

Peptik Ülser Hastalarında Sempatik Sinir Sisteminin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi

The Electrophysiological Evaluation of Sympathetic Nervous System in Patients with Peptic Ulcer

Hatice Köse Özlece¹, Nergiz Hüseyinoğlu¹, Turgut Anuk², Barlas Sülü²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kars, ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars

ABSTRACT

AIM: The aim of the study was to compare the results of sympathetic skin test in patients with positive and negative test results for helicobacter pylori.

METHODS: Sympathetic skin response was studied in helicobacter pylori positive 20 peptic ulcer patients (Group 1), helicobacter pylori negative 20 peptic ulcer patients (Group 2) and 20 healthy controls (Group 3). Sympathetic skin response test applied in all three groups, amplitudes and latencies were recorded. Three groups were compared with the test results.

RESULTS: The mean ages of the participants of Group 1, Group 2 and control group were 48.7, 46.5 and 46.3 years, respectively. The mean age and the female/male ratio did not differ significantly among the groups. The mean sympathetic skin response latency was 1.44±0.3 in Group 1; 1.49±0.15 in Group 2 and 1.54±0.1 ms in controls. The mean amplitude values were 935±258 in Group 1; 949±320 in Group 2 and 895±360 µV in controls. There were no significant differences in terms of latency and amplitude among the three groups.

CONCLUSION: Latency and amplitude values of the sympathetic skin response are similar in helicobacter pylori positive and negative peptic ulcer patients and healthy controls.

Key words: autonomic dysfunction; helicobacter pylori; peptic ulcer; sympathetic skin response

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı sempatik deri testi bulgularının helicobacter pilori testleri pozitif ve negatif olan hastalarda karşılaştırmasıdır.

YÖNTEM: Helikobakter pilori pozitif 20 peptik ülser hastası (1. grup), helicobakter pilori negatif 20 peptik ülser hastası (2. grup) ve 20 sağlıklı kontrol grubu katılımcısına sempatik cilt testi çalışıldı. Üç gruba da test uygulandı, amplitüd ve latanslar ölçüldü. Test bulgularına göre gruplar karşılaştırıldı.

BULGULAR: Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubu katılımcılarının ortalama yaşları sırasıyla 48,7, 46,5 ve 46,3'tü. Her üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Latans değerleri 1. Grupta 1,44±0,3; 2. Grupta 1,49±0,15; 3. Grupta ise 1,54±0,1 ms idi. Amplitüd değerleri 1. Grupta 935±258; 2. Grupta 949±320 iken, sağlıklı kontrollerde 895±360 µV idi. Amplitüd ve latans değerlerinde üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

SONUÇ: Helikobakter pilori pozitif ve negatif olan peptik ülser hastalarında sempatik deri yanıtının amplitüd ve latans değerleri sağlıklı kontrollerin sonuçları ile benzerdir.

Anahtar kelimeler: otonom disfonksiyon; helicobakter pilori; peptik ülser; sempatik deri yanıtı

Giriş

Otonom sinir sistemi (OSS), temel olarak sempatik ve parasempatik sistem olarak ikiye ayrılan, istem dışı çalışarak vücudun iç dengesini koruyan ve yaşamın devamlılığını sağlayan sistemdir¹. OSS, birçok fonksiyonların yanı sıra, gastrik enzim salgıları, kan akımı ve mide hareketlerinin nöronal mekanizmalarından da sorumludur. Özellikle gastrik motilitenin kontrolünde OSS'nin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir². Parasempatik sistem, midede asit ve enzim salgılarını uyarırken, beraberinde mide peristaltizmini de arttırır³.

Sempatik sinir sistem (SSS) esas olarak gastrik kan akımının ve enzim salgılarının düzenlenmesi ve gastrik hücre proliferasyonlarından sorumludur. Örneğin, SSS aktivasyonu ile prostoglandin sentezinin arttığı, asit sekresyonunun ise azaldığı bildirilmiştir⁴. SSS'nin aşırı aktive olduğu, şiddetli stres varlığında ise, vasküler şok, midenin kan dolaşımında bozulma ve gastrik anoksi gelişmektedir. Bu durumda gastrik erozyonlar

Yard. Doç. Dr. Hatice Köse Özlece, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kars, Türkiye, Tel. 0 507 233 69 68 Email. haticekse@hotmail.com

Geliş Tarihi: 17.12.2013 • Kabul Tarihi: 08.02.2014

oluşmaktadır⁵. Yine yüksek sempatik aktivasyon ile mide motilitesinin azaldığı bilinmektedir. Deneysel olarak kimyasal sempatektomi uygulanan ratlarda, gastrik mukozadaki hücre proliferasyonunun inhibe olduğu ve hücre yenilenme hızının azaldığı görülmüştür. Böylece SSS'nin aşırı aktivasyonu sonucu, peptik ülser gelişimine zemin hazırlayan mide kan akımı bozuklukları ve mide motilitesinde yavaşlama görülürken, sempatektomi sonucunda ise hücre proliferasyon hızında yavaşlama ve asit sekresyonunda artış görülmektedir³⁻⁵.

