

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Κ.Θ. ΤΕΜΠΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (restless legs syndrome, RLS) είναι μια σχετικά συνηθισμένη νευρολογική κλινική οντότητα, που ωστόσο πολύ συχνά διαφεύγει της προσοχής ή αποδίδεται σε άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από αισθητικά συμπτώματα, όπως δυσαισθησίες και ακατανίκητη τάση κίνησης των μελών ιδίως των κάτω άκρων, τα οποία επιδεινώνονται όταν οι ασθενείς αναπαύονται. Τα συμπτώματα του RLS συχνά συνυπάρχουν με νοσήματα των οστών, των αρθρώσεων ή των μαλακών μορίων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjogren, η οστεοαρθρίτιδα, η ινομυαλγία. Η διάγνωση του συνδρόμου είναι καθαρά κλινική και στηρίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση και στον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων που εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία. Η θεραπευτική του αντιμετώπιση βασίζεται στην ενημέρωση του ασθενούς για την καλοήθη φύση του συνδρόμου, στην εφαρμογή συντηρητικών μέτρων όπως η αποφυγή των παραγόντων που το πυροδοτούν καθώς και στη θεραπευτική αγωγή με φυσιοθεραπεία και φάρμακα.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19 (2):156-162

Όροι ευρετηρίου: σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, διάγνωση, διαφορική διάγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «σύνδρομο ανήσυχων ποδιών» (restless legs syndrome, RLS) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1940 από το Σουηδό νευρολόγο Karl A. Ekbom, αν και περιγραφές του συνδρόμου υπάρχουν ήδη από τον 17ο αιώνα. Το RLS σήμερα, θεωρείται νευρολογικό νόσημα χαρακτηριζόμενο από αίσθημα δυσφορίας



Ρευματολογική Κλινική
Νοσοκομείο «ΚΑΤ», Κηφισιά

και ακατανίκητη και ασυναίσθητη υπερκινητικότητα των ποδιών η οποία επιδεινώνεται τις απογευματινές ή βραδινές ώρες ή κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης και διαταράσσει τον ύπνο, ενώ βελτιώνεται με τις κινήσεις των προσβληθέντων ποδιών. Είναι πολύ συχνό νόσημα, αλλά συχνά παραβλέπεται στην κλινική πράξη και η διάγνωσή του μπορεί να καθυστερήσει ακόμα και 10-20 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και στη βρεφική, αλλά είναι πολύ συχνότερο σε άτομα μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας και είναι εξίσου συχνό και στα δύο φύλα. Τα συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν με την πάροδο της ηλικίας στα 2/3 των ασθενών και να επεκταθούν στα άνω άκρα ή σε άλλες περιοχές του σώματος, προκαλώντας μερικές φορές σοβαρή κινητική δυσλειτουργία. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία απαλλάσσει συχνά τον άρρωστο από τα χρόνια, «ανεξήγητα», ενοχλήματά του¹.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το RLS υπολογίζεται ότι προσβάλλει το 10-15% του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ, ενώ σε δύο παιδιατρικές κλινικές, η συχνότητά του ήταν 17%². Η επίπτωση του συνδρόμου ανέρχεται γενικά στο 8-12% του γενικού πληθυσμού, αυξανόμενη με την ηλικία³⁻⁶. Ενδεικτικά, στη Γερμανία η επίπτωσή του υπολογίζεται στο 10,6%(7,6% στους άνδρες και 13,4% στις γυναίκες)³, στην Τουρκία είναι μικρότερη (3,2%)⁷, ενώ είναι ακόμα χαμηλότερη στον αστικό πληθυσμό της Σιγκαπούρης (0,6%)⁸. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες³. Το RLS μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και στη βρεφική και την παιδική, αν και είναι συχνότερο σε άτομα μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας^{9,10}.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Τα αίτια του RLS παραμένουν άγνωστα. Οι περισσότεροι ασθενείς (>85%) έχουν περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά τον ύπνο τους (periodic leg movements, PLMs), οι οποίες μπορούν επίσης να τον διακόψουν. Στα παιδιά το σύνδρομο έλλει-

ψης προσοχής/ υπερδραστηριότητας συνδέεται με συμπτώματα PLMs και RLS²(10). Μερικά παιδιά με «πόνους της ανάπτυξης» στην πραγματικότητα έχουν RLS¹¹. Σε μεγάλη Γαλλο-Καναδική οικογένεια χαρτογραφήθηκε μία περιοχική στο χρωμόσωμα 12q συνδεδεμένη με επιρρέπεια στην ανάπτυξη RLS¹².

