Sleep Related Disorders and Inflammatory Diseases of the Central Nervous System

Jae-Won Hyun, Su-Hyun Kim, Ho Jin Kim

Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea

수면 연관 장애와 중추신경계 염증성 질환

현재원, 김수현, 김호진

국립암센터 신경과

Received November 10, 2020
Revised November 29, 2020
Accepted December 7, 2020

Address for correspondence
Jae-Won Hyun, MD, PhD
Department of Neurology,
Research Institute and Hospital
of National Cancer Center,
323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu,
Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1660
Fax: +82-31-925-5524
E-mail: 12141@ncc.re.kr

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) are inflammatory diseases of the central nervous system and inflammatory conditions involving sleep-related anatomical structures, associated with sleep-related disorders. After the identification of pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies, NMOSD—previously considered a variant of MS—is now regarded as a distinct entity. A higher prevalence of sleep-related disorders is reported in individuals with MS compared to the general population, and recent evidence suggests the same is true in NMOSD. Timely recognition and multidisciplinary therapeutic approaches for sleep-related disorders in individuals with MS or NMOSD improve the patient's quality of sleep and life. Therefore, this review aims to provide clinicians with a comprehensive understanding of the comorbid conditions and diagnostic and therapeutic strategies in clinical practice.

J Sleep Med 2020;17(2):108-112

Key Words: Sleep, Inflammation, Central nervous system.

서 론

중추신경계 염증성 질환은 중추신경계에 면역 기전으로 염증을 일으켜 신경학적 결손을 유발하는 질환으로 대표적으로 다발성경화증(multiple sclerosis), 시신경척수염 범주 질환(neuromyelitis optica spectrum disorder), 최근 항체 검사법의 발전으로 분리된 질환으로 규명된 MOG 항체 연관 질환(MOG antibody associated disease) 등이 있다.¹⁻³ 중추신경계의 염증성 손상이 일어나면서 수면 연관 구조도 손상을 입을 수 있어 중추신경계 염증성 질환 환자에서 수면 연관 장애가 병발함에 대해 이해하고 적극적으로 진단 및 치료하는 것이 환자들의 수면의 질, 나아가 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있다.^{4,5} 이번 종설에서는 비교적 먼저 질환군으로 확립되어 수면 연관 장애와의 연관성이 많이 밝혀진 다발성

경화증과 최근 연구가 많이 시행되고 있는 시신경척수염에 관한 연구들을 중심으로 살펴보고 한다.

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환은 중추신경계 염증성 질환으로 시신경염, 척수염, 뇌의 염증성 병변 등을 보일 수 있다.^{1,2} 다발성경화증의 한 아형으로 여겨졌던 시신경척수염 범주 질환은 2004년 환자의 혈액에서 질환특이 항체가 발견되고,⁶ 2005년 이 neuromyelitis optica 항체의 표적 항원이 아쿠아포린-4(aquaporin-4, AQP4)라는 수분 통로 단백질이라는 것이 밝혀짐에 따라,⁷ 혈액에 특이 항체의 존재 여부에 의한 시신경척수염 범주 질환의 진단이 확립되었고 이를 바탕으로 개정된 진단 기준이 발표되었다.⁸ 시신경척수염 범주 질환은 다발성경화증과는 달리 임상적으로 심한 시신경염(optic neuritis)과 척추 3분절 이상을 침범하는 긴 척수염(longitudinally extensive myelitis)을 주된 특징으로 하며, 여러 임상 및 실험 연구들에 의해 두 질환이 발병기전과 치료가 전혀 다르기 밝혀졌다.⁹ 임상에서 이 두 질환의 감별은 매우 중요한데 이는 인터페론베타와 같은 다발성경화증

