

하지불안증후군/윌리스-엑봄병의 병태생리

The Pathophysiology of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease

신재공

Jaegong Cyn

■ ABSTRACT

Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED) is a sleep disorder characterized by sensorimotor symptoms such as unpleasant sensations before sleep, akathisia, and periodic limb movements during sleep. It is also closely related to hyperarousal and is often accompanied by insomnia. Although the mechanism is not clear, the understanding of etiology and pathophysiology has greatly expanded through recent advances in genetic and neurobiological research. The most important pathophysiology of RLS/WED is brain iron deficiency. Such iron deficiency in the brain is caused by complex interactions between several genetic factors and various environmental factors, including comorbidities. Iron deficiency in the brain results in dysfunction of several neurotransmitters. A decrease in adenosine activity appears first, followed by an increase in the activity of glutamate and dopamine. A decrease in adenosine activity and an increase in glutamate activity stimulate the brain arousal system, resulting in hyperarousal. In addition, overproduction of dopamine and glutamate leads to dysfunction of the cortical-striatal-thalamic circuit, resulting in symptoms such as akathisia and periodic limb movements during sleep. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2021 : 28(2) : 43-52**

Keywords: Pathophysiology; Restless Legs Syndrome; Willis-Ekbom Disease.

43

서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, RLS)은 낮에는 괜찮지만 주로 저녁이나 밤에 다리에 불쾌한 이상 감각과 동시에 다리를 움직이고 싶은 견딜 수 없는 충동이 느껴져서 다리를 움직이게 되면 감각 증상이 일시적으로 호전되지만 움직이지 않으면 다시 악화되는 양상을 특징으로 하는 감각운동성 신경질환이면서 만성 수면장애이다(Allen 등 2017). 입면 전 감각운동성 증세 뿐만 아니라 각성상태가 증가되어 있기도 하고 수면 중에도 주기적 사지 움직임(periodic limb movements of sleep, PLMS)이 자주 나타나서 불면증이 흔하게 동반된다.

영국 의사 토마스 윌리스(Thomas Willis)가 1685년 처음으로 이 질환과 관련된 증상을 기술하였고 스웨덴의 신경학자인 칼 엑봄(Karl Ekbom)이 1945년 처음으로 하지불안증후군이라는 용어를 정의하고 사용하였기에, 이 두 사람의 이름을 따서 윌리스-엑봄병(Willis-Ekbom disease, WED)라고 불리기도 한다. 최근까지 RLS라는 병명으로 널리 불려 오기는 하였지만 사실 RLS라는 용어는 이 질환을 제대로 적절하게 설명하지 못한다. 왜냐하면 다리에 나타나는 정좌불능증의 양상은 너무 오래 기다릴 때나 앉아 있을 때 부수적으로 나타나는 가만히 있지 못함이나 조마조마한 양상으로 나타나는 안절부절 불안한 모습과는 다르다. 그보다는 최소 한쪽 다리의 일부가 포함된 신체의 특정 부위들을 움직이고 싶은 충동이 이상한 감각으로 집중되어 느껴지는 식으로 나타나는 양상이 더 가까운 설명이라 할 수 있다. 또한 다리 외에 팔 및 기타 신체 부위도 침범할 수 있다. 심한 경우에 특히 더 두드러져서 중등도 이상의 증세를 가진 RLS/WED 환자의 거의 50%가 팔에도 증상이 나타난다(Michaud 등 2000). 이러한 현상을 반영하여 국제 하지불안증후군 연구 모임(International Restless Legs Syndrome Study Group,

Received: December 6, 2021 / Revised: December 17, 2021

Accepted: December 18, 2021

용인정신병원, 용인정신의학연구소

Yong-In Mental Hospital, Yong-In Mental Psychiatric Research Institute, Yong-In, Korea

Corresponding author: Jaegong Cyn, Yongin Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

Tel: 031) 288-0224, Fax: 031) 288-0184

E-mail: ionyou@nate.com

신재공

IRLSSG)은 WED를 새로운 병명으로 채택하기도 하였다(Allen 등 2014). 이 글에서는 두 병명을 병기하여 RLS/WED로 기술하였다.

질환을 대표하는 병명의 변천이 최근에 이루어진 사실로 유추해 볼 수 있듯이, 병명 이외의 다른 부분에 대한 연구도 최근에 활발이 진행되면서 해를 거듭할수록 질병과 관련된 새로운 정보가 갱신되고 있다. 그 중에서 진단과 치료 부분과 관련된 최신 지식은 이미 최근에 국내 학회지에서 소개된 바가 있다(Kang 2018; Kang 2020). 그래서 이 글에서는 RLS/WED의 병인 내지 병태생리적 기전과 관련된 부분에 국한하여 최근까지 진행된 연구와 제안들을 소개하고자 한다. 이 분야도 최근에 많은 연구가 진행되고 있기는 하지만 여전히 불확실한 부분이 많아서 연결고리가 탄탄하게 이어질 만한 정도로 명쾌한 결론이 나온 것은 아니다. 그렇더라도 빠른 속도로 변화되고 있는 지금까지의 실험과 임상 연구를 검토해 봄으로써 이 질환에 대한 보다 깊이 있는 이해와 전망에 도움이 되고자 한다.

본 론

1. 뇌 철 결핍

뇌 철 결핍(brain iron deficiency, BID)이 RLS/WED 발병의 핵심 기전으로 본격적으로 알려지기 시작한 것은 비교적 최근의 일이지만(Earley 등 2014), RLS/WED와 말초 철 결핍과의 연관성이 처음 보고된 것은 1953년으로 비교적 오래전이라 할 수 있다(Nordlander 1953). 당시 연구는 열 명의 철 결핍성 빈혈 환자에게 철 성분을 정맥 주사로 치료하여 RLS/WED의 증상이 호전되었다는 결과를 보고한 것이었다. 한참 지난 이후의 역학 연구에서 이러한 연관성을 지지하는 결과가 아래와 같이 나타났다. 철 가용성이 부족하게 될 수 있는 다양한 조건과 상태에서는 RLS/WED 증상의 유병률이 높은 것으로 알려져 있다(Allen과 Earley 2007). 철 결핍성 빈혈 환자에서 RLS/WED 유병률이 30%로 높게 나타났는데(Allen 등 2013), 이는 일반 인구의 RLS/WED 유병률보다 6배 더 높은 것이다(Allen 등 2005). 철 결핍성 빈혈 이외에도 철 부족과 관련이 있는 임신이나 만성 콩팥병에서 RLS/WED 증세가 동반되어 나타나다가 나중에 원인이 없어지면 증상이 호전되는 점은 철 부족이 RLS/WED 발생에 중요한 요인임을 시사하는 근거이다. 실제로 체내에 저장되어 있는 철의 총량을 나타내는 지표로 알려진 세포내 철 저장 단백질인 페리틴의 혈중 수치가 RLS/WED에서 감소되어 있을 뿐만 아니라, 증상의 심한 정도와 감소의 정도가 비례하는 것을 볼 수 있다(O’Keeffe 등 1994; Sun 등 1998). 그런 반면에

