

## 주기성 사지운동증의 개관

### Overview of Periodic Limb Movements During Sleep

신 재 공

Jaegong Cyn

#### ■ ABSTRACT

Periodic leg movements during sleep (PLMS) are best described as repetitive stereotypical movements of the lower extremities characterized by dorsiflexion of the ankle, dorsiflexion of the toes and a partial flexion of the knee and sometimes the hip. The prevalence of PLMS is about 5–11% in adults and is predicted much higher than previously surveyed. They are also frequently found in various sleep disorders, several disorders not primarily affecting sleep, and patients taking psychiatric medications. Although they are rarely found in children, they are common findings in children referred to a pediatric sleep laboratory. The pathophysiology is strongly associated with decline of central dopaminergic function and closely related to arousal system during sleep. Benzodiazepines, levodopa, dopamine agonists and opioids are generally recommended for treatment but more controlled studies on the effectiveness are needed. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2008 ; 15(1) : 17-24

**Key word:** Periodic limb movements during sleep.

#### 서 론

주기성 사지운동증(periodic limb movements during sleep, 이하 PLMS)은 수면 중에 불수의적인 사지 움직임이 특징적으로 나타나는 수면질환이다(1). 처음에 발견되어 보고될 때에는 야간 간대성 근경련증(nocturnal myoclonus)이라고 불려지면서 경련성 질환의 한 형태로 인식이 되었다(2). 수면 다원검사를 통해 특징적 소견이 보고된 것은 1972년에 Lugaresi 등(3)에 의해서였다.

PLMS의 판독기준은 Coleman이 1982년에 처음으로 제안하여 사용되어 오다가 미국수면장애협회에서 이를 채용하여 표준적인 기준으로 정해졌다(1).

현재에도 수면다원검사에서 비교적 흔하게 발견되는 소견임에도 불구하고 아직 원인, 기전, 임상양상 등의 측면에서 확고히 정립된 설명이 부족한 것이 현실이다. 본고에서는

.....  
용인정신병원

Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

Corresponding author: Jaegong Cyn, Yongin Mental Hospital, 4

Sangha-dong, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea

Tel: 031) 288-0114, Fax: 031) 288-0180

E-mail: ionyou@nate.com

이러한 PLMS에 대하여 현재까지 연구된 결과들을 간략히 소개하고자 한다.

17

#### 본 론

##### 1. PLMS의 운동특성

PLMS에서 보이는 전형적인 하지 움직임의 특징은 발목과 발가락의 배측 굴곡과 무릎관절의 부분 굴곡이며 간혹 고관절도 굴곡현상을 보인다. 임상에서 유사한 움직임의 형태를 찾는다면 바빈스키 반사(Babinski reflex)(4) 또는 삼중굴곡 반사(triple flexion reflex)(5)가 비슷한 움직임이라고 할 수 있다. 전형적인 움직임이라 기술하긴 했지만 과거에 알려진 것과는 달리 그다지 판에 박힌 행동 유형은 아니고 개인적인 차이가 많은 것으로 알려지고 있다(6,7). 사지 움직임은 팔에서도 나타날 수 있지만 다리만큼 흔하게 나타나지는 않는다. 그렇기 때문에 팔의 움직임을 추가적으로 기록하거나 판독하는 것은 임상적으로 중요하지 않다.

##### 2. PLMS의 검사소견과 임상증상과의 관계

검사기록에서 PLMS로 판정하기 위해서는 수면다원검사를 시작하기 전에 발가락 움직임으로 보정(calibration)할 때 나

타났던 진폭의 1/4이상의 크기로 0.5~5초 지속되는 근전도 변화가 4개 이상 연속적으로 나타나야 하고 근전도 변화 간의 간격은 4~90초에 해당되는 조건을 만족시켜야 한다(1).

