



Nöronopatiler ve Uyku Bozuklukları: Spinal Musküler Atrofi, Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Post-polio Sendromu

Neuronopathies and Sleep Disorders: Spinal Muscular Atrophy, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Post-polio Syndrome

© Gülçin Benbir Şenel

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöronopatiler, nöron hücre gövdesinin etkilediği durumları tanımlamak için kullanılır. Kalıtsal, sporadik ve edinsel nedenli hastalıklar olabilir ve çocukluk çağında ya da erişkin yaş grubunda ortaya çıkabilirler. Spinal musküler atrofiler, amiyotrofik lateral skleroz ve Post-polio sendromu, bu grup arasında yer alırlar. Bu hastalıkların gerek tanı gerekse tedavi süreci, hasta ve yakınları ile klinisyenler açısından oldukça zordur. Bu hastalarda uyku yapısında bozulma, siklik alternan patern artışı, özellikle de uyku ile ilişkili solunum bozuklukları olmak üzere uyku ile ilişkili hastalıklar sık olarak bildirilmektedir. Daha önemlisi, uyku yapısındaki bozukluklar ve eşlik eden uyku bozuklukları, nöronopatilerin klinik seyri üzerinde olumsuz etkiye sahiptirler. Buna karşın, uyku ile ilişkili bozuklukların özellikle hastalığın erken döneminde tanısının konulması ve tedavisi ile klinik seyir ve sağkalım üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle, spinal musküler atrofi, amiyotrofik lateral skleroz ve Post-polio sendromu olan hastalarda, uyku yapısında bozulma ve uyku ile ilişkili bozuklukların araştırılması ve tedavi edilmesi oldukça büyük önem taşır. **Anahtar Kelimeler:** Spinal musküler atrofiler, amiyotrofik lateral skleroz, Post-polio sendromu, uyku ile ilişkili bozukluklar

Abstract

Neuronopathies are defined as diseases affecting the bodies of neuron cells. These disorders may be inherited, sporadic or acquired and may be observed in children or adults. Spinal muscular atrophies, amyotrophic lateral sclerosis and Post-polio syndrome are prototype disorders in this group. The clinical course, time for diagnosis and therapeutic processes are very compelling for the patients, their relatives and physicians. Disturbances in sleep structure, an increase in cyclic alternating pattern and sleep-related disorders, especially of sleep-related breathing disorders, are commonly reported in these patients. More importantly, changes in sleep microstructure and associated sleep-related disorders have a negative effect on the course of the neuronopathies. By contrast, beneficial outcomes on the clinical course and prognosis of neuronopathies have been reported upon the diagnosis and treatment of sleep-related disorders early in the disease course. For these reasons, investigating and treating deteriorations in the microstructure of sleep and sleep-related disorders in patients with spinal muscular atrophies, amyotrophic lateral sclerosis or Post-polio syndrome are important. **Keywords:** Spinal muscular atrophies, amyotrophic lateral sclerosis, Post-polio syndrome, sleep-related disorders

Giriş

Nöromusküler hastalıklar, nöronopatiler, nöropatiler, sinir-kas kavşağı hastalıkları ve kas hastalıkları (miyopatiler) olmak üzere dört ana başlık altında gruplanabilirler. Nöronopati, fizyopatolojik süreçlerin öncelikle hücre gövdesini etkilediği durumları tanımlamak için kullanılır. Kalıtsal, sporadik ve edinsel nedenli olabilirler (Tablo 1). Çocukluk çağında ve erişkinlerde karşılaşılan nöronopatiler arasında spinal musküler atrofiler (SMA), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve post-polio sendromunun (PPS) tanı ve tedavi süreci gerek hasta ve yakınları, gerekse klinisyenler açısından oldukça zor bir süreçtir.

Hastalık sürecinde yaşam kalitesinin artırılmasında gece uyku kalitesinin önemi büyüktür. Uyku yapısındaki değişiklikler ve eşlik eden uyku bozukluklarının tanınması, bu bağlamda, büyük önem taşımaktadır. Nitekim uyku ile ilişkili bozukluklarının tanınması ve tedavi edilmesi ve uyku yapısının korunması, hastalığın tedavi sürecinde, yaşam kalitesi ve prognoz üzerinde oldukça olumlu etkilere sahiptir.

1. Spinal Musküler Atrofiler

Nadir olarak görülen genetik bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan SMA grubundan, motor nöronların sağkalımı için gerekli survival motor nöron (SMN) proteinini kodlayan *SMN* gen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 226 37 97 **E-posta:** drgulcinbenbir@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-4585-2840

