



조 용 원

계명대학교 의과대학 신경과학교실

## Pathophysiology of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease

Yong Won Cho, MD

Department of Neurology, School of Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED) is a sensorimotor neurological disorder and the pathophysiology of RLS is not clearly understood. In general, there is an iron-dopamine connection central to the pathophysiology of RLS. In addition, there have been studies conducted on genetic factors, hypoxic pathways and dysfunctions of opioid, glutamatergic, and serotonergic systems.

In order for the brain mechanism to develop RLS symptoms due to characteristic symptoms of RLS/WED, we speculated that there are sensory perception changes or somatosensory processing problems in the brain of RLS patients. The unusual sensation of RLS/WED is induced by rest or a low arousal state. It has been suggested that the emergence of RLS/WED symptoms relates to abnormal brain functions dealing with internally generated stimuli. There were several fMRI studies using connectivity changes and the default mode network (DMN) in primary RLS patients which were then compared to the findings of the controls. These studies may provide a basis for many of the perceptual changes and supports the hypothesis that RLS is a disorder of somatosensory processing. The results indicate RLS patients may have deficits in controlling and managing sensory information.

Though it is not yet fully understood, the primary change in RLS could be the reduction of brain iron content. This leads to a dysregulation of sensorimotor networks as well as to the dysfunction of dopaminergic pathways.

### Key Words:

## 서 론

하지불안증후군(Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease; RLS/WED)은 감각운동성 신경계 질환으로 병리생리학적 기전에 대하여는 완전히 밝혀져 있지 않다. 현재까지 하지불안증후군의 병리기전에 있어 관여하는 두 가지 대표적인 물질이 철분과 도파민이다.<sup>1</sup> 이외 유전적 요인<sup>2</sup>과 저산소성 요인,<sup>3</sup> opioid 계,<sup>4</sup> glutamatergic 이상<sup>5</sup> 및 serotonergic

이상<sup>6</sup>이 관여한다는 연구들이 발표되고 있다(Fig. 1). 최근에는 기능적 뇌영상 연구가 발표되어<sup>7</sup> 하지불안증후군의 증상을 유발하는 기전에 대하여 뇌 감각신경계 변화에 대한 흥미로운 보고가 있어 이러한 분야에 대하여 간단히 리뷰해 보고자 한다.

## 본 론

하지불안증후군의 병리기전에 있어 철분 부족과 도파민 이상은 중요한 요인이다.<sup>8,9</sup> 인체에서 철분 대사장애는 뇌 속의 철분 부족을 가져온다. 뇌 철분 부족은 다양하게 영향을 미치는데 그 중 일부에서는 저산소성 경로(hypoxic pathway)를 통해 시냅스 내 도파민 농도의 증가를 가져온다. 즉 철분 결핍 및 다양한 원인에 의해 시냅스후 D2R 감소되면 신

Yong Won Cho, MD, PhD

Department of Neurology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Tel: +82-53-250-7831 Fax: +82-53-250-7840

E-mail: neurocho@gmail.com

호전달이 감소되어 이에 대한 보상 기전으로 도파민 합성이 증가되고 도파민 재흡수가 감소되어 시냅스내에 도파민이 증가하게 된다.<sup>10</sup> 그 결과 시냅스후 조절을 방해하여 저녁 시간에 도파민을 과도하게 교정하여 도파민 부족현상을 유발하여 하지불안증후군의 증상을 나타내게 된다. 저녁에 도파민 제제를 투여하게 되면 초기에는 하지불안증후군의 증상이 완화된다. 하지만 도파민제를 장기간 복용하면 도파민 수용체에 대한 자극이 증가하게 되고 시냅스후 탈감각이 일어나서 점차적으로 하지불안증후군의 증상이 악화되게 되는 격화현상(augmentation)이 나타나게 된다. 이러한 현상은 도파민제를 고용량 사용하거나 작용시간이 짧은 도파민제를 사용하는 경우 더 흔히 볼 수 있다. 또한 뇌 철분 결핍은 수초(myelin)에 이상을 초래하여 뇌 백질의 감소를 가져 온다.<sup>11</sup> 저산소성 요인이 증상발현에 기여하는 현상을 만성폐쇄성폐질환 같은 저산소증을 가진 환자에서 하지불안증후군이 더 흔히 볼 수 있는데, 이는 저산소성 경로를 활성화시켜 도파민 분비를 증가시키고 하지불안증후군의 증상을 악화 시킨다고 한다.<sup>12</sup>

