

Huzursuz Bacak Sendromunda Genetik

Genetics in Restless Legs Syndrome

Suat ACAR*, Ahmet Murat GENCER**

*Rize Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Rize

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Huzursuz bacak sendromu (HBS); bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile bacaklarda anormal duyularla karakterize, sensorimotor bir bozukluktur. Semptomlar genelde geceleri oluşur, dinlenmekle kötüleşip, hareketle düzelir. Epidemiyolojik çalışmalara göre HBS semptomları populasyonun %5-15 kadarında görülmektedir. HBS'nin patofizyolojisinde demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları saptanmıştır. Dopaminerjik ve demir replasman tedavileri HBS'in birçok semptomunu düzeltmektedir. HBS'nin klinik araştırmalarında pozitif aile öyküsü mevcut olup, değişik oranlarda otozomal dominant geçiş saptanmış, bazı ailelerde uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. HBS hastalarının moleküler genetik incelemelerinde kesin veriler saptanamamış ancak geniş genom çalışmalarında; 9, 12 ve 14. kromozomlarda değerli bulgular elde edilmiştir. Sonuç olarak HBS; heterojen genetik bir hastalık olup HBS ile ilgili genlerin belirlenmesinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(4):156-160*

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu (HBS), genetik

Summary

Restless legs syndrome (RLS); is a sensorimotor disorder characterized by an urge or need to move the limbs, usually associated with abnormal sensations in the legs. These symptoms are worse at rest, are relieved by movement, and mainly occur at night. Epidemiological studies indicate that the symptoms of RLS are present in about 5-15% of the general population. The pathophysiology of RLS involve iron metabolism and dopaminergic system dysfunction. Dopaminergic and iron replacement therapy relieve the most symptoms of RLS. Clinical surveys of RLS have shown positive family history and suggested an autosomal dominant inheritance with variable expressivity, and some families show possible anticipation. Molecular genetic studies did not show any significant finding but genome-wide studies showed that susceptibility locus on chromosome 9, 12 and 14 were confirmed in RLS patients. In conclusion, RLS is a heterogenous genetical disorder and new investigations are needed in the identification of the RLS genes. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(4):156-160*

Key Words: Restless legs syndrome (RLS), genetic

Tanım

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), hastalarda, bacaklarını hareket ettirme dürtüsüyle ortaya çıkan, duyuşsal ve motor semptomlarla seyreden, kronik, ilerleyici bir sensorimotor hastalıktır.

Hastalar, parestezi veya disestezi nedeniyle, bacaklarını sallama dürtüsü duyarlar ve bacak sallamakla veya yataktan kalkıp yürümekle rahatladıklarını ifade ederler. Yatakta bacaklarını salladıklarını, bacaklarında gerilme ve kasılma hissettiklerini, rahatlamak için yere doğru bacaklarını sarkıttıklarını belirtirler. Dinlenmekle ve gece uykunun başladığı saatlerde semptomlar başlar, gün içinde kaybolur.

HBS tek başına görülebildiği gibi, bazı hastalıkların (periferik polinöropati, diyabet, multipl skleroz, radikülopati, romatoid artrit, renal yetmezlik, Parkinson, gebelik) seyri sırasında sekonder olarak da görülebilir. Hatta bazı ilaçların kullanımıyla HBS semptomlarının oluştuğu bildirilmiştir. Örneğin; anti-epileptikler (olanzapin), antidepresanlar (trisiklikler), serotonin geri alım inhibitörleri, dopamin antagonistleri, metoklopramid, östrojen preparatları, lityum gibi.

Tarihçe

1685'de İngiliz doktor Thomas Willis, uykusuzluk ve bacaklarda huzursuzluk şikayeti olan hastalardan dolayı, bu hastalığın ilk bahseden kişi olmuştur.

1945'te Dr. Karl-Axel Ekbom, "irritable legs" ve "restless legs" tanımını kullandığı hastalarında, bacaklardaki huzursuzluğun sebebinin vasküler orijinli olduğunu yayınlamıştır (1).

1962'de Menninger HBS hastalarında düşük serum demir seviyeleri olduğunu, bu sebeple HBS'nin pallidonigral tutulumuna bağlı extrapiramidal bir hastalık olduğunu bildirmiştir.