Η ανεπάρκεια σιδήρου στον εγκέφαλο μπορεί να είναι η κυριότερη αιτία του RLS¹³⁻²¹, δεδομένου ότι:

- α) στο ΕΝΥ ασθενών με RLS έχει διαπιστωθεί ελάττωση των επιπέδων του σιδήρου και της φερριτίνης και αύξηση της τρανσφερρίνης, ενώ στον ορό τα επίπεδα τους ήταν φυσιολογικά^{14,15}.
- β) η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει δείξει ελάττωση της περιεκτικότητας της φαιάς ουσίας σε σίδηρο, σχετιζόμενη με τη βαρύτητα του RLS¹⁶.
- γ) ιστοπαθολογικά έχει παρατηρηθεί αύξηση της τρανσφερρίνης και ελάττωση του σιδήρου και της Η-φερριτίνης στα κύτταρα της νευρομελανίνης της φαιάς ουσίας^{17,18}.
- δ) στα νεογνά αρουραίων, η ανεπάρκεια του σιδήρου οδηγεί σε μη αναστρέψιμες μεταβολές της ντοπαμινικής λειτουργίας¹⁹.

Επομένως, τα συμπτώματα των ασθενών με RLS φαίνεται ότι οφείλονται σε ντοπαμινεργική ανωμαλία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου στον εγκέφαλο^{20,21}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Διακρίνονται δύο τύποι RLS: το πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές και το δευτεροπαθές. Η κλινική εξέταση είναι φυσιολογική στο πρωτοπαθές RLS, ενώ μπορεί να αποκαλύψει σημεία ήπιας νευροπάθειας, ριζοπάθειας ή μυελοπάθειας στις περιπτώσεις του δευτεροπαθούς RLS.

1. Πρωτοπαθές RLS

Στο 50-60% των περιπτώσεων το RLS είναι πρωτοπαθές. Το ιδιοπαθές μπορεί να είναι οικογενές στο 25-75% των περιπτώσεων, όπου φαίνεται ότι ακολουθείται το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο

κληρονομικότητας. Το πρωτοπαθές RLS μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία και μπορεί να διακριθεί σε 2 μεγάλους φαινότυπους, ανάλογα με την ηλικία έναρξης της νόσου.

1α. Πρώιμο RLS: εμφανίζεται πριν από το 45ο έτος της ηλικίας και χαρακτηρίζεται από αθόρυβα, βραδέως εξελισσόμενα, συμπτώματα σε διάστημα πολλών ετών ή και σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Οι α΄ βαθμού συγγενείς των ασθενών αυτών έχουν 5πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης RLS συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό²².

1β. Όψιμο RLS.

2. Δευτεροπαθές RLS

Το δευτεροπαθές RLS συνδέεται με διάφορα νοσήματα (Πίνακας 1). RLS παρατηρείται στο 25-40% των εγκύων, αλλά υποχωρεί συνήθως μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό. Συμπτώματα RLS παρουσιάζει το 25-50% των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης καθώς και το 25-50% των ασθενών με σιδηροπενία.

Το σύνδρομο «ανήσυχων ποδιών» χαρακτηρίζεται από διαταραχές της αισθητικότητας (παραίσθησιες, δυσαισθησιες) συνήθως στο ένα ή και τα δύο κάτω άκρα, στη διάρκεια της ανάπαυσης. Οι ασθενείς περιγράφουν τα συμπτώματά τους σαν «βελονιές, εσωτερικό κνησμό, ηλεκτροσόκ, ανησυχία, φαγούρα στα κόκαλα, πίεση κάτω από το δέρμα, ανατρίχιασμα, κάψιμο, τράβηγμα, κάτι να σέρνεται ή σαν να τρέχει νερό στις φλέβες» κ.ά. και έχουν ακατανίκητη, ασυναίσθητη, ανάγκη να κινούν συνεχώς τα προσβληθέντα μέλη τους (ακαθισία εντοπισμένη στα πόδια). Αρκετοί ασθενείς περιγράφουν μόνο την εστιακή ακαθισία, χωρίς αισθητικές διαταραχές, η οποία δεν παρουσιάζεται σε όλη τη διάρκεια της ημέρας, αλλά μάλλον κατά περιόδους και διαρκεί αρκετά λεπτά της ώρας έως και ώρες. Τα συμπτώματα ανακουφίζονται με τις κινήσεις των ποδιών, εντριβές, πίεση, βάδιση ή θερμότητα (λουτρά ή επιθέματα), αλλά συνήθως υποτροπιάζουν όταν οι κινήσεις σταματήσουν. Σχεδόν πάντα οι κινήσεις των ποδιών παρουσιάζονται στη διάρκεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ

- Αμυλοείδωση
- Αναιμία
- Ανεπάρκεια βιταμίνης B12
- Ανεπάρκεια φυλικού οξέος ή μαγνησίου
- Ινομυαλγία
- Κάπνισμα
- Κατανάλωση καφέ
- Κατανάλωση οιοπνεύματος
- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- Μυελοπάθεια ή μυελίτιδα
- Νόσος Lyme
- Νόσος Parkinson
- Οσφυοιερέ μιοπάθεια
- Όγκοι
- Οξεία διαλείπουσα πορφυρία
- Ουραιμία
- Πολυνευροπάθεια (ιδιοπαθής ή οφειλόμενη σε κατάχρηση οιοπνεύματος)
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Σύνδρομο Sjögren
- Χειρουργικές γαστρικές επεμβάσεις
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια ή κίρσοι
- Υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
- Περιφερικά μικροέμβολα χοληστερόλης

Φάρμακα:

- αντισπασμωδικά (μεθσουξιμίδη, φαινυτοΐνη),
- αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπιλίνη, παροξετίνη)
- β-αναστολείς
- H₂ ανταγωνιστές
- λίθιο
- νευροληπτικά

της νύχτας και περιγράφονται από τους γονείς του παιδιού ή την/τον σύντροφο του ασθενούς σαν «κλωτσιές» ή «ανησυχία των ποδιών». Είναι στερεότυπες και τα ρυθμικά τινάγματα των ποδιών/κνημών, τα οποία διαρκούν λιγότερο από 5

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ

1. Ακατανίκητη επιθυμία κίνησης των μελών, συνήθως συνδεόμενη με παραισθησίες ή δυσαισθησίες
2. Επιδείνωση των συμπτωμάτων ή εμφάνισή τους αποκλειστικά στην ανάπαυση (κατάκλιση, κάθισμα) και μερική ή προσωρινή ανακούφισή τους με τις δραστηριότητες
3. Κινητική ανησυχία
4. Κιρκαδική διακύμανση των συμπτωμάτων, τα οποία παρουσιάζονται αργά το απόγευμα και το βράδυ. Τα συμπτώματα συχνά ανακουφίζονται μετά τις 5.00 π.μ. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχουν σε όλη τη διάρκεια της ημέρας, χωρίς κιρκαδικές διακυμάνσεις.

δευτερόλεπτα, μπορεί να προκαλέσουν διέγερση κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι ασθενείς με RLS συχνά παρουσιάζουν περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων χαρακτηριζόμενες από ασυναίσθητη έντονη ραχιαία κάμψη των ποδιών, η οποία παρατηρείται κάθε 20-40 δευτερόλεπτα όταν οι ασθενείς είναι ξαπλωμένοι ή κοιμούνται και διαρκεί 0,5-5 δευτερόλεπτα (periodic leg movements, PLMs). Οι PLMs παρατηρούνται στο 85% των ασθενών με RLS στη διάρκεια του ύπνου και σχετίζονται με την κλινική βαρύτητα του RLS^{23,24}.

Οι περισσότεροι ασθενείς (85%) με RLS δυσκολεύονται να κοιμηθούν το βράδυ λόγω των συμπτωμάτων, ενώ μπορεί να έχουν υπερβολική υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας λόγω της κακής ποιότητας του ύπνου συνεπεία των πολλαπλών διεγέρσεων που προκαλεί το PLMS. Τα ντοπαμινεργικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση ή υποτροπή των συμπτωμάτων αργά το βράδυ ή τις πρωινές ώρες. Τα συμπτώματα ακόμα πυροδοτούνται από φάρμακα όπως οι αναστολείς υποδοχέων της σεροτονίνης (SSRI) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA), από την

καφεΐνη, το οινόπνευμα και τη στέρηση ύπνου.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις για τη διάγνωση του RLS. Η διάγνωση γίνεται κλινικά με βάση το ιστορικό και τα συμπτώματα και υποβοηθείται από ορισμένα κριτήρια¹ (Πίνακας 2).

