

En torno a la fisiopatología del síndrome de piernas inquietas

D. García-Borreguero

Unidad de Sueño. Departamento de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Correspondencia:

Diego Garía-Borreguero

Unidad de Sueño, Dept. de Neurología. Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos 2. 28040 Madrid

(dgarciaborreguero@fjd.es)

Resumen

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno del sueño y del movimiento, que hasta hace poco tiempo ha recibido una escasa atención. No obstante, los estudios epidemiológicos muestran tasas de prevalencia, en los países occidentales, entre el 5 y el 10%. Su causa es desconocida, pero los estudios neurofarmacológicos, de neuroimagen y neurofisiológicos apuntan a una posible disfunción del sistema dopaminérgico, al menos para los casos idiopáticos. No obstante, las alteraciones encontradas son débiles e inconsistentes, y su localización en el Sistema Nervioso Central es puramente especulativa. Por otro lado, en los últimos años se han realizado avances que sugieren una posible implicación del metabolismo del hierro, así como en el campo de la genética. Se revisan los fundamentos sobre la fisiopatología de este cuadro.

Palabras clave: Síndrome de Piernas inquietas. Dopamina. Sueño.

Introducción

Pese a tratarse de un cuadro conocido desde hace varios siglos, ha sido recientemente cuando se ha comenzado a mostrar interés por el Síndrome de Piernas Inquietas (SPI), debido a la elevada prevalencia de este cuadro en los países occidentales, con tasas que se sitúan entre el 5 y el 10% de la población general, y el desarrollo de tratamientos eficaces¹.

Recientemente, el SPI ha sido definido sobre la base de cuatro criterios clínicos²:

- necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente acompañada de disestesias u otras sensaciones molestas en las mismas,
- aumento de la severidad de dichos síntomas durante el reposo (mientras el paciente se encuentra sentado, tumbado en la cama, etc.), aunque dichos síntomas no guardan relación con la posición corporal,
- mejoría de los síntomas durante el movimiento, y
- agravamiento de los síntomas durante el atardecer o por la noche.

La consecuencia típica del SPI es la presencia de un trastorno del sueño. Aparte de tener dificultades para iniciar o man-

Summary

Restless Legs Syndrome (RLS) is a sleep and a movement disorder that until recently has obtained little attention. However, epidemiological studies have estimated the prevalence rates in western countries at around 5-10%. The cause of RLS remains still unknown, although neuropharmacological, neurophysiological, and brain imaging studies suggest a dysfunction of the dopaminergic system is involved at least in idiopathic RLS. Nevertheless, these findings are weak and inconsistent, and at this point, even the question of whether the central nervous system is involved remains speculative. On the other hand, over the last few years a number of studies have suggested the involvement of abnormalities in iron metabolism. Simultaneously, interesting developments are taking place in genetic research. The present article reviews the major findings in the pathophysiology of this condition.

Key words: Restless Legs Syndrome. Dopamine. Sleep.

tener el sueño, los pacientes con SPI suelen presentar movimientos periódicos en las extremidades, principalmente en las piernas (Figura 1).

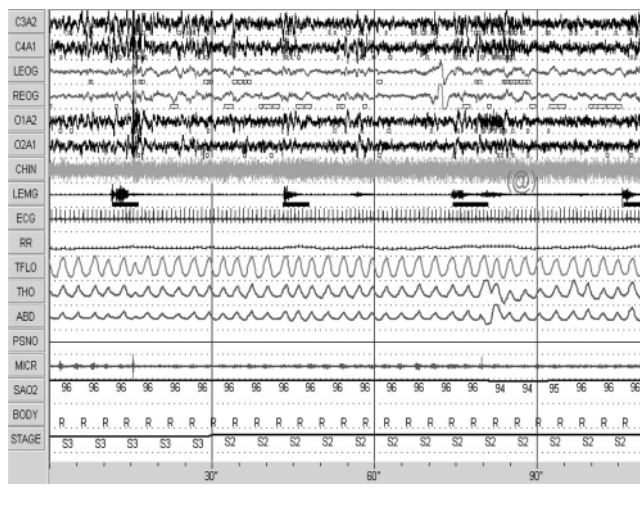
Basándose en estas características clínicas, el SPI ha sido definido como una acatisia focal quiescégica¹. El curso del SPI suele ser crónico y, aunque su edad de comienzo puede ser variable, no resulta extraño que comience a edades tempranas, e incluso durante la infancia³.

