하지불안증후군의 최신 지견

김 광 기

동국대학교 일산병원 신경과

Recent Update of Restless Legs Syndrome

Kwang Ki Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Dongguk University International Hospital

Restless legs syndrome (RLS) is a very frequent neurological disorder characterised by sensory and motor symptoms. The diagnosis of RLS basically relies on the presence of 4 clinical criteria defined by the International RLS Study Group. So RLS is can be composed of various pathogenetic mechanisms. This review focuses on the recent developments in pathophysiology of RLS, with particular emphasis on the background of recent developments in genetics, neuroimaging, and animal studies. Neuroanatomical, neurophysiological, neuropharmacological, and neurogenetic findings have to be merged to reveal the secrets of restless legs syndrome.

Key Words : Restless legs syndrome, Pathophysiology

서 론

하지불안증후군이란, 하지를 포함하는 전신에 이상감각을 호소하는 것으로 쉬거나 가만히 있으면 악화되고, 다리나 팔을 뻗거나 움직이면 호전되며, 저녁이나 밤에 악화되는 경향을 보이는 질환이다.¹ 가족력이 있는 경우가 많으며, 도파민 길항제를 쓰면 호전되고, 수면 시 혹은 각성시에 주기적 사지 운동증이 동반할 수 있다. 수면 자체에 문제를 일으키고, 철결핍성 빈혈이 있거나, 저장철 성분(ferritin)이 부족한 경우에 흔하게 나타난다.^{2,3} 어린이에게서도 보고가 있지만, 대개 중년 이후에 발생하며, 증상의 강도, 빈도 및 진행 혹은 호전되는 양상은 개개인에 따라 천차만별이다.¹ 보통 임상양상을 확인하고, 진단을 하게 되지만, 국제 하지불안증후군 척도 설문을 하거나,⁴ 수면다원검사를

통해 주기적 사지 운동증을 확인하거나,^{5,6} SIT 검사를 시행하기도 한다.⁶ 본 종설에서는 하지불안증후군의 병태생리 및 치료에 대해 최근에 나온 유전학적, 뇌영상학적 및 기타 연구결과들을 정리해 보았다.

본 론

유전학적 연구

하지불안 증후군은 성별에 따라 그 발생율이 달라서 여자는 9%에서 14.2%, 남자는 5.4%로부터 9.4%에서 보고되었다.⁷⁻¹¹ 몇몇 연구에서는 여자의 발생율이 뚜렷이 높은 것으로 밝혀져 있다.^{8,12,13} 한편으로, 하지불안 증후군을 가진 환자에서 가족력이 많은 것은 이미 널리 알려져 있다. 하지불안증후군 환자 중 40-90%가 일등친(一等親, first degree relative)에 하지불안증후군이 있다.¹⁴⁻¹⁷ 또한, 45세 이하의 젊은 연령에서 그 증상이 발생한 경우에 45세 이상에서 발생한 환자에 비해 일등친에서의 발생율이 유의

* Address of correspondence

Kwang Ki Kim, M.D., Ph.D.
Hospital, 814 Siksa-dong, Ilsan dong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do,
411-773, Korea
Tel: +82-31-961-7215 Fax: +82-31-961-7977
E-mail: neukim@duih.org

하게 높은 것이 확인되었다.¹⁸ 또한, 도파민 분해효소가 활성도가 높은 여성에서 하지불안증후군이 더 높은 것으로 관찰되었다.¹⁹ 또한, 체성우성인 유전 형태가 알려져 있는 뚜렛 증후군에서 하지불안 증후군의 동반이 일반인에 비해 높은 것으로 알려져 있으며, 이는 도파민시스템과의 관련성뿐만 아니라, 유전적인 관련성이 있음을 시사한다.²⁰ 특히, 뚜렛증후군 환자 중 모계로부터 유전된 경우에 하지불안증후군의 발생이 높다는 점은 유전적인 특성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다.²⁰ 하지 불안 증후군은 여러가지 임상양상이 복합되어 있는 질환으로 단순한 멘델의 유전법칙 형태가 아닐 가능성이 높다. 이탈리아, 프랑스, 미국의 특정 가계에서 체성 열성 혹은 체성 우성으로 유전되는 유전자가 발견되었다.²¹⁻²⁵ 이 중에서 2001년 Desautels 등에 의해 보고된 French-Canadian 가계에서만 체성 열성 유전 형태가 발견되었고,²² 이후로 체성우성으로 발현하는 4개의 유전자가 각각 발견되었다.^{21,24-26} 한편으로, 몇몇 가계에서 anticipation의 가능성이 확인되었다.²⁷⁻²⁹ 또한, 연관분석기법을 이용하여 하지불안증후군의 각각의 증상 혹은 기전과의 연관성이 있을 것으로 기대되는 후보 유전자를 분석한 연구들이 있었다. 이들은 도파민 전달과정, 수용체, 대사와 관련되거나, 글루탐산 전달체, 칼륨 통로 조절과 관련한 10가지 유전자에 대한 염기순서분석 혹은 환자-대조군 비교 연구들이다.^{19,23,30,31} 이중 환자군에서 유의한 결과를 보인 유전자는 한 가지로 모노아민산화효소 A 유전자이다.¹⁹ 또 한편으로, 전체 유전자를 대상으로 한(genome-wide) 연관 분석이 있었다.^{32,33} 그 결과로 현재까지 3가지 유전자의 통계적인 유의성을 밝혔다. 첫 번째는 BTBD9, 두 번째는 MEIS1, 세 번째는 2p의 MAP2K5/LBXCOR1 포함 부위이다. BTBD9의 변이에 의해 혈청 페리틴 농도가 떨어지는 것이 확인되어 이것이 하지불안증후군의 유발과 연관성이 있다는 것을 더욱 강력히 뒷받침한다.

