

Parkinson Hastalarında Görülen Gastrointestinal Sistem Bozuklukları ve Tedavisi

Yard. Doç. Dr. Aynur Özge

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İÇEL

Doç. Dr. Mehmet Saraçoğlu

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

İletişim:

Dr. Aynur Özge

Fatih mah. İstanbul Evleri, C Blok D:5 MEZİTLİ/ MERSİN (İÇEL)

Tel: 90 324 359 89 04 - 90 532 662 31 80

Fax: 90 324 337 43 05

e-mail: aozge@mersin.edu.tr

Parkinson Hastalarında Görülen Gastrointestinal Sistem Bozuklukları ve Tedavisi

ÖZET Bu makale Parkinson hastalığında (PH) gözlenen gastrointestinal (GI) semptomların sıklığı, klinik bulguları, patofizyolojisi ve tedavisine yönelik son bilgileri değerlendirmek amacıyla derlenmiştir. Gastrointestinal motilite bozuklukları PH'da sıkırt ve esas olarak yutma güçlüğü, gastrik boşalma bozuklukları ve konstipasyon ile karakterizedir. PH'da GI semptomların patofizyolojisini tamamen tanımlamak için detaylı çalışmalar gerektiği halde, mevcut bulgular bu popülasyonda barsak disfonk-

siyonunun etyolojisinde temel faktörün primer PH süreci olduğunu desteklemektedir. Bu süreç hem santral hem de periferik mekanizmalarla gerçekleşebilir. PH'da temel nöropatolojik bulgu olan Lewy cisimciklerinin santral sinir sisteminde mevcudiyeti, hem özofagus hem de kolonun miyenterik pleksusunda da desteklenmiştir. PH süreci enterik sinir sistemini etkileyerek bu periferik mekanizmalar ile konstipasyon ve özofajiyal motilite bozukluğu gelişimine katkıda bulunur. Gastrik motilite bozukluklarının tedavisinde bir periferik dopamin antagonisti olan domperidon üst GI trakt için seçilebilir. Alt GI traktta ise başlangıçta ılımlı tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.

Management of the Gastrointestinal Disturbances in Parkinson's Disease Patients

ABSTRACT The purpose of this review is to evaluate currently available information regarding the frequency, clinical features, and pathophysiology of gastrointestinal symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). Gastrointestinal (GI) motility disorders are frequent in patients with Parkinson's disease, manifesting mainly as dysphagia, disorders of gastric emptying and constipation. Although more extensive research is required to fully characterize the pathophysiology of the gastrointestinal symptoms in PD, much of the presently available data suggest that the primary PD process is the

major factor in the etiology of gut dysfunction in this patients population. This may be mediated by both central and peripheral mechanisms. The presence of Lewy bodies, the primary neuropathologic finding in the central nervous system in PD, in the myenteric plexus of both the esophagus and colon suggest that the PD process may also affect the enteric nervous system and contribute to the development of esophageal dysmotility and constipation through this peripheral mechanism. In the treatment of gastric motility disorders, domperidone, a peripheral dopamin antagonist, is the drug of choice for the upper GI tract. In the lower GI tract, conservative therapeutic options should be used in the first instance.

1817 yılında yayınladığı klasik monografında bugün kendi adıyla anılan Parkinson hastalığının (PH) kardinal bulgularını detaylarıyla tanımlayan Sir James Parkinson, gastrointestinal bulgulara dramatik şekilde dikkati çekmiştir. Şöyle ki, "...bu kişiler çiğneyene kadar yiyeceklerini güçlükle ağızlarında tutabilirler ve sonra güçlükle yutarlar... tükürüklerini boğazın arka kısımlarına doğru yönlendiremedikleri için ağızlarından devamlı salya akar... barsaklar boylu boyunca durgundur, bu yüzden

pek çok kişi hatırı sayılır güçteki ilaçlar ile uyarılmak ihtiyacı duyar: Feçesin rektumdan atılması mekanik yardım gerektirebilir".⁹ Aradan geçen zamanda yapılan çalışmalar yazarın bulgularını desteklemiş ve ek bulguları gündeme getirmişse de; bugün PH'da önemli bir morbidite ve yol açtığı komplikasyonlar (malnütrisyon, pulmoner aspirasyon, megakolon, intestinal "psödo-obstrüksiyon" gibi) nedeniyle zaman zaman mortaliteye yol açan gastrointestinal sistem (GIS) bulgularının patofizyoloji-