Peptik ülser gelişmesinde diğer önemli faktörlerden biri de, gram (-), mikroaerofilik, spiral bir basil olan helicobakter pilori (*H.pylori*)'nin gastrik mukozada kolonizasyonudur. *H.pylori*, kronik gastrit, gastrik atrofi, peptik ülser, ülsersiz dispepsi, gastrik adenokarsinom ve mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) hücreli lenfoma gelişimine zemin hazırlamaktadır^{6,7}. Bazı çalışmalarda *H.pylori* ile gastrik motilite ve özellikle de gastrik staz arasında olası bir ilişki olduğu bildirilmiştir⁸.

OSS disfonksiyonu ve bununla ilgili gastrointestinal motilite bozuklukları ve dolayısıyla *H. pylori* kolonizasyonu arasındaki ilişki hala tartışma konusudur. SSS'nin peptik ülser oluşum mekanizmalarına etkisi, daha çok hayvan deneylerinde kimyasal veya cerrahi sempatektomiler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bilgimize göre daha önceki yayınlarda fonksiyonel değerlendirme yapılmamıştır. SSS'nin fonksiyonel değerlendirilmesinde kantitatif sudomotor akson refleksi testi, termo regulatuvar ter testi, istirahat anında ter çıkışı, pupil işlevlerinin değerlendirilmesi ve sempatik deri yanıtları (SDY) gibi bir çok test kullanılmaktadır⁹. SDY, OSS'nin kantitatif ve kalitatif değerlendirilmesinde kolay, noninvazif ve sık kullanılan araştırma yöntemlerinden biridir¹⁰. SDY, derinin elektriksel potansiyelinde iç ve dış uyaranlar ile ortaya çıkan, anlık ve kalıcı olmayan değişikliklerdir. Refleks arkını ise, geniş myelinli duyusal lifler, santral sinapslar ve efferent pre-post ganglionik sinir lifleri oluşturur. SDY bulunmaması patolojik kabul edilip, sempatik disotonomiyi yansıtmaktadır¹¹.

Çalışmamızın amacı, peptik ülser olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesiydi. Ayrıca, peptik ülser hastaları iki alt gruba (*H.pylori* pozitif ve negatif gruplar) bölünerek her iki grupta da sempatik sinir aktivitesi arasında bir fark olup olmadığı, mide motilite bozukluğu ve *H.pylori* kolonizasyonuna sempatik aktivitenin etkisini belirlemeye çalıştık.

Yöntem

Çalışmaya Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Polikliniğine Ocak 2011 – Eylül 2011 tarihleri arasında ön tanıları peptik ülser olan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında peptik ülser tanısı alan hastalar alındı. Çalışmada Helsinki Deklerasyonu kriterlerine uyuldu ve çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Bu prospektif çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Nörolojik muayenede polinöropati düşündürecek bulgu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. SSS fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç (L-dopa, dekonjestanlar, bronko dilatörler, beta blokörler vb.) kullanımı olan, polinöropati riskini arttırabilecek tiroid fonksiyon bozukluğu, Vitamin B₁₂ eksikliği, alkolizm, renal yetmezlik ve otonom nöropatinin eşlik edebileceği diabetes mellitus, idiyopatik Parkinson hastalığı gibi hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.

Endoskopi esnasında peptik ülser tanısı alan hastalara hızlı üreaz testi yapılarak gruplar oluşturuldu. Grup 1 *H.pylori* (+) olan, Grup 2 *H.pylori* (-) olan hastalardan oluşuyordu. Grup 3 ise sağlıklı gönüllülerden oluşmakta idi. Her üç grupta 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam 20'şer hasta bulunuyordu.