뇌영상 연구

하지불안증후군의 발생기전과 관련된 대뇌 부위를 확인하기 위하여 기능자기공명영상,³⁴ 복셀 기반 형태계측(voxel-based morphometry)등의 방법이 사용되었다.³⁵ 또 한편으로, 철분이 T2* 영상을 이용한 중뇌에서의 철분 농도 측

정³⁶, 단일광자방출단층촬영 및 양전자 단층 촬영을 이용한 도파민 전달계의 영상화 등의 연구가 있었다.³⁷⁻⁴³

기능자기공명영상(functional MRI) 연구

Bucher 등(1997)이 하지불안증후군의 감각증상과 운동증상인 주기적사지운동증이 있는 환자를 대상으로 환자군에서 증상이 있는 경우에 활성화 부위를 확인하였다.³⁴ 감각증상만 있는 경우, 운동증상만 있는 경우, 감각과 운동증상이 모두 있는 경우에 기저 조건과 비교하여 활성화되는 부위를 확인하였다. 이때 감각증상이 있는 경우에는 양측 소뇌와 시상 of 활성화가 확인되었으며, 운동증상이 있는 경우에는 중뇌의 적핵부위와 망상체 부근의 활성화가 확인되었다. 한편으로, 운동증상을 흉내내는 경우에는 적핵부위나 망상체의 활성화는 없었다.

복셀기반형태계측(Voxel-based morphometry, VBM) 연구

Etgen 등(2005)이 총 51명의 환자를 동수의 연령, 성별, 보정 정상대조군과 환자군과 정상군의 고해상도 T1 영상을 그룹으로 분석한 VBM 연구를 시행하였다.³⁵ 이 연구는 Regensburg 와 뮌헨의 2개 센터에서 각각 28명과 23명의 환자를 모집하고, 이들을 같이 분석하기 위해 conjunction analysis 기법을 이용하였다. 그 결과, 각각의 센터를 따로 분석한 결과와 영상 정보를 모아서 conjunction analysis 한 결과 모두 양측 시상배개 부위의 회백질 증가 소견이 관찰되었다. 이것은 행동관련 정보의 입력이 만성적으로 증가된 결과로 해석된다.

철분양 영상검사

Allen 등(2001)이 5명의 하지불안증후군 환자와 5명의 정상대조군을 대상으로 뇌자기공명영상을 이용하여 뇌 특정 부위의 철분의 양을 측정해 보았다.³⁶ 먼저 R2와 R2* 영상을 얻은 후에 이를 이용하여 R2' 값을 계산하여 뇌 국소 부위의 철분 농도를 측정하였다. 환자군의 흑질선조체에서 철분 양이 유의하게 감소되어 있었으며, 조가비핵에서도 이 보다는 통계적으로 덜 유의하나 떨어져 있는 것이 관찰되었다. 두 부위에서의 철분 감소는 모두 하지불안증후군의 중증도와 연관성이 있었다.

