금씩 성대가 구부러지는(bowing) 현상이 나타나는데 파킨슨병 환자들에서는 더 흔하게 관찰된다.²⁴ 따라서 파킨슨병 환자들에서는 호흡기관으로부터 공기역학적 에너지(aerodynamic energy)를 음향학적 에너지로(acoustic energy)로 전환하는 역할을 하는 후두근육의 기능에 이상이 생기고 후두의 형태학적인 변화로 인해 성문(glottis)이 벌어지는 현상이 나타나기 때문에 폐에서 생성된 기류 중 성대에서 손실되는 양이 커져 정상인에 비해 모음 최대 연장 발성 시간이 짧아진다.²⁵

26명의 파킨슨병 환자들을 대상으로 약물을 끊었을 때 양측 시상하핵에 대한 뇌심부자극에 따른 /아/, /이/ 두 종류 모음을 최대한 연장 발성하는 시간의 변화를 조사한 연구에서 /아/ 모음의 최대 연장 발성 시간은 길어졌으나 /이/ 모음의 최대 연장 발성 시간에는 변화가 없는 것으로 나타났다.²⁶ 본 연구에서는 약물을 끊었을 때 양측 시상하핵에 뇌심부자극을 하면 /아/, /이/ 모음 최대 연장 발성 시간이 모두 증가하였다.

본 연구에서는 약물 투여가 발성에 미치는 영향과 함께 약물 효과가 있는 동안에 뇌심부자극을 하면 어떤 효과가 생기지도 조사하였다. 뇌심부자극이 없을 때 약물을 투여하면 UPDRS 점수와 모음 최대 연장 발성 시간이 모두 호전되는 것으로 보아 항파킨슨 약물도 호흡 및 발성기능을 향상시키는 것으로 생각된다. 그러나 약물 효과가 있는 동안에 가해진 뇌심부자극은 발성에 제한적인 효과만을 보였다.

음도변인 중 jitter, 강도변인 중 shimmer는 음성의 질

Table 3. Correlations between the means of tremor scores and voice tremor intensity index (ATRI, FTRI) measured in seven patients with advanced Parkinson's disease

| | Drug | DBS | UPDRS score | | ATRI | r* | FTRI | r* |
|-----|------|-----|--|---------|------|--------------------|------|--------------------|
| | | | tremor at rest + action or postural tremor | | | | | |
| /a/ | off | off | 8.57 | (±8.58) | 6.29 | 0.847 [†] | 0.80 | 0.354 |
| | on | off | 2.00 | (±1.73) | 3.69 | 0.847* | 0.65 | -0.22 |
| | off | on | 5.43 | (±6.05) | 6.18 | 0.767 [†] | 0.75 | 0.721 |
| | on | on | 0.71 | (±0.95) | 2.61 | 0.683 | 0.44 | 0.771 [†] |
| /i/ | off | off | 8.57 | (±8.58) | 4.11 | 0.855 [†] | 0.65 | 0.517 |
| | on | off | 2.00 | (±1.73) | 2.47 | -0.179 | 0.53 | 0.293 |
| | off | on | 5.43 | (±6.05) | 5.77 | 0.868 [†] | 0.56 | 0.757 [†] |
| | on | on | 0.71 | (±0.95) | 2.13 | 0.334 | 0.29 | 0.134 |

*correlation coefficient, [†] $p<0.05$, DBS; deep brain stimulation, ATRI; Amplitude Tremor Intensity Index, FTRI; F0-Tremor Intensity Index, UPDRS; Unified Parkinson's disease rating scale

이 변하는 것을 효과적으로 반영한다.²⁷⁻³⁰ 일반적으로 파킨슨병 환자들의 경우, 후두 전반의 불안정성으로 인해 정상인에 비해 jitter와 shimmer가 모두 증가하는 것으로 알려져 있다.³¹ 약물 치료에 따라 jitter와 shimmer가 어떻게 변하는지 살펴 본 연구는 드물지만 levodopa는 후두근육 활동에 영향을 주어 성대의 긴장도 및 강직을 감소시켜 jitter와 shimmer의 수치를 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{32,33} 그러나 본 연구에서는 jitter와 shimmer에 대한 두드러진 약물 효과를 확인할 수는 없었다.

