

Botulinetoxine: een nieuwe behandeling voor speekselvloed bij de ziekte van Parkinson

T R E F W O O R D E N

BOTULINETOXINE; SPEEKSELVLOED;
ZIEKTE VAN PARKINSON.

door B.F.L. van Nuenen, M. Munneke, M.J. Zwarts, P.H. Jongerius, B.J.M. de Swart en B.R. Bloem

Samenvatting

Een groot deel van de patiënten met de ziekte van Parkinson heeft last van overmatige speekselvloed. Er zijn verschillende behandelopties, zoals anticholinergica, radiotherapie van de speekselklieren, gedragstherapie, chirurgische ingrepen en injecties met botulinetoxine in de speekselklieren. Er is weinig bekend over de resultaten van deze therapeutische interventies bij parkinsonpatiënten. In dit artikel wordt het effect van therapeutische interventies bij parkinsonpatiënten geanalyseerd. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(3):138-143)

Inleiding

Overmatige speekselvloed is een veel voorkomend probleem bij patiënten met neurologische aandoeningen, waaronder de ziekte van Parkinson, amyotrofische laterale sclerose en kinderen met infantiele encefalopathie.¹⁻³

Kwijlen treedt frequent op bij parkinsonpatiënten. Er worden in de literatuur prevalenties genoemd die liggen tussen de 70 en 78% van alle parkinsonpatiënten.^{4,5} Overmatige speekselvloed in een milde vorm kan reeds in een vroeg stadium van de ziekte aanwezig zijn.

Dit review geeft een beoordeling van het effect van verschillende typen interventies bij patiënten die kwijlen als gevolg van de ziekte van Parkinson.

Klinische presentatie

Clinici scoren de overmatige speekselvloed bij parkinsonpatiënten meestal met de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS). De UPDRS is een scoringslijst die het klinische beeld van de ziek-

te van Parkinson in de loop van de tijd scoort.⁶ Een van de te scoren onderdelen betreft het vragen naar de mate van speekselvloed. (zie *Tabel 1*, op pagina 139). Persisterende overmatige speekselvloed gaat gepaard met wisselende hygiënische problemen en secundaire bacteriële infecties. Deze problemen zijn het gevolg van verweking van de huid rond de mond en kin. Kwijlen kan ook problemen geven met de spraak of voeding, psychosociale problemen veroorzaken in verband met schaamte, en kan leiden tot depressie.⁷

Fysiologie van normale speekselproductie

De speekselklieren secreteren bij gezonde individuen tussen de 1 en 1,5 liter speeksel per 24 uur. In rust (niet eten en/of drinken) levert de submandibularisklier ongeveer 60-70% van het totale speeksel en de parotisklier circa 20%. Bij eten en/of drinken keren de rollen om. De resterende 10% van het speeksel wordt geproduceerd door de sublingualisklieren en andere kleine klieren in de tong, wangslimvlies en verhemelte. (zie *Figuur 1*, op pagina 139).

Speeksel heeft verschillende functies. Het vergemakkelijkt het kauwen, zorgt dat voedingsdeeltjes tot een voedingsbolus gevormd kunnen worden, houdt de mond vochtig, werkt als een oplosser voor moleculen die de smaakontwikkeling stimuleren, bevat enzymen die de eerste schakel in de spijsvertering vormen en het houdt de mond en tanden schoon. Er zijn twee histologisch verschillende celtypen die speeksel uitscheiden. Sereuze cellen secreteren waterig speeksel dat ptyaline bevat, een enzym dat de vertering van polysacchariden initieert. Mucineuze cellen secreteren meer visceus speeksel, dat als een smeermiddel werkt voor de mondholte. De parotisklieren bevatten voornamelijk sereuze celtypen, de sublingualisklieren voornamelijk mucineuze cellen, terwijl de submandibularisklieren een combinatie van beide celtypen bevatten.⁸

Het autonome zenuwstelsel regelt de speekselproductie door een complex netwerk van parasymphatische en sympathische zenuwen. De parasymphatische zenuwen reguleren de glandulaire secretie. De sympathische zenuwen reguleren de samenstelling van het speeksel. De zenuweinden in het parasymphatische systeem gebruiken acetylcholine als neurotransmitter.