1965'de Coccagna ve Lugaresi uyku sırasında polisomnografik kayıt yaparak, tibialis anterior kaslarından EMG kayıtları almışlar ve HBS'deki tipik bacak hareketlerini yayınlamışlardır.

Epidemiyoloji

van de Vijver (2); HBS hastalarının çoğunda tanı konamadığını, sadece 1/4'ünün tanı aldığını ileri sürmüştür. Genel popülasyonda prevalansının ortalama %5-15 arasında olduğu iddia edilmektedir (3-7).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (4).

Her ırkta görülebilir. Ancak Kafkas ırkında prevalansın daha yüksek (%15) (4), Uzakdoğu ırkında daha düşük (%5) olduğu kabul edilmektedir (8).

Türkiye'de Prevalans

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Sevim ve arkadaşlarının çalışmasında (9); 3239 yetişkin birey, yüzüze HBS semptomları açısından değerlendirilmiş, hastalığın toplum bazında prevalansının ve risk faktörlerinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Sonuçta HBS ile uyumlu katılımcı sayısı 103 (%3,19) olarak elde edilmiştir. HBS olarak kabul edilen hastalarda kadın oranı erkeklere göre daha fazla, sigara tiryakiliği de yüksek saptanmıştır. Hastalık prevalansı ile yaş faktörü arasında ilişki belirlenememiştir. Türk toplumunda HBS prevalansı konusundaki bu ilk verilerin düşük olmasının, hastalığın genetik yapısıyla ilişkisinin güçlü olmasıyla açıklanabileceği sonucuna varılmıştı.

Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group) tarafından 1995 yılında tanı kriterleri oluşturulmuştur (10). Buna göre, tanı amacıyla şunlar sorgulanmalıdır;

a) Parestezi ile birlikte, bacaklarını hareket ettirme dürtüsü oluyor mu?

b) Motor huzursuzluk; bacaklarını yatakta sarkıtma, ovma, bacaklarında gerilme ve kasılma hissi şeklinde nahoş duyumsamalar oluyor mu?

c) Semptomlar dinlenmekle şiddetleniyor, aktiviteyle düzeliyor mu?

d) Semptomlar gece şiddetleniyor mu?

Bunun yanında ek kriterler olan uyku bozukluğu ve uyku sırasında periodik bacak hareketleri ile primer bir hastalık olup olmadığı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Etiyopatogenez

Hastalığın etiyopatogenezini henüz net olarak ortaya konulmamıştır. HBS semptomatolojisinde en bariz olay; semptomların gece vakitlerinde başlaması, çoğu hastada uykuyla beraber devam etmesi, bacak sallama veya yataktan inip yürümeyle semptomların hafiflemesidir. Bu sirkadiyen ritmi sağlayan en önemli faktörün santral sinir sisteminde dopamin sirkülasyonu olduğu iddia edilmektedir (11).

Serum ve BOS demir değerleri ile melatonin düzeylerinin de bu sirkadiyen ritme katkıda buldukları gösterilmiştir. Bu yüzden, dopaminerjik tedavi ile birlikte serum ferritini 50'nin altında olan hastalara demir replasmanı, hastaların çoğunluğunda fayda sağlamıştır (12). Hastaların büyük çoğunluğunun, dopaminerjik tedaviden fayda görmesi, hastalıkta santral kökenli dopamin sistemde disfonksiyon olduğunu kabul etmemizi sağlasa da, etiyopatogenez, bütünüyle açıklığa kavuşturulmuş değildir (13).

Tüm hasta popülasyonu dikkate alındığında hastaların %43'ünde, hastalık semptomlarının 20 yaşın altında başladığı iddia edilmiştir (14).

Tanı

Hasta öyküsüne dayanan 4 soruluk minimal kriter oluşturulmuştur (10). Parestezik yakınmalar, motor ve duyuşsal bulgular ile sirkadiyen özellikte semptomatik dağılıma bakılarak anamnezle tanısı konabilir.