56세 남자 환자를 대상으로 한 증례 연구에서 뇌심부 자극은 jitter와 shimmer 수치를 감소시켰는데 특히 약물 효과가 있는 동안에 뇌심부 자극을 가하면 더 효과가 컸다.³⁴ 그러나 본 연구에서는 약물 효과가 있을 때와 약을 끊었을 때 모두 뇌심부 자극이 jitter를 감소시키지 못했으며 shimmer에 대해서도 약물을 끊었을 때만 제한적 효과가 있었다.

레보도파로 인해 이상운동증을 보이는 환자들을 대상으로 한 연구에서는 뇌심부 자극과 항파킨슨 약물 투여가 음성진전을 호전시키지 못했다.³ 그러나 사지의 진전을 주소로 하는 파킨슨병 환자들이나 머리에 진전이 있는 파킨슨병 환자들을 대상으로 한 연구에서 뇌심부 자극은 음성진전을 감소시킨다고 보고되었다.^{35,36} 본 연구에서도 사지 및 체간 진전의 변화와 음성진전의 변화 사이에 여러 항목에서 유의한 상관 관계가 있는 것으로 나타나 뇌심부 자극에 따른 음성진전의 호전은 사지진전의 호전에 의한 이차적인 변화일 가능성이 커 보인다.

초기 파킨슨병 환자들은 주로 발성장애를 보이고 진행된 환자들에서는 말속도 등과 관련된 조음장애가 나타난다.^{38,39} 본 연구에서 뇌심부 자극은 항파킨슨 약물의 효과 유, 무에 관계없이 조음능력을 개선시키지 못했다. 본 연구에 포함된 대부분의 환자들이 갖고 있는 말 문제를 분석한 결과 조음보다 발성에 더 심한 장애가 있었고, 일상적인 대화 수준에서는 비정상적인 말 속도를 보인 환자는 없었다. 따라서 뇌심부 자극은 본 연구의 대상 환자들이 갖고 있는 정도의 조음장애를 개선시키는 데는 효과적이지 못하다는 것을 알 수 있었다. 향후 말 속도가 빠른 파킨슨병 환자들을 대상으로 약물과 전기자극 조절에 따라 조음교대운동의 속도가 개선되는지 알아보는 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin* 1992;10:341-359.
2. Duffy JR. Hypokinetic dysarthria. In: Duffy JR, editor. *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management*. 1st ed. New York: Mosby. 1975;176-187.
3. Ramig LO. Speech therapy for patients with Parkinson's disease. In: Koller WC, Paulson G, editors. *Therapy of*

- Parkinson's disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker. 1995;58-76.
4. Darley FL, Aronson A, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech Hear Res* 1969;12:462-496.
5. Perez KS, Ramig LO, Smith ME, Dromey C. The Parkinson larynx: tremor and videostroboscopic findings. *J Voice* 1996;10:354-361.
6. Gath I, Yair E. Analysis of vocal tract parameters in Parkinson's speech. *J Acoust Soc Am* 1998;84:1628-1634.
7. Hunker CJ, Abbs JH. Physiological analyses of parkinsonian tremors in the orofacial system. In: McNeil MR, Rosenbek JC, Aronson AE, editors. *The dysarthria*. 1st ed. Austin: Pro-ed. 1984;69-100.
8. Hirose H. Pathophysiology of motor speech disorders (dysarthria). *Folia Phoniatr* 1986;38:61-88.
9. Zwirmer P, Barnes GJ. Vocal tract steadiness: a measure of phonatory and upper airway motor control during phonation on dysarthria. *J Speech Hear Res* 1992;35:761-768.
10. Hammen VL, Yorkston KM, Beukelman DR. Pausal and speech duration characteristics as a function of speaking rate in normal and dysarthric individuals. In: Yorkston KM, Beukelman DR, editors. *Recent advances in clinical dysarthria*. 2nd ed. Austin: Pro-ed. 1989;95-127.
11. Hirose H, Kirtani S, Ushijima T, Yoshioka H, Sawashima M. Patterns of dysarthric movement in patients with parkinsonism. *Folia Phoniatr* 1981;33:204-215.
12. Hirose H, Kirtiani S, Sawashima M. Patterns of dysarthric movement in patients with amyotrophic lateral sclerosis and pseudobulbar palsy. *Folia Phoniatr* 1982;34:106-112.
13. Hirose H, Kirtiani S, Sawashima M. Velocity of articulatory movements in normal and dysarthric subjects. *Folia Phoniatr* 1982;34:210-215.
14. Ludlow CL, Connor NP, Bassich CJ. Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang* 1987;32:195-214.
15. Canter GJ. Speech characteristics of patients with Parkinson's disease I. Intensity, pitch and duration. *J Speech Hear Disord* 1963;28:221-229.
16. Canter GJ. Speech characteristics of patients with Parkinson's disease: III. Articulation, diadochokinesis and overall speech adequacy. *J Speech Hear Disord* 1965;30:217-224.
17. Metter EJ, Hanson WR. Clinical and acoustical variability in hypokinetic dysarthria. *J Commun Disord* 1986;19:347-366.
18. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-346.
19. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
20. Fahn S, Elon RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. *Recent development in Parkinson's disease*. 2nd ed. Florham Park: Macmillan. 1987;176-190.
21. Barken RJ, Orlikoff RF. Acoustic assessment of vocal