Geliş Tarihi/Received: 14.02.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

mutasyonları sorumludur (1). Otozomal resesif geçiş gösterir; spinal kortta yer alan nöronlarda atrofi ile birlikte simetrik kas gücü kaybı ve güçsüzlük ile şekillenir. Tanı klinik anamnez, muayene bulguları ve genetik testin yapılması ile konur. En nadir olarak görülen alt tipi SMA tip 0 prenatal dönemde fetal hareketlerin azlığı ile şekillenir; sadece tek bir *SMN2* gen kopyasına sahip olan bu bebekler ancak birkaç hafta sağkalıma sahiptirler. İnfantil dönemde ortaya çıkan SMA tip 1 (Werdnig-Hoffmann hastalığı), yaşamın ilk aylarında bulgu veren ağır bir hastalık formuna sahiptir; *SMN1* gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan bu alt tipinde sağkalım süresi ancak birkaç yıldır. SMA tip 2 (Dubowitz hastalığı) genellikle tip 1 ile tip 3 arasındaki hastalık formunu oluşturur. Juvenil form olan SMA tip 3 (Kugelberg-Welander hastalığı) genellikle yaşamın ilk bir yılından sonra ortaya çıkan daha hafif bir formudur. SMA tip 4 ise erişkin dönemde başlar ve hastalığın en selim alt tipini oluşturur. Çocuklarda, interkostal kaslarda belirgin bir güçsüzlük izlenir ve uyku esnasında daha fazla belirginleşen solunum yetmezliği sıktır. Erişkin dönem SMA haricindeki tüm alt tiplerinde solunumun etkilenmesi en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Uyku yapısı ve uyku ile ilişkili hastalıklar, SMA hastalarında detaylı bir şekilde incelenmiştir. SMA tip 1 hastaları ile yapılan bir çalışmada (2), uyku yapısı ile ilgili en dikkat çekici fark uyku latansında izlenmiştir; kontrol grubunda ortalama 15,6 dakikaya karşın SMA tip 1 bebeklerde uyku latansı ortalaması 45,5 dakika olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$). Buna karşın, uyku yapısı ile ilişkili diğer faktörler arasında, örneğin uyku etkinliği veya uyku evrelerinin yüzdeleri gibi, anlamlı farklılık izlenmemiştir. Aynı çalışmada siklik alternan patern (SAP) analizi yapılmış, SAP A1 fazı indeksi ve SAP sekans süresi SMA tip 1 hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir. Apne-hipopne indeksi (AHI), oksijen ve karbondioksit gibi parametreler ele alındığında ise, AHI değerinin SMA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmiş ve tüm SMA tip 1 hastalarında Obstrüktif

Uyku Apne sendromu (OUAS) saptanmıştır. Aynı çalışma grubu tarafından SMA tip 2 hastalarında yapılan benzer bir çalışmada, tüm SMA tip 2 hastalarında da OUAS saptanmış (3), uyku yapısı ile ilişkili parametrelerin ise kontrol grubuna kıyasla daha belirgin olarak etkilendiği ve bozulduğu dikkati çekmiştir. Türkiye’den yapılan bir çalışmada, SMA tanısı alan 7 hastada (üç hasta tip 1, dört hasta tip 2) uyku yapısı incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık izlenmedi (4). Buna karşın, AHI değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ve 7 hastanın 6’sında (%85,7) pediatrik OUAS saptandı. Tüm gece PSG süresince kaydedilen ortalama oksijen ve karbondioksit değerleri ise kontrol grubuna benzer olarak izlendi. Bu bağlamda, pediatrik OUAS, SMA hastalarında oldukça sık görülen bir uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Uyku yapısındaki bozulmalar ise, daha büyük yaşta çocuklarda daha belirgin olarak izlenmektedir.

Spinal ve bulber musküler atrofi ile şekillenen Kennedy hastalığı ile yapılan bir polisomnografik (PSG) çalışmada da, uyku etkinliğinde azalma ve gece içi uyanıklık sayısında artma ile şekillenen uyku yapısında bozulma kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha sık olarak izlenmiştir (5). AHI değerlerinde belirgin artış ile şekillenen OUAS varlığı da bu hastalarda (%66,6) artmış olarak saptanmıştır. Çalışmada, OUAS’nin bulguları arasında yer alan gündüz aşırı uykululuk halinin, kas güçsüzlüğü ve fatig nedeniyle gözden kaçabileceği vurgulanmıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında, SMA hastalarında detaylı bir uyku anamnezinin alınması gerekliliği görülmektedir. Gece şikayetleri arasında horlama, gerek çocuk yaş grubunda gerekse kas zaafiyeti nedeniyle belirgin bir şekilde görülmeyebilir. Bu yaş grubunda özellikle ağız açık uyuma, ağızdan su akması ve reflü nedeniyle ağızda acı koku sorgulanmalıdır (6). Tanıklı apne ve üst beden yarısı ve baş bölgesindeki terleme önemli bir bulgudur. Noktüri ise, henüz tuvalet eğitimi almayan çocuklarda sorgulanamaz. Huzursuz uyuma ise ebeveynler tarafından en sık bildirilen bulgulardan birisidir. Gündüz şikayetleri arasında, gündüz aşırı uyuma isteği gibi klasik şikayetlerin yanı sıra, bu yaş