si henüz tam olarak anlayamamıştır.^{9,16}

Parkinson hastalarında en sık otonom bozukluk gözlenen sistemin GİS olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda sık görülen GİS semptomları arasında, tükürük salgısı anormallikleri, yutma güçlüğü, bulantı, kusma, iştahsızlık, erken doyunluk hissi, gastrik boşalma bozuklukları ve konstipasyon sayılabilir.^{8,16,33,34}

TÜKRÜK SALGISI ANORMALLİKLERİ

Tükürük üretimi kısaca, "salivatör" enzimlerin ve elektrolitlerin salgılanması ile başlayıp "duktal epitel" hücrelerinde bu salgının modifikasyonu ile biten iki aşamalı bir süreçtir. Bu süreç otonom sinir sisteminin (OSS) sempatik ve parasempatik bölümlerince düzenlenir. Ağız ve dildeki tat ve dokunsal uyarılar üst merkezlerin kontrolünde olan medulladaki "salivary" nükleus aracılığıyla tükürük salgısını kontrol ederler.⁹

Sıklığı: Yapılan çalışmalarda PH'da artmış tükürük salgısı (hipersalivasyon) sıklığı % 70-78 arasında bildirilmiştir. Oysa aynı yaşta sağlıklı bireylerde bu oran % 6-12 arasında değişmektedir.^{7,8,9}

Klinik bulguları: Bozulmuş tükürük salgısının ilk bulgusu geceleri ağızdan yastığa sızmadır. Eadie ve Tyrer hastalarının % 86'sında sızma olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Hipersalivasyonun derecesi hastalık ağırlığı ile koreledir.⁹

Patofizyolojisi: Eskiden sanıldığı aksine hipersalivasyonun artmış tükürük salgısına bağlı olmadığı gösterilmiştir.^{2,7} Temel problem, azalmış yutkunma sonucu farinkse salya transferinin bozulması ve ağız içinde göllenmeye yol açmasıdır.⁹ Ayrıca Bateson ve ark.'nın öne sürdüğü otonom disfonksiyonun rolü araştırılmaktadır.²

Tedavisi: Triheksifenidil veya benzotropin gibi santral etkili antikolinergik ilaçlar mental yan etkilere neden olmaksızın tükürük üretimini azaltırlar. Bunları tolere edemeyen hastalarda periferik etkili antikolinergik önerilebilir; Oksi-

butinin 5-10 mg (6-8 saatte bir), Propantelin 15-30 mg (4-6 saatte bir) gibi.¹² En yararlı yaklaşım ise mümkünse yutma güçlüğü'nün tedavi edilmesidir.¹⁶

YUTMA GÜÇLÜĞÜ

Yutma, yiyeceklerin ağızdan mideye hareketleri sırasında ileri derecede koordine manevralar gerektiren kompleks bir aktivitedir. Üst özofagus seviyesinde orofarenjiyal, özofagus gövdesinde özofajiyal ve alt özofagus seviyesinde gastroözofajiyal fazlar gerçekleşir. Gastroözofajiyal fazda minimal reflü normaldir, ancak bu oran artarsa göğüste yanma hissine yol açan ciddi bir problem oluşur. Yutmanın santral kontrolü traktus solitarius'un nükleusu ve çevreleyen substantia retikularis'ten sağlanır. Otonom refleks arklar intramural (enterik) nöral mekanizmaları harekete geçirir ve özofagus kasının intrensek özellikleri sayesinde bu işlem gerçekleşir.^{7,9}

Sıklığı: Parkinson hastalarında yutma güçlüğü sık görülür. Pek çok vaka asemptomatiktir. Bazı vakalarda eşlik eden akalazyaya tanımlanmıştır.²⁹ Daha çok hastalığın ileri evrelerinde %50-95 arasında bildirilen sıklıkta görülen bir problemdir. Oysa aynı yaşta sağlıklı kişilerde yutma güçlüğü % 6-12 oranında bildirilmiştir.^{7,8} Gastroözofajiyal reflü ise % 26 sıklıkta bildirilmiştir.⁹

