

# Gastrointestinal autonomic dysfunction in Parkinson's disease

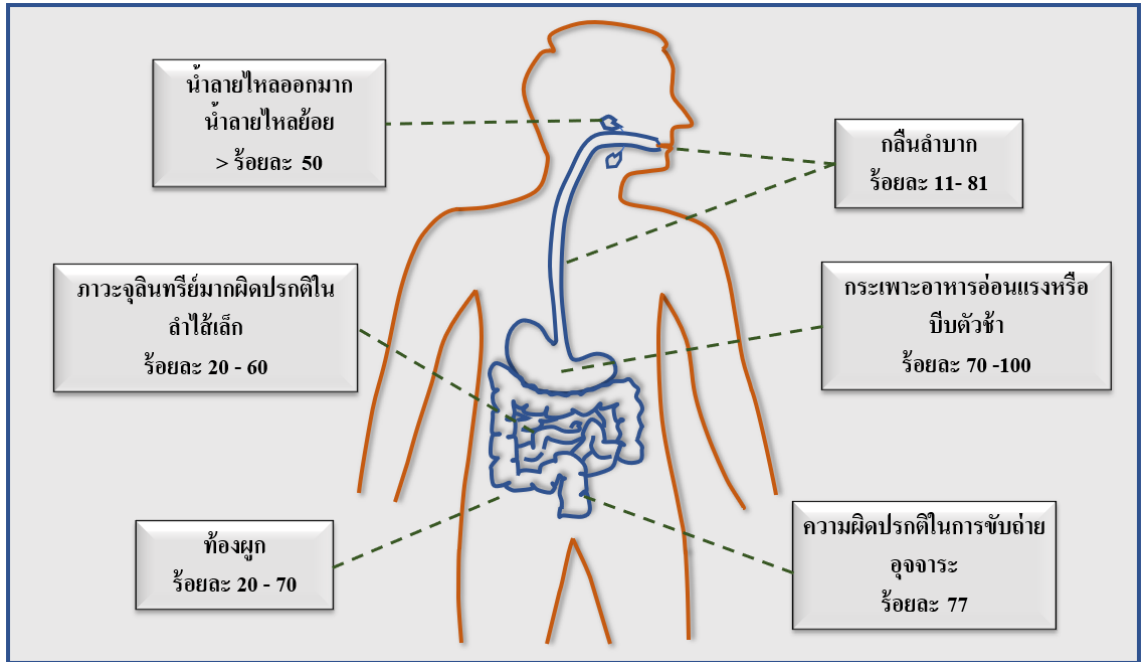
ปิยะณัฐ วงศ์วรรณ  
พัทธมน ปัญญาแก้ว

## บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติที่เกิดจากความเสื่อมในระบบประสาทของ dopaminergic neurons และ non-dopaminergic neurons ในบริเวณต่างๆ ตั้งแต่ lower brainstem ถึง midbrain และ cortex ทำให้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจึงมีทั้งอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor symptoms) เช่น อาการสั่น เคลื่อนไหวช้า ภาวะแข็งเกร็ง และการเดินและการทรงตัวผิดปกติ และอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) เช่น การรับรู้กลิ่นลดลง ปัญหาการนอนหลับ ภาวะซึมเศร้า ภาวะพุทธิปัญญาบกพร่อง และอาการทางระบบทางเดินอาหาร<sup>(1)</sup>

การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) เป็นหนึ่งในอาการที่สำคัญของอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน อันประกอบไปด้วย ปัญหาในการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular dysregulation) ปัญหาทางระบบปัสสาวะ (urinary disturbance) ความบกพร่องในการตอบสนองทางเพศ (sexual dysfunction) ปัญหาการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย (thermoregulatory aberrance) และความผิดปกติของรูม่านตาและการหลั่งน้ำตา (pupillo-motor and tear abnormalities)

ปัญหาของระบบทางเดินอาหารนั้นเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อย โดยพบว่า มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นมีอาการท้องผูก และบ่อยครั้งพบว่าผู้ป่วยมีอาการท้องผูกมาเป็นระยะเวลานานตั้งแต่ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว<sup>(2)</sup> นอกจากนี้อาการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้เช่นกัน เช่น น้ำลายไหลออกมาก (sialorrhea) กลืนลำบาก (dysphagia) ภาวะอาหารอ่อนแรงหรือบิ่บตัวช้า (gastroparesis) ความผิดปกติในการขับถ่ายอุจจาระ (defecatory dysfunction) ภาวะจุลินทรีย์เจริญในลำไส้เล็กมากผิดปกติ (SIBO: small intestine bacterial overgrowth syndrome) และ ภาวะน้ำหนักรีด<sup>(3)</sup>



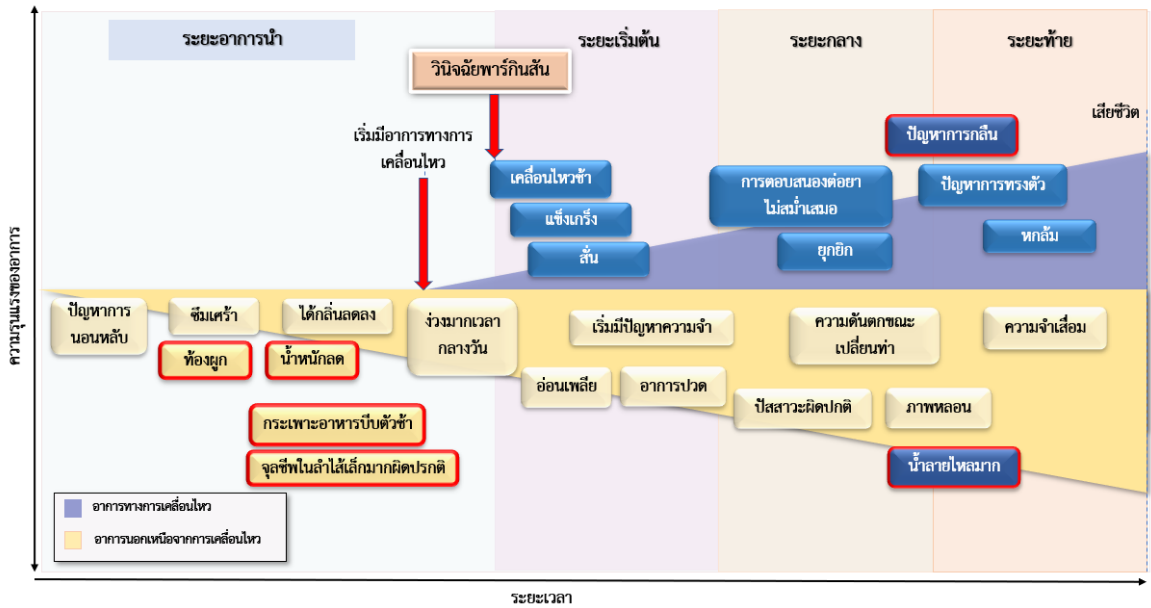
ภาพที่ 1 ภาพแสดงภาวะผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