No obstante, pese a que a los avances en los aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento del SPI han sido considerables a lo largo de los últimos años, la mayor laguna de conocimiento se sitúa en todo lo relacionado con la fisiopatología del trastorno. Sin duda alguna, la naturaleza subjetiva de sus síntomas, así como la alta variabilidad en sus manifestaciones clínicas y la severidad entre los afectados, son factores que contribuyen a dificultar la investigación sobre sus causas.

Estudios neurofarmacológicos

La hipótesis sobre una implicación de los sistemas dopaminérgicos en la patogénesis del SPI se sustenta en diversos

Figura 1. Imagen polisomnográfica de movimientos periódicos en las piernas durante el sueño (PLMS) en un paciente con SPI. Obsérvense los incrementos súbitos y periódicos de tono muscular en el canal L-EMG, que a su vez causan alertamientos en los canales de EEG (C3A2 y C4A1)



hechos, entre los que ocupa un papel relevante el efecto terapéutico de los agente dopaminérgicos⁴. Por otro lado, los síntomas de SPI pueden ser precipitados o exacerbados tras la administración de bloqueantes dopaminérgicos, particularmente si son de tipo D2, tales como los neurolépticos. No obstante, tal efecto se produce solamente cuando los agonistas dopaminérgicos tienen efectos centrales^{1,5}, lo cual sugiere la implicación de mecanismos dopaminérgicos centrales en la patogénesis del SPI¹.

La respuesta terapéutica a las sustancias dopaminérgicas se produce también en el SPI de origen secundario. Así, los pacientes con SPI y alteraciones medulares pueden ser efectivamente tratados con sustancias dopaminérgicas^{6,7}. Es más, los síntomas de SPI en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 3 respondieron al tratamiento con L-DOPA⁸.

Otra fuente de apoyo a una participación dopaminérgica proviene de la similitud existente entre las características clínicas del SPI, particularmente si éste es severo, y la acatisia inducida por neurolépticos (AIN). Ambos síndromes comparten como síntoma la presencia de inquietud motora que, en el caso del AIN, es causada o exacerbada por antagonistas dopaminérgicos^{5,9}. Es más, aunque el trastorno del sueño es menos pronunciado en el AIN, ambos cuadros presentan PLMS (síntomas sensoriales y alteraciones motoras), lo cual subraya una implicación dopaminérgica en ambos casos.

Por otro lado, existen factores que sugieren una implicación de los sistemas noradrenérgicos^{9,10}. Así, sustancias noradrenérgicas como la clonidina pueden tener efectos terapéuticos, y los síntomas de SPI pueden ser exacerbados tras la administración de antidepresivos tricíclicos.

Otros estudios apoyan una estrecha relación entre los sistemas opioidérgicos y dopaminérgicos. Los efectos terapéuticos de la codeína, un agonista del receptor opiáceo μ , pueden ser bloqueados por la pimozida, un antagonista dopaminérgico¹¹.

Sin embargo, el antagonista opiáceo naloxona no puede bloquear los efectos terapéuticos del agonista dopaminérgico bromocriptina, lo cual sugiere que el efecto dopaminérgico no es mediado por mecanismos opioidérgicos¹². No obstante, en pacientes previamente no tratados, ni la naloxona ni el antagonista dopaminérgico metoclopramida pueden provocar síntomas de SPI. Si los pacientes han sido previamente tratados con agonistas opiáceos, la naloxona puede activar los síntomas de SPI^{13,14}. Es más, en un paciente previamente tratado con tramadol, un agonista opiáceo, la administración de naloxona por infusión pudo provocar síntomas severos de SPI. El hecho de que los síntomas de SPI no pudieran ser provocados mediante la administración de antagonistas opiáceos sugiere que, en pacientes no previamente tratados, el tono opiáceo en los circuitos neuronales implicados en la fisiopatología del SPI es relativamente bajo⁹.