Tablo 1. Nöronopatiler

Kalıtımsal etiyolojiler	Sporadik etiyolojiler	Edinsel etiyolojiler
<ul style="list-style-type: none">- Spinal musküler atrofi- Ailesel amiotrofik lateral skleroz- Brown-Vialetto-van Laere hastalığı- Fazio-Londe hastalığı- Madras tipi motor nöron hastalığı- Worster-Drought sendromu (konjenital suprabulbar paralizi)- Kortikal suprabulbar paralizi (Foix-Chavany-Marie hastalığı)- Heksosaminidaz A eksikliği (Tay Sachs hastalığı)- Poliglukozan cisim hastalığı- Katarakt ve iskelet anormallikleri ile giden motor nöronopati- Dizihibisyon-Demans-parkinsonizm-amiyotrofi kompleksi- Demans ve oftalmopleji ile giden motor nöron hastalığı	<ul style="list-style-type: none">- Sporadik amiotrofik lateral skleroz- Progressif bulber felç- Progressif spinal musküler atrofi- Primer lateral skleroz- Distal sporadik fokal spinal musküler atrofi (Monomelik Amiyotrofi/hirayama sendromu)- Benign alt ekstremite amiyotrofisi- Atipik juvenil başlangıçlı motor nöron hastalığı (sporadik Madras formu)	<ul style="list-style-type: none">- Enfeksiyöz (HTLV-1, HIV, Lyme, Creutzfeld-Jacob hastalığı gibi)- Postpolio musküler atrofisi- Toksik (kurşun, bakır gibi)- Enflamatuvar (Sjogren hastalığı gibi)- Diğer (radyasyon gibi)

grubunda, huzursuzluk, hiperaktivite, davranış problemleri ve öğrenme bozuklukları daha ön plandadır. Noktürn timer oksimetre ile gece içindeki desatürasyonlar tespit edilebilir, ancak OUAS tanısının konulması için yeterli değildir, bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Ayrıca uykunun yapısı ve kalitesi hakkında da bilgi vermeyecektir. Altın standart inceleme ve tanı yöntemi PSG'dir; çocuk yaş grubunda mutlaka tüm gece karbondioksit ölçümü ile birlikte yapılması önerilir.

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisinde ise altın standart tedavi olarak invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi önerilir (7). Pozitif hava yolu basıncı (PAP) verilmesi esasına dayalı bu tedaviler, uyanıklıktaki solunum problemleri için dahi önerilebilir. SMA hastalarında OUAS tedavisi amacı ile genellikle inspirasyon ve ekspirasyon esnasında farklı basınçlar veren iki seviyeli (bilevel) PAP tedavisi önerilir ve aradaki basınç farkının geniş olması önerilir (8). SMA tanısı olan çocuklarda PAP tedavisi ile uyku yapısının düzeldiği, gündüz solunum problemlerinde azalmanın görüldüğü, daha erken taburculuk ile birlikte hasta ve ebeveynlerin yaşam kalitesinde artışın sağlandığı bildirilmiştir (9,10). SMA hastalarında etkin PAP tedavisinin uygulanması, kardiyak otonom fonksiyonlar gibi kardiyovasküler parametreler üzerinde olumlu etkilere de sahiptir (11,12). Sağlıkım üzerine yapılan çalışmalarda ise, erken dönemde PAP tedavisinin uygulanması ile sağlıkım süresinde iki yıla varan uzamanın sağlanabileceği gösterilmiştir (13).

Literatürde SMA hastalarında uyku ile ilişkili solunum bozukluğu dışında diğer uyku bozuklukları hakkındaki bilgiler çok kısıtlıdır. Türkiye'den yapılan bir çalışmada (4), Periyodik Bacak Hareketleri indeksi kontrol grubuna göre SMA hastalarında anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Ancak bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Amiyotrofik Lateral Skleroz

Nöronopatiler arasında, erişkin yaş grubunda görülen prototip hastalık ALS'dir. Spinal kord ve beyinde ilerleyici nöron kaybı ile şekillenen ALS, ailesel veya sporadik olabilmekle birlikte, çoğunlukla alta yatan nedeni bilinmemektedir (14). Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, ALS hastalarında oldukça sık olarak izlenir. Solunum ve üst hava yolu kas zaafiyetinin şiddeti ile orantılı bir şekilde ortaya çıkar, frenik denervasyon ve diyafram güçsüzlüğü ile artış gösterir ve postür al kas inhibisyonunun gerçekleştiği hızlı göz hareketleri (REM) uyku evresinde belirgin olarak artar (15). ALS ile ilişkili en sık olarak bildirilen uyku ile ilişkili solunum bozuklukları arasında noktürn timer hipoksi, hipoventilasyon, OUAS ve Santral Uyku Apne sendromu (SAS) yer alır. Diğer uyku bozuklukları da ALS hastalarında sık olarak izlenmektedirler ve dikkatle ele alınmalıdır.

2.1. Amiyotrofik lateral skleroz ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

ALS ile ilişkili uyku bozuklukları ile ilişkili çok sayıda literatür bulunmaktadır. Uyku yapısında bozulma, uyku etkinliğinde azalma ve sık gece içi uyanıklıklar ile şekillenmektedir (16-18). Ortalama AHİ değerleri hemen her çalışmada kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak izlenmiş, OUAS sıklığı ise %60-70 oranında bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde OUAS'nin REM uyku evresinde ortaya çıktığı ya da

belirgin olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (18). OUAS'nin bulbar başlangıçlı ALS hastalarında daha belirgin olduğu ve hastalık şiddeti ile orantılı olarak AHİ değerlerinin de arttığı da gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, ALS hastalarının %13,7'sinde hipoksemi, %5,4'ünde ise SAS varlığı bildirilmiştir. Özellikle diyafram fonksiyon bozukluğu olan ALS hastalarında uyku yapısındaki bozulmanın daha belirgin olduğu, uyku etkinliğinde azalma, uyku sonrası uyanıklık süresinde artma ve REM uyku evre süresindeki azalmanın diyafram fonksiyon bozukluğu olmayan ALS hastalarına kıyasla anlamlı bir şekilde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (19). Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ALS hastalarında, eşlik eden diyafram fonksiyon bozukluğu ve OUAS varlığında ise sağlıkım süresinin anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (19).

