

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTA DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDIACA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA
PRESENTA:

DR. OMAR ISRAEL CAMPOS VILLARREAL

TUTOR: DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Bruno Estañol Vidal
Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica

Dr. Carlos Cantú Brito
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza

INDICE GENERAL

- 1.- Antecedentes
- 2.- Planteamiento del Problema
- 3.- Justificación
- 4.- Objetivos
- 5.- Material y Métodos
- 6.- Criterios de Selección
 - a.- Criterios de Inclusión
 - b.- Criterios de Exclusión
- 7.- Variables de Medición
- 8.- Resultados
- 9.- Discusión
- 10.- Conclusión
- 11.- Bibliografía

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mi familia, principalmente mis padres y a mi esposa que han estado conmigo en todo momento, y han sido la inspiración más grande para terminar este proyecto. Agradezco a mis maestros Bruno Estañol y Horacio Senties por la oportunidad que me dieron para realizar el trabajo y el haber compartido sus conocimientos conmigo, al personal del INCMNSZ y departamento de Neurofisiología Clínica por haberme apoyado en la obtención de la información.

Especialmente mi gratitud a los pacientes con ELA por haber participado desinteresadamente en el estudio y que su actitud ha sido un ejemplo de vida para mí, así como a la organización FYADENMAC por el apoyo para permitir que sus integrantes participen en el estudio.

Y finalmente al Dr. Erwin Chiquete por su apoyo en el análisis estadístico.

RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Tesis que presenta el Dr. Omar Israel Campos Villarreal para obtener el grado de Especialista en Neurofisiología Clínica.

Tutor. Dr. Bruno Estañol Vidal

Profesor del curso de Posgrado de la Especialidad de Neurofisiología Clínica, UNAM.

Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Departamento de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

FEBRERO 2012

Antecedentes

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que involucra las neuronas motoras en la corteza cerebral, tallo cerebral y médula espinal. La característica neuropatológica esencial es degeneración de ambas neuronas motoras superior e inferior. La ELA ha sido considerada tradicionalmente como una enfermedad motora pura, en donde la función sensorial y coordinación permanecen intactas y la existencia de otras manifestaciones neurológicas u otro involucro de órganos sugiere un diagnóstico alternativo. Sin embargo, se reconoce con más frecuencia que manifestaciones no motoras pueden ocurrir. Los síntomas de disautonomía no son prominentes en ELA, pero fueron recientemente reportados en varios estudios. Hay evidencia de involucro subclínico de sistema nervioso simpático y parasimpático en ELA, el deterioro del sistema nervioso parasimpático se puede ver en decremento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y decremento en la sensibilidad de los barorreceptores, así como en anomalías en la función gastrointestinal y función salival y lagrimal. En cuanto a función simpática el incremento en los niveles de noradrenalina y en la función simpática muscular, así como estudios de microneurografía simpática de la piel y respuesta de vasoconstricción de la piel apoyan el concepto de hiperactividad simpática [1] [2] con deterioro en paralelo con la pérdida neuronal [3], sin embargo la evidencia para el deterioro posganglionar simpático visto en la desnervación cardíaca simpática, respuesta simpática de la piel y función sudomotora anormal refleja deterioro simpático más que hiperactividad. La combinación de VFC y el análisis de la variabilidad de la presión arterial pueden ofrecer un índice de mecanismo de barorreflejo, usando estos métodos Pisano et al encontraron efecto vagal reducido con preservación de función simpática en pacientes con ELA. El análisis de la VFC y la sensibilidad del barorreflejo han apoyado la existencia de hiperactividad simpática y sugiere supresión vagal en pacientes con ELA, así como incremento en intervalo y dispersión de QT, lo que puede indicar riesgo incrementado para colapso circulatorio y muerte súbita [4][5] Las alteraciones autonómicas clínicamente significativas son infrecuentes en ELA temprana. La afección autonómica en ELA apoya el concepto de ELA como una enfermedad multisistémica [6], [7]. En cuanto a la respuesta simpática de la piel (RSP) esta es un cambio transitorio en el potencial eléctrico de la piel generado por la activación sincronizada de las glándulas sudoríparas como respuesta a un flujo de actividad de fibras nerviosas simpáticas, su uso clínico se ha propuesto para la investigación de trastornos autonómicos de sistema nervioso central y periférico. La RSP también ha sido estudiada en ELA, Miscio y Pisano compararon a pacientes con ELA con controles no encontrando diferencias significativas en RSP de ambas extremidades superiores e inferiores, pero en varios pacientes la RSP no se evocó en plantas de los pies. Cambios similares fueron encontrados por otros. En un estudio la RSP estuvo ausente en extremidades superiores en varios casos. Los pacientes con ELA sin respuesta simpática de la piel en plantas tenían una significativa mayor duración de enfermedad y discapacidad funcional mayor [8]. Un estudio de casos reportado en 1987 consideró como patológico la reducción de la amplitud encontrada en la RSP en pacientes con ELA, sin embargo se conoce bien que la amplitud en la RSP varía mucho en relación a edad, declinando progresivamente en el anciano en ambas extremidades superiores e inferiores, en particular la respuesta plantar puede estar ausente en más de 50% de los sujetos mayores a 60 años. Muchas de las anomalías reportadas no se han correlacionado con el score de discapacidad, duración de la enfermedad, modo de involucro o severidad. Aunado a esos hallazgos otros autores han investigado la función sudomotora encontrando que en etapas tempranas de ELA un incremento en la producción de sudor y decremento en etapas tardías de la enfermedad [9][10] [11], así como trastornos gastrointestinales como retraso