## ระบาดวิทยา

พบว่าร้อยละ 88.9 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งหมดมีอาการทางระบบเดินอาหารตั้งแต่อ่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติแรกที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว โดยอาการทางระบบทางเดินอาหารที่สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตามความชุกของแต่ละอาการดังแสดงในภาพที่ 1 และเรียงตามระยะเวลาของโรคดังแสดงในภาพที่ 2

1. กระเพาะอ่อนแรงหรือบีบตัวช้า (Gastroparesis): ความชุกของภาวะนี้ยังคงไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันร้อยละ 70 -100 มีระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็กนานกว่าปกติ (delay gastric emptying time)<sup>(4)</sup> ซึ่งภาวะกระเพาะอ่อนแรงหรือบีบตัวช้าเป็นสาเหตุของอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืดหลังมีอาหาร อิ่มไว และน้ำหนักลดได้<sup>(5)</sup> จึงส่งผลกระทบต่อภาวะโภชนาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมไปถึงอาจเป็นสาเหตุให้ระดับยาเลโวโดปาขึ้นถึงระดับสูงสุดในพลาสมาได้ช้าลง

2. ความผิดปกติในการถ่ายอุจจาระ (defecatory dysfunction): ความชุกของปัญหาในการถ่ายอุจจาระในผู้ป่วยพาร์กินสันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 77 <sup>(6)</sup> ซึ่งผู้ป่วยที่มีปัญหาในการขับถ่ายมักมาด้วยอาการปวดท้องด้านล่าง ท้องผูก กลั้นอุจจาระไม่ได้ เบ่งถ่ายลำบากและถ่ายอุจจาระออกได้ไม่หมด
3. น้ำลายไหลออกมาก (sialorrhea): พบได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งหมด โดยมากกว่าร้อยละ 50 พบได้ตั้งแต่ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะแรก <sup>(7)</sup> ภาวะนี้เป็นสาเหตุของน้ำลายไหลย่อย (drooling) ได้ทั้งกลางวันและกลางคืน ผู้ป่วยจะมีน้ำลายไหลออกจากมุมปากและมักมีปากปิดไม่สนิทร่วมด้วย อันเป็นสาเหตุให้เกิดความรู้สึกอับอายเมื่อออกสังคมและเพิ่มความเสี่ยงของปอดติดเชื้อจากการสำลัก โดยสาเหตุที่น้ำลายที่ไหลออกมากนั้นเกิดจากปัญหาด้านการกลืนของผู้ป่วยมากกว่าการสร้างน้ำลายที่มากเกินไป <sup>(8)</sup>
4. ท้องผูก: ร้อยละ 20 – 70 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีอาการจากภาวะท้องผูก <sup>(9)</sup> อย่างไรก็ตามภาวะท้องผูกในผู้ป่วยอาจเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย เช่น การดื่มน้ำที่ลดลง การเคลื่อนไหวของผู้ป่วยที่ลดลง การดำเนินโรคที่มากขึ้น <sup>(10)</sup> รวมไปถึงการใช้ dopaminergic medications ของผู้ป่วย <sup>(11)</sup>
5. กลืนลำบาก: พบได้ร้อยละ 11 – 81 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน <sup>(12)</sup> เมื่อการดำเนินโรคมกขึ้นจะพบความรุนแรงของอาการกลืนลำบากเพิ่มมากขึ้นไปด้วย ทำให้พบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะท้ายมากกว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะแรก ซึ่งปัญหาการกลืนลำบากนี้ส่งผลต่อการสำลัก คุณภาพชีวิตที่แย่ง รวมถึงเป็นปัจจัยในการพยากรณ์ (predictor) ถึงผลตอบสนองการรักษาที่ไม่ดีในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะท้าย
6. ภาวะจุลินทรีย์เจริญในลำไส้เล็กมากผิดปกติ (SIBO: small intestine bacterial overgrowth syndrome): พบภาวะนี้ในผู้ป่วยพาร์กินสันได้ร้อยละ 20 – 60 <sup>(13)</sup> โดยจุลินทรีย์ที่มากผิดปกติอาจเป็นปัจจัยที่เร่งให้เกิดอาการของระบบทางเดินอาหารและความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยมากขึ้น ดังนั้นภาวะจุลินทรีย์เจริญในลำไส้เล็กมากผิดปกติจึงอาจถือเป็นกุญแจสำคัญหนึ่งในการรักษาโรคพาร์กินสัน
7. น้ำหนักลด: ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีปัญหา น้ำหนักลดในช่วงการดำเนินโรคของโรคพาร์กินสัน <sup>(14)</sup> อย่างไรก็ตาม น้ำหนักลดนั้นอาจมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาเลโวโดปา ภาวะแข็งเกร็ง ภาวะอาการยุกยิกจากการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ อาการสั่น การรับรู้กลิ่นลดลง กลืนลำบากและปัจจัยอื่นๆ รวมด้วยนอกเหนือไปจาก dopaminergic system ที่เปลี่ยนแปลงไป <sup>(15)</sup> ภาวะน้ำหนักลดอาจพบได้ตลอดระยะเวลาของการดำเนินโรคของโรคพาร์กินสัน และอาจทำให้พบภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วยได้ โดยกลไกและปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตามระยะเวลาการดำเนินโรค ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 2 ภาพแสดงการดำเนินโรคพาร์กินสันทั้งอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวและนอกเหนือจากการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยอาการทางระบบทางเดินอาหารนั้นได้เน้นด้วยกรอบสีแดง (ดัดแปลงจาก<sup>(16)</sup>)

ระยะอาการนำ	ระยะมีอาการทางการเคลื่อนไหว	ระยะท้าย
การเปลี่ยนแปลงของฮอริโมนและสารสื่อประสาท		
สูญเสียการดมกลิ่นและการรับรส		
ภาวะซึมเศร้า เหนื่อยเมื่อย วิตกกังวล		
กระเพาะบีบตัวช้า ท้องผูก		
	คลื่นไส้	
		เคลื่อนไหวมากหรือยูกยิก
		แข็งเกร็ง สั่น
		กลืนหรือเคี้ยวลำบาก
		ปวด

ภาพที่ 3 ภาพแสดงกลไกและปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันตามระยะเวลาการดำเนินโรค

## ทฤษฎีและกลไกการเกิด (ดังแสดงในภาพที่ 4)

### การทำงานของผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve dysfunction)

เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทอัตโนมัติที่ไปเลี้ยงทางเดินอาหาร อันประกอบด้วย เส้นประสาทซิมพาเทติกส่วนปลาย เส้นประสาท vagus เส้นประสาทพาราซิมพาเทติกส่วนกระเบนเหน็บ (parasympathetic sacral nerve) และระบบประสาทลำไส้ (enteric nervous system) ทำให้ในภาพรวมทางเดินอาหารเกิดการเคลื่อนไหวที่ลดลงตั้งแต่ปากไปจนถึงทวารหนัก (oral to anal outlet) โดยเส้นประสาท vagus นั้นถูกจัดเป็นระบบประสาทพาราซิมพาเทติกหลักที่สำคัญในการควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร ซึ่งในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นพบความเสื่อมของเส้นประสาท vagus ได้บ่อยและมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพาร์กินสัน<sup>(18)</sup> โดยพบ  $\alpha$ -synuclein สะสมที่เส้นประสาท vagus ทั้งในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันและสัตว์ทดลอง และพบว่าเส้นประสาท vagus นั้นเป็นเส้นทางสำคัญของการส่งผ่าน (transmission)  $\alpha$ -synuclein จากระบบประสาทส่วนปลายไปยังระบบประสาทส่วนกลาง หรือจากส่วนกลางมายังระบบประสาทส่วนปลายอีกด้วย<sup>(3)</sup>

### การทำงานของผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central autonomic dysregulation)

ทั้ง cortical และ subcortical structure ของสมองต่างก็มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การเสื่อมลงของ nigrostriatal network อาจมีบทบาทต่อการเกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จากหลักฐานที่พบว่า nigro-vagal monosynaptic pathway นั้นทำหน้าที่ควบคุมความตึงตัวและการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร (gastric tone and motility)<sup>(19)</sup> และการทำงานของผิดปกติของ central cholinergic ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลืนลำบากในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(20)</sup>

### การสะสมของ $\alpha$ -synuclein

ถึงแม้ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะมี  $\alpha$ -synuclein สะสมที่ระบบทางเดินอาหาร แต่ ณ ปัจจุบันยังไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์ของพยาธิสภาพกับการทำงานของทางเดินอาหารที่ผิดปกติไปของผู้ป่วย และส่วนของลำไส้ที่ถูกเลี้ยงโดยเส้นประสาทที่มีการสะสมของ  $\alpha$ -synuclein ก็ไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับการทำงานที่ผิดปกติไปของลำไส้ส่วนนั้นๆ<sup>(21)</sup>

## ปัจจัยทางพันธุกรรม

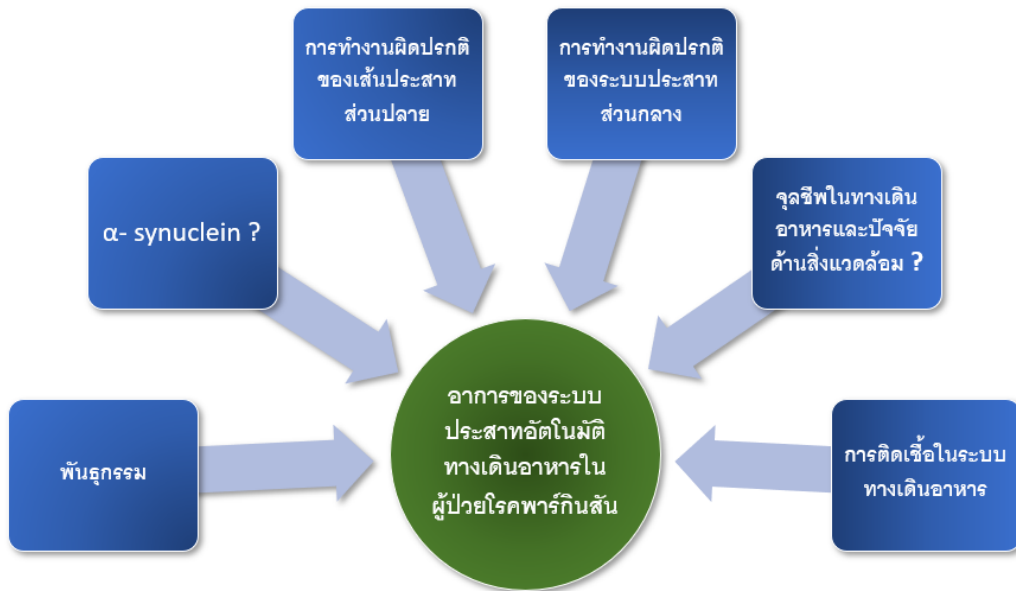
บางการศึกษาได้รายงานถึงปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการทำงานผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ดังตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีการถ่ายทอดพันธุกรรมในครอบครัวของยีน *PARK2* และ *PARK9* พบว่ามีความถี่และความรุนแรงของการทำงานผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่ไม่มากตลอดระยะเวลาของการดำเนินโรค<sup>(22-23)</sup>

## ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม

ทางเดินอาหารเป็นสิ่งเชื่อมต่อระหว่างสิ่งแวดล้อมภายนอกและภายในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงของจุลชีพในทางเดินอาหาร (gut microbiota alterations) พบว่ามีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรคพาร์กินสัน รวมถึงส่งผลต่ออาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว<sup>(24)</sup> มีความสัมพันธ์กับระดับพุทธิปัญญา การเดินและการทรงตัว<sup>(25)</sup> แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงของจุลชีพในทางเดินอาหารกับอาการต่างๆ ของระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

## การติดเชื้อ

สำหรับการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารและความสัมพันธ์ต่อความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน นั้นมีรายงานที่กล่าวถึงว่า ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน นั้นมีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (HP) โดยถึงแม้การมีผลบวกของเชื้อ HP มีความสัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยที่แย่ลง แต่การติดเชื้อ HP นั้นกลับไม่มีผลต่ออาการของทางเดินอาหารของผู้ป่วย<sup>(26)</sup> ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune) และการตอบสนองต่อการอักเสบ (immune response) อาจเป็นสื่อกลางของการทำงานผิดปกติของลำไส้กับความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน



ภาพที่ 4 ภาพแสดงทฤษฎีและกลไกการเกิดอาการของระบบประสาทอัตโนมัติทางเดินอาหารในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

## การประเมินทางคลินิก

การซักประวัติและตรวจร่างกายในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารนั้นมีจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะประเมินอาการ หาสาเหตุ วินิจฉัยแยกโรค และประเมินอาการทางระบบทางเดินอาหารนั้นเกิดจากตัวโรคพาร์กินสันเพียงอย่างเดียวหรือไม่ หรือมีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้องเช่น ผลข้างเคียงจากยาที่ผู้ป่วยกำลังรับประทานหรือมีสาเหตุทางกายอื่นๆ โดยแพทย์ที่ทำการรักษาควรที่จะตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ภาวะทุพโภชนาการ อาการปวด การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร ร่วมด้วย หากทำการซักประวัติตรวจร่างกายอย่างละเอียดแล้วยังไม่ได้ผลประเมินที่แน่ชัด การใช้แบบคะแนนประเมินเฉพาะทางคลินิกหรือการใช้เครื่องมือตรวจสืบค้นเพิ่มเติมตามความจำเป็นในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันแต่ละรายก็สามารถที่จะช่วยเพิ่มเติมข้อมูลอันเป็นประโยชน์และช่วยวางแนวทางการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยได้