단일양자단층촬영(SPECT)

SPECT를 이용한 연접전 도파민 신경원과 흑질선조체의 도파민체계에 있는 연접후 도파민 D2 수용체를 영상화하는 두 가지 방법이 있다. 연접전 도파민체계의 영상화에는 123-N-3-iodopropene-2-yl-2-b-carbomethoxy-3-b-(4-chlorophenyl) tropane($[^{123}\text{I}]\text{IPT-SPECT}$), iodine 123-2-b-carbomethoxy-3-b-(4-iodophenyl)tropane ($[^{123}\text{I}]\text{bCIT-SPECT}$) 혹은 $[^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{ TRODAT-1}$ 이 이용된다.^{37,38} $[^{123}\text{I}]\text{IPT}$, $[^{123}\text{I}]\text{bCIT}$ and $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$ 은 코카인 유사물질로 연접전 신경원의 도파민 운반체에 높은 친화성을 보이는 특징이 있다. 한편으로 $[^{123}\text{I}]\text{-iodobenzamide-SPECT}([^{123}\text{I}]\text{IBZMSPECT})$ 을 통하여 연접후 선조체 도파민 D2 수용체의 결합능을 확인할 수 있다.^{37,38,40,41}

또한 국소적인 뇌혈류의 변화를 보는 연구도 있다.⁴⁴

연접전 도파민 수용체 결합(Presynaptic dopamine receptor binding)

Eisensehr 등(2001)은 $[^{123}\text{I}]\text{IPT}$ SPECT를 통하여 치료를 시행하지 않은 환자군, 약물치료를 시행받고 있는 환자군, 정상인군을 대상으로 연접 전 도파민 운반체의 결합에 대해 비교해 보았다. 그 결과 세 군 사이에 유의한 차이가 없음이 밝혀졌다.³⁷ Michaud 등이 $[^{123}\text{I}]\text{bCIT-SPECT}$ 를 사용한 연구를 통하여서도 환자군과 대조군 사이에 연접 전 도파민 운반체의 결합능에 차이가 없음을 확인하였다.³⁸

연접 후 도파민 수용체 결합(Postsynaptic dopamine receptor binding)

Eisensehr 등(2001)이 앞서에서와 같은 환자 군에 대해 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM-SPECT}$ 를 이용하여 검사를 시행하였다. 그 결과로 치료하지 않은 환자군과 치료를 받은 환자군, 정상 대조군에서 그룹간에 유의한 차이가 없음을 확인하였다.³⁷

Michaud 등도 앞서 언급한 연구에서 동일한 환자군을 대상으로 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM-SPECT}$ 를 이용한 연구를 하였다. 이 연구에서는 앞서와 달리 환자군에서 내측선조체의 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 부착이 통계적으로 유의하게 떨어짐을 확인하였다.³⁸ 그러나, 하지불안 증후군의 증중도 혹은 주기적사지운동증 지수와는 전혀 상관관계가 없음이 확인되었다. Staedt 등은 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 을 이용하여 ‘야간성 근간대경련 증후군(nocturnal

myoclonus syndrome)’ 환자들의 도파민 D2 수용체의 변화를 조사하였다.⁴⁰ 이 환자 10명 중 8명은 하지불안증후군이 있는 환자들이었다. 4명의 정상대조군이 연구에 포함되었다. 환자군에서 대조군에 비해 기저핵의 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 흡착이 떨어져 있는 것이 확인되었다. 도파민 제제를 투여 후에 4명의 환자는 정상화 되는 것을 확인하였다. 동일한 저자들이 연구대상을 늘려서 환자군은 20명, 대조군은 10명으로 비슷한 연구를 수행하였다.⁴¹ 그 결과 환자 군에서 대조군에 비해 기저핵에서의 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 흡착이 떨어지는 것이 확인되었다. 또한, 도파민 혹은 브로모크립틴을 환자군에게 투여했을 때 그 기간동안 $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ 의 흡착이 증가하는 것이 확인되었다.

국소적 뇌혈류 측정

SPECT를 이용하여 특정 부위의 국소적인 뇌혈류 양을 측정하는 연구도 있었다.

San Pedro 등(1998)이 두 가계를 대상으로 레보도파를 투여하기 전과 후의 국소적인 뇌혈류의 변화를 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ 를 이용하여 반정량적인 방법으로 측정해 보았다.⁴⁴ 통증이 증가함에 따라 꼬리핵의 국소뇌혈류가 13% 감소함을 확인하였다. 반면, 시상과 앞대상은 각각 7%와 6.6%의 증가가 관찰되었다. 꼬리핵의 혈류증가는 실제 하지불안증후군 증상과 관련된다고 보다는 통증의 증가와 관련된다고 추정한다.