en el vaciamiento gástrico y disminución en tiempo de tránsito intestinal aún en pacientes asintomáticos. [7] [12]

En nuestro estudio contemplamos evaluar la función autonómica por medio de la RSP y VFC, dado que algunos autores sugieren que esta última puede complementar la evaluación y obtener resultados que reflejen con mayor precisión el estado de la función autonómica en los pacientes con ELA [13].

Planteamiento del Problema

Evaluar la RSP y VCF en pacientes con ELA para analizar función autonómica en estos pacientes comparada con sujetos sanos para corroborar afección en ese nivel que implique un involucro multisistémico en ELA más que una sola afección motora y que ayude a cambiar la concepción y evaluación de estos pacientes para mejorar el manejo en estos pacientes.

Justificación

Nuestro estudio está encaminado a probar la existencia de disfunción autonómica mediante las pruebas de RSP y VFC en pacientes mexicanos con el diagnóstico de ELA definitivo, a la fecha es el primer estudio en México que aborda la función autonómica en pacientes con ELA.

Dado que esta es una enfermedad neurodegenerativa, creemos que el sistema autónomo no está exento de deterioro y el encontrar alteraciones a este nivel arrojará más luz al entendimiento de la fisiopatología así como para proponer tratamiento si estas alteraciones se tornan sintomáticas.

Objetivos

Evaluar la respuesta simpática de la piel y la variabilidad de frecuencia cardíaca como indicadores de función autonómica en pacientes con ELA y compararla con sujetos sanos.

Objetivos Secundarios

a.-Registrar y medir la Respuesta Simpática de la Piel y compararla con sujetos sanos.

b.-Registrar y medir la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y compararla con sujetos sanos.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, no aleatorio tipo cohorte.

Para el examen de la respuesta simpática de la piel (RSP) se realizó por medio de tres estímulos eléctricos a 30, 60 y 90 Mv con duración de 0.2 ms, se estimuló nervio (cubital o mediano) a nivel de muñeca izquierda y tibial en tobillo izquierdo, para evitar habituación los estímulos se dieron con una diferencia de 1 minuto. Se utilizaron electrodos Ag/Ag Cl, activo en palma y planta de pie y referencia en dorso, tierra en una prominencia ósea, la sensibilidad en 500 a 1 mv y barrido a 500 ms por división. La temperatura de las extremidades se mantuvo > 31 C, con temperatura ambiente de 22 a 24 C. Se dieron 3 estímulos por extremidades, se tomó midió latencias para estudio por tener una mayor sensibilidad para anormalidad latencia como inicio de deflexión posterior a estímulo. Se utilizó el software de RSP Viking Quest Version 10 del equipo Nicolet Para la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se registró previo reposo de 10 minutos en tres fases, reposo, respiración rítmica por medio de inspiraciones y espiraciones profundas en dos minutos y finalmente en ortostatismo, esta última en los pacientes en que fue posible. Se colocó electrodo de registro en 4 espacio intercostal, referencia en orquilla esternal y tierra en cuerpo de esternón. Los resultados de las tres fases se analizaron. Se aplicó la escala de discapacidad funcional de ALS C.A.R.E. program, (0 peor – 48 mejor) así como la Escala de Síntomas Autonómicos validada para pacientes con enfermedad de Párkinson SCOPA AUT en su versión en español determinando si estos estaba presentes o ausentes.