## การใช้คะแนนประเมินเฉพาะทางคลินิก

ผู้ประเมินอาจเลือกใช้แบบสอบถามในการช่วยประเมินผู้ป่วย ทั้งแบบประเมินที่เป็นการประเมินระบบประสาทอัตโนมัติในภาพรวม (global evaluation) หรือประเมินด้วยแบบสอบถามเฉพาะในส่วนของอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารก็ได้เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ตารางแสดงแบบประเมินอาการทางเดินอาหารจากระบบประสาทอัตโนมัติ (ดัดแปลงจาก <sup>(27)</sup>)

อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ	แบบประเมินอาการ
Global evaluation	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT) Non-motor Symptoms Questionnaire
Sialorrhea	Drooling Severity and Frequency Scale Drooling Rating Scale Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson's disease
Dysphagia	Swallowing Disturbance Questionnaire Dysphagia-Specific Quality of Life scale Swallowing Clinical Assessment Score
Constipation	Rome III criteria or Rome II criteria

## การตรวจสืบค้นเพิ่มเติม

เมื่อได้ประเมินอาการจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และประเมินด้วยแบบสอบถามว่ามีอาการต่างๆ ของระบบทางเดินอาหารส่วนต่างๆแล้ว การสืบค้นเพิ่มเติมจะเป็นการตรวจยืนยันอาการ อันนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตามการตรวจสืบค้นไม่ได้พิจารณาทำในผู้ป่วยทุกราย แพทย์จะพิจารณาส่งตรวจก็ต่อเมื่อไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยมีอาการของส่วนต่างๆของระบบทางเดินอาหารหรือไม่ และต้องการสืบค้นหาความรุนแรงของอาการเท่านั้น โดยการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมอาการทางระบบทางเดินอาหารมีดังต่อไปนี้

## การตรวจการทำงานของต่อมน้ำลาย เพื่อยืนยันภาวะน้ำลายไหลผิดปกติ

- การเก็บและวิเคราะห์น้ำลาย (saliva collection and analysis) เป็นวิธีการตรวจโดยตรงเพื่อประเมินภาวะน้ำลายไหลออกมากในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งเป็นการตรวจปริมาณ ส่วนประกอบ คุณภาพ และความเป็นกรดต่างของน้ำลาย <sup>(28)</sup>



- การตรวจสแกน scintigraphy เพื่อดูการกระจายตัวและการเข้าจับของสารเภสัชรังสี Tc-99m ที่ต่อมน้ำลาย Parotid โดยจากการศึกษา พบว่าความเร็วในการขับน้ำลาย (excretion) จากต่อมน้ำลาย Parotid ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นสูงกว่ากลุ่มคนปกติ<sup>(29)</sup>

ทั้งนี้การใช้เครื่องมือตรวจเก็บหรือดูการไหลของน้ำลาย มีข้อจำกัดคือสิ้นเปลืองเวลามากและผลตรวจที่ได้ไม่สามารถนำมาประเมินปัญหาที่แท้จริงของผู้ป่วยซึ่งมักเกี่ยวข้องกับปัญหาทางจิตสังคม<sup>(30)</sup> ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้แบบคะแนนประเมินอาการมากกว่าการใช้เครื่องมือเพื่อตรวจประเมิน

การตรวจความเคลื่อนไหวของคอหอยและหลอดอาหาร เมื่อผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบาก โดยการตรวจสปีคันเพิ่มเติมนอกเหนือจากแบบประเมินจะนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องได้

- Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) สามารถนำมาตรวจวัดการกลืน ความผิดปกติของเส้นเสียง รวมไปถึงผลจากการรักษาอาการกลืนลำบากและพยาธิสรีรวิทยาของการกลืนลำบากในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ได้<sup>(31-32)</sup>
- Video fluoroscopic swallowing study (VFSS) สามารถแสดงให้เห็นถึงอาการเคลื่อนไหวช้าของช่องปากและคอหอย (oropharyngeal bradykinesia) และการทำงานที่ไม่สัมพันธ์กัน รวมไปถึงสามารถนำไปใช้ทำนายการเกิดภาวะปอดติดเชื้อจากการสำลักได้ นอกจากนี้ยังสามารถช่วยตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของแบบประเมินทางคลินิกและใช้ในการศึกษากระบวนการเกิดอาการกลืนลำบากได้
- High-resolution manometry (HRM) ใช้ในการประเมินความสามารถในการกลืนและการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ใช้แพร่หลายในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทเมื่อการส่องกล้องและตรวจชิ้นเนื้อไม่สามารถหาสาเหตุของปัญหาหรือตัวโรคได้
- The modified barium swallowing เป็นการทดสอบดูการเคลื่อนไหวและการเปลี่ยนแปลงของสิ่งที่รับประทานลงไปผ่านระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ณ เวลาจริงขณะนั้น (real time) ร่วมกับการใช้ video-fluoroscopy แต่อย่างไรก็ตามวิธีทดสอบนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องผ่านการตรวจทางกัมมันตรังสีและมีความเสี่ยงต่อการสำลักได้<sup>(33-34)</sup>
- นอกจากนี้การตรวจสแกน scintigraphy ด้วยสารกัมมันตรังสี<sup>(35)</sup> และการตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าก็สามารถนำมาใช้ประเมินการกลืนลำบากได้เช่นเดียวกัน<sup>(36)</sup>

การตรวจการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (gastric emptying) จะมีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อิ่มไว เบื่ออาหาร ปวดท้องหลังรับประทานอาหาร หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถคาดเดาการดูดซึมหลังการรับประทานยาได้ ที่สงสัยภาวะการบีบตัวของกระเพาะอาหารผิดปกติ โดยมีการตรวจดังนี้