PET 연구

Trenkwalder 등(1999)이 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography(FDG-PET)를 이용하여 하지불안 증후군 환자와 파킨슨증 환자의 전체 뇌 대사 및 흑질선조체 대사를 비교하였다.⁴² 하지불안증후군 환자들은 증상이 없는 동안에는 특별한 대사의 변화가 없었다. 전체 6명 중 4명의 환자에서 ^{18}F -dopa PET을 시행하여 선조체 섭취율을 측정해 보았는데, 정상인 대조군과 차이가 없었다. 같은 연구자들이 이어서 ^{18}F -dopa와 선조체 D2 수용체 부착율을 알아 보는 ^{11}C -raclopride PET을 시행하였는데, 환자군에서 대조군에 비해 조가비핵과 미상핵에서 평균 ^{18}F -dopa 섭취율이 떨어지고, D2 수용체 흡착율도 떨어지는 것을 확인하였다. 그런데, 이 연구에서도 하지불안증후군의 증중도와

D2 수용체 흡착율 사이에는 연관관계가 없었다. Ruottinen 등(2000)은 약물 치를 시행 받지 않은 환자군에서 미상핵과 조가비핵의 ^{18}F -dopa 섭취율이 떨어지는 것을 확인하였다.³⁹

A11 neuron - lesioned model

일차성과 이차성 하지불안증후군 환자 모두에서 도파민 치료를 하면 효과가 있는 것으로 미루어 도파민의 이상이 증상 유발에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.⁴⁵ 그런데, 이러한 도파민 체계 중 하지불안증후군의 증상 유발과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각되는 것이 바로 A11 신경원이다. 이것은 중뇌에 위치해 있으면서 시상하부의 수면관련 신경핵과 가까이 있다. 또한, 신경섬유를 통해 도파민 분비를 통해 척수의 도파민 수용체에 신호를 전달한다.^{46,47} 동물에서 6-OH-hydroxy-dopamine(6-OHDA)를 국소 주입함으로써 이 신경세포를 손상시킬 수 있는데, 이를 통해 이 신경세포의 기능을 유추할 수 있다.^{46,48} 이 신경세포를 손상시킴으로써 중추신경계의 철분 축적을 감소시킬 수 있는데, 이러한 철분의 감소는 하지불안증후군에서도 볼 수 있는 소견이다.⁴⁸ Zhao 등(2007) 이 마우스를 이용해서 A11 신경원 손상 모델을 만들고 어두운 방에 두었을 때, 오전 9시부터 12시 사이에 운동 활성도(locomotor activity)가 증가되었고, 마우스는 사람과 반대로 주로 밤에 활동하는 것을 고려할 때, 인간에서 밤에 운동 활성도가 증가되는 소견으로 해석할 수 있다.⁴⁸

또한, augmentation 이 L-dopa의 과용량 혹은 과자극으로 인해 D1 과 D2 수용체의 활성도가 차이가 나는 현상에 의한 것으로 해석가능한데, 이 또한 A11 신경원과 관련된다. A11 신경원손상이 있고, 철분결핍이 있거나, A11 신경원 손상만 있는 경우에 D2/D3 수용체 흡착율을 떨어지나, D1 수용체의 흡착율은 유지된다고 한다.⁴⁸ D1과 D2 수용체의 활성도의 차이 및 변화가 augmentation의 발생 이전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.⁴⁹

하지불안 증후군과 편두통

편두통과 하지불안증후군을 모두 가진 가계가 영국에서

보고되었으며, 그 유전 양상은 체성우성유전으로 전달되는 형태였다.⁵⁰ 이를 통해 편두통과 하지불안증후군 모두에 관련된 유전자가 있을 가능성이 제기되었다. 또 한편으로 Cologno 등은 편두통 환자 중에 도파민 관련 경고증상(premonitory symptom)을 호소하는 경우에 하지불안증후군의 발병율이 높다고 보고하였다.⁵¹ 하품(yawning), 오심(nausea), food craving, 졸음증(somnolence) 등이 도파민 관련 경고증상이라고 알려져 있는데, 이러한 경고증상을 가진 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 교차비 5.408로 하지불안증후군이 많았다. 이는 같은 환자군에서 수면장애가 있는 경우와 불안/우울증이 있는 경우에 각각 교차비가 1.947, 1.541인 것에 비해서 매우 높은 것으로 관찰되었다.

Sabayan(2007) 등은 편두통과 하지불안증후군이 같은 발병기원을 가질 수 있는 이유로 세 가지를 가설로 내세웠다.⁵² 첫 번째는 두 질환이 동일한 유전적 원인이 있을 수 있다는 것으로 이는 이탈리아의 가계에서 14q21에 의해 두 질환이 발생한 예가 보고되었다. 두 번째 가설은 두 질환이 모두 섬유근통(fibromyalgia)과 관련되는 질환이라는 것이다. 세 번째 가설은 두 질환 모두 대뇌 피질의 흥분성의 이상이 보고된 질환으로 이러한 공통점으로 인해 같이 발병 가능하다는 것이다.

