

Relación entre homocisteinemia y respuesta simpaticocutánea en la enfermedad de Parkinson

José A. Crespo-Burillo, Carmen Almárcegui-Lafita, Isabel Dolz-Zaera, Raquel Alarcia-Alejos, José C. Roche, José R. Ara, José L. Capablo-Liesa

Servicio de Neurología (J.A. Crespo-Burillo, R. Alarcia-Alejos, J.C. Roche, J.R. Ara, J.L. Capablo-Liesa). Servicio de Neurofisiología (C. Almárcegui-Lafita, I. Dolz-Zaera). Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Crespo Burillo. Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

E-mail:

josanjoseli@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:

26.07.17.

Cómo citar este artículo:

Crespo-Burillo JA, Almárcegui-Lafita C, Dolz-Zaera I, Alarcia-Alejos R, Roche JC, Ara JR, et al. Relación entre homocisteinemia y respuesta simpaticocutánea en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2017; 65: 348-52.

© 2017 Revista de Neurología

Introducción. En la enfermedad de Parkinson (EP) se han observado niveles elevados de homocisteína en relación con el tratamiento con levodopa. Nuestro objetivo ha sido valorar su influencia y la de otras variables relacionadas con la propia EP sobre la respuesta simpaticocutánea.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, transversal, en el que se incluyó de forma consecutiva a pacientes con EP. Se valoró la respuesta simpaticocutánea de forma unilateral en los miembros superiores, y se determinó la influencia de la gravedad de la EP según la *Unified Parkinson Disease Rating Scale*, y las escalas de Hoehn y Yahr y de Schwab y England, y de los niveles sanguíneos de homocisteína, vitamina B₁₂ y ácido fólico sobre la latencia y amplitud de la respuesta simpaticocutánea.

Resultados. Se incluyó a 78 pacientes. La respuesta simpaticocutánea se obtuvo en todos ellos. En el análisis bivariante, la latencia se correlacionó significativamente con la edad, con la edad de inicio de la EP y con los niveles de homocisteína. La presencia de hiperhomocisteinemia se relacionó con una latencia más prolongada. La amplitud sólo se correlacionó con la puntuación en la escala de Schwab y England. En el análisis multivariante, la edad fue la única variable que demostró una asociación significativa tanto con la duración de la latencia como con los niveles de homocisteína.

Conclusión. No pudo establecerse una asociación directa entre el aumento de homocisteinemia y la disfunción de la respuesta simpaticocutánea. Los resultados del análisis multivariante sugieren que la prolongación de la latencia en los pacientes de una mayor edad podría deberse a que éstos presentan unos mayores niveles sanguíneos de homocisteína.

Palabras clave. Disautonomía. Enfermedad de Parkinson. Homocisteína. Levodopa. Neurofisiología. Sistema simpático.

Introducción

El 14-80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presenta síntomas secundarios a la disfunción del sistema autónomo [1]. Entre ellos pueden observarse alteraciones en la sudoración en forma de hipohidrosis o hiperhidrosis [2].

El sistema nervioso autónomo central simpático y las fibras posganglionares simpáticas colinérgicas son las encargadas de controlar la sudoración. En caso de hipofunción de este sistema se producirá hipohidrosis [2,3]. Para valorar su afectación puede utilizarse una técnica no invasiva conocida como respuesta simpaticocutánea, que consiste en la aplicación de un estímulo sobre un nervio somático que viaja hasta los núcleos simpáticos medulares para ser transmitido por medio de fibras posganglionares simpáticas a las glándulas sudomotoras ecrinas de la piel, lo que producirá un cambio del potencial registrado sobre ella. En su génesis van a intervenir, además, de una forma no bien conocida, estructuras del sistema nervioso central como el hipotálamo, el troncoencéfalo ventrolateral, la porción me-

dial y basal del lóbulo frontal, y la medial del lóbulo temporal [4].