Hastalık birçok vakada non-spesifik bulgularla seyrederek tanıda zorluk oluşur. Tedavi genelde 5. dekatta başlatılır. Familial geçişli vakalarda teşhis ve tedavi genç yaşta başlar (15).

Tedavi

Non-farmakolojik tedavide kişisel bakı önemlidir. Uykunun ve yemek öğünlerinin düzene girmesi, uykudan önce alkol, kafein türü içeceklerin alınmaması önerilmektedir. Aerobik egzersizler başta olmak üzere egzersiz programları önerilmektedir.

HBS'nin tanındığı ilk yıllardan beri büyük oranda olumlu sonuçlar alınan ilaç grubu; dopamin agonistleridir. Birçok vakada demir yetmezliği olduğundan, demir replasmanı ilk aşamada büyük bir rahatlama sağlayabilir (16).

Genetik

HBS'nin herediter geçiş özelliğiyle ilgili ilk bilimsel makale 1940'ta Mussio-Fournier ve Rawak tarafından yayınlanmıştır (17). HBS'yi ilk tanımlayanlardan Ekbom da, 1960 yılında, hastalığın önemli oranda genetik geçişe sahip olduğunu ve otozomal dominant karakterde kuşaklara aktarıldığını yayınlamıştır (18).

Ailesel Geçiş

HBS tanısı almış bireylerin, aileleleri incelendiğinde, büyük oranda, 1. derece akrabalarının da HBS tanısı aldığı, birçok çalışmada değişik oranlarda belirlenmiştir. İdiyopatik gruba dahil edilen ailesel geçişli HBS vakalarında, bu geçişin daha çok otozomal dominant karakterde olduğu ve ailesel geçiş oranının %60-65 civarında olduğu kabul edilmiştir. Bunun yanında ailesel geçiş belirlenen aileler birkaç kuşak boyu izlendiğinde, hastalığın semptomlarının ilerideki jenerasyonlarda daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir (19-26).

Godbout ve ark. (27) 6 aileden toplam 209 HBS vakasını izlemiştir; bulguların, 3 ile 5 jenerasyona kadar aktarıldığını gözlemişlerdir. Herhangi bir ailede genetik etkilenebilirlik en az 6 vaka, en çok 44 vaka olarak tespit edilmiştir.

Herediter kökenli HBS vakalarında hastalığın erken yaşlarda başladığı fikrini birkaç çalışmacı desteklemiştir (20,21,28).

İki yüz otuz sekiz HBS hastası ve (HBS tanısı almış olsun ve-

ya olmasın) 537 birinci derecede akrabasının tek tek ve yüzyüze sorgulanarak incelendiği bir çalışmada, başlama yaşına göre aileler 2 gruba ayrılmıştır. A grubuna; başlama yaşı 30'un altında olanlar, B grubuna da başlama yaşı 30'un üstünde olanlar dağitılmış; Grup A'da olanlarda multifaktöryel özellikte, otozomal dominant geçişe ait kanıtlar bulunurken, B grubundakilerde kalıtımsal bulgulara rastlanmamıştır (29).

İkiz Çalışmaları

Ondo ve ark. (30), 12 tek yumurta ikizi üzerinde yaptıkları çalışmada, bunların 10'unda (%83) HBS semptomları gözlemlenmiştir. Tanısal açıdan yüksek oran ve uyuma rağmen, hastalığın semptomlarının başlama yaşı ve şiddeti, ikizlerde farklılık arz etmektedir.

Genom Çalışmaları

Moleküler genetiğin ilerlemesiyle birlikte hastalığın genetik profili daha yakından incelenmiştir. Hastalığı oluşturan aday genler belirlenmeye çalışılmış. Buradan elde edilecek sonuçlar, şüphesiz hastalığın etyopatogenezini aydınlatacak ve tedavi konusunda önümüze ufuklar açacaktır. Genel kanı, hastalığın genetik geçişinin otozomal dominant karakterde olduğu yönündedir, ancak bu geçişin hangi loküs üzerinde aktarıldığı konusunda net bir adres belirlenilebilmiş değildir.