PLMS의 빈도를 나타내는 지표로는 PLMS 지수(PLMS index)를 사용한다. PLMS의 총 횟수를 총 수면시간으로 나눈 값이다. 또한 다리의 근전도 변화와 함께 뇌파의 각성 현상이 동반되어 같이 나타나는 경우도 있는데, 이를 수면곤란과 관련이 있을 것이라 짐작하여 PLMS 각성지수(arousal index)지수를 따로 산출하기도 한다. PLMS 지수가 5 이상이면 병적인 것으로 간주한다(8). 그러나 지수가 10 이상으로 나온다고 하더라도 수면 관련 증상을 보이지 않고 건강하게 잘 생활하는 경우도 드물지 않다(9). 예를 들어 불면증세와 연관이 깊은 restless legs syndrome(이하 RLS)의 경우에도 지수가 5 이하로 나타나는 경우가 10~20%에 달한다(10,11). 실제로도 주관적인 수면관련 증상호소와 PLMS 간의 연관성에 대한 연구들은 일관된 결과들은 보여주지 못하고 있다(9,12-17). 단지 두 개의 연구만이 연관성이 있다고 주장하고 있다(9,14). Hornyak 등은 RLS환자를 대상으로 하여 이들에 걸친 검사에서 단지 첫날 검사에서만 주관적 수면의 질과 PLMS지수가 약한 연관관계를 보인다는 연구 결과를 보여주었다(14). 아마도 첫날이라 적응하는 과정에서 얇은 수면이 이루어졌기 때문으로 보인다. Carrier 등은 70명의 중년성인을 대상으로 한 연구에서, PLMS지수가 수면다원검사 결과치에는 의미있는 결과를 보이지는 못하였지만 주관적인 수면의 질에는 적은 영향이 있다는 결과를 보여주었다(9).

위와 같이 지수가 5 이상인 경우에도 이를 병적으로 단정하기 어려운 상황이 존재하는 것은 1993년에 표준화된 현재의 PLMS 진단과 평가방법(1)이 당시에 제한된 환자를 대상으로 이루어 졌다는 것도 부분적으로 관련이 있다고 할 수 있다. 그래서 최근에 기존의 진단기준에 대한 재평가 과정을 거치며 새로운 분석을 통해 정의하려는 시도가 계속되고 있다(18,19).

### 3. PLMW와 PLMD

PLMS의 빈도, 지속시간, 간격은 수면단계에 따라서 다르게 나타난다. PLMS는 1단계나 2단계의 비렘수면에서 주로 나타나고 3, 4 수면단계에서는 감소하는 경향을 보이며 렘수면단계에서는 거의 나타나지 않는다. 첫번째 수면주기에서 주로 나타나고 수면이 진행하면서 감소한다. 렘수면 동안에 지속시간이 제일 짧고 운동간 간격이 제일 길게 나타난다(20). 심한 경우에는 렘수면 동안에도 나타나거나 각성시에도 나타난다. 각성중에 나타나는 주기성 사지움직임은

주기성 사지운동증의 개관

각성중 주기성사지움직임(periodic leg movements in wake, PLMW)이라고 한다. 각성시에 나타나는 경우에는 불쾌한 느낌과 동반되어 입면에 방해가 되는 요인이 되기도 한다. RLS환자에게서 나타나는 PLMW는 PLMS와 크게 다르지 않지만 지속시간이 보다 길게 나타난다(21). RLS에서 PLMW가 나타나는 경우는 PLMS보다 민감도와 특이도가 높아 진단적인 가치를 지닌다(22). PLMW를 진단하기 위해서 'Suggested Immobilization Test'를 실시한다(23). PLMS와 PLMW는 RLS와 깊은 연관을 가지기 때문에 두 가지를 RLS의 운동증상으로 여겨지기도 한다(24).

주기성 사지운동장애(periodic limb movements disorder, PLMD)는 PLMS지수가 5 이상이면서 다른 이유로는 설명이 잘 되질 않는 수면관련증상이 동반된 경우로 정의된다(24). 그러므로 진단을 위해서는 필히 수면다원검사를 시행하여 다른 수면질환을 배제하여야 한다. PLMS를 비회복수면(non-restorative sleep)과 연관이 있다고 보기 때문에 임상적인 목적으로도 기본검사로 시행할 것을 추천한다(1,25). 매번 검사마다 빈도가 차이가 나고 RLS에서는 더욱 심하게 나타나기 때문에 두 번 검사하는 것을 권장하는 경우도 있다(10). 활동기록기(actigraphy)로 기록하면 적은 비용으로 여러 번 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 기술적인 한계가 있고 아직 타당성 검증이 필요한 상태이다(26).