Se determinó la respuesta simpática de la piel como normal o anormal

Definimos respuesta normal cuando estaba presente con una latencia máxima de 1500 ms para extremidades superiores y 2000 ms para inferiores, tomando la mejor respuesta para medición.

Para la variabilidad de la frecuencia cardíaca se definió como normal o anormal en cada una de las fases.

Reposo: Se definió como normal cuando esta era > al 10% tomando como referencia la frecuencia cardiaca media dada por el software.

Respiración Rítmica: Se definió como normal según el grupo de edad.

10-29 a	30- 39 a	40 – 49 a	50-59	>60a
≥14 lpm	≥12 lpm	≥10 lpm	≥9 lpm	≥7 lpm

Ortostatismo: Se definió como normal de la siguiente manera: Aumento de la frecuencia cardíaca < a 30 lpm con una duración de < de 20 segundos con retorno a la línea basal.

Todos estos valores se compararon con controles sanos.

Análisis Estadístico

Se describen las frecuencias relativas como porcentajes. Las variables cuantitativas continuas se describen como media aritmética y desviación estándar o con mínimo y máximo, según corresponda a una distribución normal o no paramétrica, respectivamente. La prueba chi cuadrada de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos. En la prueba chi cuadrada se empleó la corrección Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) fuera <5, y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia =0. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos, o la prueba *U* de Mann-Whitney cuando la distribución no paramétrica. Se empleó además el análisis de correlación de Pearson para evaluar la relación lineal entre dos variables cuantitativas continuas.

Todos los valores de p para comparaciones fueron comparados a dos colas considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSSv17.0 será usado en todos los cálculos.

Criterios de Selección

a.- Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de ELA definitivo por criterios revisados del Escorial, edad y sexo indistinto.

b.- Criterios de Exclusión: Pacientes con DM, Polineuropatía por otra causa, o cualquier otra enfermedad que afecta la función autonómica. Pacientes con medicación que afecte la función autonómica (simpaticomiméticos, cafeína, alcohol)

Variables de Medición

Variables Clínicas

Edad

Sexo

Tiempo de evolución de la enfermedad

Síntomas autonómicos

Escala Funcional de ELA

Variables Neurofisiológicas

Latencias de Respuesta Simpática de la Piel en extremidades superiores e inferiores.

VFC en tres fases:

Reposo

Respiración Rítmica

Ortostatism

Resultados

Se realizaron registros a 11 pacientes 8 mujeres y 3 hombres, con edades entre 39 a 64 años media de 52 desviación estándar de 7, con meses de evolución de inicio de la enfermedad entre 12 a 84 meses, media de 48, escala funcional de ELA entre los 12 a 40 puntos con media de 28 (0 peor 48 mejor) todos presentando síntomas de disfunción autonómica en diferente grado principalmente gastrointestinal y urinaria, estos se correlacionaron con hallazgos en 14 pacientes sanos 10 mujeres y 4 hombres, con edades entre los 34 a 78 años media de 47.5, con desviación estándar de 10.83

Variables Clínicas

Paciente	Sexo	Edad	Evolución (meses)	Síntomas autonómicos	E. funcional ELA
1	M	49	79	SI	19
2	M	48	29	SI	17
3	H	59	65	SI	40
4	H	51	53	SI	13
5	M	49	29	SI	39
6	M	39	34	SI	25
7	M	51	84	SI	12
8	M	60	53	SI	35
9	M	57	53	SI	37
10	H	64	12	SI	37
11	M	55	44	SI	36

Variables Neurofisiológicas.