이와 같은 연관성을 보이지 않는 연구들도 존재한다. 여러 연구에서 RLS/WED 환자들 상당수가 혈중 페리틴 수치가 정상 범위였다(Berger 등 2002; Kim 등 2010; Högl과 Stefani 2017). 또한 철 결핍성 빈혈이 있는 사람들 중에서 말초 철과 혈색소 수치는 RLS/WED가 있는 사람과 없는 사람 간에 비슷한 것으로 나타나서 다른 소인이 있을 것으로 주장하는 경우도 있다(Allen 등 2013). 어쨌거나 빈혈 유무와 상관없이 말초 철 결핍은 뇌 철 결핍 내지 RLS/WED의 가능성을 높이지만 반드시 철 결핍성 빈혈이 동반되지는 않는 것은 분명해 보인다(Allen 등 2013; Zhu 등 2020).

이러한 상충되는 결과들로 인하여 RLS/WED와 관련된 철 부족 부위에 대한 관심이 전신의 말초 혈액이 아닌 중추 신경계 쪽으로 옮겨지게 되었다. 이렇게 말초의 철 결핍 보다는 BID가 RLS/WED와 관련이 있을 것이라는 추론은 혈청의 페리틴과 트랜스페린 수치가 정상인 RLS/WED 환자의 뇌척수액에서 페리틴이 감소되어 있고 트랜스페린 수치가 증가된 것을 보인 연구를 통해 처음 입증되었다(Earley 등 2000). 철 결핍성 빈혈이 있는 경우에 말초 혈액에서 페리틴이 감소되고 세포의 철 운반 단백질인 트랜스페린이 증가된 양상이 흔히 나타나는데, 그러한 양상이 말초 혈액에서는 나타나지 않으면서도 뇌척수액에서 나온 것을 발견한 것은 BID와 RLS/WED를 연관 짓는 매우 중요한 결과라 볼 수 있다. 추가로 뇌척수액 페리틴의 감소 정도가 RLS/WED 발병 연령과 상관관계가 있다는 것도 알게 되었다(Earley 등 2014). 뇌의 주요 철 저장 부위로 알려진 흑질 부위에 경두개 초음파 검사를 하니 저에코 소견이 나와 철 함량이 감소했을 것으로 추정케 하는 연구 결과도 있었다(Schmidauer 등 2005; Godau 등 2007). 뒤따른 영상 연구에서도 흑질, 적핵, 시상 및 선조체 등에서 철 농도가 감소한 것으로 나타났다(Godau 등 2008). 최근에 시행된 관련 영상 연구에서도 주로 흑질에서 철이 감소한 것으로 나타났다(Earley 등 2014).

뇌 철 결핍에 대하여 자세하게 알아보기 앞서 뇌 안에서 일어나는 철의 이동 및 순환 과정에 대해서 간단하게 알아볼 필요가 있다(Ashraf 등 2018). 철은 혈액-뇌 장벽의 미세혈관 내피 세포를 통하거나 아니면 맥락층에 있는 혈액-뇌 척수액 장벽을 통해 뇌로 들어간다. 뇌 미세혈관 내피 세포에 있는 트랜스페린 수용체 1 (transferrin receptor 1, TfR1)을 거쳐 세포내 이입을 통해 철이 세포 내로 흡수된다. 세포 내로 이입된 철은 엔도솜에서 2가 금속 이온 수송체 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)을 통해 세포질로 보내진다. 그런 다음 철은 페로포틴(ferroportin, FPN)을 통해 세포 밖으로 나와 간질액으로 운반된다. 또한 맥락막 신경층에서도 트랜스페린-페로포틴 기전을 통해 철은 뇌척수액으로

운반되고 간질액으로 순환하게 된다. 철은 DMT1를 통하거나 TfR1를 거쳐 정상교세포, 희돌기교세포 및 신경세포에 의해 흡수된다. 정상교세포에서 분비하는 철분조절 호르몬인 헵시딘과 세룰로플라스민은 서로 다른 신경세포의 철 상태에 따라 되먹임 기전을 통해 이 과정을 조절한다.

RLS/WED 환자의 사후 연구에서 맥락총과 뇌 미세혈관 구조에서 위에서 언급한 철을 획득하거나 내보내는 것에 관여하는 관리 단백질의 발현과 기능의 변화가 발견되었다(Connor 등 2003; Clardy 등 2006; Earley 등 2008; Connor 등 2009; Connor 등 2011; Allen 2015; Chawla 등 2019). 맥락막 신경총의 상피 세포에서 세포내 철과 페리틴이 현저한 감소하고 트랜스페린 수용체가 현저하게 상향 조절되어 증가된 결과가 나온 것은 BID를 지지하는 소견이다. 내피 세포에서 페리틴, TfR1, DMT1 및 FPN 등의 이상 변화가 나타난 것은 혈액-뇌 장벽의 내피 세포에 의해 조절되는 트랜스페린을 통한 뇌 안으로의 철 수송이 RLS/WED에서 손상되었다는 것을 의미한다(Connor 등 2011). 철 수요에 반응하여 철 동원을 조절하는 역할을 하는 단백질인 헵시딘은 RLS/WED 환자의 뇌척수액에서 감소된 소견을 보였다(Connor 등 2017). 흑색질, 맥락총 및 미세혈관 구조에서 H-페리틴이 감소한 것으로 나타났다. 뉴런에서 고도로 발현되는 H-페리틴은 철 수송과 관련되어 있는데, H-페리틴의 감소는 뇌의 철 가용성 감소를 시사한다(Earley 등 2014). RLS/WED를 포함하여 대표적 퇴행성 뇌질환 환자에서 위와 같은 철 이동 기전에 문제가 있는 것이 밝혀졌다(McCarthy와 Kosman 2015; Simpson 등 2015; Nnah과 Wessling-Resnick 2018). 결론적으로 RLS/WED는 뇌의 철 획득의 변경이나 혈액-뇌 장벽에 의한 철 수송의 조절 장애로 인해 발생한다고 볼 수 있다. 위에서 설명한 근거에 기반을 두고 RLS/WED 환자를 치료하기 위해 다양한 철 제제가 치료에 도입되고 있다(Allen 등 2018).