Estudios de Neuroimagen

Los estudios de neuroimagen han ofrecido resultados heterogéneos, en parte, contradictorios sobre una posible implicación de los sistemas dopaminérgicos centrales en el SPI¹.

Los estudios con SPECT (Single Photon Emisión Computed Tomography) han sido escasos. El estado funcional de los receptores postsinápticos ha sido analizado mediante IBZM (Iodobenzamida)-SPECT, mostrándose una leve reducción de la capacidad de fijación en pacientes con PLMS y/o SPI¹⁵. En un estudio posterior, 20 pacientes con SPI fueron comparados con 10 controles mostrando resultados similares, es decir, una disminución de la capacidad de fijación a los receptores dopaminérgicos¹⁶. Otro estudio utilizó IPT-SPECT con el fin de estudiar el estado funcional del transportador de dopamina, no encontrando alteraciones¹⁷. Tampoco se encontraron asimetrías entre ambos hemisferios cerebrales, ni se encontró una correlación con el trastorno del sueño o la duración de la enfermedad.

Otro estudio utilizó rCBF-SPECT (SPECT de medición semicuantitativa de flujo cerebral regional) en pacientes con SPI acompañado de dolor, utilizándolo antes y después del tratamiento con L-DOPA¹⁸. Los autores encontraron un incremento de flujo sanguíneo en el tálamo durante los estados de dolor, así como una reducción de rCBF del 13% en el núcleo caudado, hallazgo que ya ha sido relacionado con anterioridad con estados de dolor¹⁹. No obstante, es posible que dichos cambios de flujo sanguíneo en los ganglios basales se encuentren más relacionados con la clínica de dolor que el SPI como tal. En resumen, los estudios de SPECT han mostrado alteraciones convertidas bien en los receptores dopaminérgicos o a nivel del metabolismo implicado en el flujo sanguíneo, y no constituyen, por ahora, métodos clínicos relevantes para el diagnóstico o el diagnóstico diferencial.

Algo similar puede concluirse a tenor de los resultados obtenidos en los estudios realizados con PET. Utilizando 18Fluorodeoxyglucosa (FDG)-PET en 13 pacientes con SPI, 5 de los cuales habían recibido tratamiento dopaminérgico previo, pudo verse una leve reducción en la captación en el putamen y caudado en comparación con controles²⁰. Asimismo, mostró una leve reducción de la fijación a receptores D2 de 11raclopride en caudado y/o putamen. No se detectó relación entre la fijación a receptores D2 en el estriado y la severidad clínica del

paciente. Tampoco pudo verse diferencia según los pacientes hubieran sido previamente tratados o no.

Por su parte, en nueve pacientes con SPI y PLMS se observó una reducción de la captación de 18F-DOPA PET, tanto en el núcleo putamen como en el núcleo caudado²¹. Dado que una alteración de los ganglios basales no podía explicar dicha alteración, Turjanski *et al.*²¹ se plantearon la posible participación de áreas corticales en la fisiopatología del cuadro. En ambos estudios, la reducción en la captación de dopamina ha sido considerablemente menor que la observada comúnmente en pacientes con enfermedad de Parkinson, o en otras enfermedades neurodegenerativas^{22,23}. Por ello, tanto la disminución en la fijación a receptores D2 en el estriado como la reducción en la captación de 18F-DOPA PET en el n. putamen, reflejan una disfunción en los receptores, más que una pérdida neuronal en el estriado.