Pacientes con ELA

Paciente	RSP Superiores ms	RSP Inferiores ms	VFC Reposo %	VFC Resp. Rítmica lpm	VFC Ortostatismo
1	1510	2250	5	6	n/a
2	1710	s/r	9.4	8	n/a
3	1740	2460	7.9	10	Normal
4	1600	s/r	12.4	23	Anormal
5	1320	1800	22.4	12	Anormal
6	1260	1700	21.6	20	n/a
7	1820	s/r	10	8	n/a
8	1450	2100	4	16	Normal
9	1050	1910	7.1	18	Normal
10	1840	s/r	6.3	15	Anormal
11	s/r	s/r	7.5	21	Normal

s/r= Sin respuesta n/a =No aplica en casos donde no se realizó ortostatismo RSP= Respuesta Simpática de la Piel
VFC= Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca lpm = latidos por minuto

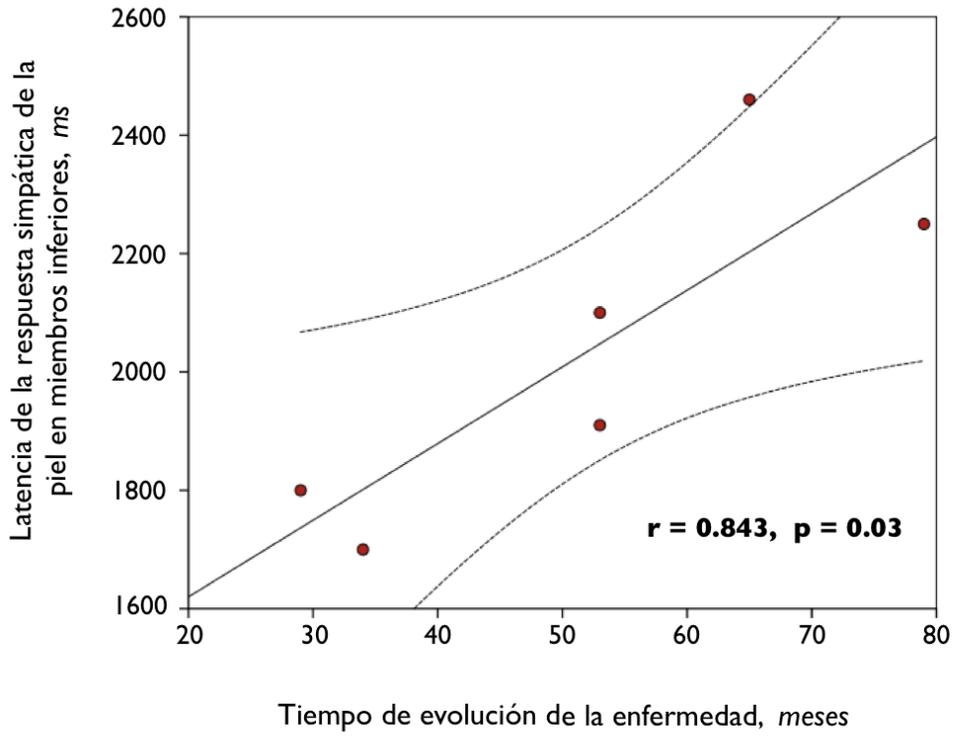
Controles Sanos

Paciente. Edad (Años), Sexo	RSP Superiores ms	RSP Inferiores ms	VFC Reposo %	VFC Resp. Rítmica lpm	VFC Ortostatismo
1.- 43 M	1620	2960	18	14	Normal
2.- 45 M	1660	1370	20	16	Normal
3.- 51 M	1290	1920	17	19	Normal
4.- 34 M	1210	1990	32	19	Normal
5.- 43 H	1480	1930	16	16	Normal
6.- 52 M	1020	1990	17	9	Anormal
7.- 47 H	1490	1920	17	18	Normal
8.- 38 H	1430	1740	31	36	Anormal
9.- 41 H	1420	1880	24	22	Normal
10.- 59 M	2140	2790	12	10	Normal
11.- 40 M	1700	2170	28	14	Normal
12.- 50 M	1450	1850	23	25	Normal
13.- 78 M	1470	2880	17	15	Normal
14.- 45 M	1400	1770	22	25	Normal