현재는 철 결합 비율을 나타내는 혈청 페리틴과 트랜스페린 포화도가 철 결핍 정도를 평가하는 가장 쉽게 구할 수 있는 지표이지만 최근의 연구 결과를 참고하면 다른 지표가 유용할 수 있다. 예를 들어, 철 항상성을 조절하는 주요 조절자 중 하나인 헵시딘의 혈청 수준은 대조군보다 약물을 사용하지 않은 원발성 RLS/WED 환자에서 더 높았고 RLS/WED 임상 중증도와 관련이 있는 것으로 나타났다(Dauvilliers 등 2018). 또한, 헵시딘 수치가 높을수록 고령, 늦은 RLS/WED 발병, 주간 졸음 감소 및 가족성 RLS/WED와 관련이 있었다(Chenini 등 2020). 이러한 결과는 혈청 헵시딘이 기존의 표지자보다 더 나은 후보가 될 수 있음을 시사하는 것이다.

동물 실험에서도 설치류를 대상으로 젓을 떼 이후 기간 동

안 심각한 철 결핍 식이로 철 결핍을 인위적으로 유발하였더니 RLS/WED 유사 증세가 나타난 결과를 보여 RLS/WED 병인 모델로 인정받고 있다(Connor 등 2009; Earley 등 2014). 철 결핍 식이를 섭취한 설치류들은 활동이 증가하고 수면이 줄어들었고 PLMS가 증가한 것으로 나타났다(Lai 등 2017). 또한 수면 시간 직전의 시간대 동안에 각성이 증가하는 모습도 나타났다(Dean 등 2006).

2. 도파민 과활성

도파민 기능 장애는 RLS/WED의 병태생리학에서 중요한 역할을 차지한다. RLS/WED의 두가지 핵심적인 증상 구성요소인 정좌불능증과 PLMS 두가지 모두 도파민 반응 요소이기 때문에 두 증상과 연관된 최종 기전으로 간주된다. 초창기에는 도파민 활성이 저하된 것과 관련된 도파민 결핍 이론이 제안되었다(Paulus 등 2007) RLS/WED 환자들에게 L-도파를 투여하거나 프라미펙솔 및 로피니롤과 같은 D2 수용체 작용제를 복용한 이후에 증세가 상당히 호전된 것을 근거로 대두된 이론이다. 또한, 도파민 길항제로 작용하는 항정신병 약물을 먹고 있는 환자들에게서 RLS/WED이 많은 빈도로 나타나고 있는 것도 그러한 주장을 뒷받침해왔다(Wetter 등 2002; Pinninti 등 2005; Kang 등 2009). 실제로 일반인에 비해서 조현병 환자들은 RLS/WED 위험이 2배 정도 높은 것으로 나타났다(Kang 등 2007). 이렇게 도파민 수용체 작용제는 증상을 개선하고 도파민 수용체 길항제는 증상을 악화시켰던 임상적 관찰을 토대로 RLS/WED는 도파민 활성의 감소와 관련된 것으로 여겨졌었다.

그러나 후속 연구에서는 이전의 주장과는 다르게 시냅스 전 도파민 활성 증가 상태를 짐작케 하는 도파민의 합성 및 방출이 증가한 근거들이 상당히 많이 밝혀진 상태다(Earley 등 2006; Unger 등 2008; Allen 등 2009; Connor 등 2009; Earley 등 2017). 실제로, RLS/WED 환자는 F-도파의 흡수는 감소되어 있고, 흑질 및 피각에서 도파민 합성에 관여 효소인 티로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase, TH)의 염색 신호가 증가되었고, 피각에서 도파민 흡수에 관여하는 도파민 운반체(dopamine transporter, DAT)가 감소되었으며, 도파민 합성에 관여하는 보조인자인 바이오프테린이 뇌척수액에서 증가되었고, 도파민 전구체인 L-도파의 대사 산물인 3-O-methyldopa가 뇌척수액에서 증가된 결과를 보였다. 피각에서 D₂R가 아침에는 감소를 보이다가 오후에 경미한 상승을 보이는 것도 관찰되었다(Dooley 등 2007; Earley 등 2014). TH 증가는 증가된 도파민 합성을 설명할 수 있고 D₂R 밀도의 감소는 아마도 증가된 도파민 방출에 이차적인 적응으로 하향 조절된 것으로 볼 수 있다(Earley 등 2013). 결론적

으로 RLS/WED에서 임상적으로 드러나는 부분은 시냅스 후 도파민 신호가 감소된 상태를 반영하는 듯하지만 실험적 증거는 사실상 시냅스 전 도파민 과다 상태에 의한 것으로 볼 수 있다.

이러한 도파민 과다 상태 개념과 도파민 조절의 일주기 역학을 결합하면 RLS/WED 증상의 일중 변화에 대한 설명도 가능하다. 도파민 신호 전달과 도파민 수용체 조절이 밤에 최저점에 도달하고 아침에 최고점에 도달하는 것으로 알려져 있다. 과도파민성 상태로 인한 D₂R 시냅스 후 하향 조절은 저녁에 도파민 수치가 낮을 때 낮은 도파민성 신호전달을 초래하여 상대적인 야간 도파민 활성 결핍을 초래하게 된다(Allen 2015). 결국 도파민 기능은 야간에 임상 역치 아래로 떨어지므로 야간에 RLS/WED 증상이 악화된다(Earley 등 2014).

단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(single photon emission computed tomography, SPECT) 및 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET) 관련 영상 연구는 선조체 DAT와 관련하여 상충되는 결과를 보이긴 하였다(Earley 등 2014). 그러나 이 차이는 각각 방법의 차이에 의한 것으로 보이며, 결과에 대한 전반적인 해석은 전체 세포 DAT는 변하지 않지만 원형질막 결합량이 감소한다는 것이다(Earley 등 2011). 반면에 PET와 SPECT는 선조체 D₂R 결합이 감소된 소견은 모두 일치되게 나타났다(Earley 등 2014). D₂R 결합의 동적 특성을 평가하기 위한 기법을 사용한 PET 연구에서도 시냅스 도파민의 증가와 가장 일치하는 결과가 나왔다(Earley 등 2013). 부검 연구에서도 총 선조체 DAT 농도에는 차이가 없었지만, 선조체 D₂R 단백질에서 상당한 감소가 나타났고, 선조체 및 흑색질에서 TH 활성이 현저하게 증가하였다(Connor 등 2009). 또한 선조체 D₂R 단백질 농도는 RLS/WED 증상의 중증도와 상관관계가 있었다. 이러한 결과들도 도파민의 합성 및 방출이 증가하여 시냅스 전 과도파민 상태와 부합되는 소견이라 할 수 있다(Earley 등 2014; Ferré 등 2017). 흥미롭게도, 설치류의 BID 유발 실험에서도 선조체 D₂R 밀도, DAT의 감소 및 TH 증가 소견을 보여 RLS/WED 환자에서 관찰된 것과 동일한 결과가 나타났다(Connor 등 2009; Earley 등 2014).