### 4. PLMS 유병률

이전의 연구들은 대상자가 그다지 많지 않은 제한점이 있던 하지만 대개 5~11%로 보고하고 있다(27,28). 최근에 외국에서 일반인 18,980명을 대상으로 실시한 대규모 연구에서는 PLMD의 유병률 3.9%로 조사되었다(29). 이 연구에서는 또한 여성, 카페인, 스트레스, 정신질환 등이 사지움직임과 관련된 요인으로 나타났다.

PLMS는 다른 수면질환에서도 자주 발견되고 심지어 수면과 관계없는 질환에서도 많이 동반되고 있다. 심지어 노인들에게 불면증이나 수면과다와 같은 증상이 나타나지 않으면서도 PLMS가 자주 나타난다는 사실은 실제로 조사된 것보다 훨씬 더 유병률이 높은 것이라는 추측을 가능케 한다(9,30).

#### 1) 연령별 PLMS 유병률

소아에서 PLMS는 매우 드물다. 그러나 소아 수면장애센터에 의뢰된 591명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 지수가 5 이상인 경우가 5.9%로 높게 나타났다. 단지 1.2%만이 수면 증상이나 동반 질환이 없이 PLMS만 있는 것으로 나타났다(31). 내과 질환을 가진 경우에는 PLMS가 보다 많이 동반되었다. 특히 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep ap-

nea syndrome, OSAS) (31-33), 소아 섬유근육통(juvenile fibromyalgia) (34), 주의력결핍 과잉행동장애후군(35), 신경정신과 질환(32) 등에서 많이 동반되는 것으로 알려져 있다.

연령증가에 따라 PLMS도 증가한다(8,17,30,36-38). 노령 집단에서는 수면 증상이 동반되지 않은 PLMS도 흔히 발견된다(9,27,30). 또한 수면 증상이 동반된 노인의 80% 이상에서 PLMS 지수가 5 이하로 나타나기도 하였다(17).

## 2) 수면질환별 PLMS 유병률

여러 수면질환에서도 PLMS는 많이 동반된다.

RLS가 PLMS를 가장 많이 동반하는 대표적인 수면질환이다(11). 133명을 대상으로 한 연구의 80%에서 PLMS 지수가 5 이상으로 나왔고 두 번 검사한 경우엔 88%까지 높아지기도 하였다(11). 또한 PLMS 지수가 RLS의 심각한 정도와 연관을 보인다는 연구도 있다(39).

기면병에서도 PLMS가 많이 동반되는데, 특히 이 경우에는 L-dopa에 반응이 있는 것으로 알려져 있다(40,41).

OSAS에서도 PLMS는 흔하게 발견되는데 무호흡과 동시에 나타나기도 하고 무호흡과는 독립적으로 나타나기도 한다. 지속성 기도양압술(continuous positive airway pressure, CPAP)로 치료시에도 OSAS의 심각도에 따라 PLMS는 증가하기도 하고 감소하기도 한다. 중등도 이상의 OSAS에서는 CPAP 치료시에 PLMS가 증가한다. 무호흡 때문에 가려져있던 PLMS가 치료로 무호흡이 제거되면 새로 발견되기 때문이다. 경도의 OSAS에서는 호흡노력과 관련되어 나타나던 PLMS가 CPAP치료로 무호흡이 없어지면서 PLMS의 빈도도 줄어들게 된다(42). 이러한 현상에 근거하여 OSAS에서 나타나는 PLMS를 자발성(spontaneous) PLMS와 유발성(induced) PLMS로 양분하기도 한다. PLMS와 OSAS이 동시에 나타나는 상황의 치료는 물론 OSAS를 우선순위에 둔다.

렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder, RBD)에서도 PLMS는 빈번히 관찰된다. 특징적으로 렘수면 동안에 자주 나타나는데 70%정도에서 PLMS지수가 10 이상이라는 보고도 있다(43).