Tabel 1. Beoordeling van de mate van speekselvloed volgens de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS) deel II, vraag 6.

1. normaal
2. toegenomen hoeveelheid speeksel in de mond, nachtelijk kwijlen
3. matige overmaat aan speeksel, minimaal kwijlen
4. duidelijk toegenomen hoeveelheid speeksel met kwijlen
5. duidelijk kwijlen en constant tissue of zakdoek nodig

Pathofysiologie

Er zijn een tweetal theorieën die het kwijlen van parkinsonpatiënten kunnen verklaren. De eerste mogelijkheid behelst een toegenomen speekselsecretie als gevolg van schade aan en een verminderde activiteit van het autonome zenuwstelsel. Met name van het parasympatische zenuwstelsel.⁹ De tweede mogelijkheid is dat er sprake kan zijn van een normale hoeveelheid speekselproductie echter met een verminderde afvoer van het speeksel als gevolg van een slikstoornis.^{4,5,10,11} Dit laatste kan veroorzaakt worden door een verkeerde houding van het hoofd of de romp, en door een motorische disfunctie in de orale fase van het slikken.

Behandelingsmogelijkheden

Veel klinici zijn onbekend met de behandelingsmogelijkheden van overmatige speekselvloed. In de afgelopen jaren zijn diverse behandelingsmethoden ontwikkeld tegen het kwijlen (zie *Tabel 2*).

Farmacotherapie

Farmacotherapie richt zich op de afname van de speekselsecretie. Laaggedoseerde anticholinergica,

zoals trihexyfenidyl, zijn hierbij het middel van eerste keus. Deze behandeling wordt veruit het meest frequent toegepast bij de ziekte van Parkinson. De werkzaamheid is echter nooit beoordeeld in placebogecontroleerd onderzoek.

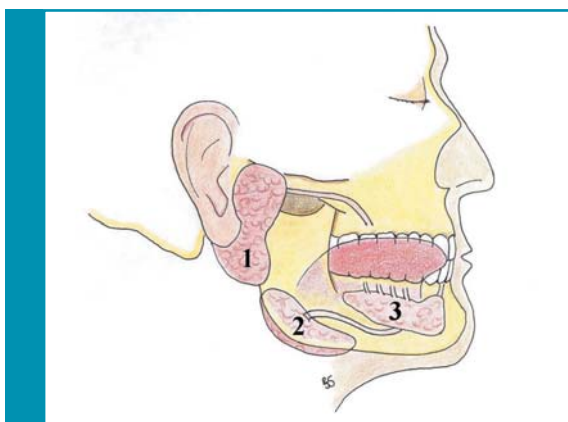
Anticholinergica reduceren de productie van speeksel door het aanbrengen van een reversibele blokkade op cholinerge muscarinereceptoren. Een nadeel is dat door een gebrek aan selectiviteit van deze middelen frequent bijwerkingen ontstaan, zoals constipatie, urineretentie of verwardheid. Bovendien maakt deze behandeling het speeksel dikker en taaier zodat het moeilijker is weg te slikken.^{15,16} Lang niet alle patiënten zijn daarom tevreden met deze behandeling.

Radiotherapie

Het gebruik van radiotherapie waardoor atrofie van de klier ontstaat, is een veilige methode. Een voorwaarde is dat deze behandeling voorbehouden blijft aan patiënten met een korte levensverwachting zodat de kans op het ontstaan van secundaire maligniteiten aanvaardbaar klein is.¹⁷ Suppressie van de speekselproductie wordt gezien na een gemiddelde stralingsdosis van 10 tot 20 Gy in fracties van 2 Gy per dag bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose.¹⁸ Een van de meest voorkomende bijwerking van deze therapie is het ontstaan van een droge mond. Bij de ziekte van Parkinson is deze behandeling echter nooit onderzocht.