중추 도파민성 기전에 더하여 하행성 척추 도파민성 회로도 RLS/WED 병태생리에 관여할 수 있다. 대뇌에서 척수로 전달되는 억제 신호가 줄어들면 척수 반사가 항진되고 운동 조절 기능이 약화되고 감각 자극에 더욱 예민해지고 다리 움직임과 증가되는 현상으로 설명이 가능하다. 시상하부의 A11 부위에서 유래되는 도파민 세포는 하행성 경로로 척수 후각의 감각 신경 세포와 교감 신경 세포와 연결된다

는 것이 동물실험으로 밝혀졌다. 이 A11 하향 회로에 병변이 있는 생쥐는 의지적 동작이나 활동 과다 및 공격적 행동 등과 같은 RLS/WED 유사 증상이 증가하는 것으로 밝혀졌다(Clemens 등 2006). D₂/D₃ 수용체를 거쳐 척수 반사를 억제하는 A11 도파민 세포가 기능이 저하되면 척수 반사가 항진되면서 RLS/WED의 증상과 유사한 운동 불안정증을 초래할 수 있다. D₃R 유전자 제거 생쥐에서 RLS/WED 환자에서 보이는 척수 반사가 항진되는 것이 확인되었다. 이 회로는 주행 경로가 길어서 노화 과정 중에 원위부에서 근위부로 퍼져 올라가면서 손상될 가능성이 높다. 따라서 RLS/WED이 처음에는 하지에 증상이 주로 나타나다가 병이 진행되면서 나중에는 점차 상지와 몸통으로도 번지는 현상과도 일치되는 소견이다. 그러나 A11 병변이 동물실험에서만 보고되었고, 특발성 RLS/WED 환자의 6개 뇌에서 A11 영역의 손상이 발견되지 않은 연구도 있기 때문에(Earley 등 2009) 아직 추가적인 연구가 더 필요하다.

다른 신경생리학적 연구에서도 피질 신경, 특히 운동 피질에서 증가된 흥분 상태 및 척수 경로의 억제 감소를 시사하는 결과가 나타났다. RLS/WED에서 경두개 자기 자극을 주었더니 짧은 간격의 피질내 억제의 감소가 일관되게 나타났고, 이러한 이상은 일주기 분포를 나타내며 도파민 작용제 치료로 다시 되돌아오는 결과를 보였다(Magalhães 등 2015). 다른 여러 연구에서도 척수 상부에서 GABA 매개성 탈억제 현상이 알려졌고(Lanza 등 2015; Magalhães 등 2015), 한 연구에서는 RLS/WED 환자들이 척수 과흥분성을 보이는 것으로 나타났다(Heide 등 2014). 또한 깨어 있는 휴식 상태에 대한 뇌파 스펙트럼 분석을 통해 과각성 상태가 증명되기도 하였다(Jung 등 2011). 결과적으로 이러한 연구들은 RLS/WED의 PLMS나 과각성 증세를 설명할 수 있는 뇌 및 척수 회로의 이상으로 비롯된다는 것을 제안하고 것이다.

RLS/WED에서 나타나는 도파민 과활성이 BID에 의존적으로 나타난다는 주장은 BID가 있는 설치류 연구를 통해 얻어졌다. BID가 있는 설치류 실험에서는 RLS/WED에서 발견되는 것과 같이 도파민 관련 신경화학적 변화, 즉 주로 흑색질 및 선조체에서 증가된 TH 활성 및 D₂R의 감소된 선조체 밀도 등의 소견이 일관되게 나타나고 있다(Connor 등 2009; Earley 등 2014; Quiroz 등 2016). 또한 여러 연구에 따르면 이유 후 기간 동안 철분 결핍 식이를 하는 설치류는 정좌불능과 유사한 운동 활성화 행동이 나타났고 PLMS와 실질적으로 동일한 특성을 갖는 다리 움직임이 관찰되었다. 이렇게 RLS/WED와 유사한 임상 표현형의 발현은 설치류가 잠들기 전이나 깨어난 이후에 최대로 나타나는 양상을 보여 RLS/WED 증상의 일주기 변화와 닮은 꼴이라 할 수 있다

(Lai 등 2017; Allen 등 2020). 또한 설치류에서 BID로 유도된 RLS/WED 유사 표현형은 임상적으로 효과적인 도파민 수용체 작용제에 의해 호전되는 현상도 나타났다(Lai 등 2017; Allen 등 2020). A11 하향 회로에 병변이 있는 생쥐에서 나타났던 RLS/WED 유사 증상도 철 결핍이 추가로 동반되었을 때 더욱 두드러지게 증가하는 현상을 보였다(Qu 등 2007).

3. 글루타메이트 과활성

RLS/WED이 글루타메이트 신경 전달에 이상이 있다는 근거는 다음과 같은 다양한 임상적 관찰에 기반을 두고 있다. RLS/WED 치료제 중에서 전압 개폐식 Ca^{2+} 채널의 $\alpha_2\delta$ 보조 소단위에 결합하여 시냅스 전 글루타메이트 방출을 억제하는 프리가발린이나 가바펜틴과 같은 $\alpha_2\delta$ 리간드 제제가 효과가 있는 것도 글루타메이트가 관련이 있다는 것을 암시하는 근거이다(Dooley 등 2007; Garcia-Borreguero 등 2014). $\alpha_2\delta$ 보조 소단위는 글루타메이트성 말단에 우선적으로 위치하며, 이를 통해 $\alpha_2\delta$ 리간드는 글루타메이트성 전달의 시냅스 전 억제에 작용한다(Dooley 등 2007). 또한 케타민이나 메타돈과 같은 NMDA 수용체의 비경쟁적 억제제를 사용하면 RLS/WED의 증세가 호전되는 것도 글루타메이트와의 관련성을 지지하는 근거이다(Kapur과 Friedman 2002; Inturrisi 2005; Silver 등 2011). 시냅스 후 신경세포에 있는 AMPA-글루탐산 수용체에 선택적, 비경쟁적 길항제로 작용하는 페람파넬과 같은 약물도 RLS/WED의 증상을 개선하는 것으로 알려졌다(Garcia-Borreguero 등 2017). μ -오피오이드 수용체 작용제이기도 한 메타돈은 또한 비경쟁적 NMDA 길항제이며 낮은 비진통 용량에서 RLS/WED에 매우 효과적인 치료제로 알려졌다(Inturrisi 2005; Silver 등 2011). 자기 공명 분광법을 사용한 한 연구는 대조군과 비교하여 RLS/WED 환자의 시상에서 기저 글루타메이트 수치의 증가를 발견하였다(Allen 등 2013).