Hızlı üreaz testi, fenol kırmızısı ve üre içeren bir agar jel kullanılarak yapıldı. Test *H.pylori*'nin bol miktarda üreaz oluşturması esasına dayanır. Üreaz enziminin üreyi hidrolize etmesi sonucu ortaya çıkan amonyak ve bikarbonat ortam PH değerini yükseltir. Yükselen PH değeri fenol kırmızısı tarafından renk değişikliğine neden olur. Bu esasa dayanarak *H.pylori* pozitif olan doku örnekleri seçildi.

Her üç gruba SSS fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile SDY testi uygulandı. SDY yarı karanlık, sessiz bir odada, supine pozisyonda, sirkadiyen değişiklikten etkilenmemek için 12.00–16.00 saatleri arasında ve hasta uyanırken Neuropack MEB-2200 Nihon Kohden® (Tokyo, Japan) elektromyografi cihazı kullanılarak, aynı klinisyen (Hüseyinoğlu N) tarafından kör olarak değerlendirildi. Oda ısısı yaklaşık 24° C civarında tutuldu. Çekim öncesi hastaların kahve ve alkol tüketimleri kesildi. Çekim için gümüş klorür elektrotlar kullanıldı ve el deri ısısı yaklaşık 32° C civarında tutuldu. Aktif elektrot avuç içine, referans elektrot el sırtına ve toprak elektrot el bileğine yerleştirildi. Uyarılar habituasyondan kaçınmak için irregüler olarak ve beklenmeyen zamanlarda her iki median sinire

ayrı ayrı verildi. Uyarı süresi 0,2 ms ve şiddeti 10–30 mA arasında tutuldu. Frekans filtreleri 0,5–2000 Hz, analiz zamanı yaklaşık 10 sn olarak ayarlandı. SDY'nın en az 5 kez elde edilememesi patolojik kabul edildi. SDY latansları milisaniye (ms) olarak, amplitüdü ise milivolt (mV) olarak ölçülerek kaydedildi.

Test sonuçları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak analiz edildi. Her üç grup arasında latans ve amplitüd parametreleri karşılaştırıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu prospektif çalışmada yer alması için davet edilen 60 hastanın tamamı çalışma protokolüne uyum sağlayarak çalışmayı tamamladılar. Her grupta 10 kadın ve 10 erkek hasta yer aldığı için gruplar arası katılımcı cinsiyetlerinin homojenizasyonu sağlandı.

Çalışmada yer alan katılımcıların yaş ortalamaları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla $47,8 \pm 1,5$, $46,5 \pm 1,7$ ve $46,3 \pm 2,1$ olarak bulundu ve yaş ortalamaları açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Sempatik deri yanıtı latans ve amplitüd değerleri hesaplandı. Latans (milisaniye) ve amplitüd (μV) değerleri sırasıyla; *H.pylori* pozitif peptik ülserli hastaların yer aldığı grupta $1,44 \pm 0,3$ ve 935 ± 258 ; helicobakter negatif peptik ülserli hastaların yer aldığı grupta $1,49 \pm 0,15$ ve 949 ± 320 , peptik ülseri olmayan gönüllülerin yer aldığı kontrol grubunda $1,54 \pm 0,1$ ve 895 ± 360 bulundu. Amplitüd ve latans değerleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$).

Çalışmada elde edilen bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Çalışmamızın amacı peptik ülserli hastalarda sempatik sinir sisteminin aktivitesinde değişiklik olup olmadığını saptamak olsa da, ne *H.pylori* pozitif, ne de *H.pylori* negatif peptik ülserli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Anlamlı yanıt elde edilememesinin birkaç faktörden kaynaklandığını düşünüyoruz. SDY sensitivitesi nispeten az bir testtir¹¹. Ayrıca, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri birbirleri ile sıkı bir işbirliği içinde çalıştıkları için beraber değerlendirilmeleri daha doğru sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamızın konusu olan SSS'nin ana mediatörü norepinefrindir. SSS'nin preganglionik nöronları T1 den L3'e kadar spinal kordun anterolateral gri cevherinde bulunur. Buradan çıkan lifler çölyak ganglion başta olmak üzere sempatik ganglionlarda sonlanır. Postganglionik lifler de mezenterik damarları takip ederek sirküler ve longitudinal kaslar arasındaki (intramural) pleksuslarda sonlanır. Kısaca, organizmayı iç ve dış stresörlere karşı savunmaya hazırlayan sistemdir ve sindirim sistemi dışındaki sistemlerin ve hayati organların optimum düzeyde çalışmasını sağlar⁹.