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanısı, ALS hastalarında da anamnez ve PSG verilerine dayanarak konur. Hastalık bulguları ile ALS hastalarında dikkat çekilmesi gereken bir konu, kas zaafiyeti nedeniyle horlamanın belirgin bir bulgu olmayabileceğidir. Gece nefes alamama hissi ile uyanma, ortopne ve uykuya dalma güçlüğü, klasik OUAS hastalarına kıyasla ALS hastalarında daha sık oranda izlenir. Standart PSG tetkikine ek olarak tüm gece karbondioksit ölçümü de ALS hastalarında önemli ve gereklidir; uygulanmadığı durumlarda arteriyal kan gazı ölçümü ile değerlendirme yapılabilir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının altın standart tedavisi olan invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi ALS hastalarında ilk seçenektir. Buna karşın hastaların tedaviye uyumu genel nüfusa kıyasla çok daha düşük oranda, yaklaşık %25-30 düzeylerinde bildirilmektedir (20). Hastaların tedavi uyumu ile ilişkili belirteçler incelendiğinde, genç yaş, kadın cinsiyet, hastalık başlangıcı ile tedavi arasında geçen sürenin kısa olması, hastalığın ekstremiteler ile başlaması ve düşük zorlu vital kapasite değeri (FVC) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında, hastalığın erken dönemlerinde henüz ciddi diyafram güçsüzlüğü ve gündüz akciğer yetmezliği tablosu başlamadan önce tedavinin başlatılmasının önemi görülmektedir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun varlığı, uykuda en az 5 dakika süre ile oksijen satürasyonlarının %88 ve altında seyretmesi (uyku ile ilişkili hipoksemi), gündüz hiperkapni (>45 mmHg) olması, ortopne ile birlikte ortalama inspiratuvar basıncının %60'ın altında olması ve FVC'nin %50'nin altında olması durumunda invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi başlatılmalıdır. Böylelikle, tedaviye uyumda artış ile birlikte, solunum ile ilişkili enerjinin korunması, nütisyonel dengenin sağlanması ve özellikle bulber fonksiyon bozukluğu olanlarda bulber fonksiyonlarda düzleme söz konusu olabilmektedir.

ALS hastalarında, invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavi seçeneklerinden özellikle "bilevel" PAP modlarının kullanılması ve ekspirasyon sırasında yüksek basınç maruziyetinden kaçınılması önerilir. Özellikle REM uyku evresinde sık ağız açılması izlenmesi nedeniyle oronazal maskeye daha sık ihtiyaç duyulur. Çene pozisyonunu desteklemek ve hastanın PAP cihazı ile uyumunu artırmak amacı ile oral aparatlar da yardımcı olabilir (21). ALS hastalarında uyku yapısında bozulma ile birlikte uykusuzluk şikayetleri, hastaların invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisine olan uyumunu bozabilir (22) ve ek medikal tedaviye

ihtiyaç duyulabilir. Konuşma terapisinin verilmesi ile orofasiyal yapıların güçlendirilmesi, çiğneme, yutma ve solunum kaslarının fonksiyonlarının artırılması ve böylelikle PAP tedavi uyumunun artırılması da düşünülebilir (23). Genel prognoza olan etkisi tartışmalı olmakla birlikte, diyafram pili uygulamasının uyku yapısı ve OUAS üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (24-26).

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisi ile ALS hastalarının yaşam kalitesinde artış ile birlikte sağkalım süresinde anlamlı bir artış elde edildiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında (27), ALS hastalarında iki yıllık sağkalım oranı %73, dört yıllık sağkalım oranı ise %41,3 olarak bildirilmiştir. Sağkalımı kötüleştiren faktörler arasında bulbar başlangıç, geç başlangıç yaşı, semptomların başlangıcı ile tanı arasında kısa süre olması, gece ortalama oksijen satürasyonunun düşük olması ve vücut kitle indeksinin düşük olması (18,5 kg/m²) yer almıştır. ALS hastalarında eşlik eden OUAS varlığında prognoz daha kötü seyrettiği ve medyan sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (28). Buna karşın, PAP tedavisi ile sağkalım oranlarında bir yıla yakın artışın gözlemlendiği, kalıcı trakeostomi ihtiyacının ertelendiği ve hem yaşam kalitesinin hem de uyku kalitesinin arttığı görülmüştür (27,29). Ayrıca, gündüz uykululuk ve fatig şikayetleri, dispne, fiziksel fonksiyon ve sübjektif mental ve duygusal sağlık anketlerinde ve sosyal fonksiyon ölçeklerinde de PAP tedavisi ile anlamlı düzelmeler sağlanabilmektedir (30,31).