Kromozom analizi yapılan bir grup HBS hastasının incelemesi sonucu, HBS'ye neden olabilecek 22 aday gen belirlenmiştir; tirozin hidroksilaz (TH), GTP-siklohidrolaz, dopamin taşıyıcısı (DAT), dopamin reseptörleri (D1-D5), GABA-A subünitleri (α -1-6, β -1-3, γ -1-3, p-1,2) ve glisin α -1 subünitinde şüpheli morfolojik bulgular elde edilmiştir (31). Birkaç çalışmada daha aday genler araştırılmış ancak çarpıcı veriler elde edilememiştir (32,33).

Genom çalışmalarıyla, hastalıkta önemli rol oynayan genlerin haritası çıkarılmaya çalışılmıştır. Desautels ve ark. (34), 25 üyeli Fransız-Kanada karışımı bir aileyi, geniş genomik tarama ve genetik bağlantılar için haplotip analizi yaparak araştırmış, kromozom 12q'da önemli genomik bağlantılar görülmüştür. Olasılık logartmik odds skoruna göre, (LOD; Logarithm of odds); 12q22.23'de, otozomal resesif geçişe ait değerler elde edilmiştir.

Ayrıca; dopamin taşınmasında nöromodülatör olarak rol oynayan tridekapeptid nörotensin (NTS) adlı proteinin kodlamasında rol oynayan gende de mutasyon saptanmıştır (34).

Desautels ve ekibinin bu şaşırtıcı sonucu üzerine, hastalığın otozomal resesif geçişi konusuna itirazlar ve buna karşı çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda genetik geçişten sorumlu kromozomun hangisi olduğu araştırılmış ancak farklı veriler bildirilmiştir. Terminolojik karışıklığı önlemek için, hastalığın genetik aktarımında rol alan 12q kromozomunun HBS tip-1'e, 14q kromozomunun HBS tip-2'ye ve 9p kromozomunun HBS tip-3'e yol açtığı şeklinde bir sınıflandırma da gündeme gelmiştir.

Desautels'e göre, toplumun %25'inde defektif gen taşınması söz konusudur. Çocuklara aktarım şansı da, ebeveynlerde, bu defektif genlerden ne kadar olduğuna bağlı olarak artabilmektedir. Güncel çalışmalar ışığında otörlerin çoğu, Winkelman ve ekibinin 2002 yılındaki otozomal dominant geçiş teorisini daha kuvvetli bulmaktadır (32).

HBS'deki genetik geçişten sorumlu tutulan 12q kromozom haritasını çıkartan ve hastalık genlerinin otozomal resesif ola-

rak aktarıldığını iddia eden Desautels'e karşı gelenlerden biri de Brooks'dur. Brooks'a göre, psödodominant geçiş için, defektif bir genin toplumda yüksek bir prevalansta resesif olarak genlerde taşınması (kuşaklara aktarılması) gerekmektedir (35).

Otozomal dominant aktarımın 12. kromozom üzerinden gerçekleştiğini savunan bir başka çalışma da Strambi ve arkadaşlarına aittir (32).

Bir başka çalışmada ise 12q kromozom analizine göre, otozomal dominant geçişe dair bulgular elde edilememiştir (36).

Literatürde 9. kromozomun da araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Kuzey ABD'de, 15 aileyi kapsayan bir genom çalışmasında; 453 kişi ele alınmış, 134'ünde HBS mevcut olduğu tespit edilmiştir.

HBS oranı yüksek iki ailenin DNA analizinde, 9p24.22 loküsünde hastalığın otozomal dominant geçişine dair kuvvetli bulgular elde edilmiştir. Bu loküs üzerinde, mutant bir gene rastlanmamıştır (37).

İtalyan araştırmacılar, 30 üyeli, üç jenerasyon boyunca HBS-PLMS (Periodic limb movements syndrome) tespit edilen bir İtalyan ailede, 14q kromozomunda; HBS-PLMS ile yakından ilişkili 14q13.21 bölgesinde gen loküs haritasını çıkartmışlardır. Sonuçta, 14q kromozomun aile fenotip analizi ile hastalığın motor komponenti arasında önemli derecede bağlantı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hastalığın otozomal dominant geçişinde bu kromozomun rol oynadığı ileri sürülmüştür (38).