Gedragstherapie

Bij gedragstherapie wordt gelet op houding en slikmechanismen.¹⁹ Het doel van de behandeling is de patiënt te attenderen dat hij/zij bewust moet slikken of een andere houding moet aannemen. Voorwaarden voor een dergelijke behandeling zijn dat de patiënt cognitief voldoende functioneert om geïnstrueerd te kunnen worden en in staat moet zijn om thuis zelfstandig de technieken in praktijk te brengen. Resultaten van deze behandeling zijn echter nooit onderzocht bij de ziekte van Parkinson.



Figuur 1. Anatomie van de speekselklieren. 1. parotisklier, 2. submandibularisklier en 3. sublingualisklier.

Tabel 2. Overzicht van de behandelingsmogelijkheden van overmatige speekselvloed.

Behandeling	Doel	Bewezen effectiviteit bij parkinsonpatiënten	Nadelen/bijwerkingen
farmacotherapie (anticholinergica)	speekselproductie ↓	niet onderzocht	constipatie, urineretentie, verwardheid, dikker/taaiër speeksel
radiotherapie	speekselproductie ↓	niet onderzocht	droge mond, bestralingsdefecten op lange termijn: invasieve maligniteiten
gedragstherapie	verbeteren houding en slikmechanismen, bewust worden van het slikken	niet onderzocht	geen bijwerkingen
operatieve ingreep	speekselproductie ↓, 'rerouting' speeksel, combinatie	niet onderzocht	invasief
botulinetoxine-injectie	speekselproductie ↓	In drie postteststudies significante verbetering na botuline-injectie. ^{6,12,13} In één RCT verbeterde de interventiegroep significant meer in vergelijking met placebogroep. ¹⁴	gering invasief dysfagie ^a bloeding speekselklieren ^a ineffectief bij (primaire en secundaire) resistentie

RCT=dubbelblind placebogecontroleerde studie, ^a=tot op heden niet beschreven bij parkinsonpatiënten.

Operatieve ingreep

Een operatieve ingreep voor de behandeling van overmatige speekselvloed wordt gezien als een laatste middel, indien bovenstaande behandelingsmethoden gefaald hebben. De operatieve ingrepen zijn te verdelen in een drietal groepen. De eerste groep is gericht op een reductie van de speekselproductie (bijvoorbeeld neurectomie, klierexcisie). De tweede groep richt zich op 'rerouting' van de plaats waar het speeksel de pharynx bereikt. De derde groep is een combinatie van beide.¹⁹ Ook deze behandeling is bij parkinsonpatiënten nooit onderzocht.

Botulinetoxine-injectie

Achtergrond

De bacterie *Clostridium botulinum* produceert het botulinetoxine. Er zijn zeven verschillende serotypen van het neurotoxine botuline, die worden aangeduid als subtype A-G.^{20,21} Het meest onderzochte en gebruikte neurotoxine is botulinetoxine-type-A. Botulinetoxine A veroorzaakt chemodenervatie door het verstoren van de secretie van acetylcholine in motorische en autonome zenuweinden.^{22,23} Botulinetoxine wordt vooral toegepast om diverse vormen van overmatige spierspanning te behandelen, waaronder bijvoorbeeld focale dystonie.

Sinds enkele jaren richt het onderzoek zich daarnaast in toenemende mate op het effect van botulinetoxine op de neuroglandulaire overgang. Botulinetoxine wordt succesvol gebruikt bij de behandeling van autonome aandoeningen, zoals palmaire en axillaire hyperhidrose.²⁴ Later werd gesuggereerd dat botulinetoxine A de speekselproductie zou kunnen reduceren en zo een evenwicht bewerkstelligen tussen het geproduceerde speeksel en de slikcapaciteit van de patiënt.² Inmiddels zijn diverse onderzoeken verschenen waarin botulinetoxine A gebruikt werd voor de behandeling van overmatige speekselvloed bij parkinsonpatiënten.