Klinik bulguları: PH'da yutmanın tüm evreleri (orofarenjiyal veya özofajiyal fazda hakim) bozulmuş olduğu halde hastalar daha çok orofarinks düzeyinde problemden yakınır. Katıların geçişi sıvılardan daha zordur.^{9,16} Çiğneme kaslarında güçsüzlük veya sertlik nedeniyle çiğneme bozulduğunda problem daha da ağırlaşır.^{7,16,22} Hastaların yaklaşık % 30'u ilişkili solunum semptomları (öksürük, boğulma hissi, gece nefes darlığı) tanımlar.^{8,11} Ayrıca, trakeo-pulmoner komplikasyonlara (kronik larinjit, akut veya kronik trakeobronşit gibi) yol açabilen hipofarenjiyal tipte yutma güçlüğü görülebilir.¹⁶

Patofizyolojisi: Bushmann ve ark. orofarenjiyal fazda birtakım anormallikler (anormal lingual kontrol, anterior ve lateral sulkuslarda

göllenme, valleküler staz, vallekula ve piri-form sinüsten oral kaviteye istemsiz reflü sonucu aspirasyon gibi) tanımlamıştır.⁵ Bradikinezi ve rijiditeye bağlı farinks ve dilin motor fonksiyonu direkt olarak bozulmuştur. Son çalışmalarda özofagus üst sfinkterindeki açılmanın krikofarinjiyal gevşeme ile eşzamanlı olmadığı gösterilmiştir. Bu durum krikofarinjiyal akalazyaya olmaksızın üst özofajiyal sfinkter düzeyinde yutma güçlüğüne neden olur. Özofagus cismi düzeyinde ise nöromüsküler kavşak bozuklukları, vagusun dorsal motor nükleusunun dejenerasyonu ve periferik dopamin eksikliği yutma güçlüğü nedenleridir. Ayrıca nöropatolojik olarak özofagus cismi boyunca distal 1/3'lük kısımda daha belirgin olmak üzere miyenterik pleksustaki Lewy cisimciği sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu patoloji alt özofajiyal sfinkter bozukluğuna neden olmaktadır.^{9,16,22}

Tedavisi: Yutma güçlüğünün tedavisi zordur. Başlangıçta ezilmiş yiyecekler tavsiye edilebilir. Levodopa yutma güçlüğüne olumlu, antikolinergikler ise olumsuz etki eder.³ Levodopa tedavisi PH'nın kardinal bulgularını geriletirken, yutma güçlüğünde de kısmi bir yarar sağlamaktadır. Levodopa tedavisi ile bu hastaların farenjiyal fonksiyonunda % 40'lık bir düzelme sağlanmıştır.⁵ Domperidon 10-20 mg/gün dozda, gastrointestinal motiliteyi artırmak ve koordinasyonu iyileştirmek için bazı vakalarda tavsiye edilebilir. Kempster ve ark. subkutan apomorfine enjeksiyonlarının yutma güçlüğünü olumlu etkilediğini göstermiştir.¹⁷ Üst özofajiyal sfinkterde yetersiz gevşemenin olduğu vakalarda posterior krikofarinjiyal sfinkterotomi önerilebilir.¹⁶

GASTRİK BOŞALMA

Midenin temel fonksiyonu yiyecekleri emilime uygun şekilde öğütüp likid fazda enzimlerle karıştırarak barsaklara boşaltmaktır. Bu süreç midenin özelleşmiş bölümlerinde bir düzen içinde gerçekleşir.⁹

Sıklığı: Gastrik boşalma bozukluğuna bağlı bulantı Parkinson hastalarında sağlıklı kontrol-

lerden belirgin şekilde sık görülürken, kusma için bu geçerli değildir.⁹ Evans ve ark. PH'da gastrik boşalma bozukluğu sıklığını % 55 olarak bildirmişlerdir.¹⁰

Klinik bulguları: Gecikmiş gastrik boşalmaya bağlı olarak postprandiyal dolgunluk hissi, bulantı, iştahsızlık, erken doyumluk hissi ve kusma görülür.^{9,16,18} Djaldetti ve ark. PH'da bozulmuş gastrik boşalmanın levodopaya cevap oynamaları olan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermiştir.⁶ Antiparkinson tedavi bu semptomları alevlendirir.^{3,6,18} Gecikmiş gastrik boşalma levodopa emilimini bozarak tedavinin kontrolünü güçleştirir ve "on-off" fenomenleri görülebilir.³⁰