Kanada'da Fransız-Kanada orijinli ailelerde de 14q kromozomu incelenmiş, bu kromozomun değişik lokuslarında, HBS'ye özgü fraksiyonlar elde edildiği bildirilmiştir (39).

Montagna ve ark. (40), tipik HBS semptomu olan ailelerde, semptomların 3. jenerasyona kadar aktarıldığını gözlemlenmiştir. Bu durumu, HBS'teki ailesel geçişin, otozomal dominant karakterde olmasına bağlamışlardır. Üstelik uzun süre araştırıldığına, ailesel geçiş olan vakalarda, semptomların ortalama başlama yaşının, ilerideki jenerasyonlarda daha genç yaşa indiğinin görülebileceğini iddia etmişlerdir.

Diğer hastalıklarla genetik bağlantı; Genetik geçişli birkaç nörolojik hastalığın (Huntington hastalığı ve spinoserebellar ataksi gibi) HBS ile ilişkili olduğunun anlaşılmasından sonra yapılan genetik çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya koymuştur.

Bu nörodejeneratif hastalıklarda, kararsız mutant bir genin (trinükleotid), kuşaklara aktarılırken genotipik genişlemesi sonucu HBS'nin bu hastalıklarla beraber ortaya çıkma olasılığını artırdığı ileri sürülmüştür.

Schols ve ark. (41) otozomal dominant geçişi belirlenmiş 89 spinoserebellar ataksi tip-3 (SCA3) hastasını incelemiş; sonuçta SCA3 mutasyonu gösterenlerde %45 oranında, SCA2 mutasyonu gösterenlerde ise %18 oranında HBS semptomları gözlemlenmiştir. Ataksi-HBS beraberliği olanlarda, uyku düzensizliği oranı yüksek saptanmamıştır.

Ne var ki total SCA hastalarının %28'inde HBS olduğu yayınlanmıştır (42). Yapısal anomalilerden veya herhangi bir sebepten dolayı da nörodejeneratif hastalıkların seyrinde sekonder HBS görülebilir (43).

SCA3-HBS'nin yaygın olarak birlikte olduğunun yayınlanmasının ardından, bunun genetik temelini ortaya çıkarmak amacıyla yapılan bir çalışmada daha; hastalıkların genetik geçişinin temelleri incelenmiş, kuvvetli deliller elde edilememiştir (44).

Öte yandan, 12q üzerinden kodlanan ve dopaminerjik iletide rol oynayan nörotensinin (NTS) incelendiği bir çalışmada; 4 ai-

leden toplam 19 bireyde, 2 adet intronik polimorfizm saptanmış, ancak HBS olanlarda polimorfizm saptanmamıştır. NTS gen mutasyonunun, günümüzde HBS ile yakın bir ilişki içinde olmadığı yargısına varılmıştır (45).

Tüm bu sonuçlara bakacak olursak; HBS genetiğinde, heterojen bir geçiş olduğu, kesin bir kromozomun ve lokusun belirlenemediği söylenebilir. Toplum genelindeki gerçek yaygınlığını ve genetik geçiş konusundaki karanlık noktaları elde ettiğimizde, hastalığın gelecekte daha iyi anlaşılmasına ve etkin bir şekilde tedavi edilmesine olanak sağlayacağız.