Peptik ülser patogeneğinde SSS'nin rolünü araştırmak amacıyla çok sayıda hayvan çalışmalarında kimyasal ve cerrahi sempatektomiler aracılığı ile değerlendirmeler yapılmıştır, fakat tüm bu çalışmaların sonucu halen çelişkilidir^{2,4,12}. Nakajima ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SSS aktivasyonu ile mide hareketlerinde ve gastrik sekresyonlarda azalma olduğu gözlenerek, gastrik kan akımının düzenlenmesinde ana kontrol sisteminin bu sistem olduğu kanısına varılmıştır ve

Tablo 1. Çalışmada yer alan *H.pylori* pozitif ve negatif olan peptik ülserli hastalarla, peptik ülseri olmayan gönüllülerin sempatik deri yanıtı testi açısından karşılaştırılması

	H.pylori (+) (n=20)	H.pylori (-) (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	p
Yaş	$48,7 \pm 10,6$	$46,5 \pm 11,2$	$46,3 \pm 9,8$	$>0,05$
Latans (ms)	$1,44 \pm 0,3$	$1,49 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,1$	0,61 ^a 0,73 ^b 0,13 ^c
Amplitüd (μV)	935 ± 258	949 ± 320	895 ± 360	0,32 ^a 0,67 ^b 0,81 ^c

^aKontrol (Grup 3) ve Grup 1 arasındaki istatistiksel fark, ^bKontrol (Grup 3) ve Grup 2 arasındaki istatistiksel fark, ^cGrup 1 ve Grup 2 arasındaki istatistiksel fark.

özellikle stresle ilişkili gastrik erozyonlardan vasküler mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca mide hücre proliferasyonu, hücre yenilenmesi ve prostaglandin sentezi SSS aracılığı ile olduğu düşünülmüştür, çünkü sempatektomi yapılan ratlarda gastrik mukozanın farklılaşmasında azalma ve hücre proliferasyonunda yavaşlama bildirilmiştir².

Diğer çalışmalarda ise cerrahi veya kimyasal sempatektomiler ile peptik ülser oluşumuna zemin hazırlayan mukozal değişiklikler üzerinde durulmuştur. Öyle ki, Koyun ve ark., Markos ve ark. kimyasal sempatektomi yapılan ratlarda kardiya bölgesinde gastrik bezlerin lümeninde genişleme ve parietal hücre sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişiklikler gastrik asit sekresyonunda artışa neden olarak, peptik ülser gelişmesine yol açmıştır. Çünkü, bilindiği gibi, gastrik asit ve pepsin peptik ülser etyopatogenezindeki agresif faktörlerdendir^{4,12}. Yine birçok çalışmada sempatektomi sonrasında mukozanın ve submukozadaki damaralarda dilatasyonlar izlenmiş, buna immün cevap olarak ise yoğun lenfosit infiltrasyonu olduğu belirlenmiştir. Buna bağlı gelişen akut inflamasyonda ise lökosit ve doku makrofajları serbest oksijen radikalleri salgıladığı görülmüştür. Dolayısıyla, mide epitelin koruyucu mekanizmalarının bozulması gelişerek, ülserin patogenetik mekanizmaları devreye girmiştir¹³.

Diğer deneysel çalışmalarda SSS'nin over aktivitesinin gastrik motilite bozuklukları üzerinde etkileri incelenmiştir. Örneğin, SSS aşırı derecede aktif olan hipertansif ratlarda, gastrik motilitenin inhibe olduğu gösterilmiştir ve motilitenin azalması dispeptik yakınmaların yanı sıra peptik ülser mekanizmaları arasında da yer aldığı düşünülmüştür¹⁴.

Beşeri çalışmalara gelince, bunlar daha çok gözlemseldir. Örneğin, gastroparezinin sık görüldüğü diabetik hastalarda *H.pylori* prevalansının arttığı ve bununla ilişkili olarak peptik ülser sıklığının arttığı bildirilmiştir⁸. Bu çalışmadan farklı olarak, son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda ise gastroparezi olan hastalarda *H.pylori* sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir¹⁵. Bu çalışmaların yanı sıra diğer çalışmalarda ise gastrik otonom nöropatili hastalarda *H.pylori* ile ilişki gösterilememiştir¹⁶⁻¹⁸. Benzer olarak, bizim çalışmamızda da *H.pylori* saptanan ve saptanmayan hastalarda sempatik nöropati açısından önemli farklılık saptanmamıştır.