- การตรวจสแกน gastric scintigraphy ถือเป็นมาตรฐานเพื่อวัดระยะเวลาที่กระเพาะอาหารบีบตัวจนอาหารผ่านไปจนหมด (gastric emptying time, GET) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มี GET ที่ช้ากว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(37)</sup> ผู้ป่วยจะได้รับประทานอาหารที่มี radiolabeled และตรวจผ่านกล้องรังสีแกมมาที่ 0 1 2 และ 4 ชั่วโมงตามลำดับ การตรวจวิธีนี้มีข้อดีคือเป็นการตรวจที่มีประสิทธิภาพแบบไม่รุกราน (non-invasive) และไม่ไปรบกวนการทำงานของกระเพาะอาหารแบบปกติ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการตรวจ คือ ต้องสัมผัสสารกัมมันตรังสี มีค่าใช้จ่ายสูง และสถานที่ตรวจได้ยังมีจำกัด
- การตรวจ gastric emptying breath test เป็นการทดสอบที่ทำได้ง่าย ค่าใช้จ่ายไม่มาก ไม่รุกราน และไม่ต้องการการตรวจทางรังสี ผู้ป่วยจะได้รับประทานอาหารที่ประกอบด้วย <sup>13</sup>C ไอโซโทป ซึ่งจะถูกลดซึมอย่างรวดเร็วเมื่อถึงลำไส้เล็ก โดยจากการตรวจ <sup>13</sup>C-octanoate breath test จะพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มี GET ที่ช้าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(37)</sup>
- Functional magnetic resonance imaging (MRI) สามารถนำมาใช้ตรวจจับแอมพลิจูดการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (peristalsis) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญได้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้เช่นกัน<sup>(38)</sup>

การเคลื่อนไหวของลำไส้ (intestinal motility) การตรวจการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการท้องอืด ปวดท้อง หรือท้องผูก และอาจพิจารณาตรวจในผู้ป่วยที่มีทั้งท้องเสียและท้องผูก ร่วมกันเพื่อประเมินสาเหตุและแนวทางการรักษา โดยมีการตรวจดังนี้

- การกลืนเม็ดยาที่มีส่วนประกอบสารทึบแสง (radio-opaque marker) เป็นเทคนิคที่ใช้วัดระยะเวลาที่อาหารผ่านทางเดินอาหารทั้งหมด โดยในทางปฏิบัติสามารถเลือกประเมินในเฉพาะส่วนของลำไส้ที่ต้องการได้ ซึ่งสามารถตรวจพบการทำงานที่ผิดปกติของทางเดินอาหารได้ตั้งแต่เป็นผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะแรก<sup>(39)</sup> พบว่าระยะเวลาที่อาหารผ่านลำไส้ใหญ่นานมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในลำไส้ใหญ่ทางด้านซ้ายและส่วน rectosigmoid<sup>(40)</sup>
- Computer topography (CT) หรือ MRI สามารถนำมาใช้ประเมินการทำงานของลำไส้ใหญ่ได้จากการตรวจวัดปริมาตรภายในของลำไส้ใหญ่ซึ่งมักพบว่าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมักมีการขยายขนาดอย่างชัดเจนมากขึ้น<sup>(39)</sup>

- อุปกรณ์ตรวจจับสามมิติแบบพกพา (ambulatory 3D-transit) โดยเป็นวิธีการตรวจระยะเวลาที่อาหารเดินทางผ่านทางเดินอาหารทั้งหมดหรือเฉพาะส่วนที่ต้องการได้ รวมไปถึงสามารถนำมาใช้ประเมินรูปแบบการบีบตัวของทางเดินอาหารได้ ผ่านแผ่นจานรับที่ใส่ไว้ในเข็มขัดรอบบริเวณท้องของผู้ป่วยเพื่อรับสัญญาณจากแคปซูลแม่เหล็กไฟฟ้า โดยจากการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่อาหารผ่านลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ทางด้านขวาใช้เวลาานกว่าปกติในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(41)</sup>
- การตรวจสแกน intestinal scintigraphy ก็สามารถนำมาใช้ประเมินการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กที่ผิดปกติได้โดยใช้หลักการเดียวกันกับ gastric scintigraphy แต่ผู้ป่วยต้องรับการถ่ายภาพรังสีต่อเนื่องที่ 6 ชั่วโมงแรก และถ่ายภาพเป็นระยะที่ 24 48 และ 72 ชั่วโมงหลังกลืนอาหาร<sup>(42)</sup> ซึ่งพบว่าระยะเวลาที่อาหารผ่านลำไส้เล็กในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นใช้เวลาานกว่ากลุ่มคนปกติ<sup>(43)</sup>

การทำงานของลำไส้ตรงและทวารหนัก เมื่อมีอาการท้องผูกและต้องการตรวจประเมินสาเหตุของอาการท้องผูก

- Anorectal manometry เป็นวิธีที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดในการประเมินการทำงานของลำไส้ตรงและทวารหนักในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งผู้ป่วยนั้นพบว่ามีปัญหาในการบีบรัดหูรูดทวารหนักแบบควบคุมภายใต้จิตใจ<sup>(44)</sup> นอกจากนี้รูปแบบการเบ่งถ่าย (straining pattern) และแรงดึงของทวารหนัก (anal tone) ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นลดลง<sup>(45)</sup> การใช้ high - resolution anorectal manometry สามารถนำมาปรับใช้ประเมินการขับถ่ายอุจจาระที่ผิดปกติได้ โดยจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน นั้นมีปัญหาด้านการประสานงานในการขับถ่าย (defecatory dyssynergia) การทดสอบการขับออกของบอลูนผิดปกติ (balloon expulsion abnormalities) การรับรู้ความรู้สึกบริเวณทวารหนักที่ลดลง และไม่มี rectoanal inhibitory reflex<sup>(46)</sup>
- Electromyography เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้วัดการทำงานของลำไส้ตรงและทวารหนัก โดยพบว่ามีการ recruitment ที่ลดลงของหูรูดอ้นนอก (external anal sphincter) และกล้ามเนื้อ puborectalis ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(11)</sup>
- Defecography เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้วัดการทำงานของกล้ามเนื้อบริเวณรูทวารหนัก ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มักพบการขยายของรูทวารหนัก ความผิดปกติในการทำงานของกล้ามเนื้อ puborectalis ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหูรูดทวารหนัก การขับถ่ายอุจจาระได้ไม่หมดและมีอุจจาระค้างในลำไส้มากขึ้น<sup>(3)</sup>

## การรักษา

เนื่องจากอาการทางระบบทางเดินอาหารเป็นอาการที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหว การรักษาสาเหตุจึงเป็นการรักษาตามอาการที่ประกอบด้วยแนวทางที่ใช้ยาและไม่ใช้ยาในการรักษาตามความชุกของอาการทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดในผู้ป่วยพาร์กินสัน ดังนี้

### กระเพาะอาหารบีบตัวช้า/อ่อนแรง

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารให้มีปริมาณอาหารต่อมือน้อยลงแต่ปรับจำนวนมื้อให้ถี่มากขึ้น ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่ประกอบด้วยไขมันปริมาณมาก การดื่มน้ำระหว่างรับประทานอาหารและการเดินหลังรับประทานอาหารก็สามารถลดปัญหาจากอาการของกระเพาะอาหารบีบตัวช้า/อ่อนแรงได้<sup>(47)</sup>

แนวทางการรักษาโดยการใช้ยา: การรับประทานยา domperidone เป็น peripheral dopamine blocker ที่สามารถเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารส่วนต้นและการบีบตัวของกระเพาะอาหารในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(48)</sup> ยาชนิดอื่น ๆ เช่นยา mosapride citrate สามารถช่วยเพิ่มความถี่การทำงานของลำไส้<sup>(49)</sup> และยา Nizatidine สามารถลดระยะเวลาของอาหารที่อยู่ในกระเพาะอาหาร<sup>(50)</sup>