En la EP se han observado niveles elevados de homocisteína [5]. Su presencia se ha relacionado con alteraciones del sistema nervioso central en forma de deterioro cognitivo [6] y alteraciones afectivas [7], así como con disfunción del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía [8,9]; sin embargo, su relación con la afectación del sistema autónomo en la EP no se ha establecido. Nuestro objetivo ha sido valorar la influencia de los niveles de homocisteína y de otras variables relacionadas con la propia EP sobre el sistema nervioso autónomo a través de su relación con la respuesta simpaticocutánea.

Pacientes y métodos

Se seleccionó de manera consecutiva desde abril de 2012 a octubre de 2014 a todos los pacientes con EP que acudieron a la consultas de neurología de los centros pertenecientes al sector sanitario II de la

Comunidad Autónoma de Aragón (España). Como criterio de inclusión se consideró el diagnóstico de EP según los criterios del Parkinson's Disease Society Brain Bank. Se excluyó a los pacientes en tratamiento con estimulación cerebral profunda, bomba de infusión continua de apomorfina, infusión continua con gel de levodopa/carbidopa intraduodenal, diagnóstico previo de demencia, diagnóstico previo de diabetes mellitus o de otras causas previas conocidas de polineuropatía, tratamiento con suplementos vitamínicos (B₆, B₁₂ o ácido fólico) y signos atípicos de EP, y a los que no aceptaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética local de nuestro centro.

Un mismo especialista en neurología general del Hospital Universitario Miguel Servet sometió a los pacientes a una valoración clínica, obteniendo datos epidemiológicos de edad actual, edad de inicio de la EP, duración de la enfermedad y sexo. Se obtuvo información de la dosis acumulada de levodopa. La gravedad de la EP se estableció mediante la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) y las escalas de Hoehn y Yahr y de Schwab y England.

Posteriormente, todos los pacientes fueron sometidos a una valoración neurofisiológica protocolizada, realizada de forma ciega en el servicio de neurofisiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se valoró la respuesta simpaticocutánea, bajo condiciones óptimas, tras estimular el nervio mediano derecho, y se recogió la información en la mano contralateral, colocándose el electrodo positivo en la palma de la mano y el negativo sobre el dorso.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una determinación sanguínea de niveles de vitamina B₁₂, homocisteína y ácido fólico.

Para el tratamiento estadístico se usó el programa SPSS v. 15.0. En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables registradas. Se empleó la prueba de chi al cuadrado para el análisis de variables cualitativas dicotómicas, y se utilizó el test de Fisher cuando menos del 80% de los valores de las celdas de las tablas de contingencia fueron iguales o menores de 5. El test *t* de Student se usó para establecer la relación entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas; cuando las variables no seguían una distribución normal, se empleó el test *U* de Mann-Whitney. Para el estudio de correlación de variables cuantitativas se utilizaron los tests de correlación de Pearson para variables con distribución normal o de Spearman cuando no la siguieron. Se consideró un resultado significativo cuando *p* < 0,05. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, utilizando el método por pasos sucesivos, pa-

Tabla I. Correlación de la respuesta simpaticocutánea (RSC) con variables clinicoepidemiológicas y el estudio metabólico.

	Media ± desviación estándar	Correlación de latencia de la RSC	Correlación de amplitud de la RSC
Edad	67,5 ± 9,7 años	<i>r</i> = 0,394 ^a	<i>ρ</i> = -0,074
Edad de inicio de la EP	61,4 ± 10,4 años	<i>r</i> = 0,297 ^a	<i>ρ</i> = -0,141
Duración de la EP	6,1 ± 5,3 años	<i>r</i> = 0,174	<i>r</i> = 0,150
Dosis acumulada de levodopa	0,66 ± 1,00 kg	<i>r</i> = 0,134	<i>r</i> = 0,062
UPDRS	29,6 ± 13,1	<i>r</i> = 0,052	<i>ρ</i> = 0,173
Hoehn y Yahr	2,1 ± 0,7	<i>r</i> = 0,187	<i>r</i> = 0,203
Schwab y England	83,7 ± 13,2	<i>r</i> = -0,088	<i>r</i> = -0,230 ^a
Niveles de homocisteína	14,0 ± 4,7 μmol/L	<i>r</i> = 0,313 ^a	<i>ρ</i> = -0,130
Niveles de vitamina B ₁₂	299 ± 91 pg/mL	<i>r</i> = -0,034	<i>ρ</i> = -0,002
Niveles de ácido fólico	9,4 ± 4,8 ng/mL	<i>r</i> = -0,003	<i>ρ</i> = 0,078