2.2. Amiyotrofik lateral skleroz ve uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının da ALS hastalarında genel nüfusa oranla daha sık olduğu bildirilmiştir (15,18). Huzursuz Bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH) ile ilişkili yapılan çalışmalarda, ALS hastalarındaki sıklığı %18-26 düzeylerinde bildirilmiştir (18,32,33). HBS/WEH saptanan ALS hastalarında hastalık süresi daha uzun, fonksiyonel yaşam kalitesi daha düşük ve insomni başta olmak üzere uyku ile ilişkili şikayet varlığı daha yüksek olarak izlenmiştir. İdiyopatik HBS/WEH'de beklendiği gibi, ALS hasta grubunda da, ferritin düşüklüğü ile HBS/WEH varlığı arasında anlamlı ilişki de bildirilmiştir (32). Uykuda ortaya çıkan periyodik bacak hareketlerinin ALS hastalarında kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiş olmasına karşın (15), takibinde yapılan diğer çalışmalarda uykuda Periyodik Bacak Hareketleri indeksi ALS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (16,18). Normal bir varyant olan aşırı fragmanter miyoklonus da ALS hastalarında bildirilmiştir (34).

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tanısı klinik öykü ile konur, uykuda periyodik hareket bozukluğu dışında diğer tüm bozukluklarda PSG gerekliliği aslen bulunmamaktadır. Anamnez özellikleri ile ilgili önemli bir nokta, ALS hastalarında gündüz de devam eden hareketsizlik hali, HBS/WEH şikayetlerinin sirkadiyen özelliğini saklayabilir, hekimler bu konuda dikkatli olmalıdırlar. Bunun dışında, hareket bozukluğunun uykuyu etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi ve eşlik eden uyku ile ilişkili durumların tanımlanması açısından PSG tetkiki faydalı bilgiler verebilir. Eğer PSG yapılması planlandı ise, tetkik öncesi akşam saatlerinde bir saatlik Önerilmiş Hareketsizlik testi (Suggested

Immobilization test) özellikle HBS/WEH tanısı için oldukça faydalı olabilmektedir. Daha uzun süreli ve ev ortamından kayıtların elde edilebilmesi açısından aktigrafi, uyku ile ilişkili hareket bozukluklarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

HBS/WEH ve uykuda periyodik bacak hareketlerinin tedavisinde birinci basamak tedavi olan dopaminerjik ajanlar ve alfa-2-delta ligandlar ALS hastalarında da etkin bir şekilde kullanılabilir. Pramipeksolün ek olarak antioksidan etki göstermesi ile apoptotik enzimleri inhibe ettiği ve mitokondriyal aktiviteyi koruduğu ve böylelikle nöroprotektif özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir (35). ALS'de sık görülen gündüz ve gece bacak kramplarının tedavisinde, germe egzersizleri, magnezyum, kalsiyum kanal blokerleri veya periferik/santral etkili kas gevşeticiler kullanılabilir. Riluzol bacak krampları üzerinde etkili bulunmamıştır; buna karşın L-treonin, vitamin E, kannabioid gibi tedaviler giderek daha önem kazanmaktadır (36).

2.3. Amiyotrofik lateral skleroz ve parasomniler

Bir diğer uyku bozukluğu olan parasomniler ile ALS arasındaki ilişkiye dair literatürde pek az bilgiye rastlanmaktadır. Özellikle atonisiz REM ve REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) ile ilgili veriler göze çarpmaktadır. Puligheddu ve ark.'nın (17) yaptıkları bir çalışmada, ALS hastalarında REM uyku evresindeki Atoni indeksi daha düşük olarak izlenmiş ve atonisiz REM uykusunun ALS hastalarında sık görülen önemli bir bulgu olduğu öne sürülmüştür. Aynı grubun bir diğer çalışmasında (16), hem atonisiz REM sıklığı, hem de RDB sıklığı %4,9 olarak saptanmış ve sağlıklı nüfusta görülen %0,5 oranına kıyasla oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada da, benzer oranlar saptanmış, atonisiz REM ve RDB varlığı ALS hastalarında %5,4 oranında bildirilmiştir (18). Ailesel ALS ve Parkinsonizm-demans-ALS olgularında da RDB birlikteliğinden bahsedilmektedir (37,38). Her ne kadar RDB ile sinükleopatiler arasında bir ilişki olduğu bilinse, ALS'nin bir sinükleopati olmadığı, ancak hücre içi bilinmeyen agregatlar ile birlikte alfa-sinüklein de birikebileceği ve böylelikle apoptoz ile hücre ölümüne yol açtığı öne sürülmüştür (39).

Parasomnilerin tanısı klinik anamnez bilgileri ile konulur ancak RDB tanısında şart olan atonisiz REM bulgusunun tanımlanması için PSG şarttır, kaldı ki bazı hastalarda eşlik eden verbal ve/veya motor aktivite olmaksızın atonisiz REM bulgusu izole olarak da izlenebilmektedir. Eşlik eden RDB olmadan izlenen izole atonisiz REM bulgusunun da nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (40). Hasta yakınları tarafından çekilen ev videoları da tanıda oldukça yardımcıdır. Tedavide farmakolojik olmayan yöntemler, çevre güvenliğinin sağlanması, uyku hijyeninin sağlanması, stres, alkol gibi tetikleyicilerden uzak durulması ilk basamak yaklaşımları oluşturur. Tetikleyen diğer uyku bozukluklarının varlığı araştırılmalı (örneğin, OUAS gibi), varsa tedavi edilmelidir. Tedavide, trisiklik antidepresanlar (imipramin, klomipramin gibi), melatonin ve benzodiyazepinler (özellikle klonezapam) etkin bir şekilde kullanılabilir (41). ALS hastalarında benzodiyazepin grubu ilaçlar kullanılırken özellikle solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Bunun yanı sıra, levodopa, dopamin agonistleri, gabapentin, karbamazepin ve klonidin ile olgu bildirimleri de mevcuttur.