결론

하지불안증후군은 임상양상으로 진단하는 질환으로 다양한 원인 및 병태생리가 혼재되어 있을 것으로 생각된다. 그 발생 기전 및 병태 생리를 이해하기 위한 유전학적, 영상학적 인 연구 뿐만 아니라, 동물 실험 등을 통한 다양한 연구 들이 시도되고 있다. 유전학적인 면으로는 하지불안증후군이 하나의 단일 질환으로 보기는 힘들다고 생각되므로 그 안에 존재하는 특정 endophenotype을 구분하여 유전자 분석을 하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 도파민 혹은 철분 관련 병태 생리 등을 연구하기 위한 영상학적 및 동물실험 등을 이용한 연구가 진행하여 약물 치료에 따르는 augmentation 등을 줄이거나 없앨 수 있는 방법을 찾도록 하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4:101-119.
- Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res.* 2000;62:623-628.
- Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54:1698-1700.
- Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. *Sleep Med.* 2006;7:340-349.
- Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep.* 2007;30:861-865.
- Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2002;48:108-113.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1286-1292.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2004;164:196-202.
- Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med.* 2005;6:307-312.
- Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology.* 2005;64:1920-1924.
- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology.* 2000;54:1064-1068.
- Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med.* 2003;163:2323-2329.
- Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Laine E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology.* 2005;65:239-246.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord.* 1997;12:61-65.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology.* 1996;47:1435-1441.
- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology.* 1996;46:92-95.
- Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep.* 2000;23:597-602.
- Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2002;3 Suppl:S3-7.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Sequeira A, Adam B, et al. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology.* 2002;59:215-219.
- Lesperance P, Djerroud N, Diaz Anzaldúa A, Rouleau GA, Chouinard S, Richer F. Restless legs in Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2004;19:1084-1087.
- Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain.* 2003;126:1485-1492.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1266-1270.
- Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet.* 2004;74:876-885.
- Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology.* 2006;67:900-901.
- Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet.* 2006;79:716-723.
- Chen WM, Broman KW, Liang KY. Quantitative trait linkage analysis by generalized estimating equations: unification of variance components and Haseman-Elston regression. *Genet Epidemiol.* 2004;26:265-272.
- Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg BL, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord.* 1999;14:111-116.
- Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1996;11:389-394.
- Vogl FD, Pichler I, Adel S, Pinggera GK, Bracco S, De Grandi A, et al. Restless legs syndrome: epidemiological and clinicogenetic study in a South Tyrolean population isolate. *Mov Disord.* 2006;21:1189-1195.

30. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, et al. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology*. 2001;57:1304-1306.
31. Desautels A, Turecki G, Xiong L, Rochefort D, Montplaisir J, Rouleau GA. Mutational analysis of neurotensin in familial restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2004;19:90-94.
32. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007;357:639-647.
33. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007;39:1000-1006.
34. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 1997;41:639-645.
35. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroder M, Geisler P, Hajak G, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage*. 2005;24:1242-1247.
36. Allen RP, Barker PB, Wehrli F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56:263-265.
37. Eiseensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;57:1307-1309.
38. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol*. 2002;249:164-170.
39. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54:502-504.
40. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, et al. Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm Gen Sect*. 1993;93:71-74.
41. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245:8-10.
42. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 1999;14:141-145.
43. Tribl GG, Asenbaum S, Klosch G, Mayer K, Bonelli RM, Auff E, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2002;59:649-650.
44. San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus. *J Rheumatol*. 1998;25:2270-2275.
45. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2005;4:465-475.
46. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2000;15:154-158.
47. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2006;5:878-886.
48. Zhao H, Zhu W, Pan T, Xie W, Zhang A, Ondo WG, et al. Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res*. 2007;85:1065-1076.
49. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Hogl B, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S476-484.
50. Larner AJ. Migraine with aura and restless legs syndrome. *J Headache Pain*. 2007;8:141-142.
51. Cologno D, Ciccarelli G, Petretta V, d'Onofrio F, Bussone G. High prevalence of Dopaminergic Premonitory Symptoms in migraine patients with Restless Legs Syndrome: a pathogenetic link? *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 1:S166-168.
52. Sabayan B, Bagheri M, Borhani Haghighi A. Possible joint origin of restless leg syndrome (RLS) and migraine. *Med Hypotheses*. 2007;69:64-66.