EP: enfermedad de Parkinson; *ρ*: coeficiente de correlación de Pearson; *r*: coeficiente de correlación de Spearman; UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale*. ^aResultados estadísticamente significativos (*p* < 0,05).

ra determinar cómo las variables epidemiológicas, el tratamiento con levodopa, la gravedad de la EP y las alteraciones metabólicas estudiadas influyeron sobre la latencia y la amplitud de la respuesta simpaticocutánea y de la homocisteinemia. Para el estudio de las variables asociadas a la presencia de niveles elevados de homocisteína se realizó un análisis de regresión logística. Se introdujeron en el análisis del modelo las variables cuantitativas que mostraron una correlación significativa con estas variables en el análisis bivalente, siempre que presentaran plausibilidad biológica.

Resultados

Se incluyó a un total de 78 pacientes (55 varones y 23 mujeres). La respuesta simpaticocutánea se obtuvo en todos ellos, con un valor de latencia media de 1,26 ± 0,28 s y amplitud media de 1,44 ± 0,89 mV.

En el análisis bivalente, la latencia de la respuesta simpaticocutánea se correlacionó significativamente con la edad y con la edad de inicio de la EP. No se observó una correlación con la duración de la enfermedad, la puntuación en la UPDRS, las escalas de Hoehn y Yahr y de Schwab y England, y la dosis acumulada de levodopa. La amplitud sólo se

Tabla II. Relación de hiperhomocisteinemia con variables estudiadas (media \pm desviación estándar).

	Niveles elevados de homocisteína (> 15 μ mol/L) (n = 26)	Niveles normales de homocisteína (< 15 μ mol/L) (n = 52)	Significación (p)
Edad	71,6 \pm 8,6 años	65,5 \pm 8,6 años	0,005 ^a
Edad de inicio de la EP	64,9 \pm 10,2 años	59,6 \pm 10,1 años	0,033 ^a
Duración de la EP	6,6 \pm 3,9 años	5,9 \pm 5,9 años	0,117
Dosis acumulada de levodopa	0,88 \pm 0,78 kg	0,55 \pm 1,00 kg	0,001 ^a
UPDRS	33,8 \pm 13,5	27,4 \pm 12,5	0,043 ^a
Hoehn y Yahr	2,44 \pm 0,69	2,02 \pm 0,73	0,010 ^a
Schwab y England	79 \pm 11	85 \pm 13	0,008 ^a
Latencia media de la RSC	1,37 \pm 0,20 s	1,20 \pm 0,29 s	0,005 ^a
Amplitud media de la RSC	1,33 \pm 0,96 mV	1,50 \pm 0,86 mV	0,0446

EP: enfermedad de Parkinson; RSC: respuesta simpaticocutánea; UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.
^a Resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

correlacionó significativamente con la puntuación en la escala de Schwab y England (Tabla I).

Se observó una correlación significativa entre los niveles de homocisteína y la latencia de la respuesta simpaticocutánea. No se halló una correlación entre esta variable con respecto al resto de alteraciones metabólicas estudiadas. La amplitud de la respuesta simpaticocutánea no se correlacionó con los niveles de homocisteína, B₁₂ o ácido fólico (Tabla I). La presencia de hiperhomocisteinemia se relacionó de forma significativa con una latencia de la respuesta simpaticocutánea más prolongada (Tabla II).