원인을 잘 모르는 불면증에서도 PLMS는 높게 보고된다. 불면증 환자의 17%가 PLMS를 가지고 있다는 보고도 있다(8). 정상노인의 경우에도 45%정도에서 PLMS 지수가 5 이상으로 나오는 연구도 있기 때문에 PLMS 지수와 불면증과의 연관성에 대해서는 아직도 논란이 있다(17,30).

## 3) 수면과 무관한 질환에서의 PLMS 유병률

수면과 연관이 없는 질환에서도 PLMS는 자주 동반된다. 병의 악화나 심각도와 연관을 가지는 것으로 알려져 있는

질환의 예는 고혈압(44), 말기신장병(45), 알코올의존(46) 등을 들 수 있다.

## 4) 약물로 인한 PLMS 유병률

Clomipramine(47), lithium(48), fluoxetine(49), venlafaxine(50) 등과 같은 정신과 약물로 치료를 받는 환자에서 PLMS 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다(51). 최근에 많이 사용되는 항우울제가 RLS와 아울러 PLMS도 증가시킨다는 연구(52)도 있으나 PLMS에 초점을 맞춘 것이 아니라는 단점이 있다. 274명을 대상으로 한 가장 최근의 연구에서는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)나 venlafaxine의 사용으로 PLMS가 증가한 것을 보고하고 있으나 bupropion은 PLMS의 증가와 무관하다고 한다(53).

## 5. 원인 및 병태생리

### 1) 도파민 이상기능으로 풀여본 PLMS

도파민 경로에 이상이 있다고 밝혀진 RLS(54,55), 기면병(56,57), RBD(58,59)에서 PLMS가 흔하게 동반되는 것으로 보아 병태생리 기전에 도파민이 연관될 거라는 가설을 떠올릴 수 있다. 또한 도파민 관련약물이 RLS(60), 기면병(61), RBD(62) 등의 치료에 효과가 있다는 사실도 이러한 주장을 뒷받침하고 있다. 도파민이 저하되는 노인에게서 PLMS가 자주 발견되는 것도 PLMS가 도파민 기능저하를 반영하는 예라고 할 수 있다.

PLMS와 가장 연관이 깊은 RLS와 관련하여 원인 및 병태생리를 짐작해 볼 수 있다. RLS가 하루 중에서도 저녁과 밤에 가장 심하게 나타나는 일주기 변동 양상을 보인다는 점(63-65), RLS에서 뇌의 철분 가용성이 저하되어 있다는 것(66,67), 뇌의 도파민 신호전달이 저녁에 최저치를 보인다는 사실(68), 뇌의 도파민 활성이 RLS에서 감소한다는 사실(69) 등을 PLMS의 경우에 확장시켜 고려해 본다면 뇌의 도파민 활성 감소를 주된 병태생리 기전으로 간주할 수 있다(70).

신경해부학적인 연구를 살펴보더라도 도파민과의 관련성을 뒷받침하고 있다. 특히 뇌하수체(hypothalamic A11 nucleus)의 도파민 부위와 신경절이전 교감신경(preganglionic sympathetic neurons)로 연결되는 하행경로, 상행 감각처리와 관련된 뒤뿔(dorsal horn) 지역, 사이신경세포(interneurons), 체성운동신경(somatic motor neurons), 선조체(striatum) 등이 RLS와 PLMS의 병인과 관련이 있다고 알려져 있다(71-73).

아편유사제(opioids)가 치료에 효과를 보이는 것도 도파민계와 관련 지을 수 있다(74). 척수와 척수 상위 부위에서 통증 완화작용과 운동행동에 대한 작용은 도파민의 매개로 이루어진다(75,76). 선조체를 비롯하여 척수 상부에 작용하여 운동작용을 증진하고(77) 뇌를 감각화시켜 감각을 증가하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다(78,79). 한편 척수 부위에서는 아편유사제가 운동활동 생성을 저하시킨다(80).