### น้ำลายไหลออกมาก

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: จากการศึกษาการรักษาในแนวทางที่ไม่ได้ใช้ยา เช่น เคี้ยวหมากฝรั่ง การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การฉายแสงและการผ่าตัดบริเวณต่อมน้ำลาย พบว่ายังไม่มีการรักษาใดที่ได้รับคำแนะนำในการรักษา น้ำลายไหลมาก แต่อย่างไรก็ตามการฉายแสงบริเวณต่อมน้ำลาย นั้นมีรายงานถึงประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยในระยะยาวในผู้ป่วยพาร์กินสัน<sup>(51)</sup> ภายฉายแสงจึงอาจเป็นการรักษาเสริมที่ทำได้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

แนวทางการรักษาโดยการใช้ยา: กลุ่มยาหลักที่ใช้ในการลดอาการน้ำลายไหลออกมากแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ยากลุ่ม anticholinergics ยากลุ่ม adrenergic receptor agonist และโบทูลินัมที่ออกซิน โดยกลุ่ม anticholinergics นั้นเมื่อไปขัดขวาง cholinergic receptors โดยเฉพาะที่ subtype M3 ทำให้เกิดการลด

การสร้างน้ำลาย แต่อย่างไรก็ตามยาที่ใช้กันหลายชนิดไม่ได้เฉพาะเจาะจงแต่ที่เฉพาะ subtype M3 จึงอาจเป็นสาเหตุให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้ เช่น ภาวะสับสน ประสาทหลอน ท้องผูก ปัสสาวะคั่งค้าง และ ง่วงซึม ยาหลายชนิดในหลายรูปแบบการใช้ เช่น ยาหยอด sublingual atropine สเปรย์ sublingual ipratropium bromide ยารับประทาน glycopyrrolate และยาใช้ภายในช่องปาก tropicamide ต่างได้รับการศึกษา โดยยาที่มีประสิทธิวิที่ภาพที่สมาคมแพทยพาร์กินสันและกลุ่มการเคลื่อนไหวผิดปกตินานาชาติหรือ International Parkinson and Movement disorders Society (MDS) แนะนำให้ใช้ในการรักษาน้ำลายไหลมากเกินไปสำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน คือ glycopyrrolate และสำหรับยากลุ่ม adrenergic receptor agonists ณ ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่ได้รับการแนะนำ แต่อย่างไรก็ตามยา clonidine และ modafinil อาจจะพิจารณานำมาใช้ลดน้ำลายไหลมากเกินไปในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้

การฉีดยาโบทูลินั่มที่อกซินพบว่ามีความประสิทธิวิที่ภาพในการรักษาน้ำลายไหลมากเกินไป (52) จากคำแนะนำของ MDS ทั้งโบทูลินั่มที่อกซิน A และ โบทูลินั่มที่อกซิน B ช่วยควบคุมอาการต่างๆจากน้ำลายไหลมากเกินไปในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งผลการรักษาจากการฉีดยาจะเริ่มหลังจากฉีดไปแล้วอย่างน้อย 1 สัปดาห์และคงผลการรักษาไปได้ยาวนานประมาณ 3 – 5 เดือน ซึ่งหากได้รับการฉีดยาภายใต้ ultrasound guidance จะยิ่งเพิ่มประสิทธิภาพของผลการรักษามากขึ้น โดยผลข้างเคียงจากการฉีดยาโบทูลินั่มที่อกซินที่พบได้บ่อย คือ ปากแห้ง (30)

### ท้องผูก

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: การรักษาที่สำคัญที่สุดคือการปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิต การรับประทานอาหารที่มีกากใย การดื่มน้ำที่มากขึ้น การออกกำลังกาย และปัจจัยอื่นๆ ที่ชักนำให้เกิดอาการท้องผูกในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน นั้นควรได้รับการพิจารณาแก้ไขก่อนเป็นอันดับแรกเสมอ การรับประทานยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่ม opioids tricyclic antidepressant antimuscarinics รวมไปถึงยาที่ใช้รักษาอาการของโรคพาร์กินสัน เช่น ยาในกลุ่ม anticholinergics ก็อาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดท้องผูกได้

แนวทางการรักษาโดยการช้ยา: ยาระบายที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มปริมาณอุจจาระ (bulk-forming laxatives) เป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดในการรักษาท้องผูกในประชากรทั่วไป ซึ่งพบว่า psyllium ที่เป็นส่วนประกอบนั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาท้องผูกในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (53) ยาระบายที่ออกฤทธิ์โดยการดูดซึมน้ำกลับเข้ามาในลำไส้ (osmotic laxatives) จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพอีกยาหนึ่งในการรักษาท้องผูก โดยเมื่ออุจจาระมีปริมาณน้ำเพิ่มมากขึ้น จะไปกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกต้องการถ่ายอุจจาระบ่อยมากขึ้นตามไปด้วย ส่วนยา lubiprostone ซึ่งเป็น chloride channel activator ออกฤทธิ์โดยเมื่อมีการกระตุ้น

chloride channel ภายในผนังลำไส้จะทำให้เกิดสารคัดหลั่งและการเคลื่อนไหวลำไส้ที่มากขึ้นจึงมี ประสิทธิภาพรักษาท้องผูกระยะสั้นในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(54)</sup> ยา mosapride เป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่จะช่วย บรรเทาอาการท้องผูกได้เช่นกัน<sup>(49)</sup> probiotics ช่วยในเรื่องความหนาแน่นของเนื้ออุจจาระและพฤติกรรมใน การขับถ่ายในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน<sup>(55)</sup> โบทูลินุ่มที่อกชินนั้นสามารถช่วยลดปัญหาการกลืนลำบากและ ภาวะเพ้ออ่อนแรงแล้วยังอาจช่วยในเรื่องอาการต่างๆจากท้องผูกได้เช่นกัน<sup>(56, 57)</sup>

### กลืนลำบาก

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: การฝึกกล้ามเนื้อหายใจออก (expiratory muscle strength training) พบว่าช่วยการกลืนและการไอให้ดีขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก<sup>(58)</sup> และการใช้ video-assisted swallowing therapy สามารถช่วยลดการกลืนลำบาก เพิ่มคุณภาพชีวิตและลดอาหารเหลือค้างใน ลำคอได้