Los niveles de homocisteína se correlacionaron de forma significativa con la edad ($\rho = 0,385$; $p = 0,000$), edad de inicio de la enfermedad ($\rho = 0,284$; $p = 0,012$), duración de la enfermedad ($r = 0,244$; $p = 0,032$), dosis de levodopa acumulada ($\rho = 0,448$; $p = 0,000$) y puntuación en la UPDRS ($\rho = 0,256$; $p = 0,024$) y en las escalas de Schwab y England ($r = -0,442$; $p = 0,000$) y de Hoehn y Yahr ($\rho = 0,347$; $p = 0,002$). La presencia de hiperhomocisteinemia se relacionó con una mayor edad, edad de inicio de la enfermedad, dosis acumulada de levodopa y gravedad de la enfermedad según las escalas UPDRS, Schwab y England y Hoehn y Yahr (Tabla II).

En el análisis de correlación lineal múltiple, la latencia de la respuesta simpaticocutánea y la homocisteinemia se correlacionaron de forma significativa sólo con la edad (Tabla II). Las dos variables que

se correlacionaron de forma significativa en el análisis bivalente con la amplitud de la respuesta simpaticocutánea (edad y puntuación en la escala de Schwab y England) no mostraron una relación significativa en el multivariante. En el análisis de regresión logística sólo la edad se asoció de forma significativa con la presencia de hiperhomocisteinemia (IC 95%: 1,023-1,159; $p = 0,007$); ni la dosis acumulada de levodopa, ni la edad de inicio de la enfermedad ni la gravedad de la enfermedad según la UPDRS mostraron resultados significativos.

Discusión

La respuesta simpaticocutánea es un método no invasivo que se ha utilizado para valorar la presencia de disfunción autonómica en enfermedades que cursan afectación del sistema nervioso periférico, como la polineuropatía diabética [10-13], la urémica [14] o la amiloidótica [15]. También se han observado alteraciones en enfermedades con afectación del sistema nervioso central, como esclerosis múltiple [16,17], enfermedad de Huntington [18] o ictus [19].

En la EP, el sistema nervioso autónomo se afecta tanto central como periféricamente. En los primeros estadios de la enfermedad ya pueden observarse depósitos de α -sinucleína en zonas del sistema nervioso central relacionadas con el sistema nervioso autónomo, como el núcleo dorsal del vago y los núcleos medulares simpáticos [20]. En el sistema nervioso periférico pueden observarse depósitos en el sistema nervioso entérico [21], en la cadena ganglionar simpática [20] y en terminaciones nerviosas cutáneas de fibra fina [22]. Por lo tanto, en las alteraciones observadas en la respuesta simpaticocutánea en pacientes con EP probablemente influya la patología producida en ambos niveles.

A la hora de interpretar los datos sobre la respuesta simpaticocutánea debe tenerse en cuenta la variabilidad en cuanto a datos normativos sobre población sana con respecto a los valores de amplitud y latencia [4]. Por ello, algunos autores son partidarios de considerar patológica sólo la ausencia de respuesta evocada [23,24]. En nuestro estudio se obtuvo en todos los pacientes.

Las alteraciones observadas en la respuesta simpaticocutánea en la EP difieren según el estudio. En algunos de ellos, la ausencia de respuesta simpaticocutánea en pacientes con EP varía en torno a un 7,7-59% [25,26]. Por otro lado, al igual que en nuestro trabajo, algunos autores han evocado la respuesta simpaticocutánea en todos los pacientes [27-29]. Con respecto a controles sanos, se han observado

diferencias significativas en los valores de latencias y amplitud, así como en la prevalencia de la ausencia de respuesta simpaticocutánea [27,30]. Sin embargo, no todos los estudios han reproducido estos resultados [28]. En nuestro trabajo no se pudo establecer la existencia de estas diferencias, dada la ausencia de grupo control.