$\alpha_2\delta$ 단백질에 결합하는 약물은 도파민 수용체 작용제에 비해 수면 개선에 더 효과적이다. 글루타메이트 수용체를 억제하는 약물은 도파민 수용체 작용제보다 수면 시간을 개선하는 데 더 효과적일 수 있지만, PLMS를 감소시키는 경우에는 그 반대의 현상이 나타난다(Garcia-Borreguero 등 2014). 실제로, 도파민성 수용체 작용제는 PLMS 및 각증상의 현저한 개선에도 불구하고 수면 효율 개선은 부족하였다(Inoue 등 2010; Oertel 등 2010). 그러나 이러한 치료 반응의 차이는 RLS/WED 증상에 따라 별개의 작용 기전을 나타내는 것으로 보인다. 즉, 대부분 정좌불능증 및 PLMS는 도파민과 관련된 기전을 가진 증세이고 각성 수준이 증가된 증세는 글루타메이트가 매개된 증세라 해석할

수 있다.

RLS/WED 근본적인 원인으로 추정되는 BID와의 연결점과 관련해서는, BID가 글루타메이트성 피질-선조체 말단의 과민증을 유발하여 글루타메이트 신경 전달에 이상을 초래한다는 근거들도 설치류 연구를 통해서 밝혀졌다(Shukla 등 1989; McGahan 등 2005; Yepes 등 2017). 뇌 철분 함량에 유전적 차이가 있는 20개 이상의 BXD 재조합 근친교배 생쥐의 정량적 추적 유전자좌 분석을 해 보았더니 신경교세포에서 세포 외 글루타메이트의 흡수에 주요 역할을 담당하는 글루타메이트 수송체 1 (Glutamate Transporter 1, Glt1) 유전자의 발현과 강한 상관관계가 있는 것을 발견하였다(Jellen 등 2012). 글루타메이트 신경 전달이 BID에 의존적으로 나타난다는 주장의 실험적 근거 또한 BID가 있는 설치류에 대한 최근의 광유전학적 미세투석(optogenetic-microdialysis) 연구에서 나왔다(Yepes 등 2017). 이 방법을 통하여 피질-선조체 글루타메이트 신경 말단의 국부적인 빛 유도 자극을 주었을 때, 글루타메이트의 선조체 세포 외 농도를 측정할 수 있는 방법이기도 하면서 다른 약물을 국소 관류시켰을 때 글루타메이트 방출 효과도 분석이 가능하다. 실제로 자극을 주었을 때 글루타메이트 방출이 유도된 결과를 보임으로써 설치류의 BID가 피질-선조체 글루타메이트성 말단의 과민성을 유발한다는 주장에 보다 명확한 근거가 제시된 것으로 보인다. 또한, 도파민 수용체 작용제인 로피니롤과 프라미펙솔, 그리고 $\alpha_2\delta$ 리간드 작용제인 가바펜틴 등과 같이 RLS/WED 대한 임상적으로 유용한 약제를 투여하였더니 광유전학적으로 유도된 글루타메이트 방출을 차단되는 결과가 나타났다. 이것은 선조체 글루타메이트 말단에 국한된 도파민 수용체와 전압 개폐 Ca^{2+} 채널이 RLS/WED 치료에서 도파민 수용체 작용제 및 $\alpha_2\delta$ 리간드에 대한 실제 표적 부위라는 것을 의미한다.

4. 아데노신 저활성

앞에서 기술한 것처럼, 주로 정좌불능증과 PLMS와 같은 증세는 도파민 활성 증가와 관련 있을 것으로 보이고 높은 각성 상태는 과글루타메이트성 상태로 인한 것으로 보인다. 이러한 과도파민성 및 과글루타메이트성 상태와 BID를 연결할 수 있는 중간 매개 요인으로 저아데노신성 상태가 그 다리 역할을 하고 있다는 주장이 점차 관심을 모으고 있다(Ferré 등 2017). 이러한 가정은 글루타메이트성 및 도파민성 신경 전달에 아데노신이 조절 역할을 한다는 사실과 수면 항상성에 주요한 역할을 하고 있는 것에 기반을 둔 주장으로, 관련 연구자들은 초기 병인 단계에서 BID로 유발된 저아데노신성 상태가 과글루타메이트성 및 과도파민성 상

태로 이어지는 과정이 있을 것으로 가정하고 있다(Ferré 등 2017; Ferré 등 2019).

글루타메이트와 관련하여, 우선 아데노신은 시냅스 전 A₁R에 작용하여 글루타메이트 방출의 보편적인 억제제로 작용한다(Dunwiddie과 Masino 2001). A₁R 및 A₂AR은 피질-선조체 말단에 국한되어 있으며 피질-선조체 글루타메이트성 말단에서 A₁R은 A₂AR과 이종체(heteromers)를 형성하여 글루타메이트 방출을 미세하게 조절하는데 관여한다(Ciruella 등 2006). 즉, 낮은 아데노신 농도에서 글루타메이트 방출을 억제하고 높은 아데노신 농도에서 글루타메이트 방출을 촉진한다(Ciruella 등 2006). 설치류에서 뇌 철 결합은 A₁R의 상당한 하향 조절과 선조체 A₂AR의 상향 조절을 일으켜 피질-선조체 글루타메이트성 말단의 민감도를 증가시킨다(Quiroz 등 2016; Ferré 등 2017). 그러나, A₁R은 뇌 철 결합에 보다 민감한 특성이 있어서 A₂AR가 상승 조절하기 전에 A₁R의 하향 조절을 먼저 유도하거나 A₂AR보다 더 많이 수용체를 감소시켜 아데노신 기능 저하 상태를 초래한다(Ferré 등 2017).

도파민과 관련하여, 아데노신은 주로 아데노신과 도파민 수용체의 하위 유형 사이의 특정 상호 작용을 통해 상승하는 도파민 작용 시스템의 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다(Ferré 등 1997). 앞서 설명한 글루타메이트 방출에 대한 억제 효과 외에도, A₁R과 A₂AR은 각각 D1R 및 D2R 과 상호작용하여 각각 A₁R-D1R 과 A₂AR-D2R 이종체를 형성한다(Ferré 등 2018). 최근 연구에 따르면 A₁R-D1R 과 A₂AR-D2R 이종체는 선조체창백핵(striatopallidal) 및 선조체 신경 세포에 고도로 발현하면서 도파민 전달을 억제하는 것으로 알려졌다(Ginés 등 2000; Navarro 등 2018).