2.4. Amiyotrofik lateral skleroz ve sirkadiyen uyku ritim bozuklukları

ALS hastalarında talamik ve hipotalamik tutulumu bağlı sirkadiyen uyku ritim bozukluğu ortaya çıkabilmektedir; nitekim bozulmuş gece uykusu ile birlikte gündüz aşırı uykululuk ve fatig oldukça sık olarak gözlenir (15). Sinaptotoksisite, artmış astrogliozis ve adenosin yetmezliği ile birlikte nöral homeostaz ağlarının bozulması, ALS hastaları da dahil olmak üzere pek çok nörodejeneratif hastalıkta sık olarak izlenen sirkadiyen uyku ritim bozukluğundan sorumludur (42). Buna karşın, sirkadiyen sistem disfonksiyonu, nükleer faktör-κB aracılı enflamasyonu artırır, gliozisi aktive eder ve motor nöron kaybını artırarak ALS'nin progresyonunu artırır (43).

Tanı, detaylı ve geçmişe yönelik yatış-kalkış saatlerinin sorgulanması ve en az iki haftalık uyku günlüklerinin kullanılması ile konur. Aktigrafi uyku günlüklerinin yerine kullanılabilir, PSG endikasyonu yoktur. Tedavisinde uyku hijyeni ve sirkadiyen kaymanın tipine göre ayarlanan ışık terapisi ve melatonin/melatonin agonistleri kullanılır (41). İlk basamak tedaviler ile etkin fayda sağlanamadığı durumlarda, uykunun istenildiği saatlerde sedatif/hipnotik (benzodiyazepin reseptör agonistleri, GABA'eriik ilaçlar veya antihistaminerjikler gibi) ilaçlar kullanılarak, uyanıklığın hedeflendiği saatlerde ise uyarıcı (modafinil gibi) ilaçlardan faydalanılabilir (44).

3. Post-polio Sendromu

PPS ilk poliomiyelit enfeksiyonunu takiben yıllar sonra gelişen ve ilerleyici kas güçsüzlüğü ile şekillenen bir sendromdur (45). Tüm poliomiyelit olgularının yaklaşık %25-40'ında ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. PPS hastalarında en sık görülen ve uyku bozuklukları şikayetleri ile örtüşen şikayet fatig olarak izlenir (46,47). Fatig şikayeti olan PPS hastalarının %65'inde AHL 5 ve üzerinde, %50'sinde ise AHL 10 ve üzerinde bildirilmiştir (46). Hem santral hem de obstrüktif tipte anormal solunum olayları izlenebilmektedir, ancak çoğunlukla (%68) obstrüktif tipte apneler izlenir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile ya da akut poliomiyelit hastalık özellikleri ile ilişkili korelasyon gösterilmemiştir. Buna karşın, bir diğer çalışmada, ilk poliomiyelit atağında solunum ile ilişkili problemler yaşayan PPS hastalarında OUAS görülme riski 1,5 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (48). OUAS'nin yanı sıra, PPS hastalarında sık olarak gözlenen spinal deformasyonlar ve kifoza bağlı restriktif akciğer hastalığı ve hipoventilasyon da gelişebilir (49). PPS hastalarında eşlik eden OUAS tedavisinde, özellikle "bilevel" PAP tedavisi önerilir (50,51). Hipoventilasyon tedavisinde, invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisinin uygulandığı hastalar ile trakeostomi olan hastalar arasında arteriyel kan gazı değerleri benzer olarak saptanmıştır (47). Bu bağlamda, PPS hastalarında invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi ile trakeostomi ihtiyacı ortadan kaldırılabilir ya da geciktirilebilir. Fatig şikayetlerinin özellikle akşama doğru arttığını belirten PPS hastalarında ise, HBS/WEH açısından dikkatli olunmalıdır (52). PPS ve HBS/WEH birlikteliğini ilk bildiren olgu sunumunda (53), dört yaşında bir hastada her iki bacağın etkilendiği paralizik poliomiyelit öyküsü ve iki yıl içinde tam düzelmenin ardından, 45 yaşındaki hastada PPS geliştirdiği, bir yıl sonra