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

질환 조절 치료제의 일부는 시신경척수염 범주 질환을 오히려 악화시킬 수 있기 때문이다.¹⁰

기존 연구들을 통하여 다발성경화증에서 일반 인구 집단보다 수면 연관 장애의 빈도가 높음이 밝혀져 있고, 시신경척수염 범주 질환에서도 최근 시행된 연구들을 통해 이러한 사실들이 밝혀지고 있다. 이번 종설에서는 두 질환에서 염증성 병변에 의해 직접적인 수면 관련 구조의 손상으로 수면 연관 장애가 발생하거나, 통증 등의 증상으로 인해 이차적인 불면증을 유발하는 경우로 나누어 살펴보고자 한다. 또한 다발성경화증의 경우 교대 근무와 같은 수면 관련 요인이 발병 및 질환 활성도와 연관이 있음이 밝혀져 있고, 재발 방지를 위한 질환 조절 치료가 수면을 저해하는 경우도 알려져 있어 이에 대해서도 살펴보고자 한다.

본 론

수면 연관 장애의 원인으로서의 중추신경계 염증성 질환

중추신경계 손상의 결과로서의 수면 연관 장애는 특정 뇌 혹은 척수의 염증성 병변이 수면 연관 구조를 침범하면서 발생할 수 있으며, 잘 알려져 있는 수면 연관 장애로 하지불안 증후군, 주기적 사지 운동증, 수면 연관 호흡 장애, 기면증 등이 있다. 중추신경계 손상의 결과이므로 기저 질환인 중추신경계 염증성 질환의 활성도를 낮추는 치료가 선행되어야 하며 임상가로서 손상 병변에 따라 나타날 수 있는 수면 연관 장애를 잘 인지하여 환자들에게 실제적인 도움을 줄 수 있도록 해야 할 것이다. 또한 통증, 야뇨증 등 중추신경계 염증성 질환의 증상으로 인해 2차적 결과로서의 불면증에 대한 보고가 있어왔으며, 수면무호흡증, 하지불안증후군 같이 호발하는 수면 연관 장애가 불면증을 유발할 수도 있다. 이렇게 원인 및 병발 기저질환이 있는 경우 단순히 불면증에 대한 대증적 치료만으로는 증상이 좋아지지 않는 경우가 많을 것이므로 원인을 정확히 파악하고 이를 통합적으로 치료하는 것이 필요하다.

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서의 하지불안증후군

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서 하지불안증후군이 일반 대조군에서 보다 유병률이 높음이 알려져 있다.¹¹⁻²⁰ 하지불안증후군은 일반 인구에서 2.8~18.3% 정도의 유병률을 보이나 다발성경화증 환자군에서는 기존의 여러 연구를 통해 13.3~65.1%의 상대적으로 높은 유병률을 보였다.¹¹⁻¹⁵ 다발성경화증 환자군에서 하지불안증후군이 있을 때, 없는 경우와 비교하여 척수 병변이 있는 사례가 유의하게 많

았으며,¹⁶⁻¹⁹ 이는 병리 기전 측면에서 척수 병변으로 인한 시상하부-척수 경로(hypothalamic-spinal pathway) 손상으로 인한 도파민 기능 장애 가설로 설명되기도 했다.¹⁷ 시신경척수염 범주 질환군에서도 건강 대조군에 비해 하지불안증후군이 유의하게 높은 빈도(17% vs. 7.8%)를 보임이 확인되었으나,²⁰ 척수 병변이 있는지 여부가 하지불안증후군이 있는 군과 없는 군에서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이 연구는 치료에 주안점을 둔 연구는 아니었으나 도파민 길항제를 투약한 경우 하지불안증후군 증상의 호전이 있다고 한 시신경척수염 범주 질환 환자들이 77%로 많아, 치료에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이나, 임상에서 이러한 대증적 치료를 고려하는 것이 환자들에게 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서의 주기적 사지 운동증(Periodic limb movement disorders)