Patofizyolojisi: PH'da vagal nükleusların dejenerasyonuna bağlı azalmış parasempatik aktivite nedeniyle gastrointestinal sisteme ait damarlarda vazokonstriksiyon, peristaltizmin inhibisyonu ve sfinkterlerin istemsiz kasılmasına bağlı olarak gastrik boşalma bozulmuştur.^{4,16,18,21} Eskiden sanıldığı aksine, PH'da bulantının tek nedeni antiparkinson ilaçlar değildir. Bulantı kan beyin bariyerinden yoksun olan kemoreseptör tetikleyici bölgenin aktive olması sonucu santral nedenlerle ortaya çıkar.¹⁶

Tedavisi: Bulantı tedavisinde karbidopa/levodopa oranının artırılması (10/100'den 25/100 veya 25/250'ye çıkılması gibi) yararlıdır. Klasik antiemetikler santral ve periferik dopamin reseptörlerini bloke ettikleri için, destekleyici karbidopa preparatları (Lodosyn 25 mg tb gibi) alınabilecek en iyi önlemdir.¹² Mearrick ve ark. santral etkili antiemetik bir ajan olan metoklopramidin levodopanının mideden duodenuma geçişini hızlandırarak absorpsiyonunu artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, santral etkilerine bağlı olarak motor semptomları kötüleştirdiği için tedavide ancak sınırlı durumlarda ve 20 mg/gün gibi düşük dozlarda önerilmektedir.^{13,16,24} Domperidon kan beyin bariyerini geçemediği için santral etkileri olmayan, prokinetik bir ajandır. Gastrik boşalmayı hızlandırarak levodopanının incebarsaklardan emilimini artırır. Levodopa ile birlikte

günde 3 kez 10 mg verilirse bu ilacın bulantı, kusma gibi istenmeyen yan etkilerini azaltabilir.^{12,26,27,33}

İNCE BARSAK BOZUKLUKLARI

PH'da santral ve periferik nörojenik (miyenterik ve submukozal pleksus tutulumu) nedenlere bağlı olarak ince barsaklarda emilim bozukluğu oluşur.⁹

Sıklığı: PH'da ince barsaklardaki fonksiyon bozukluğunun sıklığına ait sınırlı bilgi vardır.^{9,16}

Klinik bulguları: Barsaklarda şişkinlik hissi ve distansiyon sık görülen ve radyolojik olarak da desteklenen bulgulardır.⁹ Literatürde ince barsaklarda dilatasyon gibi patolojik değişiklikler bildirilmiştir.¹⁶

Patofizyolojisi: Sınırlı sayıda hayvan deneyinden edinilen bilgiler PH'da ince barsak tutulumunun intestinal motor aparatın hastalık sürecine bağlı olarak direkt tutuluşundan kaynaklandığını desteklemiştir.¹⁶

KOLON VE REKTUMA AİT BOZUKLUKLAR

Dışkıının dışarı atılması fekal materyalin kolonik kas kontraksiyonları ile kolon boyunca ilerlemesi sonucu rektum, anal sfinkterler, pelvik kaslar, karın duvarı kasları ve diafragmanın koordine hareketiyle gerçekleşen kompleks bir süreçtir.⁹

Sıklığı: PH'da aynı yaş sağlıklı kontrollere göre konstipasyon daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda PH ve sağlıklı kontroller için bildirilen bazı oranlar sırasıyla şöyle özetlenebilir. Edie ve Tyrer⁷ % 50-%13, Edwards ve ark.⁸ % 29-%10, Wang ve ark.³⁵ % 71, Kuroiwa ve ark.²¹ % 74, Korczyn¹⁹ % 61, Jost ve ark.¹⁴ % 80.