한편으로, 아데노신은 수면 항상성의 주요 조절자로 장기간 각성에 의해 유발되는 졸음을 매개하는 것으로 알려져 있다. 이는 아데노신 상향 각성 시스템의 기능을 직접적으로 억제하는 방식으로 작용하여 유발된다. A₁R은 여러 상호 연결된 상승 각성 시스템의 기원 및 말단의 세포에 위치하여 수면 항상성에 대한 아데노신의 역할에 직접 관여하여 장기간의 각성에 의해 유도되는 졸음을 매개하게 된다. 실험적으로, 기저 전뇌, 뇌교중뇌덮개(pontomesencephalic tegmentum), 외측 시상하부 또는 전전두엽 피질에 A₁R 작용제를 주입하면 수면이 증가하는 반면, 동일한 영역에 A₁R 길항제를 주입하면 각성이 증가하게 된다(Ferré 2010; Brown 등 2012; Ferré 등 2019). 유전적으로 암호화된 아데노신 감지기와 선택적 뉴런 유형 특정 절제 및 광유전학적 활성화 기술을 사용한 최근 연구에서는 아데노신 투여 및 제거에 따라 기저 전뇌에서 글루타메이트 활성 정도가 의

존적으로 반응하는 것을 보임으로써 수면 항상성 조절에 있어서도 아데노신과 글루타메이트와의 역할을 보여주었다(Peng 등 2020).

최근의 연구에서는 아데노신 재흡수 수송체(equilibrative nucleoside transporter 1, ENT1) 및 ENT2를 차단하여 아데노신의 세포 외 수준을 증가시키는 디피리다몰 약물을 투여하였더니 감각 증상, PLMS 및 수면 장애에 치료 효과가 있는 결과가 나왔다(García-Borreguero 등 2018; García-Borreguero 등 2021). 이는 RLS/WED에서 아데노신의 역할을 지지하는 근거라 할 수 있다.

5. 유전학

RLS/WED에서 가족력이 나타나는 경우는 20-60%로 매우 높은 편이다(Ondo 등 2000; Allen 등 2002). 특발성 RLS/WED가 있는 경우에는 최대 60%로 가족력이 나타나고 일란성 쌍둥이의 경우에는 최대 80%로 보고되고 있다. 가족력이 있는 경우는 그렇지 않은 환자에 비하여 보다 일찍 시작되는 경향이 있으며 평균 발병 연령은 30-40세 이전이며 우성 유전 방식을 보인다고 한다(Winkelmann 등 2002). 이와 같이 과거에 주로 시행되었던 유전관련 역학 연구나 연관 연구는 여러 연결 영역은 확인할 수 있었지만 RLS/WED에 대한 개별 유전적 위험 변이는 파악할 수 없는 한계에 봉착해 있었다. 그러다가 2000년대 중후반에 전체 유전체 상관 분석 연구(genome-wide association studies, GWAS) 기술이 가능해지면서 확실한 유전적 위험 변이를 확인하고 기능적 추적 조사를 위해 유전자를 지정할 수 있는 수준에 이르게 되었다(Stefansson 등 2007; Winkelmann 등 2007).

최근의 GWAS 결과들은 원인 유전자 후보들에 대한 세밀한 분석이 가능해졌다. 22개의 게놈 유전자좌에서 23개의 일반적인 유전적 위험 변이를 발견하면서 신경 발생, 축삭 유도 및 시냅스 형성과 같은 신경 발달 과정이 연관되었을 가능성이 제기되었다(Schormair 등 2017). 후속 연구에서는 이러한 GWAS 위험 유전자좌에서 원인 유전자를 식별하는 쪽으로 진행이 되었는데, 알려진 유전자좌에서 5개의 후보 유전자와 6개의 신규 유전자 산출하였고(Akçimen 등 2020), 14개의 후보 원인 유전자를 확인할 수 있었다(Tilch 등 2020). 지금까지의 연구에서 알려진 RLS/WED 후보 유전자들 중 동물 및 세포 모델을 통한 심층적 기능 연구가 중점적으로 이루어지고 있는 유전자로는 MEIS1, BTBD9 및 PT-PRD 등을 꼽을 수 있으며, 다음과 같이 임상적인 측면과의 연결점을 추정해 볼 수 있다.

MEIS1은 RLS/WED에 대한 강력한 유전 위험 인자로 알려져 있다(Salminen 등 2019; Sarayloo 등 2019), MEIS1

의 RLS 관련 변이체는 배아 발달 동안, 특히 기저핵 세포의 전구체를 포함하여 다양한 뉴런 집단을 발생시키는 발달 구조인 신경절 용기에서 유전자 활성화에 영향을 미친다(Spieler 등 2014). 아마도 RLS/WED에서는 감각 운동 회로에 영향을 미칠 것으로 추정된다(Hammerschlag 등 2017). PTPRD는 신경 발달에 관여하는 것으로 알려져 있다(Uhl과 Martinez 2019). 이 유전자가 제거된 생쥐는 수면 개시 기간 동안 운동 증가 및 수면 감소와 같은 행동 변화를 보여주었다(Drgonova 등 2015). BTBD9가 제거된 생쥐와 초파리에서도 유사한 운동 행동 및 수면 변화가 관찰되었다(Lyu 등 2019). MEIS1 및 BTBD9는 뇌 또는 전신 철 및 도파민 대사와 관련이 있는 것으로 보인다(Lyu 등 2019; Salminen 등 2019). MEIS1의 발현이 감소되면 철 및 금속 대사 유전자 발현에 영향을 미치고 페리틴 발현을 증가시키는 것으로 나타났다.

임상적으로 흥미로운 발견은 불면증 증상의 GWAS 연구에서 MEIS1의 변이와 유의미한 양의 상관관계가 나타나 강한 연관성이 확인되었다는 점이다(El Gewely 등 2018; Sarayloo 등 2019). 아직 명확한 결론을 내리기 위해서는 크고 신중하게 표현형이 지정된 코호트에 대한 추가 연구가 필요하지만 의미 있는 발견이라 할 수 있다. 최근에 알려진 후보 유전자 중에 하나인 PPP3R1 또한 학술적 관심을 받고 있다(Akçimen 등 2020). 이 유전자는 도파민 대사 경로에 관여하는 칼시뉴린(calcineurin)이라는 단백질의 하위구조에 대한 유전 정보를 가지고 있는 유전자이다. 칼시뉴린은 활성 부위에 철분과 아연을 함유하고 있으며 철에 의해 기능 조절을 받는 효소이다. 이렇듯 PPP3R1가 RLS/WED의 병태생리에 주축인 도파민 기능 이상과 BID 양쪽 모두에 관여하고 있기에 향후에 임상 증상과의 연결점을 찾기 위한 후속 연구에 주된 관심을 받고 있는 후보 물질 중에 하나이다.