46 yaşında ise akşam saatlerinde ortaya çıkan ve hareketle rahatlayan huzursuzluk hissi ile şekillenen HBS/WEH ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ancak levodopa ve kabergolin ile belirgin faydanın görülmediği, ropinirol (4 mg) ile kısmi fayda sağlanmış, geç başlangıç, aile öyküsünün olmaması ve dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle ko-insidental olabileceği düşünülmüştür. Bunu takiben yapılan 10 olguluk bir seride, HBS/WEH tanısı alan PPS hastalarında ferritin düzeyleri normal olarak izlenmiştir (54). Daha sonraki yıllarda yürütülen çalışmalarda ise, HBS/WEH sıklığının PPS hastalarında %36 oranında oldukça yüksek olarak bildirilmiş ve bu birlikteliğin ortak patofizyolojik bir mekanizma sonucu olduğu öne sürülmüştür (55). Bu birlikteliği en iyi açıklayan hipotez ise enflamatuvar ve immün mekanizmalardır; nitekim PPS hastalarının beyin omurilik sıvısı örneklerinde demir metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan akut enflamatuvar reaksiyon proteini hemopeksinin azaldığı, demir ile inhibe edilen Gelsolin-ile ilişkili kaspaz-3 ilişkili apoptoz aktivitesinin ise arttığı gösterilmiştir (56,57). Güncel HBS/WEH tedavisi PPS hastalarında da uygulanabilir (41,58).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fauroux B, Griffon L, Amaddeo A, Stremmler N, Mazenq J, Khirani S, Baravalle-Einaudi M. Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA). Arch Pediatr 2020;27:7S29-7S34. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30275-X.
2. Verrillo E, Bruni O, Pavone M, Ferri R, Caldarelli V, Novelli L, Testa MB, Cutrera R. Sleep architecture in infants with spinal muscular atrophy type 1. Sleep Med 2014;15:1246-50.
3. Verrillo E, Pavone M, Bruni O, Paglietti MG, Ferri R, Petreschi F, Chiarini Testa MB, Cutrera R. Sleep architecture in children with spinal muscular atrophy type 2. Sleep Med 2016;20:1-4.
4. Arkalı NB, Benbir Şenel G, Kılıç H, İncesu G, Saltık S, Yalçınkaya C, Karadeniz D. Evaluation of sleep structure and sleep-related disorders in pediatric patients diagnosed with duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. J Turk Sleep Med 2020;1:1-4.
5. Romigi A, Liguori C, Placidi F, Albanese M, Izzi F, Uasone E, Terracciano C, Marciani MG, Mercuri NB, Ludovisi R, Massa R. Sleep disorders in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): a controlled polysomnographic and self-reported questionnaires study. J Neurol 2014;261:889-93.
6. Benbir G, Karadeniz D. Obstructive sleep apnea syndrome in pediatric age group. J Turk Sleep Med 2014;1:38-42.
7. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. Sleep Med 2012;13:217-27.
8. Petrone A, Pavone M, Testa MB, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. Am J Phys Med Rehabil 2007;86:216-21.
9. Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2004;14:797-803.
10. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. Arch Dis Child 2011;96:426-32.

11. Yasuma F, Kuru S, Konagaya M. Dilated cardiomyopathy in Kugelberg-Welander disease: coexisting sleep disordered breathing and its treatment with continuous positive airway pressure. *Intern Med* 2004;43:951-4.
12. Senel GB, Arkali NB, Saltik S, Yalcinkaya C, Karadeniz D. The effects of non-invasive mechanical ventilation on cardiac autonomic dysfunction in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2020;30:845-50.
13. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e161-5. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182388ad1.
14. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2021;42:911-23.
15. Ahmed RM, Newcombe RE, Piper AJ, Lewis SJ, Yee BJ, Kiernan MC, Grunstein RR. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev* 2016;26:33-42.
16. Lo Coco D, Puligheddu M, Mattaliano P, Congiu P, Borghero G, Fantini ML, La Bella V, Ferri R. REM sleep behavior disorder and periodic leg movements during sleep in ALS. *Acta Neurol Scand* 2017;135:219-24.
17. Puligheddu M, Congiu P, Aricò D, Rundo F, Borghero G, Marrosu F, Fantini ML, Ferri R. Isolated rapid eye movement sleep without atonia in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med* 2016;26:16-22.
18. Reyhani A, Benbir Senel G, Karadeniz D. Effects of sleep-related disorders on the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2019;19:148-54.
19. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, Behin-Bellhessen V, Meininger V, Derenne JP. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849-56.
20. Jacobs TL, Brown DL, Baek J, Migda EM, Funckes T, Gruis KL. Trial of early noninvasive ventilation for ALS: A pilot placebo-controlled study. *Neurology* 2016;87:1878-83.
21. Veldhuis SK, Doff MH, Stegenga B, Nieuwenhuis JA, Wijkstra PJ. Oral appliance to assist non-invasive ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Breath* 2015;19:61-3.
22. Takekawa H, Kubo J, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Amyotrophic lateral sclerosis associated with insomnia and the aggravation of sleep-disordered breathing. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:263-4.
23. Diaferia G, Badke L, Santos-Silva R, Bommarito S, Tufik S, Bittencourt L. Effect of speech therapy as adjunct treatment to continuous positive airway pressure on the quality of life of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013;14:628-35.
24. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Salachas F, Redolfi S, Straus C, Becquemin MH, Arnulf I, Pradat PF, Bruneteau G, Ignagni AR, Diop M, Onders R, Nelson T, Menegaux F, Meininger V, Similowski T. Diaphragm pacing improves sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:44-54.
25. Zeydan B, Benbir G, Akalin MA, Karadeniz D. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by diaphragm pacing stimulation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Nobel Med* 2016;12:94-6.
26. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, Cooper CL, Baird WO, Baxter SK, Cohen J, Cantrill H, Dixon S, Ackroyd R, Baudouin S, Bentley A, Berrisford R, Bianchi S, Bourke SC, Darlison R, Ealing J, Elliott M, Fitzgerald P, Galloway S, Hamdalla H, Hanemann CO, Hughes P, Imam I, Karat D, Leek R, Maynard N, Orrell RW, Sarella A, Stradling J, Talbot K, Taylor L, Turner M, Simonds AK, Williams T, Wedzicha W, Young C, Shaw PJ. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016;20:1-186.
27. Vrijns B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:85-95.
28. Quaranta VN, Carratù P, Damiani MF, Dragonieri S, Capozzolo A, Cassano A, Resta O. The Prognostic Role of Obstructive Sleep Apnea at the Onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurodegener Dis* 2017;17:14-21.
29. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:185-8.
30. Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW, Darlene Reid W, Road J. Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure. *Respir Med* 2014;108:229-43.
31. Crescimanno G, Greco F, Arriscato S, Morana N, Marrone O. Effects of positive end expiratory pressure administration during non-invasive ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: A randomized crossover study. *Respirology* 2016;21:1307-13.
32. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Arnulf I, Praline J. The high frequency of restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:303-6.
33. Lo Coco D, Piccoli F, La Bella V. Restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2010;25:2658-61.
34. Benbir Senel G, Karadeniz D. Excessive fragmentary myoclonus: case report. *J Turk Sleep Med* 2015;2:44-6.
35. Cheah BC, Kiernan MC. Dexamipexole, the R(+) enantiomer of pramipexole, for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs* 2010;13:911-20.
36. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD004157. doi: 10.1002/14651858.CD004157.pub2
37. Ebben MR, Shahbazi M, Lange DJ, Krieger AC. REM behavior disorder associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:473-4.
38. Lo Coco D, Caruso G, Mattaliano A. REM sleep behavior disorder in patients with DJ-1 mutations and parkinsonism-dementia-ALS complex. *Mov Disord* 2009;24:1555-6.
39. Doherty MJ, Bird TD, Leverenz JB. Alpha-synuclein in motor neuron disease: an immunohistologic study. *Acta Neuropathol* 2004;107:169-75.
40. Dede HÖ, Benbir Senel G, Karadeniz D. Rapid eye movement sleep without atonia constitutes increased risk for neurodegenerative disorders. *Acta Neurol Scand* 2019;140:399-404.
41. Benbir Şenel G, İsmailoğulları S, Tuncel D, Bican Demir A, Akyıldız UO. Uyku bozukluklarında (algoritmalar ile) tanı ve tedavi kılavuzu. Benbir Şenel G (editör). *Türk Nöroloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2020.
42. Boison D, Aronica E. Comorbidities in neurology: is adenosine the common link? *Neuropharmacology* 2015;97:18-34.
43. Huang Z, Liu Q, Peng Y, Dai J, Xie Y, Chen W, Long S, Pei Z, Su H, Yao X. Circadian rhythm dysfunction accelerates disease progression in a mouse model with amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2018;9:218.
44. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). an update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1199-236.
45. Marshall VE, Storey JS, Clayton BA, Zander EH. Postpoliomyelitis syndrome and reversal with sugammadex: a case report. *AANA J* 2020;88:380-2.