Klinik bulguları: PH'da megakolon veya sigmoid volvulus geliştiğine dair pek çok vaka bildirisi mevcuttur.^{20,32} Bunlar akut batın kliniğine yol açan, seyrek ancak yaşamı tehdit eden problemlerdir.^{9,16} Genel eğilim konstipasyon ile hastalık

ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğu şeklindedir.^{7,16}

Patofizyoloji: PH'da konstipasyonun, azalmış tükrük yutulması, azalmış barsak hareketleri, miyenterik pleksustaki Lewy cisimciklerinin direkt sonuçları, hastalığın yol açtığı dejeneratif değişiklikler sonucu pelvik taban kaslarının anormal kontrolü, kötü diyet, sıvı eksikliği, azalmış fiziksel aktivite ve ilaçların etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir.^{7,16,28} Bu hastalarda konstipasyon iki farklı şekilde görülür. Birincisi kolonik tembellik veya yavaş geçiş konstipasyonu olarak bilinir. Temel problem kolonik kaslarda olup, kolonik geçiş zamanı uzamıştır. İkincisi, çıkış tipi disfonksiyon olarak bilinir ve esas problem defekasyon olayındadır. Bu kişilerde ıkınma sırasında puborektalis kasının paradoksal kasılmasına bağlı olarak anorektal köşenin düzelmesi yetersizdir.⁹ Çıkış bozukluğu genellikle daha nadir olup, intermediyolateral nükleustaki dejeneratif sürecin bir sonucudur.¹⁶ Konstipasyon bazen megakolon ya da "psödo-obstrüksiyona" yol açarak Parkinson hastalığının ilk bulgusu olarak da çıkabilir.^{9,16} Ayrıca konstipasyon PH'da sık görülen depresyon ile de ilişkili olabilir.³¹

Tedavisi: Düzenli egzersiz, yeterli hidrasyon, antikolinergiklerin kesilmesi, yüksek lifli diyet (40-70 gr lif/gün) alınabilecek ilk önlemlerdir. Diyet lifleri ve "psyllium" gibi hacim oluşturan ajanlar ikinci aşamadır. Hastalar bu maddeleri ihtiyaç halinde değil, sürekli almaları konusunda uyarılmalıdır. Üçüncü aşama ihtiyaç halinde daha güçlü laktasiflerin (Senna, cascara, bisacodyl) kullanılmasıdır. Gliserin supozituarları ve sodyum fosfat lavmanları diğer alternatiflerdir.¹² Konstipasyon, sfinkter düzeyinde distoniye engel olarak etkili olduğu düşünülen apomorfine gibi ilaçlara da cevap verir.^{23,25} Ağır konstipasyon genellikle tedaviye dirençlidir ve rektumdan feçesin mekanik olarak uzaklaştırılması veya kolonun kısmi rezeksiyonu gibi yöntemler gerekebilir.^{9,16} Eksternal anal sfinkterin diskinezisine bağlı olduğu düşünülen anismde botulinum toksin uygulaması, eskiden sık uygulanan sfinkterotomiye tercih edilebilir.^{15,16}