위에 제시된 결과들과 관련하여 RLS와 PLMS의 운동증상들은 운동계와 통증감각계로 유입되는 도파민과 아편유사제의 불균형으로 초래된 것이라는 주장이 있다. 혹은 감각 입력에 대한 탈선적인 행동반응으로 보는 견해도 있다(81). 마지막으로 이상 감각의 출처는 아직도 밝혀져 있지 않으나 척수 아래 말초에 있을 수도 있는데, 이에 대한 증거로는 RLS 환자에서 준임상적인 다발신경병증의 신호가 나타나고(82,83), 세섬유신경병증(small fibre neuropathy)을 지칭하는 피부 온도역치 이상(84,85)이 발견되며, 척수 손상 이후에 PLMS가 나타난다는 점(86) 등을 들 수 있겠다.

추가적으로 PLMS(5)나 PLMW(87)가 시작되기 200 ms 전까지 움직임과 관련된 피질세포의 전위가 나타나지 않는 것은 피질하에서 기원된다는 것을 보여주는 증거라고 할 수 있다. 그러나 한편으로는 경두개자극자극술(transcranial magnetic stimulation, TMS)을 이용하여 대뇌 운동영역 피질세포를 억제하였을 때 해당 근육들의 활성이 정상인보다 증가하는 것으로 보아(88-90) 대뇌 피질 자체의 기능 이상(91)이 PLMS의 기원이라는 설명도 있다.

## 2) 각성현상으로 풀어진 PLMS

위에서는 주로 RLS와 관련하여 PLMS의 원인 및 병태생리 연구에 대한 설명들을 제시하였으나 일차성 불면증과 같이 도파민과 연관이 없는 질환도 PLMS와 연관이 나타나므로 도파민 이외에 다른 이론들을 고려해 볼 수 있겠다. PLMD 개념적인 정의로만 따져본다면 불면증과 PLMS가 연관이 있어 보이거나 PLMS와 수면관련 증상은 아직 인과론적인 연결고리가 뚜렷하지는 않다. 그러나 생리적인 지표의 변화를 근거로 본다면 PLMD의 이론적 개념에 보다 가깝다고 볼 수 있다. 이미 Guilleminault 등(92)은 수면증상과 PLMS 사이의 연관성에 대하여 오래 전에 의미 있는 연구결과를 내놓은 적이 있으며 이후에도 몇몇 연구를 통하여 증명된 바 있다(30,37). 최근에도 관련된 여러 연구를 통하여 PLMS가 심박수 변화(93), 뇌파의 변화(94) 혈압의 변화(95) 등과 같은 생리적 지표들의 변화를 동반한다는 점들이 반복적으로 밝혀지고 있다. 이러한 변화들은 PLMS에 특이적인 변화라고 보기 어렵다. 각성을 동반하지 않은 PLMS의 경우엔 더

주기성 사지운동증의 개관

욱 그렇다고 볼 수 있는데, 이유는 K-복합체에 의해 나타나는 맥박과 혈압의 변화에 비해 그 변화 정도가 작기 때문이다(96). 더구나 다른 이유로 인한 각성으로 초래되는 뇌파의 변화는 PLMS에 의한 뇌파변화보다 두드러지기 때문이다(97).