Al margen de estos resultados contradictorios, los cambios encontrados en los estudios de SPECT y PET han sido discretos y difíciles de reconciliar con la severidad de los síntomas que se observan en muchos pacientes con SPI. Una posible explicación sería que se tratara de una reducción intermitente del *turn-over* de dopamina, con niveles intrasinápticos de dopamina relativamente normales¹. Alternativamente, se ha postulado que la alteración dopaminérgica se produciría en otros circuitos dopaminérgicos diferentes del nigro-estriado. Así, se ha sugerido que la alteración podría encontrarse en los sistemas dopaminérgicos situados en el diencefalo (área A11)^{24,25}. Además, debe de tenerse en cuenta de que los estudios de neuroimagen se realizaron por la mañana, cuando los pacientes suelen estar asintomáticos. Es por ello posible que la alteración dopaminérgica se produzca principalmente al atardecer y por la noche, tal como muestra un estudio reciente²⁶ (Figura 2).

La idea de que la disfunción del SPI pudiera tener una localización subcortical recibe apoyo de los estudios de Resonancia Magnética (RNM)²⁷. Pese a que no se han detectado anomalías estructurales en los estudios de RNM estructural²⁸, los estudios de RNM funcional han mostrado activación bilateral del cerebelo y activación contralateral del tálamo, en pacientes con PLMS, así como en el puente y en el núcleo rojo en aquellos casos en que las anomalías sensitivas estaban acompañadas de alteración motora. Dicho estudio sugiere una participación del cerebelo en los procesos motores y sensoriales y apoya los estudios realizados en sujetos sanos que muestran una participación del cerebelo en el procesamiento sensorial²⁹. Por otro lado, los estudios con autorradiografía cerebelosa han mostrado una distribución de receptores opioides μ en las mismas áreas cerebelares que mostraron activación en el estudio de RNM funcional³⁰. Los agonistas opiáceos se han mostrado extremadamente eficaces para el tratamiento, tanto de los síntomas motores como sensitivos del SPI, y podrían interactuar a diferentes niveles topográficos con la neurotransmisión dopaminérgica¹⁴. Así, el cerebelo sería uno de los centros clave en los que la transmisión opioidérgica podría tener una función en la modulación del SPI.

Estudios neurofisiológicos

Los estudios neurofisiológicos no han podido mostrar hasta ahora una implicación cortical en el SPI³¹ y no se han detectado prepotenciales en SPI ni en PLMS. Sí que se producen, sin embargo, cuando los pacientes realizan de manera voluntaria

movimientos similares a los que tienen lugar en el SPI/PLMS. En otro estudio similar tampoco pudo encontrarse actividad cortical cuando se analizaban los 2000 msec previos de EEG a los PLMS durante el sueño³².

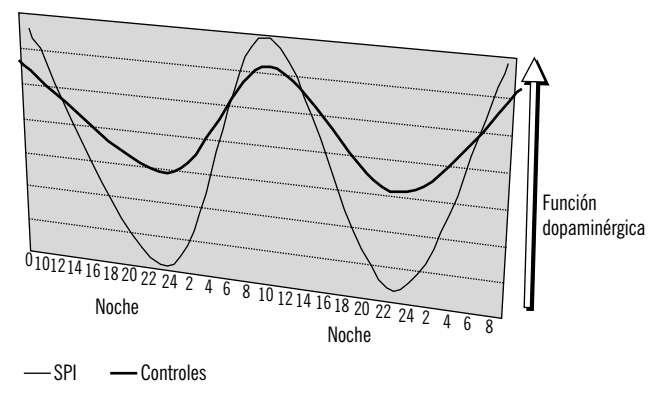
Por su parte, la similitud entre el reflejo de Babinski y los PLMS también ha sido objeto de investigación. El reflejo de Babinski ha sido observado durante el sueño NREM en sujetos sanos^{33,34}. Dado que la mayoría de los PLMS ocurren durante el sueño NREM, se ha sugerido que durante este tipo del sueño podría estar produciéndose una pérdida de la inhibición supraespinhal de las vías piramidales³⁴.