46. Dahan V, Kimoff RJ, Petrof BJ, Benedetti A, Diorio D, Trojan DA. Sleep-disordered breathing in fatigued postpoliomyelitis clinic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1352-6.
47. Klang B, Markström A, Sundell K, Barle H, Gillis-Haegerstrand C. Hypoventilation does not explain the impaired quality of sleep in postpolio patients ventilated noninvasively vs. invasively. *Scand J Caring Sci* 2008;22:236-40.
48. Chasens ER, Umlauf M, Valappil T, Singh KP. Nocturnal problems in postpolio syndrome: sleep apnea symptoms and nocturia. *Rehabil Nurs* 2001;26:66-71.
49. Laffont I, Julia M, Tiffreau V, Yelnik A, Herisson C, Pelissier J. Aging and sequelae of poliomyelitis. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53:24-33.
50. Gillis-Haegerstrand C, Markström A, Barle H. Bi-level positive airway pressure ventilation maintains adequate ventilation in post-polio patients with respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:580-5.
51. Barle H, Söderberg P, Haegerstrand C, Markström A. Bi-level positive airway pressure ventilation reduces the oxygen cost of breathing in long-standing post-polio patients on invasive home mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:197-202.
52. Romigi A, Placidi F, Evangelista E, Desiato MT. Circadian variation of fatigue in paralytic poliomyelitis and postpolio syndrome: just fatigue or masked restless legs syndrome? *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:475-6.
53. De Grandis E, Mir P, Edwards MJ, Bhatia KP. Restless legs may be associated with the post-polio syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:74-5.
54. Marin LF, Carvalho LB, Prado LB, Quadros AA, Oliveira AS, Prado GF. Restless legs syndrome in post-polio syndrome: a series of 10 patients with demographic, clinical and laboratorial findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:563-4.
55. Marin LF, Carvalho LBC, Prado LBF, Oliveira ASB, Prado GF. Restless legs syndrome is highly prevalent in patients with post-polio syndrome. *Sleep Med* 2017;37:147-50.
56. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012;16:341-54.
57. Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjögren N, Miliotis T, Von Bahr H, Khademi M, Eriksson B, Kjellström S, Vegvari A, Harris R, Marko-Varga G, Borg K, Nilsson J, Laurell T, Olsson T, Franzén B. Identification of novel candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome - implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics* 2009;71:670-81.
58. Kumru H, Portell E, Barrio M, Santamaria J. Restless legs syndrome in patients with sequelae of poliomyelitis. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1056-8.