En cuanto a la RSP encontramos respuestas anormales en 8 pacientes de los casos de ELA (72%), esto fue significativamente diferente en los pacientes controles sanos encontrando anormalidad en 5 de 14 pacientes (35%) $p < 0.05$, la frecuencia de casos sin registro en la latencia de la RSP fue significativamente mayor en pacientes con ELA, en comparación con controles (45.5% vs. 0%, $p = 0.009$). La latencia promedio en los pacientes con ELA que presentaron respuesta para extremidades superiores fue de 1530 ms, con una desviación estándar de 261.57 ms, contra 1484ms en pacientes sanos con desviación estándar de 266, para extremidades inferiores la latencia promedio fue de 1994 ms con una desviación estándar de 299.79 ms para pacientes con ELA, contra 2083 ms en pacientes sanos, desviación estándar de 466. En cuanto a la relación de anormalidad con escala funcional y tiempo de evolución de ELA, de los pacientes en los que no se encontró respuesta en alguna de las dos extremidades la escala funcional promedio fue de 23 puntos, con un tiempo de evolución de 44 meses en promedio mientras que para los pacientes en los que se encontró respuesta normal fue de 33 y 38 respectivamente y prolongación de latencia de la RSP en extremidades inferiores y meses de evolución de la enfermedad. Gráfica 1.

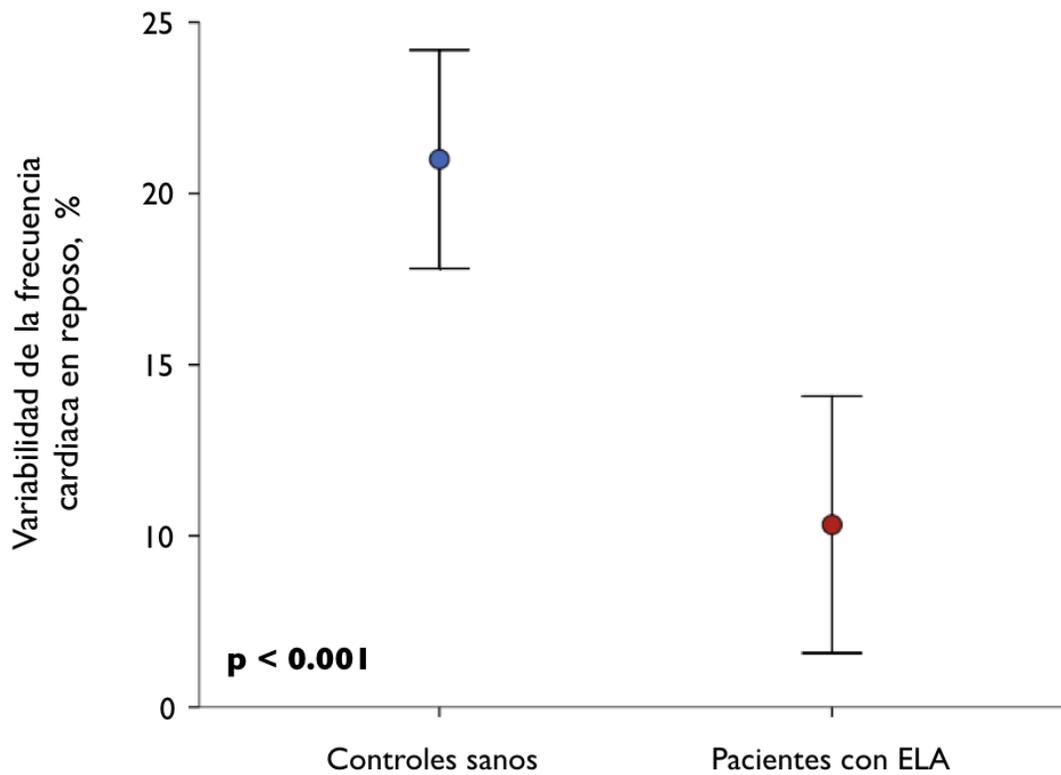
En cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardíaca encontramos respuesta anormal en 10 de 11 pacientes estudiados (90%) en los casos de ELA, contra 0 casos en pacientes controles sanos siendo la variabilidad de la frecuencia en reposo la más significativa $P < 0.001$. Gráfica 2.