수면다원검사를 통해 파악된 주기적 사지 운동증의 유병률이 다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서 건강대조군에 비해 높음이 밝혀져 있다.²¹⁻²³ 일반 인구에서 주기적 사지 운동증의 유병률이 8~10% 정도이나 다발성경화증 환자군에서는 36%임이 밝혀져 있고 이러한 주기적 사지 운동증을 보이는 다발성경화증 환자군에서 증상이 없는 환자군과 비교하여 소뇌와 뇌간을 포함하는 천막하(infratentorial) 병변이 많음이 알려져 있다.^{21,22} 시신경척수염 범주 질환군도 건강 대조군(39% vs. 10%)에 비해 주기적 사지 운동증이 더 흔히 동반되었으며, 주기적 사지 운동증이 있는 경우 다발성경화증과 같이 천막하 병변이 유의하게 많음이 밝혀져 있다.²³ 대증적 치료가 도움이 되는지에 대한 연구는 아직 부족한 상태여서 치료에 대한 추가적인 연구가 이뤄져야 할 것이다.

다발성경화증과 수면 연관 호흡 장애(Sleep related breathing disorders)

기존 연구에서 다발성경화증 환자군에서 대조군보다 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea)의 빈도가 높은 경향을 보였다.^{24,25} 폐쇄성 수면 무호흡증과 중추성 수면 무호흡증 모두 대조군에 비해 다발성경화증 환자가 더 심하게 경험하는 것으로 관찰되었고, 뇌간 병변이 있는 경우 이러한 차이는 더 저명했으며, 수면 무호흡증이 있는 경우 뇌간 병변을 동반하는 경향을 보였다.^{26,27} 폐쇄성 수면 무호흡증의 표준 치료인 양압 기도(positive airway pressure) 치료가 다발성경화증에서 동반된 폐쇄성 수면 무호흡증에서도 수면의 질과 피로감을 나아지게 한다는 보고가 있어,²⁸ 다발성경화증 환자에서 수면 무호흡증을 감별하고 이에 대한 적절한 치료를 고려하는 것이 환자들에게 도움이 될 수 있을 것이다.

시신경척수염 범주 질환에서의 기면증

시신경척수염 범주 질환은 AQP4 항체로 인한 이상 소견을 보이며 AQP4는 수분 통로로 주로 뇌척수액이 흐르는 뇌실 주변 병변을 가지는 특징이 있다.²⁹ 시신경척수염 범주 질환은 제 3 뇌실 주변 병변이 특징적으로 나타날 수 있고 시상하부를 침범할 경우 기면증을 유발할 수 있다.^{30,31} 기면증 증상은 시신경척수염 범주 질환에서 매우 드물게 발견되기는 하지만 특징 증상으로 포함되어 2015년 개정된 시신경척수염 범주 질환 진단 기준에도 기술되어 있다.⁷ 따라서 기면증 소견을 보이는 환자에서 특징적 뇌병변 유무를 확인하고 AQP4 항체 검사를 하여 원인으로서의 시신경척수염 범주 질환을 감별하는 것이 정확한 진단에 도움이 될 수 있다. 기존 연구에서 시상하부 병변이 있고 기면증 증상을 보인 시신경척수염 범주 질환 환자에서 고용량 스테로이드 치료와 같은 급성기 면역치료를 하여 증상이 호전된 보고가 있었다.³¹ 그러므로 기저 질환으로서의 시신경척수염 범주 질환을 인지하고 적절한 치료를 하는 것은 환자의 근본적인 증상 호전에 도움을 줄 수 있을 것이다.