Interventies met botulinetoxine

In een ongecontroleerde 'open label' studie onderzochten Pal *et al.* parkinsonpatiënten (n=9) die zoveel last hadden van kwijlen dat behandeling gewenst was.¹² De parotisklieren werden geïnjecteerd met 7,5 E Botox® per klier en 8 weken later nog eens met 15 E per klier. Twee patiënten ontvingen alleen de laatst genoemde dosis. Met behulp van vragenlijsten werd nagegaan in hoeverre de patiënten last ondervonden van het kwijlen. Objectieve metingen gebeurden door het opvangen van speeksel met in de mond geplaatste wattenrolletjes die voor en na het

Tabel 3. Overzicht van studies naar het effect van botulinetoxine-injecties op overmatige speekselvloed.

Interventie			Populatie		Meetinstrument		Resultaat	Referentie
dosis	klier	echo-geleiding	aantal patiënten	aantal controles	subjectief	objectief	percentage verbetering	
7,5 E Botox® /klier + na 8 weken 15 E/klier	parotisklier	nee	9	0	vragenlijsten	wattenrolletjes	objectief en subjectief 66,7% verbetering	12
5 E Botox®/klier	parotisklier	nee	11	14	UPDRS-score	wattenrolletjes	objectief en subjectief 82% verbetering	6
10 E Botox®/klier	parotisklier	nee	5	0	onbekend	onbekend	80% verbetering	13
450 E Dysport® /zijde	parotis- en submandibularisklier	ja	10	10	'drooling severity and frequency scales'	geen objectieve meting	significante verbetering waargenomen in gehele groep	14
onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	ja, aantal onbekend	onbekend	onbekend	>60% verbetering	25

UPDRS= 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale'.

plaatsen gewogen werden. Bij 8 van de 9 patiënten werd een objectieve reductie gevonden van de speekselproductie. Bij 6 patiënten vond bovendien een subjectieve verbetering plaats. Er traden geen bijwerkingen op en er was geen verschil tussen de verschillende geïnjecteerde doseringen.

Friedman en Potulska vergeleken 11 parkinsonpatiënten met 14 gezonde controlepersonen.⁶ De mate van speekselvloed bij de parkinsonpatiënten werd subjectief gemeten met behulp van de UPDRS-score. Bovendien werden objectieve metingen gedaan met wattenrolletjes in de mond bij beide groepen. De parkinsonpatiënten kregen vervolgens per parotisklier een injectie van 5 E Botox®. Bij 9 van de 11 patiënten daalde de UPDRS-score met gemiddeld 1,1 punt in de eerste week na de injectie. De gemiddelde objectieve secretie van speeksel daalde bij 9 patiënten, de resterende 2 patiënten vertoonden wel een subjectieve verbetering volgens de UPDRS-score. Bovendien werd een significant hogere speekselsecretie gevonden bij de parkinsonpatiënten in vergelijking met de controlegroep.

Jost gaf 5 parkinsonpatiënten met klachten van kwijlen een injectie van 10 E Botox® per parotisklier.¹³ Alleen subjectieve metingen werden verricht. Patiënten en echtgenoten konden een week na injectie met botulinetoxine A kiezen tussen: normale speekselproductie (goed resultaat), verminderde speek-

selproductie (mild resultaat) en geen verandering in speekselproductie (slecht resultaat). De behandeling gaf bij 2 patiënten goede subjectieve resultaten, bij 2 patiënten milde resultaten en bij 1 patiënt trad geen verbetering op van de klachten. Het effect van de behandeling duurde 4 tot 7 maanden.

Mancini *et al.* beschreven recent een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten met Parkinsonisme (idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson of multiple systeem atrofie).¹⁴ Willekeurig kregen deze patiënten 450 E Dysport® of 2 ml placebo geïnjecteerd in zowel de parotis- als de submandibularisklieren onder echoleiding. Met diverse 'drooling severity and frequency scales' werd subjectief een significante verbetering van de klachten gevonden bij de patiënten die botulinetoxine A geïnjecteerd kregen. Objectieve metingen werden niet verricht. In geen van beide groepen traden bijwerkingen op.