Gráfica 1



Correlación entre la RSP de miembros inferiores con el tiempo de evolución de la enfermedad, en pacientes con ELA (n=11)

Gráfica 2

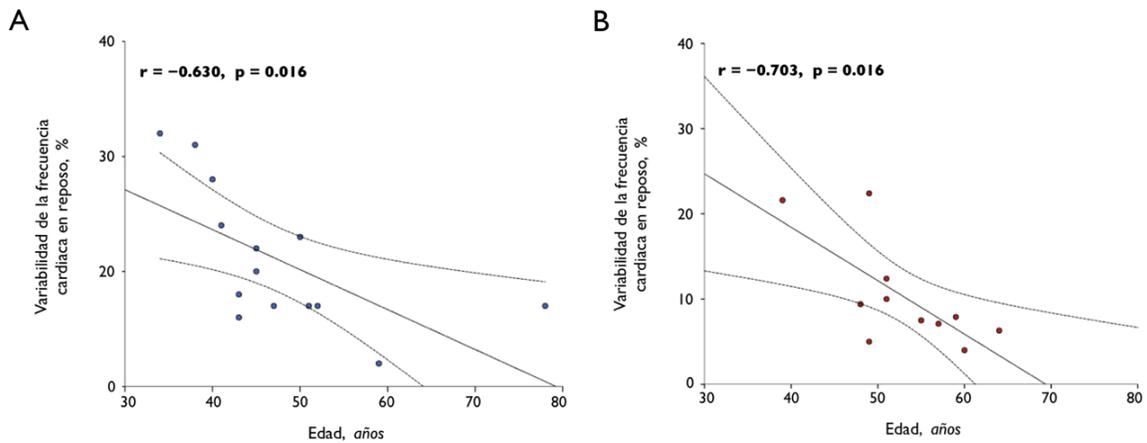


Diferencias en la VFC en reposo entre pacientes con ELA vs Controles

Si correlacionamos la edad con la VFC en los dos grupos encontramos que hubo una correlación entre edad y menor VFC en reposo, sin embargo no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos estudiados. Gráfica 3.

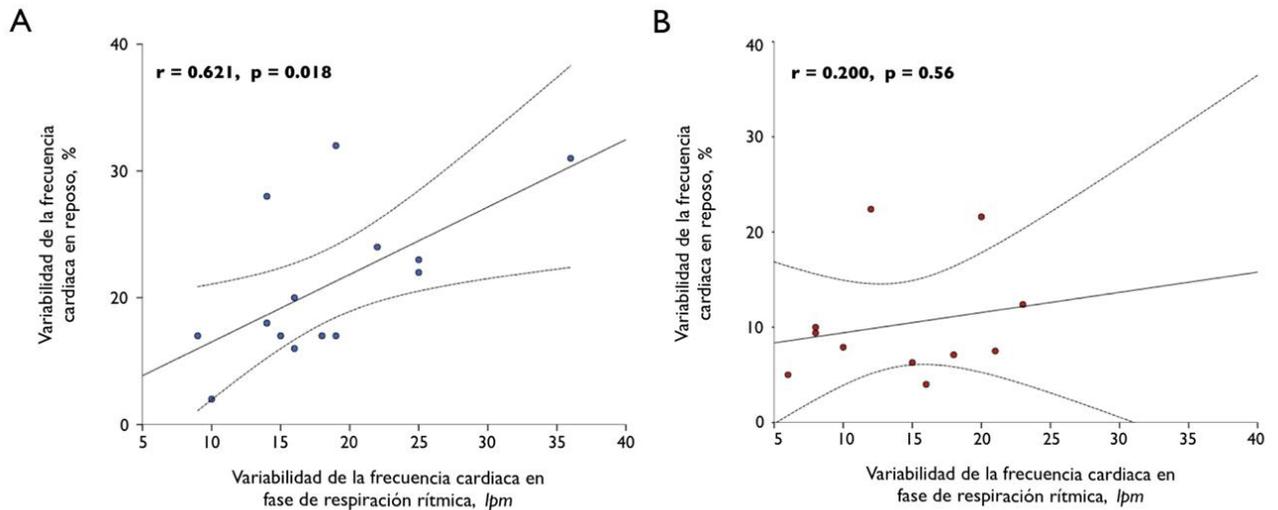
Al correlacionar VFC en reposo con VFC en respiración rítmica en ambos grupos encontramos una gran dispersión en pacientes con ELA comparada con sanos lo que se traduce en pérdida de la correlación normal o esperada y diferencias entre ambos grupos. Gráfica 4.

Gráfica 3



A. Correlación entre la edad y la VFC en reposo, en controles sanos (n=14). **B.** Correlación entre la edad y la VFC en reposo, en pacientes con ELA (n=11).