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서의 불면증

다발성경화증 환자는 일반 인구에 비해 불면증을 호소하는 빈도가 높으며, 통증은 다발성경화증 환자가 불면을 호소할 때의 주원인으로 밝혀져 있어 통증 조절을 적극적으로 하는 것이 수면에 긍정적인 영향을 미칠 것임을 기대할 수 있다.^{5,32,33} 또한 통증 조절을 위한 신경병성 통증 약들의 경우 투약 후 졸음을 호소하는 경우도 있어 수면제를 병용 투약할 때는 이러한 면을 종합적으로 고려하는 것이 필요하다. 시신경척수염 범주 질환의 경우 아직 불면증에 대한 직접적인 연구가 부족하지만, 간접적으로 피로도가 높은 환자에서 수면의 질이 낮을 수 있고 피로도의 정도가 통증과 연관 있음을 보인 연구가 있다.³⁴ 또한 시신경척수염 범주 질환에서 염증성 병변과 연관 가능성이 높은 신경병성 통증이나 통증성 긴장 연축(painful tonic spasm)이 다발성경화증 환자에서 보다 빈도가 높은 것으로 보고되어 있어 불면을 유발할 가능성이 상대적으로 높을 수 있을 것으로 보이며,^{35,36} 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 더불어, 다발성경화증 환자의 불면증에서 야뇨증은 주요 원인으로 보고되었고 뇌교의 소변 중추 손상이 있는 경우 요실금(urinary incontinence) 혹은 소변 흐름이 약해지는(weak urinary stream) 증상이 발생할 수 있음이 보고 되었다.^{33,37} 불면의 원인으로서의 소변 문제 혹은 야뇨증에 대한 문진이 잘 이루어져야 하며, 이에 대한 대증적 치료가 수면의 질 향상에 도움이 될 수 있을 것이다.

중추신경계 염증성 질환의 원인으로 수면 관련 요인 (교대 근무)

일반적으로 일하는 오전 9시부터 오후 5시까지를 벗어난 시간에 주 5회 이상 일을 하는 경우를 교대 근무(shift work)로 정의하며, 이러한 교대 근무로 밤 근무를 최소 3년 이상, 20세 전 10대 때 했던 사람들이 낮 근무만 했던 사람들에 비해 다발성경화증의 위험이 2배 정도 높음이 밝혀졌다.³⁸ 아직 정확한 기전에 대한 연구가 필요하지만, 밤에도 빛에 노출되고 수면이 박탈되면서 멜라토닌과 같은 수면 관련 호르몬 수치가 변동되는 것이 원인으로 지목되고 있다.³⁹ 또 다른 연구에서는 밤의 길이가 길어 멜라토닌 수치가 높아지는 가을, 겨울에 재발 빈도가 낮은 계절적 경향성을 보고하면서 멜라토닌과 다발성경화증의 재발이 연관됨을 보고하였다.⁴⁰ 추가적인 향후 연구가 필요하겠으나, 지금까지의 연구 결과를 바탕으로 멜라토닌 수치를 낮출 수 있는 교대 근무를 하는 다발성경화증 환자의 경우 질환 활성도를 높일 가능성이 있으므로, 교대 근무 여부를 확인하여 가능하다면 다른 근무 형태를 권고하는 것이 질환 활성도를 낮추는데 도움이 될 것이다.

다발성경화증의 재발 방지 유지 면역 치료 관련 수면 관련 장애

다발성경화증의 재발 방지를 위한 질환조절치료 중 가장 오래된 전통적인 주사 치료인 인터페론 베타(interferon-beta)가 독감양 증후군(flu-like syndrome)을 일으켜 수면을 방해할 수 있음이 잘 알려져 있다.⁴¹⁻⁴⁶ 또 다른 전통적 주사 치료제인 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate)의 경우에도 수면을 방해하여 밤에 깨는 경우가 많고 낮에 졸려 하는 경향이 많음이 보고되어 있으나 직접적 원인에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.^{43-45,47,48} 인터페론 베타나 글라티라머 아세테이트를 투약하는 환자들에게서 수면 문제가 있는지 면밀히 살피고, 이에 대한 대증적 치료 및 필요시 질환조절치료 변경을 고려하는 것이 환자들의 수면의 질을 높이는 데 도움이 될 것이다. 이와는 반대로 주로 이차 치료제로 고려되는 나탈리주맙(natalizumab)의 경우 피로감이나 낮에 졸려 하는 경향이 오히려 호전되는 것이 보고 되어 있으나,^{49,50} 아직 수면다원검사 등을 통한 연구는 부족한 상태로 향후 추가 연구 결과가 뒷받침되어야 할 것으로 보인다.