하지불안증후군은 임상적으로 다리를 움직이고 싶은 충동과 불편한 증상을 특징으로 한다.<sup>13</sup> 하지불안증후군 환자에서 호소하는 이상감각은 휴식에 의해 유발되며, 저녁에 더 악화되는 일주기적인 특징을 보인다.<sup>14</sup> 즉 하지불안증후군의 증상 발현은 내부에서 생성되는 자극을 다루는 뇌기능의 이상과 관련이 높아 보인다. 이러한 특징은 하지불안증후군 환

자의 뇌에서 감각신경계통의 변화를 추론해 볼 수 있다. 따라서 시상은 감각신경계의 핵심적인 구조로써, 하지불안증후군 환자에서 시상과 연결된 뇌 구조물 간의 연결성 변화를 관찰하는 것은 흥미로우며 최근 이에 대한 기능적 뇌영상 연구가 발표되고 있다.<sup>15</sup>

하지불안증후군 환자에서 휴지기 기능적 뇌영상(resting state fMRIs)을 이용한 연구들이 보고 되었다. 하지불안증후군 환자들을 대상으로 증상이 없는 오전에 기능적 뇌영상 검사를 시행하여 정상 대조군과 비교해 보니 하지불안증후군 환자는 대조군에 비하여 시상과 다른 뇌영역 사이에 연결성이 감소되어 있으며, 이에 반해 시상과 측두엽(temporal gyrus) 혹은 우측 내 전두엽(right medial frontal gyrus)과는 연결성이 증가되어 보였다.<sup>7</sup> 이러한 기능적 뇌영상 연구를 통해 관찰되는 소견들은 시상과 관련된 감각 모니터링 이상 및 인식과정의 이상 소견을 나타낸다. 시상과 연결성이 감소된 뇌영역은 감각을 나타내고 스스로 행동을 조절하는 부위와 관련이 있는 영역으로 이는 감각정보를 프로세싱하는데 이상이 있다고 할 수 있다. 이에 반해 시상과 연결성이 증가된 뇌영역들은 감각운동영역을 보장하거나 보상하는 기능을 한다고 추론된다. 따라서 연결성의 이러한 변화는 하지불안증후군의 증상과 관련이 있다. 이러한 뇌 기능의 변화와 임상증상과의 인과관계에 대하여는 명확하지 않지만, 철분부족이 이러한 변화에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