- function. In: Nlitzer A, Brin CT, Sasaki S, Harris KS, editors. *Neurological disorders of the larynx*. 1st ed. New York: Thieme. 1992;37-56.
22. Hanson DG, Geratt BR, Ward PH. Cinegraphic observation of laryngeal function in Parkinson's disease. *Laryngoscope* 1984;94:348-353.
 23. Perez KS, Ramig LO, Smith ME, Dromey C. The Parkinson larynx: tremor and videostroboscopic findings. *J Voice* 1996;10:354-361.
 24. Yuceturk AV, Yilmaz H, Egrilmez M, Karaca S. Voice analysis and videolaryngostroboscopy in patients with Parkinson's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:290-293.
 25. Baken RJ. *Clinical measurement of speech and voice*. 1st ed. San Diego: Singular Publishing Group, 1996;46-89.
 26. Gentil M, Chauvin P, Pinto S, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain Lang* 2001;78:233-240.
 27. Moore P, Thompson CL. Comments on physiology of hoarseness. *Arch Otolaryngol* 1965;81:97-102.
 28. Coleman RF, Wendahl RW. Vocal roughness and stimulus duration. *Speech Monogr* 1967;34:85-92.
 29. Liebermann P. Some acoustic measures of the fundamental periodicity of normal and pathologic larynxes. *J Acoust Soc Am* 1963;35:344-353.
 30. Crystal TH, Montgomery WW, Jackson CL, Hohnson N. *Methodology and results on laryngeal disorder detection through speech analysis*. 1st ed. Lexington: Signatron Inc, 1970;78-90.
 31. Ramig LA, Schere RC, Titze IR, Ringel SP. Acoustic analysis of voices of patients with neurologic disease: rationale and preliminary data. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:164-172.
 32. Sababria J, Ruiz PC, Gutierrez R, Marquez F, Escobar P, Gentil M, et al. The effect of levodopa on vocal function in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:99-102.
 33. Gellena S, Smith PJ, Zeffiro T, Ludlow CL. Effects of Levodopa on laryngeal muscle activity for voice onset and offset in Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res* 2001;44:1284-1299.
 34. Hoffman-Ruddy B, Schulz G, Vitek J, Evatt M. A preliminary study of the effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on voice and speech characteristics in Parkinson's disease. *Clin Linguist & Phon* 2001;15:97-101.
 35. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, Wiknson SB, Searl JP, Koller WC. Reduction on voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998;50:796-798.
 36. Taha JD, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice and bilateral limb tremor. *J Neurosurg* 1999;91:68-72.
 37. Dromey C, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Mov Disord* 2000;15:1132-1138.
 38. Ho AK, Iansek R, Marigliani C, Bradshaw JL, Gates S. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1998;11:131-137.
 39. Logemann J, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and occurrence of vocal tract dysfunction in the speech of a large sample of Parkinson's disease patients. *J Speech Hear Disord* 1978;42:42-57.