결론

이번 종설을 통해 살펴본 바와 같이 다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환에서는 수면 관련 장애의 유병률이 일반 인구보다 높아 임상 의사가 이에 대한 지식을 갖추는 것이 필요하며, 수면 장애를 유발할 수 있는 직업 환경이 질환 활성도

에 영향을 줄 수 있고, 질환 조절 치료제가 수면 관련 장애를 유발할 수도 있어 다각적인 관심이 필요하다. 이는 임상 현장에서 중추신경계 염증성 질환 환자들이 적절한 시기에 수면 관련 문제에 대한 진단과 치료를 받는데 도움이 될 것이며 환자들의 수면의 질, 더 나아가 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.

다발성경화증과 시신경척수염 범주 질환과 연관된 수면 관련 장애의 치료에 대한 큰 규모의 잘 통제된 임상 시험은 아직 부족하여 환자들에게 실제적인 도움을 주기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또한 시신경척수염 범주 질환의 경우, 수면 연관 장애와 관련하여 아직 밝혀지지 않은 부분이 많아 이에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 보이며, 최근 더 정밀한 MOG 항체 검사법이 개발되면서 독립된 질환군으로 확립된 MOG 항체 연관 질환에서의 수면 연관 장애도 앞으로 연구가 되어야 할 과제이다.

Conflicts of Interest

Hyun JW has received grants from the National Research Foundation of Korea. Kim SH has lectured, consulted, and received honoraria from Bayer Schering Pharma, Biogen, Genzyme, Merck Serono, and UCB and received a grant from the National Research Foundation of Korea. Kim HJ has lectured, consulted, and received honoraria from Alexion, Celltrion, Eisai, HanAll BioPharma, Merck Serono, Novartis, Sanofi Genzyme, Teva-Handok, and Viela Bio; received a grant from the National Research Foundation of Korea; and accepted research funding from Sanofi Genzyme, Teva-Handok, and UCB; serves on a steering committee for MedImmune/Viela Bio; is a co-editor for the Multiple Sclerosis Journal, and an associated editor for the Journal of Clinical Neurology.

ORCID iDs

Jae-Won Hyun	https://orcid.org/0000-0003-0288-771X
Su-Hyun Kim	https://orcid.org/0000-0002-0679-0918
Ho Jin Kim	https://orcid.org/0000-0002-8672-8419

Author Contributions

Conceptualization: Jae-Won Hyun. Data curation: Jae-Won Hyun. Formal analysis: Jae-Won Hyun. Funding acquisition: Jae-Won Hyun. Investigation: Jae-Won Hyun. Methodology: Jae-Won Hyun. Project administration: Jae-Won Hyun. Resources: Jae-Won Hyun. Software: Jae-Won Hyun. Supervision: Jae-Won Hyun. Validation: Jae-Won Hyun. Visualization: Jae-Won Hyun. Writing—original draft : Jae-Won Hyun. Writing—review & editing: Su-Hyun Kim, Ho Jin Kim.

REFERENCES

- Kim W, Kim HJ. Multiple sclerosis. *J Korean Med Assoc* 2009;52:665-676.
- Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-127. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.3.115>.
- Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:89-102. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0112-x>.
- Foschi M, Rizzo G, Liguori R, et al. Sleep-related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2019; 56:90-97. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.010>.
- Braley TJ, Boudreau EA. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Curr Neu-*