디폴트 모드 네트워크(default mode network: DMN)는

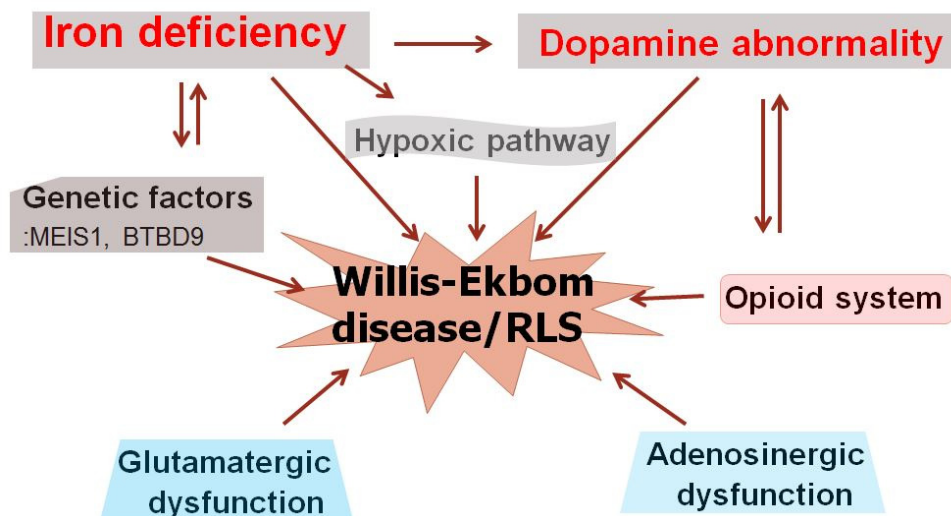


Figure 1. Pathophysiology of restless legs syndrome

휴지기 상태에서 활성을 보이는 뇌의 네트워크로 정상인에 비교하여 하지불안증후군 환자의 DMN 관찰하는 것은 병리기전을 이해하는데 도움이 된다. 최근 하지불안증후군에서 DMN 변화를 보는 연구에서 하지불안증후군 환자들은 증상이 없는 휴지기 동안 뇌 중간 부위의 DMN 활성이 감소되어 있으며, 이에 반해 감각관련 부위에서는 활성이 증가된 소견을 보였다.<sup>16</sup> 그리고 시상의 DMN 활성은 뇌의 다른 부위(the orbito-frontal gyrus and the subcallosal gyrus)의 활성과 음의 상관관계를 보였다. 이러한 변화는 휴지기에 움직이고 싶은 충동을 느끼는데 일정 역할을 한다. DMN는 휴지기를 유지하기 위해 어떠한 일도 하지 않는 동안 내부적인 정보를 프로세싱하는데 관여한다.<sup>17,18</sup> 따라서 DMN 활성 감소는 의식적인 감각정보의 손상과 관련이 있다. 하지불안증후군 환자의 뇌에서 증상이 없을 때에도 휴지기 동안 내부 자극을 다루는 네트워크기능의 이상을 시사하는 소견이라 하겠다.<sup>7</sup>

## 결 론

이상 소견을 종합할 때, 하지불안증후군의 발생에 대한 병리기전에는 기능적 및 대사성 이상 모두가 관여하고 있다. 이러한 이상 소견은 한정된 뇌 영역의 이상이라기 보다는 하나 혹은 여러 가지 연결된 네트워크의 이상과 관련이 있어 보인다. 즉 철분 결핍과 도파민 이상이 유전적 이상의 영향을 받아 저산소증 경로를 통해 하지불안증후군의 증상을 나타내며, 하지불안증후군 뇌에서는 감각 정보를 조절하는데 이상을 보이며 이로 인하여 특징적인 증상이 나타난다고 할 수 있겠다.

## References

1. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-391.
2. Kim MK, Cho YW, Shin WC, Cho JW, Shon YM, Kim JH, et al. Association of restless legs syndrome variants in Korean patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2013;36:1787-1791.
3. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011;18:1329-1335.
4. Walters AS. Opioids and restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2013;12:1128-1129.
5. 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.
6. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;43:70-75.
7. Ku J, Cho YW, Lee YS, Moon HJ, Chang H, Earley CJ, et al. Functional connectivity alteration of the thalamus in restless legs syndrome patients during the asymptomatic period: a resting-state connectivity study using functional magnetic resonance imaging. *Sleep Med* 2014;15:289-294.
8. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10:207-214.
9. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2014;27:493-501.
10. 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.
11. Connor JR, Ponnuru P, Lee BY, Podskalny GD, Alam S, Allen RP, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:614-619.
12. Lo Coco D, Mattaliano A, Lo Coco A, Randisi B. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med* 2009;10:572-576.
13. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. 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.
14. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-912.
15. 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.
16. Ku J, Lee YS, Chang H, Earley CJ, Allen RP, Cho YW. Default Mode Network Disturbances in Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 2016.
17. Kompus K. Default mode network gates the retrieval of task-irrelevant incidental memories. *Neurosci Lett* 2011;487:318-321.
18. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.