SONUÇLAR

Parkinson hastalığında GİS disfonksiyonu sık görülmesi ve önemli bir morbidite nedeni olmasına rağmen, patofizyolojisi kısmen anlaşılabilmiştir. Mevcut bulgular orofarinjyal yutma güçlüğü ve defekasyon bozukluğunun PH sürecinde etkilenen kasların nöronal kontrolünün direkt tutulumundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bununla birlikte tutulumun enterik sinir sisteminden barsak kaslarına uzanıp uzanmadığını henüz bilmiyoruz. Konstipasyon çoğunlukla Gİ traktan geçiş hızında azalmaya bağlıdır ve antiparkinson ilaçlar bu durumu kötüleştirir. Bununla birlikte bazı ilaçlar ve alınabilecek basit beslenme önerileri erken dönemde sorunu çözebilir. En az aydınlatılmış konu olan ince barsak disfonksiyonunda, MPTP ile tedavi edilmiş farelerden elde ettiğimiz bilgilerin insanda barsak fonksiyonlarını değerlendirmede işimize yarayacağını ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disorders of the autonomic nervous system and respiration (chapter 26) In: Principles of Neurology, ed by Wonsiewicz MJ, Navrozov M. sixth edition. McGraw-Hill, USA 1997: 544-45.
- Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RSE. Salivary symptoms in Parkinson's disease. Arch. Neurol 1973;29:274-75.
- Bramble MG, Cunliffe J, Dellipiani AW. Evidence for a change in neurotransmitter affecting oesophageal motility in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978;41:709-12.
- Burt AM. Autonomic Nervous System. In: Textbook of Neuroanatomy, W.B. Saunders. Philadelphia 1993: 370-71, 380-81.
- Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, et al. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. Neurology 1989;39:1309-1314.
- Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: Patients with and without response fluctuations. Neurology 1996; 46: 1051-54.
- Eadie M7 J, Tyrer JH. Alimentary disorders in parkinsonism. Aust Ann Med 1965;14:13-22.
- Edwards LL, Pfeifer RF, Quigley EMM et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 1991;6:151-56.
- Edwards LL, Quigley EMM, Pfeifer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: Frequency and pathophysiology. Neurology 1992; 42:726-32.
- Evans MA, Triggers EJ, Cheung M, et al. Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. J Am Geriatr Soc 1981;29:201-205.
- Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurology 1986;36:73-75.
- Golbe LI, Sage JI, Medical treatment of Parkinson's disease. In: Treatment of Movement Disorders, ed by Kurlan R. J.B. Lippincott Company, Philadelphia-1995:38-39.
- Indo T, Ando K. Metoclopramid-induced parkinsonism. Arch Neurol 1982;39:494-96.
- Jost WH, Schimirigk K. Constipation in Parkinson's disease. Klin Wochenschr 1991;69:906-9.
- Jost WH, Schimirigk K. Cisapride treatment of constipation in Parkinson's disease. Mov Disord 1993;8:339-43.
- Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Drug&Aging 1997; 10 (4): 249-58.
- Kempster PA, Lees AJ, Crichton P, et al. Off- period belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. Mov Disord 1989;4:47-52.
- Koller WC, Rueda MG. Mechanism of action of dopaminergic agents in Parkinson's disease. Neurology 1998; 50 (suppl 6): S11-S14.
- Korczyn AD. Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. Adv Neurol-1990;53:463-68.
- Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, et al. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. Neurology 1987;37: 1253-55.
- Kuroiwa Y, Shimada Y, Toyokura Y. Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spino-serebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome. Neurology 1983;33:463-67.
- Leopold NA, Kagel MC, Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. Dysphagia 1997; 12:11-18.
- Mather's SE, Kempster PA, Swash M, et al. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:1503-7.
- Morris JGL. Involuntary movements disorders. In: Drug therapy in neurology ed by Eadie MJ . Churchill Livingstone, UK 1992; 256-57.
- Neira WD, Sanchez V, Mena MA, et al. The effects of cisapride on plasma L-Dopa levels and clinical response in Parkinson's disease. Mov Disord 1995; 10(1): 66-70.
- Parkers JD. Domperidone and Parkinson's disease. Clin. Neuropharmacol 1986;9:517-532.
- Paulset JE, Jensen JJ, Klawans HL. Domperidone therapy in patients with Parkinson's disease with levodopa-carbidopa-related gastrointestinal comp-

- laints. Ann Neurol 1984;16:127-28.
28. Poulson H.L, Stern M.B., Clinical Manifestations of Parkinson's Disease In:Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice edt by Watts RL, Koller WC. Mc Graw-Hill, USA-1997;p:193-198.
 29. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, et al. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similar to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984;87:848-56.
 30. Rivera-Calimlim L, Dujovne CA, Morgan JP, et al. L-dopa treatment failure: explanation and correction. BMJ 1970;4:93-94.
 31. Rose JDR, Troughton AH, Harvey JS, et al. Depression and functional bowel disorders in gastrointestinal outpatients. Gut 1986;27:1025-28.
 32. Rosenthal MJ, Marshall CE. Sigmoid volvulus in association with parkinsonism; report of four cases. J Am Geriatr Soc 1987;35:683-84.
 33. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, et al. Effect of chronic domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 1997; 12 (6): 952-57.
 34. Soykan I, Lin Z, Bennett JP, et al. Gastric myoelectrical activity in patients with Parkinson's disease. Evidence of a primary gastric abnormality. Digestive Diseases and Sciences 1999; 44(5):927-31.
 35. Wang SJ, Fuh JI, Shan DE, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's Disease. Mov Disord 1993;8:151-57.