Marks *et al.* vergeleken 3 groepen, namelijk een groep parkinsonpatiënten die een 'speech and language therapy' (SLT) ondergingen, een groep parkinsonpatiënten die botulinetoxine-injecties kregen en een onbehandelde groep parkinsonpatiënten.²⁵ Onduidelijk is hoeveel patiënten geïncludeerd werden per groep. De SLT-groep kreeg een borstspeld die een geluid produceerde op het moment dat de patiënt moest slikken. Deze speld werd verschillende malen op

- 1 Overmatige speekselvloed bij parkinsonpatiënten kan leiden tot aanzienlijke medische en psychosociale problemen.
- 2 Anticholinergica worden vaak voorgeschreven om het kwijlen bij parkinsonpatiënten te behandelen maar het nut is nooit wetenschappelijk aangetoond.
- 3 Injecties met botulinetoxine is een veelbelovende techniek als behandeling van overmatige speekselvloed bij parkinsonpatiënten. De waarde van deze therapeutische interventie moet echter de komende jaren verder worden uitgezocht.

een dag gedurende 30 minuten gebruikt, 7 dagen per week gedurende 4 weken. Met behulp van 'drooling rating scales' werden subjectieve metingen verricht. Objectieve metingen werden niet verricht. Marks *et al.* vermeldden niet hoe de botulinetoxine-injecties werden uitgevoerd. Zij concludeerden dat 60% van de onderzoeksgroep een significante verbetering vertoonde na beide therapeutische interventies. Injecties met botulinetoxine bleken na 3 maanden de beste resultaten op te leveren in vergelijking met de SLT-groep. Voor een overzicht van studies naar het effect van botulinetoxine-injecties op overmatige speekselvloed zie *Tabel 3*.

Kritiekpunten

Over de optimale injectieplaats van botulinetoxine A bestaat nog veel onduidelijkheid. De meeste auteurs prefereren de parotisklier. De reden hiervoor wordt nergens beschreven. Mogelijk zijn de submandibularisklieren een betere keuze voor een dergelijke interventie. Deze klieren produceren namelijk een constante hoeveelheid speeksel gedurende de dag. Het effect van een behandeling gericht op deze klieren zal daardoor dus vermoedelijk ook de gehele dag aanwezig zijn. De parotisklieren daarentegen produceren voornamelijk speeksel tijdens de maaltijd, wat ook bij patiënten met kwijlen noodzakelijk blijft om het voedsel goed te verwerken, te transporteren en door te slikken. Verder is over de manier van injectie weinig beschreven. Mancini *et al.* waren de eersten die de botulinetoxine-injecties bij parkinsonpatiënten uitvoerden onder echogeleiding.¹⁴ Het is echter vooralsnog onduidelijk of dit leidt tot een beter therapeutisch resultaat.

De beschreven studies hadden diverse methodologische tekortkomingen. Slechts één onderzoek was dubbelblind en placebogecontroleerd. Geen enkele studie bevatte een grote onderzoekspopulatie. Verschillende studies gebruikten alleen subjectieve metingen in de vorm van verschillende vragenlijsten. Geen enkele studie besteedde aandacht aan de impact van het kwijlen op het dagelijks leven van

parkinsonpatiënten. Het lijkt zinvol hier nader onderzoek naar te doen alvorens men zich richt op een bepaalde interventie. Over de bijwerkingen van de botulinetoxine-injecties in de speekselklieren bij parkinsonpatiënten is weinig bekend. Recidiverende kaakdislocaties zijn beschreven bij een patiënte met amyotrofische laterale sclerose.²⁶ Dit trad echter nooit op in de onderzoeken bij parkinsonpatiënten.

Conclusie

Het onderzoek naar therapeutische interventies voor kwijlen bij parkinsonpatiënten is beperkt en richt zich met name op botulinetoxine-injecties in de speekselklieren. Dit lijkt een veelbelovende en weinig invasieve techniek met naar het zich laat aanzien nauwelijks bijwerkingen. Over diverse aspecten van deze interventie bestaat echter nog veel onduidelijkheid. Onderzoeken naar de langetermijneffecten, de ideale dosering, de plaats en methode van injectie ontbreken ook nog.