이러한 연구결과들로 인하여 피질의 뇌파에 영향을 주는 요인은 이전에 주장돼오던 것과는 달리 PLMS가 아니라 다른 이유의 각성 과정일 것이라는 설명이 있으며, 이러한 각성과정은 비회복수면과 연관될 것이라고 추정되고 있다. 즉 이전의 주장을 거꾸로 뒤집어 PLMS가 각성을 유발하는 것이 아니고 각성이 PLMS를 유발할 수도 있다는 주장이다. PLMS와 각성의 시간적인 순서를 분석해본 연구에 의하면 각성이 PLMS보다 먼저 나타나는 것이 49%이고 동시에 나타나는 경우가 31%, PLMS 이후에 각성이 유발되는 경우가 단지 23%로 나타났다(98). PLMS와 각성은 공통적으로 수면단계의 안정성에 의하여 영향을 받기도 한다. 여기서 수면단계의 안정성을 반영하는 것은 교대순환양상(cyclic alternating pattern, CAP)이라고 하는 개념이다. CAP는 불안정하고 역동적으로 변화하는 수면의 특성을 지칭하는 용어로 PLMS와 각성의 발현에 중요한 역할을 한다(99). 얇은 잠 단계에서 20~40초의 주기로 나타나는 초저파(infralow) 진동운동에 맞추어 뇌파가 변화를 보이는 것을 나타내며, 자율신경요동으로 인하여 다른 수면다원검사의 생리적 지표들도 의존적인 변화를 보이는 특징을 가지고 있다(100). CAP는 아마도 문지기(gate-control) 역할을 하는 것이 아닐까 하는 주장이 대두되기도 하였다(101). 어쩌면 PLMS가 불안정하고 혼란스런 수면상태의 부수현상(epiphenomenon)으로 나타나는 것일 지도 모른다는 설명도 있다. 다른 설명으로는 얇은 잠의 대표적 현상인 주기적인 각성의 운동계쪽 대리자로 나타난 것이 PLMS라는 이론도 있다. 즉 각성을 유도하는 신경세포의 흥분도가 내재적인 주기를 가지고 요동을 보이면서 운동계, 자율신경계, 각성계 등에 동시에 영향이 과급되는데(3), PLMS는 운동계쪽으로 나타난 현상이라는 것이다.

## 6. PLMS의 치료

대부분은 연구들은 RLS환자를 대상으로 한 연구결과로부터 기원하기 때문에 도파민 관련 약물이 일차적인 치료제로 추천되고 있다(60). 그러나 RLS의 치료 결과를 PLMS에 적용하는 것은 다소 문제가 있을 수 있다 수면관련증상이 과연 이들 치료로 좋아질지도 의문이라 할 수 있다. 주목할만한 사실은 한 연구에서는 PLMD 환자에서 L-dopa를 사용하였더니 RLS 증상이 생겨났다는 부작용 보고를 하기도 하였다(102). PLMD환자에서 PLMS의 치료를 주제로

한 연구는 10편 정도에 지나지 않는다(103-111). 이중에 서 도파민 관련 약물의 효과를 연구한 것은 두 편 정도이다. 대개의 연구가 적은 수의 피험자를 대상으로 한 공개 연구이다. 무작위 통제연구를 통해 결과들이 검증될 필요가 있다.

임상에서 대중적으로 가장 흔하게 적용되는 약물은 clonazepam이다. Ohanna 등(109)이 불면증 내지 수면과다증이 동반된 PLMS 환자 20명을 대상으로 한 연구에서 하지 움직임이 감소함을 보고하였고 Saletu 등(111)도 PLMD 환자 16명을 대상으로 한 연구에서 빈도 감소 및 수면검사지표가 개선되었음을 보고하였다.

원인과 관련된 치료로는 도파민 관련제제가 많이 사용된다. Saletu 등이 PLMD 16명을 대상으로 도파민 효현제인 ropinirole 0.5 mg을 사용한 연구에서는 빈도가 감소하고 다음 날 오전의 수행능력이 호전되는 결과를 보였다(110). L-dopa 200 mg을 투여한 연구에서도 PLMS 빈도가 감소하는 결과를 보였다(103). Selegiline을 PLMD환자 31명에 적용한 연구에서도 빈도 감소를 보이기는 하였으나 수면효율이 감소하고 입면이 지연되는 부작용이 보고되었다.

아편유사제를 사용한 연구는 빈도감소와 함께 일부 환자에서 서파수면이 증가되는 결과를 보였다(107). Valproic acid를 125~600 mg 사용한 레에서도 의미있는 빈도 감소를 보였다(104). Magnesium과 melatonin을 사용한 연구들도 있는데 마찬가지로 빈도 감소를 공통적으로 보고하였다(106,108).

## 결 론

주기성 사지운동증후군은 수면 중에 불수의적으로 발목과 발가락이 뒤로 굽혀지고 심하면 무릎과 엉덩이 관절도 굽혀지는 하지 움직임이 특징적으로 나타나는 수면질환이다. 유병률은 5~11%이나 실제로는 이보다 더 많을 것으로 예상된다. 여러 다양한 수면질환과 내과적 질환에서 자주 동반되며 정신과 약물을 복용하는 환자에서도 일부 나타난다. 소아에서는 드물지만 소아 수면질환을 가진 환자에서는 흔하게 관찰된다. 원인과 병태생리는 아직 밝혀지지 않았지만 중추성 도파민의 기능 이상과 뇌의 각성조절체계의 이상이 대두되고 있다. 치료로는 벤조디아제핀, L-dopa, 도파민 효현제, 아편유사제 등이 사용되고 있다.