Tüm bu çalışmalardan farklı olarak, biz bu çalışmamızda SSS'nin aktivite durumunu belirlemek amacıyla

fonksiyonel test, yani SDY testini uyguladık. Daha önce bu yöntemle peptik ülser hastalarında SSS'nin değerlendirilmesi yapılmamıştır. SDY birçok hastalıkta sempatik sinir sisteminin rolünü anlamak için kullanılmıştır. Özellikle dermatolojik, romatolojik ve birçok nörolojik hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmıştır¹⁹⁻²⁴. Bilindiği gibi, SDY, postgangliyonik, myelinsiz sempatik liflerin sudomotor fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir tetkiktir ve derinin elektrik potansiyelinde uyarana karşı uyandırılan anlık ve kalıcı olmayan değişikliktir. Test sırasında elde edilen dalganın latans, amplitüd ve morfolojisi değerlendirilerek SSS fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilir¹⁰.

Sonuç olarak, sindirim sisteminin motilite ve sekresyonlarının kontrolünde sempatik sistem ile parasempatik sistem arasında sıkı bir korelasyon bulunmaktadır. Bu karmaşık ve gizemli bağlantıları öğrenmek için OSS'nin her iki parçasının birlikte incelenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Daha ayrıntılı bilgi ve sonuçlar elde etmek için sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin araştırılmasında birçok farklı ve daha ayrıntılı testlerin kullanımı gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991:667-738.
2. Nakajima C, Azuma T, Magami Y, et al. The effect of the chemical sympathectomy on the cell kinetics of gastric mucosa in golden hamsters. Jpn Gastroenterol 1989;36:1625-31.
3. Ekinci N, Köktürk İ. Beyaz sıçanlarda abdominal trunkal bilateral vagotomi sonrası midenin epitel ve bez hücrelerindeki değişiklikler. Erciyes Tıp Dergisi 1989;11:277-86.
4. Koyun N, Ekinci N. Rat midesinin otonomik denervasyonu. Anatomi ve histolojik bir çalışma. Van Tıp Dergisi 2004;1:113-8.
5. Tóth T. The effect of chemosympathectomy on the incidence of stress-induced gastric erosions. Br J Exp Pathol 1986;67(3):349-52.
6. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991;324:1043-8.
7. Liu YE, Gong YH, Sun LP, et al. The relationship between H. Pylori virulence genotypes and gastric diseases. Pol J Microbiol 2012;61:147-50.
8. Persico M, Suozzo R, De Seta M, et al. Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter Pylori in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. J Diabetes Res 1996;234:87-92.
9. Akyüz G, Leblebici MA. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi. Turk J Phys Med Rehab 2012;58:1-5.

10. Uçar MK, Bozkurt MR, Bozkurt F. A Survey of SSR. Mechanism and application. *Int J Comput Appl* 2013;73:875–87.
11. Mimori Y, Tanaka H. Sympathetic skin response(SSR). *Nihon Rinsho* 1992;50:753–8.
12. Marcos FM, Lloyd MN, Nicholas G, et al. Role of the Sympathetic Nervous System In peptic ulcer production in rats. *Surgery* 1978;83:194–9.
13. Peur DA, Crowe SE. Helicobacter Pylori. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010: 833–41.
14. Orloff LA, Orloff MS, Bunnett NW, et al. Dopamine and norepinephrine in the alimentary tract changes after chemical sympathectomy and surgical vagotomy. *Life Sci* 1985;36:1625–31.
15. Salicru M, Juarez D, Genta RM. Low prevalence of H. Pylori infection in patients with gastroparesis. *Dig Liver Dis* 2013;45:905–8.
16. Kao CH, Wang SJ, Chen GH, et al. The relationship between Helicobacter pylori-associated gastritis or ulcer disease and gastric emptying. *Eur J Nucl Med* 1994;21:209–11.
17. Chang CS, Chen GH, Kao CH, et al. The effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with non ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:474–9.
18. Chiloiro M, Russo F, Riezzo G, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and gastrointestinal hormones in dyspeptic and healthy subjects. *Dig Dis Sci* 2001;46:46–53.
19. Bir LS, Aktan S. Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. *J Auton Nerv Syst* 1999;77:68–71.
20. Tekatas A, Koca SS, Tekatas DD, et al. R-R interval variation and sympathetic skin response in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2014; 33:65-70.
21. Gozke E, Erdogan N, Akyuz G, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in cases with rheumatoid arthritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2003;43:81–4.
22. Shindo K, Watanabe H, Ohta E, et al. Sympathetic sudomotor neural function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:39–44.
23. Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Tolonen U, et al. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2000;10:337–42.
24. Ozkul Y, Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. *Auton Neurosci* 2007;134:81–4.