Hastalığın yüksek prevalansına, feminen dominansına ve semptomatolojik gidişatı üzerinde genetiğin ne oranda katkıda bulunduğu konusunda net bilgi elde edilmiş değildir. Bu konuda daha spesifik, geniş katımlı çalışmalara ve kabul edilebilir somut verilere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ekblom KA. Asthenia crurum paraesthetica (Irritable legs). New syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in legs, responding to certain extent to treatment with Prisco and Doryl; note on paresthesia in general. Acta Med Scand 1944;118:197-209.
2. van de Vijver DAMC, Walley T, Petri H. Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care. Sleep Med 2004;5:435-40.
3. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000;160(14):2137-41.
4. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. Neurology 2000;54:1064-8.
5. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. Mov Disord 2001;16(6):1159-63.
6. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004;164(2):196-202.
7. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med 2004;5:237-46.
8. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, et al. Prevalences of periodic limb movements of sleep and restless legs syndrome among Japanese adults. Psychiatry Clin Neurosci 2000;54:296-8.
9. Sevim S, Doğu O, Çamdeviren H, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003;61(11):1562-9.
10. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995;10(5):634-42.
11. Doran AR, Labarca R, Wolkowitz OM, Roy A, Douillet P, Pickar D. Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia. Arc Gen Psychiatry 1990;47(6):558-63.
12. 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.
13. 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;115:1975-88.
14. 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(1):61-5.
15. Winkelmann J, Myhsok MM, 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. An Neurol 2002; 52:297-302.
16. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. Age Ageing 1994;23(3):200-3.
17. Winkelmann J. The genetics of restless legs syndrome. Sleep Med 2002;3:S9-S12'den (Mussio-Fournier JC, Rawak F. Familiars aufreten von pruritus urtikaria und parasthetischer hyperkinese der unteren extremitäten. Confin Neurol 1940;3:110-5).
18. Ekblom KA. Restless legs syndrome. Neurology 1960;10:868-73.
19. Winkelmann J. The genetics of restless legs syndrome. Sleep Med 2002;3:9-12.
20. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 2000;23:597-602.
21. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: Clinicoethologic correlates. Neurology 1996;47:1435-41.
22. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the "Night-Walkers" survey. Neurology 1996;46:92-5.
23. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. Arch Neurol 2005;62(4):591-6.
24. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg BL, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. Mov Disord 1999;14:92-5.
25. Trenkwalder C, Collado-Seidel V, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. Mov Disord 1996;11:389-94.
26. Stautner A, Stiasny-Kolster K, Collado Seidel V, Bucher SF, Oertel WH, Trenkwalder C. Comparison of idiopathic and uremic restless legs syndrome: results of a database of 134 patients. Mov Disord 1996;11:98.
27. Godbout R, Montplaisir J, Poirier G. Epidemiological data in familial restless legs syndrome. Sleep Res 1987;16:338.
28. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom onset. Sleep Med 2000;1:11-9.
29. 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.
30. Ondo WG, Dat Vuong K, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. Neurology 2000;55:1404-6.
31. Dichgans M, Walter E, Collado-Seidel V, Trenkwalder C. Autosomal dominant restless legs syndrome: genetic model and evaluation of 22 candidate genes. Mov Disord 1996;11:87-90.
32. Ferini-Strambi LF, Bonati MT, Oldani A, Aridon P, Zucconi M, Casari G. Genetics in restless legs syndrome. Sleep Med 2004;5:301-4.
33. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. Neurology 2001;7:1304-6.
34. Desautels Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA, et al. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. Am J Hum Genet 2001;69:1266-70.
35. Brooks DG. The first genetic locus mapped for RLS is unlikely to be

- the last. Article reviewed: "Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q". *Sleep Med* 2002;3:285-6.
36. Kock N, Culjkovic B, Maniak S, Schilling K, Muller B, Zuhlke C. Mode of Inheritance and susceptibility locus for restless legs syndrome, on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2002;1:205-7.
 37. Chen S, Ondo W, Rao S, Li Lin, Chen Qiuyun, Wang Qing. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9 p. *Am J Hum Met* 2004; 74:876-85.
 38. 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(Pt 6):1485-92.
 39. Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, Riviere JB, St-Onge J, Turecki G, et al. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004;55(6):887-91.
 40. Montagna P, Coccagna G, Cirignotta F, et al. Familial restless legs syndrome: long-term follow-up. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*, New York: Raven; 1983: p. 231-5.
 41. 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(6):1603-7.
 42. Abele M, Bürk K, Laccione F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001;248:311-4.
 43. Winkelmann J, Wetter TC, Trenkwalder C, Auer DP. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord* 2000;15:752-3.
 44. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Desautels AK, Adam B, Rouleau GA. Analysis of CAG repeat expansions in restless legs syndrome. *Sleep* 2003;26(8):1055-7.
 45. Desautels A, Turecki G, Xiong L, Rochefort D, Montplaisir J, Rouleau GA. Mutational analysis of neurotensin in familial restless legs syndrome. 2004;19(1):90-4.