เครื่องกระตุ้นสมองส่วนลึก (deep brain stimulation) นับเป็นอีกการรักษาหนึ่งอาจที่ช่วยลด อาการกลืนลำบาก ภาวะเพ้อปัสตัวซ้ำ ขับถ่ายอุจจาระลำบากได้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยการเข้าไป ปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาทที่ควบคุมการทำงานของทางเดินอาหาร<sup>(59-60)</sup> นอกจากนี้การกระตุ้น สมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (transcranial magnetic stimulation) ความถี่สูงก็สามารถลดอาการกลืน ลำบากได้เช่นกัน<sup>(61)</sup> และการฝึกทักษะการกลืนเพิ่มเติมก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตด้านที่เกี่ยวข้อง กับการกลืนอาหารของผู้ป่วยที่ดีขึ้นเป็นอันมาก<sup>(62)</sup>

แนวทางการรักษาโดยใช้ยา: ยาเลโวโดปาที่มีเป้าหมายในการรักษาอาการทางการเคลื่อนไหว เป็นหลัง นั้นพบว่าอาจมีผลเพิ่มความสามารถในการกลืนของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้<sup>(63)</sup> แต่อย่างไรก็ตามยัง ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้นเพื่อยืนยันผลของยาเลโวโดปาต่อการกลืนลำบากต่อไป ส่วนยาในกลุ่ม dopaminergic อื่นๆ เช่น apomorphine นั้นพบว่าได้ประโยชน์ด้านการกลืนในผู้ป่วยบางรายเช่นกัน<sup>(64,65)</sup>

### ภาวะจุลินทรีย์เจริญในลำไส้เล็กมากผิดปกติ

ก่อนเริ่มการรักษา SIBO แพทย์ควรพิจารณาว่าภาวะนี้เกิดขึ้นจากปัจจัยอื่นๆ (secondary factors) ที่สามารถแก้ไขได้หรือไม่ ซึ่งเป้าหมายหลักในการรักษาภาวะนอกเหนือไปจากการรักษาสาเหตุของ SIBO มีอยู่ 2 ประการ คือ 1. ลดจำนวนแบคทีเรีย และ 2. ลดการสร้างก๊าซในทางเดินอาหารลง

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: การให้ผู้ป่วยรับประทาน elemental diet ที่ประกอบไปด้วย predigested micronutrient ซึ่งอาหารจะถูกดูดซึมเป็นส่วนใหญ่ที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น เป็นการจำกัดสารอาหารที่จะไปถึงแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ที่ลำไส้เล็กส่วนปลายได้<sup>(66)</sup> อย่างไรก็ตาม elemental diet มีอยู่ในรูปแบบที่ไม่ดึงดูดให้น่ารับประทาน จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ต้องการที่จะรับประทานแบบต่อเนื่อง

แนวทางการรักษาโดยใช้ยา: การใช้ยา rifaximin 400 mg วันละ 3 ครั้งทั้งหมด 7 วัน เป็นการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อลดจำนวนของแบคทีเรียในลำไส้ลง พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางเดินหายใจดีขึ้นโดยไม่กระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเลโวโดปา<sup>(67)</sup> probiotics เป็นอีกตัวเลือกหนึ่งในการรักษาที่สำคัญ<sup>(68)</sup> เนื่องจาก probiotics ช่วยลด SIBO และอาการท้องผูกได้ในประชากรทั่วไป แต่การนำไปใช้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ซึ่งโดยภาพรวมแล้ว ณ ปัจจุบันการรักษา SIBO ยังคงขาดรูปแบบการทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ที่ดี

## น้ำหนักรีด

แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา: หลักการทั่วไปสำหรับการควบคุมน้ำหนัก คือ การรักษาภาวะสมดุลในเรื่องของพลังงาน หากพบว่าเริ่มมีน้ำหนักลดแล้วควรเร่งหาสาเหตุและป้องกันไม่ให้น้ำหนักลดลงมากขึ้นไปอีก ซึ่งการปรับเปลี่ยนอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานนั้นถือว่าได้ประโยชน์มากที่สุดในการควบคุมน้ำหนัก โดยสามารถรับประทานปริมาณครั้งละน้อย แต่บ่อยครั้งได้ นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาปัญหาในเรื่องของการกลืนลำบาก ภาวะอาหารปัสสาวะ หรือลำไส้ทำงานผิดปกติ ที่สามารถส่งผลกระทบต่อการรับประทานอาหารของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันด้วยเช่นกัน

แนวทางการรักษาโดยใช้ยา: ณ ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาถึงยาที่สามารถใช้ในการรักษาน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แต่ยังไม่มียาที่มีผลสรุปประสิทธิผลของยาที่ได้ผลต่อภาวะน้ำหนักลดในขณะนี้

## บทสรุป

ภาวะผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติของระบบทางเดินอาหารนั้น เป็นปัญหาที่นอกเหนือจากการเคลื่อนไหวที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตทั้งตัวผู้ป่วยเองและผู้ดูแล ทั้งนี้ภาวะนี้ยังอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่มีผลลบต่ออาการทางด้านการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยด้วย โดยกลไกการเกิดของภาวะผิดปกตินี้ยังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากในอนาคต การประเมินอาการต่างๆ ทางคลินิก และการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมมีความสำคัญในการวินิจฉัยที่ถูกต้อง อันนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยที่เหมาะสมยิ่งขึ้น



## เอกสารอ้างอิง

1. Kalia L, Lang AJM, Development C. Parkinson's disease. *Lancet* 386, 896–912. 2015.
2. Su, Andrew, et al. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2017, 39: 17-26.
3. Chen, Zhichun; LI, Guanglu; LIU, Jun. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease*, 2020, 134: 104700.
4. Heetun, Zaid S.; Quigley, Eamonn MM. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*, 2012, 18.5: 433-440.
5. Edwards, L. L., et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 1991, 6.2: 151-156.
6. Edwards, Lorraine L., et al. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 1994, 89.1.
7. Malek, Naveed, et al. Autonomic dysfunction in early Parkinson's disease: results from the United Kingdom tracking Parkinson's study. *Movement disorders clinical practice*, 2017, 4.4: 509-516.
8. Nobrega, Ana Caline, et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease?. *Parkinsonism & related disorders*, 2008, 14.3: 243-245.
9. Kaye, Julie, et al. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Movement disorders*, 2006, 21.8: 1270-1273.
10. Ueki, Akira; Otsuka, Mieko. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *Journal of neurology*, 2004, 251.7: vii18-vii23.
11. Ashraf, Waseem, et al. Anorectal function in fluctuating (on-off) Parkinson's disease: Evaluation by combined anorectal manometry and electromyography. *Movement disorders*, 1995, 10.5: 650-657.
12. Takizawa, Claire, et al. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. *Dysphagia*, 2016, 31.3: 434-441.
13. Niu, Xiao-Lu, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2016, 123.12: 1381-1386.
14. Cersosimo, Maria G., et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression. *BioMed research international*, 2018, 2018.
15. Kim, Joong-Seok; SUNG, Hye-Young. Gastrointestinal autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 2015, 8.2: 76.
16. Poewe, Werner, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 2017, 3.1: 1-21.
17. Kistner, Andrea; Lhomme, Eugénie; KRACK, Paul. Mechanisms of body weight fluctuations in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 2014, 5: 84.
18. Breen, David P.; Halliday, Glenda M.; LANG, Anthony E. Gut-brain axis and the spread of  $\alpha$ -synuclein pathology: vagal highway or dead end?. *Movement Disorders*, 2019, 34.3: 307-316.