La estimulación magnética transcranial ha servido para estudiar el nivel de excitabilidad del sistema motor en el SPI, así como los circuitos intracorticales, inhibidores o excitatorios, que controlan la corteza motora. En 18 pacientes con SPI, la inhibición intracortical (ICI) estuvo disminuida en los músculos de la mano y del pie³⁵, produciéndose una desinhibición. Otros estudios han mostrado que la ICI es modulada por estímulos subcorticales, pero no es alterada por una disfunción corticoespinhal o de las neuronas motoras espinales³⁶. Por estos motivos, los autores sugirieron que tal desinhibición se produciría en el SPI en la totalidad de la corteza motora³⁵.

Dos estudios han observado una reducción del periodo de silencio cortical (C-SP) en pacientes con SPI en comparación con controles R R, lo cual sugiere que es una alteración de la inhibición cortical. Un patrón de reducción significativa de la C-SP en la musculatura de las piernas acompañado de una reducción algo menor en los brazos podría ser el resultado de una actividad excitatoria aumentada en la corteza motora. Es más, dicha anomalía era reversible mediante tratamiento con L-DOPA. No obstante, está por determinar si el efecto específico de la L-DOPA sobre los mecanismos inhibidores o excitatorios se produce en la médula, los ganglios basales o en la corteza. Por otro lado, no se ha observado ninguna anomalía en el periodo de silencio periférico (P-SP) tras la estimulación del nervio mediano o tibial anterior R.

Hasta ahora, no se han encontrado de manera consistente anomalías en los estudios de reflejos con integración troncoencefálica y transcortical²⁸. Sin embargo, un estudio re-

Figura 2. Modelo propuesto de función dopaminérgica durante el sueño en SPI y controles. El incremento de amplitud circadiano en los SPI como consecuencia de una hipofunción dopaminérgica por la noche^{26,51}



ciente mostró una modulación anormal en el reflejo flexor espinal tras estimulación del nervio plantar mediano y registro bilateral. Así, en el SPI se obtuvo un incremento de la excitabilidad durante el sueño en comparación con la vigilia o con los controles, sugiriendo una reversión en el SPI de la inhibición espinal habitual durante el sueño. El hecho de que las sustancias dopaminérgicas influyan sobre el reflejo flexor subraya el papel del sistema dopaminérgico en la fisiopatología del síndrome.

Otros reflejos troncoencefálicos, como el reflejo palpebral o el reflejo estereoceptico del músculo temporal, también han sido objeto de investigación. Este último es normal en pacientes con SPI²⁸, sugiriendo la ausencia de anomalías estructurales en el tronco del encéfalo, y confirmando así los estudios previos que muestran potenciales evocados normales en estos pacientes.

Estudios adicionales se han centrado en la localización, duración, y patrón de reclutamiento de los movimientos diurnos involuntarios en el SPI. Se han realizado registros electromiográficos bilaterales del m. bíceps femoral, m. cuádriceps femoral, m. tibial anterior y m. gastrocnemio durante los PLMS que tienen lugar durante la vigilia. En seis de los siete pacientes, el comienzo de la actividad muscular tuvo lugar en el m. cuádriceps femoral, presentando así un patrón de distribución L4/L5 y S1, y un patrón de distribución espinal lento, análogo al que se ha descrito para el mioclonus propioespinal^{37,38}.

Afectación medular

Alternativamente, se ha propuesto la existencia de una disfunción de otras vías dependientes del sistema dopaminérgico, como es el caso de las vías diencefalo-espinales. Es posible que la médula espinal se encuentre involucrada de manera parcial en la fisiopatología del SPI, como por ejemplo, en la generación de movimientos periódicos de piernas (PLMS). Así, en sujetos que han sufrido lesiones y trastornos medulares se observan con frecuencia PLMS, sin presentar síntomas sensoriales como en el SPI^{6,7,39}. Por otro lado, se han observado síntomas de SPI de manera transitoria durante la anestesia espinal⁴⁰. Por esto se ha sugerido que los PLMS aparecen por una pérdida de la inhibición supraespinal, facilitando los reflejos flexores medulares. Sin embargo, el tratamiento de los PLMS tras lesión medular con L-DOPA produce solamente una leve mejoría⁴¹, especialmente si se compara con la marcada mejoría que se observa en cuando el mismo tratamiento se realiza en los PLMS surgidos en el marco de SPI. Además, la existencia de diferencias en la tipología de los PLMS, así como en su regulación circadiana y durante el sueño, sugiere que los mecanismos de PLMS en SPI y de PLMS secundarios a lesiones medulares difieren entre sí. Es probable que en el SPI intervengan mecanismos de regulación supraespinal adicionales⁹.