**중심 단어** : 주기성 사지운동증.

## REFERENCES

1. Anonymous. Recording and scoring leg movements. The Atlas Task

Force. Sleep 1993;16:748-759

2. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1953;16:166-171

3. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1972;32:701-705

4. Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. Sleep 1985;8:239-243

5. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. Adv Neurol 1986;43:295-307

6. de Weerd AW, Rijsman RM, Brinkley A. Activity patterns of leg muscles in periodic limb movement disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:317-319

7. Provini F, Vetruigno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, Coccagna G, Montagna P. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. Neurology 2001;57:300-304

8. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol 1980; 8:416-421

9. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Moretini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. Mov Disord 2005;20:1127-1132

10. Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. Sleep 2005;28:331-335

11. 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

12. Bastuji H, Garcia-Larrea L. Sleep/wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep: factor analysis on data from 24-h ambulatory polygraphy. J Sleep Res 1999;8:217-223

13. Hilbert J, Mohsenin V. Can periodic limb movement disorder be diagnosed without polysomnography? A case-control study. Sleep Med 2003;4:35-41

14. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? Sleep Med 2004;5: 597-600

15. Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? Sleep 1996;19:219-223

16. Nicolas A, Lesperance P, Montplaisir J. Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category? Eur Neurol 1998;40:22-26

17. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998;53:M391-394

18. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. Sleep 2006;29:759-769

19. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Hirshkowitz M, Hogl B, Hornyak M, King M, Montagna P, Parrino L, Plazzi G, Terzano MG. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Sleep Med 2006;7:175-183

20. Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. Sleep 1993;16:572-577

21. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. Sleep Med 2001;2:317-321

22. 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 Neuro* 2002;249:164-170
23. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329
24. 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
25. Chesson AL, Jr., Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, Johnson S, Kader GA, Littner M, Rosen G, Sangal RB, Schmidt-Nowara W, Sher A. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-487
26. Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Loube D, Wise M, Johnson SF. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003;26:337-341
27. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140
28. Kales A, Wilson T, Kales JD, Jacobson A, Paulson MJ, Kollar E, Walter RD. Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *J Am Geriatr Soc* 1967;15:405-414
29. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554
30. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496-500
31. Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. *Sleep* 2004;27:313-315
32. Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:765-770
33. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001;112:984-991
34. Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, Schultz B, Elliott J, Zhao RH, Arens R. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics* 2000;106:E70
35. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999;22:297-300
36. Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 1988;7:273-279
37. Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Age-related sleep-wake disorders at a sleep disorder center. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:364-370
38. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 2004;56:543-548
39. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Granizo JJ, Allen R. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:561-565
40. Baker TL, Guilleminault C, Nino-Murcia G, Dement WC. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnia. *Sleep* 1986;9:232-242
41. Boivin DB, Montplaisir J, Poirier G. The effects of L-dopa on periodic leg movements and sleep organization in narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:339-345
42. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2003;26:717-720
43. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894
44. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:103-107
45. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1052-1060
46. Gann H, Feige B, Fasihi S, van Calker D, Voderholzer U, Riemann D. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:124-129
47. Myers BA, Klerman GL, Hartmann E. Nocturnal cataclisms with myoclonus: a new side effect of clomipramine. *Am J Psychiatry* 1986;143:1490-1491
48. Heiman EM, Christie M. Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiatry* 1986;143:1191-1192
49. Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:437-442
50. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997;58:348-350
51. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:269-272
52. Agargun MY, Kara H, Ozbek H, Tombul T, Ozer OA. Restless legs syndrome induced by mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1179
53. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005; 58:510-514
54. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004;115: 1965-1974
55. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?—pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2)*. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1975-1988
56. Eiseensehr I, Linke R, Tatsch K, von Lindeiner H, Kharraz B, Gildehaus FJ, Eberle R, Pollmacher T, Schuld A, Noachtar S. Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy. *Neurology* 2003; 60:1817-1819
57. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2005;6:253-258
58. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123 (Pt 6): 1155-1160
59. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393
60. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27:560-583
61. Boivin DB, Montplaisir J. The effects of L-dopa on excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1991;41:1267-1269
62. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2003;61:

1418-1420

63. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-912
64. Sforza E, Juony C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2002;113:883-891
65. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:102-110
66. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-309
67. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623-628
68. Khaldy H, Leon J, Escames G, Bikjdouene L, Garcia JJ, Acuna-Castroviejo D. Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment. *Neuroendocrinology* 2002;75:201-208
69. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-391
70. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130
71. 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
72. Qu S, Ondo WG, Zhang X, Xie WJ, Pan TH, Le WD. Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res* 2006;168:152-156
73. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselenyi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-2028
74. Schomburg ED, Steffens H. Influence of opioids and naloxone on rhythmic motor activity in spinal cats. *Exp Brain Res* 1995;103:333-343.
75. Weil-Fugazza J, Godefroy F. Dorsal and ventral dopaminergic innervation of the spinal cord: functional implications. *Brain Res Bull* 1993;30:319-324
76. Fields HL, Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 1978;40:217-248
77. Schmidt PF, Schomburg ED, Steffens H. Limitedly selective action of a delta-agonistic leu-enkephalin on the transmission in spinal motor reflex pathways in cats. *J Physiol* 1991;442:103-126
78. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:535-547
79. Koltzenburg M. Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *Clin J Pain* 2000;16:S131-138
80. Muenter MD, Tyce GM. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 1971;46:231-239
81. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, Happe S, Paulus W, Trenkwalder C, Brooks DJ. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906-917
82. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9
83. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-1121
84. Happe S, Zeithofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2003;250:362-365
85. Schattschneider J, Bode A, Wasner G, Binder A, Deuschl G, Baron R. Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004;251:977-982
86. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719-722
87. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:95-103
88. Quatralo R, Manconi M, Gastaldo E, Eleopra R, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E. Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1638-1645
89. Stiasny-Kolster K, Haeske H, Tergau F, Muller HH, Braune HJ, Oertel WH. Cortical silent period is shortened in restless legs syndrome independently from circadian rhythm. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:381-389
90. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060-1063
91. Scalise A, Pittaro-Cadore I, Golob EJ, Gigli GL. Absence of postexercise and delayed facilitation of motor cortex excitability in restless legs syndrome: evidence of altered cortical plasticity? *Sleep* 2006;29:770-775
92. Guilleminault C, Raynal D, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Trans Am Neurol Assoc* 1975;100:19-22
93. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-580
94. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786-791
95. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991;14:163-165
96. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991;114(Pt 3):1281-1295
97. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Riemann D. Spectral analysis of sleep EEG in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1265-1272
98. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol* 2000;7:331-336
99. Terzano MG, Parrino L. Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 2000;4: 101-123
100. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-145
101. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:314-323
102. Santamaria J, Iranzo A, Tolosa E. Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment in a patient with periodic leg movements in sleep. *Sleep Med* 2003;4:153-155

103. De Mello MT, Esteves AM, Tufik S. Comparison between dopaminergic agents and physical exercise as treatment for periodic limb movements in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2004;42: 218-221
104. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:574-578
105. Grewal M, Hawa R, Shapiro C. Treatment of periodic limb movements in sleep with selegiline HCl. *Mov Disord* 2002;17:398-401
106. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;21:501-505
107. Kavey N, Walters AS, Hening W, Gidro-Frank S. Opioid treatment of periodic movements in sleep in patients without restless legs. *Neuropeptides* 1988;11:181-184
108. Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. *Sleep* 2001;24:183-187
109. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements in sleep: effect of clonazepam treatment. *Neurology* 1985;35: 408-411
110. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandl M, Semler B, Saletu-Zyhlarz G. Sleep laboratory studies in periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:177-187
111. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-161