- rol Neurosci Rep* 2016;16:50. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0649-2>.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X).
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477. <https://doi.org/10.1084/jem.20050304>.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- Barnett MH, Sutton I. Neuromyelitis optica: not a multiple sclerosis variant. *Curr Opin Neurol* 2012;25:215-220. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283533a3f>.
- Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012; 18:1480-1483. <https://doi.org/10.1177/1352458512439439>.
- Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2015;22:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.002>.
- Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5:179-183. <https://doi.org/10.1177/135245859900500307>.
- Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1652-1653. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184519.47689.c4>.
- Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2011;65:302-306. <https://doi.org/10.1159/000327315>.
- Manconi M, Fabbri M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:534-539. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01740.x>.
- Rizzo G, Li X, Galantucci S, Filippi M, Cho YW. Brain imaging and networks in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2017;31:39-48. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.018>.
- Bruno E, Nicoletti A, Messina S, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a population based case-control study in Catania, Sicily. *Eur J Neurol* 2015;22:1018-1021. <https://doi.org/10.1111/ene.12409>.
- Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep* 2000;23:591-594.
- Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 688-689. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.5.688a>.
- Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Increased frequency and severity of restless legs syndrome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Sleep Med* 2016;17:121-123. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.023>.
- Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125:194-197. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)90035-3).
- Chen JH, Liu XQ, Sun HY, Huang Y. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:375-381. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000067>.
- Song Y, Pan L, Fu Y, et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e94. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000094>.
- Kaminska M, Kimoff RJ, Benedetti A, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1159-1169. <https://doi.org/10.1177/1352458511432328>.
- Braley TJ, Chervin RD, Segal BM. Fatigue, tiredness, lack of energy,

- and sleepiness in multiple sclerosis patients referred for clinical polysomnography. *Mult Scler Int* 2012;2012:673936. <https://doi.org/10.1155/2012/673936>.
26. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34:320-323. <https://doi.org/10.1159/000117070>.
 27. Beran RG, Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology* 2013;80:1354-1355. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000428978.31271.8a>.
 28. Côté I, Trojan DA, Kaminska M, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:480-489. <https://doi.org/10.1177/1352458512455958>.
 29. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.7.964>.
 30. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 2009;66:1563-1566. <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.264>.
 31. Okuma H, Matsumura K, Hatanaka Y, Saito E, Sonoo M. Sudden onset of sleep due to hypothalamic lesions in neuromyelitis optica spectrum disorder positive for anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler* 2014;20:1407-1408. <https://doi.org/10.1177/1352458514540359>.
 32. Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1025-1031. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4044>.
 33. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:481-486. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1320oa>.
 34. Seok JM, Choi M, Cho EB, et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. *PLoS One* 2017;12:e0177230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177230>.
 35. Hyun JW, Jang H, Yu J, et al. Comparison of neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Clin Neurol* 2020;16:124-130. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.1.124>.
 36. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol* 2012;69:1026-1031. <https://doi.org/10.1001/archneur.2012.112>.
 37. Weissbart SJ, Pechersky D, Malykhina A, et al. The impact of pontine disease on lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Neurol Urodyn* 2017;36:453-456. <https://doi.org/10.1002/nau.22953>.
 38. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:733-741. <https://doi.org/10.1002/ana.22597>.
 39. Figueiro MG, Bierman A, Rea MS. A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system. *Nat Sci Sleep* 2013;5:133-141. <https://doi.org/10.2147/NSS.S52203>.
 40. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, et al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. *Cell* 2015;162:1338-1352. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.025>.
 41. Kämpfel T, Schwan M, Pollmächer T, et al. Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:1138-1145. <https://doi.org/10.1177/1352458507078685>.
 42. Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of intrinsic biological rhythms during interferon treatment and its possible mechanism. *Mol Pharmacol* 2002;62:1393-1399. <https://doi.org/10.1124/mol.62.6.1393>.
 43. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Mult Scler* 2010;16:238-247. <https://doi.org/10.1177/1352458509354551>.
 44. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2013;34:1291-1296. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1229-0>.
 45. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e49996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049996>.
 46. Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, et al. Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:316-322. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.12.013>.
 47. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6:255-266. <https://doi.org/10.1177/135245850000600407>.
 48. Neau JP, Paquereau J, Auché V, et al. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol* 2012;68:8-15. <https://doi.org/10.1159/000335076>.
 49. Svenningsson A, Falk E, Celius EG, et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 2013;8:e58643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058643>.
 50. Penner IK, Sivertsdotter EC, Celius EG, et al. Improvement in fatigue during natalizumab treatment is linked to improvement in depression and day-time sleepiness. *Front Neurol* 2015;6:18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00018>.