Gráfica 4



A. Correlación entre la VFC en respiración rítmica y la VFC en reposo, en controles sanos (n=14). **B.** Correlación entre la VFC en respiración rítmica y la VFC en reposo, en pacientes con ELA (n=11).

Discusión

En la literatura están publicados varios estudios que evalúan la RSP y VFC en pacientes con ELA cuyos resultados no son uniformes. [15][16] Miscio G, Pisano F. evaluaron la RSP a 31 pacientes con ELA comparados con 48 controles, estos autores no encontraron diferencia significativa en extremidades superiores y encontraron ausente la respuesta en plantas en 7 de los 31, esto asociado con los pacientes con mayor discapacidad funcional, concluyendo que esta prueba no es una herramienta útil para detectar en forma temprana trastornos autonómicos en ELA. [17], sin embargo otros estudios si encontraron diferencia significativa de palmas y plantas en latencia y amplitud en ELA comparado con sujetos sanos, sugiriendo un involucro subclínico autonómico en ELA [18], el estudio de Miscio y Cols. es muy compatible con nuestros resultados en los cuales la RSP en superiores no mostró diferencia significativa comparada con controles, pero si en la ausencia de respuesta en inferiores (45.5% vs. 0%, $p = 0.009$). En cuanto a la VFC se ha reportado que los pacientes con ELA mantienen una frecuencia cardíaca mayor en reposo, así como menor variabilidad con las maniobras comparado con controles, concluyendo que existe un desequilibrio simpato-vagal. [19], por otro lado otros estudios han encontrado disfunción autonómica subclínica temprana en ELA, principalmente en función parasimpática, y son los pacientes con síntomas bulbares prominentes los que tienen mayor afección autonómica en reposo. [14]. Nosotros por nuestra parte encontramos VFC en reposo baja en comparación con sujetos sanos, así como pérdida de la correlación esperada entre VFC en reposo y con respiración rítmica. Considerando a la ELA como una enfermedad multisistémica incluido el sistema autonómico, tendrá implicaciones en la investigación de la patogénesis y terapia en las enfermedades neurodegenerativas. [7].

Conclusión

Existe alteración en la función simpática y parasimpática en pacientes con ELA manifestado por anomalía en la RSP en extremidades inferiores y VFC en reposo, y que muy probablemente la severidad de la alteración se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Este estudio aporta otra prueba para considerar a la Esclerosis Lateral Amiotrófica como una patología con involucro autonómico y no solamente del sistema motor y que finalmente ayudaría a entender mejor la fisiopatología y por ende nuevas terapias.

Bibliografía

- 1.-Sympathetic sudomotor neural function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 Jan;12(1):39-44. Epub 2010 Aug 25.
- 2.-Increased sympathetic outflow to muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a comparison with other neuromuscular patients. *J Neurol Sci.* 1995 Dec;134 (1-2):57-60.
- 3.-Chronological changes of sympathetic outflow to muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2004 Dec 15;227(1):79-84.
- 4.-Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. *J Neurol Sci.* 2007 Mar 15;254(1-2):78-83. Epub 2007 Feb 14.
- 5.-Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1994 Jun;124(1):45-55.
- 6.-Upper motor neuron and extra-motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and brain imaging review. *Neuromuscular Disorders* 2009 Jan;19(1):53-8. Epub 2008 Dec 12.
- 7.-Delayed colonic transit times in amyotrophic lateral sclerosis assessed with radio-opaque markers. *Eur J Med Res.* 1997 Nov 28;2(11):473-6.
- 8.- Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis *Curr Opin Neurol* 18:487–493.
- 9.-Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral Sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:68–70.
- 10.- Sympathetic sudomotor function and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001 Jun;2(2):105-8.
- 11.- Sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol.* 1994 Jul-Aug;9(4):193-7.
- 12.- Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 1999 Dec;1(1):15-9.
- 13.- Sympathetic skin response in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 276-279.
- 14.- Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 Sep;12(5):363-7. Epub 2011 May 30.
- 15.- Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2002 Mar;25(3):402-8

16.- Sympathetic skin response abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 1993 Sep;16(9):930-4.

17.- Sympathetic skin response in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand. 1998 Oct;98(4):276-9.

18.- Sympathetic skin response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Funct Neurol. 1995 May-Jun;10(3):131-5.

19.- Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 1995 Nov; 18(11):1225-31