Alle andere behandelingsmogelijkheden zijn tot op heden niet onderzocht bij parkinsonpatiënten. Het gebruik van anticholinergica is op dit moment de meest toegepaste behandeling om overmatige speekselvloed te verminderen. Deze behandeling is echter tot op heden nooit wetenschappelijk onderzocht bij parkinsonpatiënten.

Gezien deze beperkingen in de literatuur zijn wij recent gestart met een gecontroleerd onderzoek naar de waarde van therapeutische interventies bij de ziekte van Parkinson. Wij hopen u hierover meer te kunnen berichten in de komende jaren.

Dankwoord

Drs. R.J. Smeenk wordt bedankt voor de grafische bijdrage.

Referenties

1. Bushara KO. Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment--botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997;48:337-9.

2. Jongerius PH, Rotteveel JJ, Van den HF, Joosten F, Van Hulst K, Gabreels FJ. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr* 2001;160:509-12.
3. Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreels FJ, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope* 2003;113:107-11.
4. Johnston BT, Li Q, Castell JA, Castell DO. Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1741-6.
5. Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging* 1997;10:249-58.
6. Friedman A, Potulska A. Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhoea and results of treatment with botulinum toxin. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:329-32.
7. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:538-40.
8. Glickman S, Deane CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report. *Eur J Neurol* 2001;8:567-71.
9. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38 (Suppl 2):8-12.
10. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Cisonondo S, O'Connell D, Senard JM, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:213-5.
11. Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RS. Salivary symptoms in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1973;29:274-5.
12. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000;54:244-7.
13. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. *Mov Disord* 1999;14:1057.
14. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:685-8.
15. Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996;139 (Suppl):43-4.
16. Tscheng DZ. Sialorrhoea - therapeutic drug options. *Ann Pharmacother* 2002;36:1785-90.
17. Harriman M, Morrison M, Hay J, Revonta M, Eisen A, Lentle B. Use of radiotherapy for control of sialorrhoea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Otolaryngol* 2001;30:242-5.
18. Stalpers LJA, Moser EC. Results of radiotherapy for drooling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2002;58:1308.
19. Hunn JH. Drooling: a review of the literature and proposals for management. *J Oral Rehabil* 2000;27:735-43.
20. Montecucco C, Schiavo G, Tugnoli V, deGrandis D. Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Mol Med Today* 1996;2:418-24.
21. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002;27:552-8.
22. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:259-68.
23. Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci* 2000;7:389-94.
24. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in, treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 2001;323:596-9.
25. Marks L, Turner K, O'Sullivan J, Deighton B, Lees A. Drooling in Parkinson's disease: A novel speech and language therapy intervention. *Int J Lang Commun Disord* 2001;36:282-7.
26. Tan EK, Lo YL, Seah A, Auchus AP. Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;190:95-7.

Ontvangen 5 januari 2004, geaccepteerd 16 februari 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Drs. B.F.L. van Nuenen, arts-assistent
Drs. M. Munneke, fysiotherapeut/
epidemioloog
Dr. B.R. Bloem, neuroloog

Universitair Medisch Centrum
 St Radboud
 Afdeling Neurologie, 326
 Postbus 9101
 6500 HB Nijmegen
 Tel: 024-3615202/3618860
 Fax: 024-3541122
 E-mail: b.bloem@neuro.umcn.nl

Prof. dr. M.J. Zwartz, klinisch neuro-
fysioloog
 Afdeling Klinische Neurofysiologie

Drs. P.H. Jongerius, revalidatiearts
 Afdeling Revalidatie Geneeskunde

Drs. B.J.M. de Swart, logopedist
 Afdeling Logopedie

Correspondentie graag richten aan
 dr. B.R. Bloem.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële vergoeding: geen gemeld.