19. Anselmi, Laura, et al. A Nigro– Vagal pathway controls gastric motility and is affected in a rat model of parkinsonism. *Gastroenterology*, 2017, 153.6: 1581-1593.
20. Lee, Kyung Duck, et al. Central cholinergic dysfunction could be associated with oropharyngeal dysphagia in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2015, 122.11: 1553-1561.
21. Lee, Hyo Jeong, et al. Relation of enteric  $\alpha$ -synuclein to gastrointestinal dysfunction in patients with Parkinson's disease and in neurologically intact subjects. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 2018, 24.3: 469.
22. Tluero, Beatriz, et al. Autonomic involvement in Parkinsonian carriers of PARK2 gene mutations. *Parkinsonism & related disorders*, 2015, 21.7: 717-722.
23. Kanai, Kazuaki, et al. Preserved cardiac 123I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. *Movement disorders*, 2009, 24.9: 1403-1404.
24. Scheperjans, Filip, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 2015, 30.3: 350-358.
25. Barichella, Michela, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement Disorders*, 2019, 34.3: 396-405.
26. Tan, Ai Huey, et al. Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2015, 21.3: 221-225.
27. Evatt, Marian L., et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation—critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2009, 24.5: 635-646.
28. TIIGIMÄE-Saar, Janne, et al. Saliva changes in Parkinson's disease patients after injection of Botulinum neurotoxin type A. *Neurological Sciences*, 2018, 39.5: 871-877.
29. Nicaretta, Denise Hack, et al. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2008, 14.4: 338-341.
30. Srivanitchapoom, Prachaya; Pandey, Sanjay; Hallett, Mark. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism & related disorders*, 2014, 20.11: 1109-1118.
31. Blumin, Joel H.; Pcolinsky, Dana E.; Atkins, Joseph P. Laryngeal findings in advanced Parkinson's disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2004, 113.4: 253-258.
32. Manor, Yael, et al. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007, 22.13: 1917-1921.
33. Martin-Harris, Bonnie, et al. Best practices in modified Barium swallow studies. *American journal of speech-language pathology*, 2020, 29.2S: 1078-1093.
34. Lee, Janet W., et al. Subjective assessment of videofluoroscopic swallow studies. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2017, 156.5: 901-905.
35. Potulska, Anna, et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2003, 9.6: 349-353.

36. Eetekin, Cumhur. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal Dysphagia in Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 2014, 7.2: 31.
37. Knudsen, Karoline, et al. Gastric emptying in Parkinson's disease—A mini-review. *Parkinsonism & related disorders*, 2018, 55: 18-25.
38. Unger, Marcus M., et al. Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2010, 25.5: 623-628.
39. Knudsen, Karoline, et al. Objective colonic dysfunction is far more prevalent than subjective constipation in Parkinson's disease: a colon transit and volume study. *Journal of Parkinson's disease*, 2017, 7.2: 359-367.
40. Kornum, Ditte S., et al. Assessment of Gastrointestinal Autonomic Dysfunction: Present and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10.7: 1392.
41. Knudsen, Karoline, et al. Gastrointestinal transit time in Parkinson's disease using a magnetic tracking system. *Journal of Parkinson's disease*, 2017, 7.3: 471-479.
42. Madsen, Jan L. Scintigraphic assessment of gastrointestinal motility: a brief review of techniques and data interpretation. *Clinical physiology and functional imaging*, 2014, 34.4: 243-253.
43. Dutkiewicz, Justyna, et al. Small intestine dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2015, 122.12: 1659-1661.
44. Ashraf, Waseem; Pfeiffer, Ronald F.; Quigley, Eamonn MM. Anorectal manometry in the assessment of anorectal function in Parkinson's disease: a comparison with chronic idiopathic constipation. *Movement disorders*, 1994, 9.6: 655-663.
45. Stocchi, Fabrizio, et al. Urinary and anorectal function evaluation in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, 1999, 80: 347-351.
46. Su, Andrew, et al. Utility of high-resolution anorectal manometry and wireless motility capsule in the evaluation of patients with Parkinson's disease and chronic constipation. *BMJ open gastroenterology*, 2016, 3.1: e000118.
47. Cloud, Leslie J.; Greene, James G. Gastrointestinal features of Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 2011, 11.4: 379-384.
48. Soykan, Irfan, et al. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1997, 12.6: 952-957.
49. Liu, Zhi, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Movement disorders*, 2005, 20.6: 680-686.
50. Doi, Hirokazu, et al. Nizatidine ameliorates gastroparesis in Parkinson's disease: A pilot study. *Movement Disorders*, 2014, 29.4: 562-566.
51. Postma, Anna-Gerlind; Heesters, Mart; VAN LAAR, Teus. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients with parkinsonism. *Movement disorders*, 2007, 22.16: 2430-2435.

52. Ruiz-Roca, Juan Antonio; Pons-Fuster, Eduardo; Lopez-Jornet, Pia. Effectiveness of the botulinum toxin for treating sialorrhoea in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of clinical medicine*, 2019, 8.3: 317.
53. Ashraf, Waseem, et al. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders*, 1997, 12.6: 946-951.
54. Ondo, W. G., et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78.21: 1650-1654.
55. Cassani, E., et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 2011, 57.2: 117-121.
56. Albanese, Alberto, et al. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Movement disorders*, 1997, 12.5: 764-766.
57. Tateno, Fuyuki, et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: the QL-GAT study. *Parkinsonism & related disorders*, 2011, 17.9: 662-666.
58. Pitts, Teresa, et al. Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. *Chest*, 2009, 135.5: 1301-1308.
59. Arai, Eiji, et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*, 2012, 135.5: 1478-1485.
60. Krygowska-Wajs, Anna, et al. The effect of subthalamic deep brain stimulation on gastric motility in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2016, 26: 35-40.
61. Khedr, Eman M., et al. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2019, 33.6: 442-452.
62. Athukorala, Ruvini P., et al. Skill training for swallowing rehabilitation in patients with Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95.7: 1374-1382.
63. Warnecke, Tobias, et al. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism & related disorders*, 2016, 28: 100-106.
64. Fuh, Jong-Ling, et al. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 1997, 99.2: 106-112.
65. Tison, F., et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 1996, 11.6: 729-732.
66. Winitz, Milton, et al. Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. 2. Effects on gut microflora populations. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1970, 23: 546-559.
67. Fasano, Alfonso, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2013, 28.9: 1241-1249.
68. Zhong, Changqing, et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth. *Journal of clinical gastroenterology*, 2017, 51.4: 300-311.