결론

RLS/WED은 수면 전 불쾌한 이상감각과 정좌불능증, 그리고 수면 중 주기적 사지 움직임과 같은 감각운동성 증상이 특징인 수면질환이다. 또한 과각성 상태 와도 관련이 깊어 불면증을 흔히 동반한다. 아직 명확하게 설명할 수 있을 정도는 아니지만, 최근에 유전학적, 신경 생물학적인 연구 발전을 통해서 병인과 병태생리적 이해가 많이 확장되었다. RLS/WED의 가장 중요한 병태생리 기전은 뇌 철 결핍이라 할 수 있다. 뇌의 철 결핍은 여러 유전적인 요인들과 동반 질환이 포함된 다양한 환경적인 요인들이 복잡하게 상호작용하여 초래된다. 뇌의 철 결핍은 여러 신경 전달물질들의 기능 이상을 초래한다. 아데노신 활성화의 저하가 먼저 나타나고 이차

적으로 글루타메이트와 도파민의 활성화 증가가 이어서 나타난다. 아데노신 활성화의 저하와 글루타메이트와 활성화의 증가는 뇌 각성 체계를 자극하게 되어 과각성 현상이 나타난다. 또한 도파민과 글루타메이트의 과활성은 피질-선조-시상 회로의 기능 이상을 초래하여 정좌불능증이나 수면 중 주기적 사지 움직임과 같은 증상이 나타난다.

중심 단어 : 병태생리; 윌리스-엑봄병; 하지불안증후군.

REFERENCES

- Akçimen F, Sarayloo F, Liao C, Ross JP, Oliveira RB, Dion PA, et al. Transcriptome-wide association study for restless legs syndrome identifies new susceptibility genes. *Commun Biol* 2020;3:373.
- Allen, Montplaisir J, Walters AS, Ferini-Strambi L HB. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements During Sleep. In: Kryger M, Roth T. *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Sixth Edition). Philadelphia: Elsevier, 2017:923-934.
- Allen RP. Restless leg syndrome/willis-ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10:207-214.
- Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88:261-264.
- Allen RP, Barker PB, Horska A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 2013;80:2028-2034.
- Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med* 2009; 10:123-128.
- Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S440-S448.
- Allen RP, Earley CJ, Jones BC, Unger EL. Iron-deficiency and dopaminergic treatment effects on RLS-Like behaviors of an animal model with the brain iron deficiency pattern of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2020;71:141-148.
- Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3 Suppl:S3-7.
- Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018;41:27-44.
- Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
- 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.
- Ashraf A, Clark M, So PW. The aging of iron man. *Front Aging Neurosci* 2018;10:65.
- Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population--the MEMO-Study. *J Neurol* 2002;249:1195-1199.

- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012;92:1087-1187.
- Chawla S, Gulyani S, Allen RP, Earley CJ, Li X, Van Zijl P, et al. Extracellular vesicles reveal abnormalities in neuronal iron metabolism in restless legs syndrome. *Sleep* 2019;8:42:zsz079.
- Chenini S, Delaby C, Rassu AL, Barateau L, Vialaret J, Hirtz C, et al. Hepcidin and ferritin levels in restless legs syndrome: a case-control study. *Scientific Reports* 2020;10:1-10.
- Ciruela F, Casadó V, Rodrigues RJ, Luján R, Burgueño J, Canals M, et al. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *J Neurosci* 2006;26:2080-2087.
- Ciruela F, Ferré S, Casadó V, Cortés A, Cunha RA, Lluis C, et al. Heterodimeric adenosine receptors: a device to regulate neurotransmitter release. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2427-2431.
- Clardy SL, Wang X, Boyer PJ, Earley CJ, Allen RP, Connor JR. Is ferroportin-hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *J Neurol Sci* 2006;247:173-179.
- Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130.
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309.
- Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med* 2017;31:61-70.
- Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134:959-968.
- Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009;132:2403-2412.
- Dauvilliers Y, Chenini S, Vialaret J, Delaby C, Guiraud L, Gabelle A, et al. Association between serum hepcidin level and restless legs syndrome. *Mov Disord* 2018;33:618-627.
- Dean T Jr, Allen RP, O'Donnell CP, Earley CJ. The effects of dietary iron deprivation on murine circadian sleep architecture. *Sleep Med* 2006;7:634-640.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel α 2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:75-82.
- Drgonova J, Walther D, Wang KJ, Hartstein GL, Lochte B, Troncoso J, et al. Mouse Model for Protein Tyrosine Phosphatase D (PTPRD) associations with restless leg syndrome or willis-ekbom disease and addiction: reduced expression alters locomotion, sleep behaviors and cocaine-conditioned place preference. *Mol Med* 2015;21:717-725.
- Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annual Review of Neuroscience* 2001;24:31-55.
- Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 2009;10:1155-1157.
- Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med* 2014;15:1288-1301.
- 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.
- Earley CJ, Hyland K, Allen RP. Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:263-268.
- Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2011;34:341-347.
- Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas RE, Brašić JR, et al. Increased synaptic dopamine in the putamen in restless legs syndrome. *Sleep* 2013;36:51-57.
- Earley CJ, Ponnuru P, Wang X, Patton SM, Conner JR, Beard JL, et al. Altered iron metabolism in lymphocytes from subjects with restless legs syndrome. *Sleep* 2008;31:847-852.
- Earley CJ, Uhl GR, Clemens S, Ferré S. Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): plastic changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation. *Sleep Med* 2017;31:71-77.
- El Gewely M, Welman M, Xiong L, Yin S, Catoire H, Rouleau G, et al. Reassessing GWAS findings for the shared genetic basis of insomnia and restless legs syndrome. *Sleep* 2018;41:zsy164.
- Ferré S. Role of the central ascending neurotransmitter systems in the psychostimulant effects of caffeine. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;20:S35-S49.
- Ferré S, Bonaventura J, Zhu W, Hatcher-Solis C, Taura J, Quiroz C, et al. Essential control of the function of the striatopallidal neuron by pre-coupled complexes of adenosine A(2A)-dopamine D(2) receptor heterotetramers and adenylyl cyclase. *Front Pharmacol* 2018;9:243.
- Ferré S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K. Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997;20:482-487.
- Ferré S, Garcia-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the neurobiology of restless legs syndrome. *Neuroscientist* 2019;25:113-125.
- Ferré S, Quiroz C, Guitart X, Rea W, Seyedian A, Moreno E, et al. Pivotal role of adenosine neurotransmission in restless legs syndrome. *Front Neurosci* 2017;11:722.
- Garcia-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampnel. *Sleep Med* 2017;34:105-108.
- Garcia-Borreguero D, Garcia-Malo C, Granizo JJ, Ferré S. A randomized, placebo-controlled crossover study with dipyrindamole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2021;36:2387-2392.
- Garcia-Borreguero D, Guitart X, Garcia Malo C, Cano-Pumarega I, Granizo JJ, Ferré S. Treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease with the non-selective ENT1/ENT2 inhibitor dipyrindamole: testing the adenosine hypothesis. *Sleep Med* 2018;45:94-97.
- Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635-643.
- Ginés S, Hillion J, Torvinen M, Le Crom S, Casadó V, Canela EI, et al. Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form functionally interacting heteromeric complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8606-8611.
- Godau J, Klose U, Di Santo A, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23:1184-1187.
- Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypochogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:187-192.
- Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, Sniekers S, Taskesen E, Watanabe K, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with