Metabolismo del hierro

La severidad del SPI muestra una buena correlación con los niveles plasmáticos de ferritina, incluso cuando estos se encuentran dentro de los límites de la normalidad⁴²⁻⁴⁴. Es más, la administración oral de hierro mejora los síntomas de SPI, especialmente cuando los niveles de ferritina previos al tratamiento son inferiores a 45 mcg/L⁴⁴. Por otro lado, en el líquido cefalorraquídeo los niveles de ferritina se encuentran disminuídos

mientras que los niveles de transferrina se encuentran elevados en comparación con los sujetos control, patrón que resulta similar al encontrado en animales sometidos a privación de hierro. Todo ello sugiere que los síntomas de SPI son como consecuencia de un déficit de hierro en el SNC⁴³. Este concepto se ve apoyado por los resultados de un estudio que mostró una reducción del contenido de hierro en la sustancia negra y putamen de pacientes con SPI, en comparación con los controles, y que presentaba una buena correlación con la severidad del trastorno⁴⁵.

El déficit de hierro es susceptible de causar disfunción dopaminérgica, ya que varios pasos en el metabolismo de la dopamina requieren niveles normales de hierro. Así, por ejemplo, la tirosina-hidroxilasa, un enzima que limita la tasa de síntesis de dopamina, disminuye su actividad en ausencia de hierro. Por otro lado, los modelos experimentales de insuficiencia de hierro en animales suelen producir disfunción dopaminérgica⁴⁶. No obstante, el tipo de relación entre ambas disfunciones dista de estar aclarado, ya que también es posible que una reducción de la actividad dopaminérgica sea la causante de la disminución en la concentración de hierro. Una explicación alternativa implicaría la presencia de un tercer factor causante tanto la alteración dopaminérgica como del metabolismo de hierro. Sea como fuere, resulta interesante tener en cuenta que el tratamiento a largo plazo del SPI con hierro intravenoso produce una mejoría mantenida de los síntomas⁴⁷.

Dada la elevada agregación familiar existente en el SPI y con el fin de examinar el sustrato genético de la hipótesis dopaminérgica en SPI, Desautels *et al.*⁴⁸ analizaron los genes implicados en la codificación de 8 receptores y enzimas relacionados con el metabolismo dopaminérgico. Sin embargo, no se pudo apreciar que los loci elegidos tuvieran un efecto significativo sobre el riesgo de padecer SPI. Es más, una estratificación de la muestra, según la edad de comienzo del trastorno y frecuencia de PLMS durante el sueño, no mostró diferencias significativas para ninguno de los polimorfismos estudiados. Recientemente, se han descrito dos loci implicados en la vulnerabilidad al SPI, y que se localizan en los cromosomas 12 y 14^{49,50}, aunque ninguno de ellos se encuentra claramente relacionado con el sistema dopaminérgico.

Conclusiones

Nuestro conocimiento sobre la causa del SPI parece indicar la existencia de una disfunción dopaminérgica. La investigación que se realice en los próximos años deberá determinar si los sistemas dopaminérgicos tienen una función central o si es subsidiario de otras alteraciones no identificadas. Por otro lado, quedan por dilucidar aspectos esenciales, como la localización de vías afectadas y su relación en el complejo entramado de interacciones resultantes de la integración de funciones del sistema nervioso central y periférico. Dada la expresión circadiana de los síntomas de SPI, resulta probable que estos sistemas se encuentren sometidas a una modulación por parte de las estructuras hipotalámicas que regulan el ciclo sueño-vigilia^{3,26,51}.