Los parámetros de la respuesta simpaticocutánea en la EP se han correlacionado significativamente con la edad, la edad de inicio, la duración y estadio de la enfermedad, y la puntuación en la UPDRS [27,30]. A pesar de que parece razonable encontrar una relación entre la limitación funcional ocasionada por la enfermedad y los parámetros de la respuesta simpaticocutánea, en nuestro trabajo no se observaron correlaciones significativas en el análisis multivariante con estas variables.

Niveles elevados de homocisteína pueden actuar dañando el sistema nervioso a través de su acción como radical libre, potenciando el metabolismo del glutamato, alterando mecanismos de reparación del ADN y favoreciendo el daño microvascular [31-33]. En la EP, el uso de levodopa se ha relacionado con la presencia de niveles elevados de homocisteína [5].

La relación entre hiperhomocisteinemia y disfunción autonómica en la EP no se ha establecido. Niveles elevados de homocisteína se han relacionado con la presencia de disfunción autonómica en otras enfermedades, como la diabetes mellitus de tipo 2 [34]. En nuestro estudio se observó una latencia de la respuesta simpaticocutánea más prolongada en los pacientes con niveles de homocisteína elevados. Sin embargo, la homocisteinemia no se correlacionó significativamente con la latencia de la respuesta simpaticocutánea en el análisis multivariante, por lo que no se pudo establecer una relación directa entre elevación de la homocisteína y disfunción autonómica en la EP.

La edad fue la única variable asociada a variaciones en la latencia de la respuesta simpaticocutánea y en los niveles de homocisteína, y a la presencia de hiperhomocisteinemia en el análisis multivariante. La edad es uno de los principales factores asociados al desarrollo de la EP, y se desconoce actualmente el mecanismo exacto de cómo el envejecimiento interviene en esta enfermedad [35]. Una posible explicación podría ser el aumento de la vulnerabilidad neuronal frente a neurotoxinas en edades más avanzadas [36]. De esta manera, la presencia de niveles elevados de homocisteína en edades avanzadas podría actuar de forma deletérea sobre el sistema nervioso autónomo, y establecer así una relación indirecta entre hiperhomocisteinemia y prolongación de la respuesta simpaticocutánea.

Tabla III. Regresión lineal múltiple.

		Coefficiente estandarizado β	Significación (p)
Latencia de la respuesta simpaticocutánea	Edad	0,399	0,000 ^a
	Edad de inicio	-0,370	0,069
	Niveles de homocisteína	0,128	0,264
Homocisteinemia	Edad	0,385	0,000 ^a
	Edad de inicio	-0,172	0,405
	Duración de la EP	0,089	0,405
	UPDRS	0,159	0,145
	Dosis acumulada de levodopa	0,195	0,070

EP: enfermedad de Parkinson; UPDRS: *Unified Parkinson Disease Rating Scale*. ^aResultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En conclusión, dada la ausencia de relación en el análisis multivariante, no pudo establecerse una asociación directa entre aumento de homocisteinemia y disfunción de la respuesta simpaticocutánea. La prolongación de la latencia en los pacientes de una mayor edad podría deberse a que éstos presentan unos mayores niveles sanguíneos de este metabolito neurotóxico.

Bibliografía

- Ziemssen T, Fuchs G, Greulich W, Reichmann H, Schwarz M, Herting B. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *J Neurol* 2011; 258 (Suppl 2): S339-45.
- Crespo-Burillo JA, Alarcia-Alejos R. Manejo de la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2015; 60: 355-64.
- Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7): S42-7.
- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105: 108-16.
- Hu XW, Qin SM, Li D, Hu LF, Liu CF. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 73-82.
- Martín-Fernández JJ, Carles-Díes R, Cañizares F, Parra S, Avilés F, Villegas I, et al. Homocisteína y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 50: 145-51.
- O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lactitz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004; 61: 865-8.
- Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa associated homocysteine increase and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol* 2004; 61: 657-60.
- Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 28-36.
- Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T.

- Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 224-8.
11. Soliven B, Maselli R, Jaspán J, Green A, Graziano H, Petersen M, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10: 711-6.
 12. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 902-8.
 13. Watahiki Y, Baba M, Matsunaga M, Takebe K, Onuma T. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989; 29: 155-9.
 14. Wang SJ, Liao KK, Liou HH, Lee SS, Tsai CP, Lin KP, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve* 1994; 17: 411-8.
 15. Montagna P, Salvi F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11: 183-4.
 16. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanabe H, Furukawa T, et al. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 1991; 114: 1381-94.
 17. Aghamollai V, Harirchian MH, Modabbernia A, Ghaffarpour M, Mousavi M, Tafakhori A. Sympathetic skin response (SSR) in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a case-control study. *Neurophysiol Clin* 2011 41: 161-71.
 18. Sharma KR, Romano JG, Ayyar DR, Rotta FT, Facca A, Sánchez-Ramos J. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1248-52.
 19. Korpelainen JT, Tolonen U, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke* 1993; 24: 1389-92.
 20. Braak H, Del Tredici K. Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1916-25.
 21. Hilton D, Stephens M, Kirk L, Edwards P, Potter R, Zajicek J, et al. Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 235-41.
 22. Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, et al. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82: 1362-9.
 23. Nair KP, Taly AB, Rao S, Murali T. Afferent pathways of sympathetic skin response in spinal cord: a clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001; 187: 77-80.
 24. Miralles R, Espadaler JM, Navarro X, Rubiés-Prat J. Autonomic neuropathy in chronic alcoholism: evaluation of cardiovascular, pupillary and sympathetic skin responses. *Eur Neurol* 1995; 35: 287-92.
 25. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent F, Bourriez L, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 268-72.
 26. Choi BO, Bang OY, Sohn YH, Sunwoo N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 1998; 39: 439-45.
 27. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 293-7.
 28. Giza E, Katsarou Z, Georgiadis G, Bostantjopoulou S. Sympathetic skin response in Parkinson's disease before and after mental stress. *Neurophysiol Clin* 2012; 42: 125-31.
 29. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accmero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord* 2000; 15: 1215-20.
 30. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CRM, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 486-91.
 31. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 80: 101-10.
 32. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1752-62.
 33. Papatheodorou L, Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1941-58.
 34. Anan F, Yonemochi H, Masaki T, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, et al. Homocysteine levels are associated with the results of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 28-35.
 35. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 4): S10-23.
 36. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1049-55.

Relationship between homocysteinaemia and sympathetic skin response in Parkinson's disease

Introduction. High levels of homocysteine linked to treatment with levodopa have been observed in patients with Parkinson's disease (PD). Our aim was to assess the influence of serum homocysteine levels and other PD-related on the sympathetic skin response.

Patients and methods. An observational, cross-sectional study was conducted that consecutively included patients with PD. We unilaterally assessed the sympathetic skin response in the upper limbs. We measured the influence of PD severity (measured by the Hoehn & Yahr and the Schwab & England scales, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale) and blood homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels on the latency and amplitude of the sympathetic skin response.

Results. A total of 78 patients were enrolled, and all achieved a sympathetic skin response. In the bivariate analysis, latency was significantly correlated with age, age at PD onset and homocysteinaemia levels. The presence of hyperhomocysteinemia was associated with a longer latency. The amplitude was only correlated with the score on the Schwab & England scale. In the multivariate analysis, age was the only variable that showed a significant association with the latency duration and homocysteine levels.

Conclusion. A direct association could not be established between the increase in homocysteinaemia levels and sympathetic skin response dysfunction in PD. The results of the multivariate analysis suggest that latency prolongation in elderly patients could be due to the fact that these patients have higher blood levels of homocysteinaemia.

Key words. Dysautonomia. Homocysteine. Levodopa. Neurophysiology. Parkinson's disease. Sympathetic nervous system.