- psychiatric and metabolic traits. *Nat Genet* 2017;49:1584-1592.
- Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul* 2014;7:636-642.
- Högl B, Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: specific considerations. *Mov Disord* 2017;32:669-681.
- Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, Fujita M, Shimizu T, Emura N, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: a polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2010;11:11-16.
- Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anestesiol* 2005;71:435-437.
- Jellen LC, Unger EL, Lu L, Williams RW, Rousseau S, Wang X, et al. Systems genetic analysis of the effects of iron deficiency in mouse brain. *Neurogenetics* 2012;13:147-157.
- Jung KY, Koo YS, Kim BJ, Ko D, Lee GT, Kim KH, et al. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? *Sleep Med* 2011;12:416-421.
- Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083.
- Kang SG, Lee HJ, Kim L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine. *J Psychopharmacol* 2009;23:597-601.
- Kang SG. Updates on the treatment of restless leg syndrome. *Sleep Med Psychophysiol* 2018;25:5-8.
- Kang SG. Updates on the diagnosis and treatment of restless legs syndrome. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2020;59:13-19.
- Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002;94:1558-1559.
- Kim KW, Yoon IY, Chung S, Shin YK, Lee SB, Choi EA, et al. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population-results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res* 2010;19:87-92.
- Lai YY, Cheng YH, Hsieh KC, Nguyen D, Chew KT, Ramanathan L, et al. Motor hyperactivity of the iron-deficient rat-an animal model of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2017;32:1687-1693.
- Lanza G, Cantone M, Lanuzza B, Pennisi M, Bella R, Pennisi G, et al. Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2015;19:39-50.
- Lyu S, Xing H, DeAndrade MP, Liu Y, Perez PD, Yokoi F, et al. The role of BTBD9 in striatum and restless legs syndrome. *eNeuro* 2019;6:ENEURD.0277-19.2019.
- Magalhães SC, Kaelin-Lang A, Sterr A, do Prado GF, Eckeli AL, Conforto AB. Transcranial magnetic stimulation for evaluation of motor cortical excitability in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 2015;16:1265-1273.
- McCarthy RC, Kosman DJ. Iron transport across the blood-brain barrier: development, neurovascular regulation and cerebral amyloid angiopathy. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:709-727.
- McGahan MC, Harned J, Mukunemkeril M, Goralska M, Fleisher L, Ferrell JB. Iron alters glutamate secretion by regulating cytosolic aconitase activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C1117-C1124.
- Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289-293.
- Navarro G, Cordero A, Casadó-Anguera V, Moreno E, Cai NS, Cortés A, et al. Evidence for functional pre-coupled complexes of receptor heteromers and adenylyl cyclase. *Nat Commun* 2018;9:1242.
- Nnah IC, Wessling-Resnick M. Brain iron homeostasis: a focus on microglial iron. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11:129.
- Nordlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145:453-457.
- O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203.
- Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2010;11:848-856.
- Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000;55:1404-1406.
- Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S431-S439.
- Peng W, Wu Z, Song K, Zhang S, Li Y, Xu M. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science* 2020;369:eabb0556.
- Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K. Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:617-618.
- Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in all-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:383-388.
- Quiroz C, Gulyani S, Ruiqian W, Bonaventura J, Cutler R, Pearson V, et al. Adenosine receptors as markers of brain iron deficiency: implications for restless legs syndrome. *Neuropharmacology* 2016;111:160-168.
- Salminen AV, Lam DD, Winkelmann J. Role of MEIS1 in restless legs syndrome: From GWAS to functional studies in mice. *Adv Pharmacol* 2019;84:175-184.
- Sarayloo F, Dion PA, Rouleau GA. MEIS1 and restless legs syndrome: a comprehensive review. *Front Neurol* 2019;10:935.
- Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechoogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;58:630-634.
- Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Pütz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:898-907.
- Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Latent iron deficiency alters gamma-aminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia* 1989;45:343-345.
- Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:440-444.
- Simpson IA, Ponnuru P, Klinger ME, Myers RL, Devraj K, Coe CL, et al. A novel model for brain iron uptake: introducing the concept of regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:48-57.
- Spieler D, Kaffé M, Knauf F, Bessa J, Tena JJ, Giesert F, et al. Restless legs syndrome-associated intronic common variant in Meis1 alters enhancer function in the developing telencephalon. *Genome Res* 2014;24:592-603.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb move-

- ments in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
- Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-377.
- Tilch E, Schormair B, Zhao C, Salminen AV, Antic Nikolic A, Holzknecht E, et al. Identification of restless legs syndrome genes by mutational load analysis. *Ann Neurol* 2020;87:184-193.
- Uhl GR, Martinez MJ. PTPRD: neurobiology, genetics, and initial pharmacology of a pleiotropic contributor to brain phenotypes. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1451:112-129.
- Unger EL, Wiesinger JA, Hao L, Beard JL. Dopamine D2 receptor expression is altered by changes in cellular iron levels in PC12 cells and rat brain tissue. *J Nutr* 2008;138:2487-2494.
- Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:109-111.
- Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52:297-302.
- 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.
- Yepes G, Guitart X, Rea W, Newman AH, Allen RP, Earley CJ, et al. Targeting hypersensitive corticostriatal terminals in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2017;82:951-960.
- Zhu XY, Wu TT, Wang HM, Li X, Ni LY, Chen TJ, et al. Correlates of nonanemic iron deficiency in restless legs syndrome. *Front Neurol* 2020;11:298.