Resultan especialmente prometedores los avances realizados en los últimos años tanto en el área de la genética como en el metabolismo del hierro que le confieren un interés muy especial al SPI, por tratarse a su vez de uno de los trastornos del movimiento más frecuentes.

Bibliografía

1. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
2. 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;4:101-19.
3. Garcia-Borreguero D, Odin P, Schwarz C. Restless Legs Syndrome: An Overview of the Current Understanding and Management. *Acta Neurologica Scand* 2004;109:303-17.
4. Happe S, Trenkwalder C. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004;18:27-36.
5. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglergaensberger W, Trenkwalder C. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001;2:57-61.
6. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:688-97.
7. Winkelmann J, Wetter TC, Auer DP, Trenkwalder C. Periodic limb movements and restless legs syndrome in syringomyelia. *Mov Disord* 2000;15:752-3.
8. Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998;51:1603-7.
9. Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of restless- legs syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* 2001;72:100-7.
10. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52-8.
11. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991;31:41-3.
12. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69-79.
13. Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986;36:1363-6.
14. Walters A, Hening W, Cote L, Fahn S. Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: a syndrome related to the endogenous opiates? *Adv Neurol* 1986;43:309-19.
15. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm* 1993;71-5.
16. 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.
17. Eisensehr 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;57:1307-9.
18. 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;25:2270-5.
19. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA et al. Fibromyalgia in women: Abnormalities of regional blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;926-31.
20. 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;14:141-5.
21. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-7.
22. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990;28:547-55.
23. Turjanski N, Weeks R, Dolan R, Harding AE, Brooks DJ. Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas: A PET study. *Brain* 1995;118:689-96.
24. Ondo W, Jankovic J. Restless Legs Syndrome: Clinico ethiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-41.
25. Boyer P, Ondo W, Allen R. Neuropathologic evaluation of the central nervous system in restless legs syndrome: case report and review of the literature. *Soc Neurosci* 2000;2:2060.
26. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. Circadian Variation in Neuroendocrine Response to L-dopa in Patients with Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2004;27:669-73.
27. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
28. Bucher S, Trenkwalder C, Oertel W. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:145-50.
29. Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP et al. Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 1995;45:1540-5.
30. Schadrack J, Willoch F, Platzer S, Bartenstein P, Mahal B, Dworzak D et al. Opioid receptors in the human cerebellum: Evidence from 11C-diprenorphine PET, mRNA expression and autoradiography. *Neuroreport* 1999;10:619-21.
31. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993;89:95-103.
32. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. *Adv Neurol* 1986;43:295-307.
33. Fujiki A, Shimizu A, Yamada Y, Yamamoto J, Kaneko Z. The babinski reflex during sleep and wakefulness. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31:610-4.
34. Smith RC. The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:233-4.
35. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060-63.
36. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 1996;140:109.
37. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-9.
38. Chokroverty S, Walters A, Zimmerman T, Picone M. Propiospinal myoclonus: A neurophysiologic analysis. *Neurology* 1992;42:1591-6.
39. de Mello MT, Lauro FA, Silva A, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996;34:294-6.
40. Hogl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology* 2002;59:1705-7.
41. de Mello MT, Poyares DL, Tufik S. Treatment of periodic leg movements with a dopaminergic agonist in subjects with total spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1999;37:634-7.
42. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
43. Earley CJ, Heckler DL, Allen RP. MRI measures of brain iron and its relation to RLS symptoms following iron treatment. *Sleep* 2002;25:A64.
44. 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;54:1698-700.
45. Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.
46. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623-8.
47. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5:231-5.
48. 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;57:1304-6.
49. 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;69:1266-70.
50. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-92.
51. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, De la Llave Y. Circadian aspects in the pathophysiology of the Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine* 2002;3:S17-S21.