Άλλες εκδηλώσεις συνδεόμενες συχνά με RLS, αλλά μη απαιτούμενες για τη διάγνωση, είναι:

- Διαταραχές του ύπνου και κόπωση στη διάρκεια της ημέρας
- Φυσιολογική νευρολογική εξέταση σε ασθενείς με πρωτοπαθές RLS
- Ασυναίσθητες, επαναλαμβανόμενες, περιοδικές σπαστικές κινήσεις των μελών, στη διάρκεια του ύπνου ή στην αφύπνιση και την ανάπαυση.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Αγγειακά νοσήματα (π.χ. εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα)
- Άγχος και νοσήματα διάθεσης
- Ακαθισία
- Ανεπάρκεια σιδήρου
- Αποφρακτική άπνοια ύπνου
- Δυσκινησία στην αφύπνιση
- Νόσος περιοδικής κίνησης των μελών (periodic limb movement disorder) (PLMD).

Το RLS πρέπει να διαχωρίζεται από καταστάσεις των ποδιών σχετιζόμενες με τον ύπνο, όπως οι νυχτερινές κράμπες. Οι περιοδικές κινήσεις των μελών, οι οποίες είναι γνωστές και ως PLMs ή νυχτερινός μυόκλονος μπορεί να συνδέονται με RLS, και είναι στερεότερες, επαναλαμβανόμενες κάμψεις των μελών, μόνο των κάτω άκρων ή των κάτω άκρων περισσότερο από των άνω, οι οποίες διαρκούν 0,5-5 δευτερόλεπτα και συνήθως παρατηρούνται κάθε 20-40 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια του ύπνου.

- Ναρκοληψία
- Νευροπάθεια σχετιζόμενη με το οινόπνευμα (αιθανόλη)
- Κράμπες των κνημών με/ή χωρίς περιφερική

αρτηριοπάθεια.

Οι κράμπες συνίστανται σε ετερόπλευρες, συχνά εντοπισμένες, επώδυνες, ψηλαφητές ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, οι οποίες εμφανίζονται αιφνιδίως στη διάρκεια της νύχτας. Όπως και το RLS μπορεί να έχουν κίρκαδικό ρυθμό και συχνά παρατηρούνται στην ανάπαυση, αλλά συνοδεύονται από σκλήρυνση των μυών η οποία απουσιάζει στο RLS.

- Ενοχλήματα σχετιζόμενα με τη θέση του σώματος.

Παρατηρούνται μόνο σε ορισμένες θέσεις του σώματος και ανακουφίζονται με την αλλαγή της θέσης. Αντίθετα, τα συμπτώματα του RLS παρατηρούνται σε οποιαδήποτε θέση του σώματος στην ανάπαυση, στη διάρκεια των απογευματινών ή νυχτερινών ωρών και ανακουφίζονται με τις κινήσεις των μελών ή τη βόδιση.

- Περιφερικές νευροπάθειες, ριζοπάθειες, μυελοπάθεια ή άλλες βλάβες του ΚΝΣ (εγκεφαλικό επεισόδιο).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αποφυγή ή θεραπεία παραγόντων που πυροδοτούν τις κρίσεις του RLS.

Πρέπει να αποφεύγονται ή να θεραπεύονται τα παρακάτω:

- Αναιμία
- Φάρμακα (αντιισταμινικά, αντιψυχωσικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αντικαταθλιπτικά συχνότερα SSRIs και TCAs, διουρητικά, φάρμακα κατά της ναυτίας)
- Καφεΐνη
- Στέρηση ή διαταραχές ύπνου
- Οίονοπνευματώδη.

Φυσιοθεραπεία

Μπορούν να εφαρμοστούν ήπιες ασκήσεις, ζεστά ή κρύα λουτρά, μαλάξεις των μελών, δονητική ή ηλεκτρική διέγερση των ποδιών πριν από την κατάκλιση.

Φάρμακα

Συμπληρώματα για τη διόρθωση της ανεπάρκειας των βιταμινών και των ηλεκτρολυτών ή της

σιδηροπενίας μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα σε μερικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με ήπια συμπτώματα μπορεί να μη χρειάζονται θεραπεία. Εάν κρίνεται απαραίτητη, μπορεί να χορηγηθεί λεβοντόπα²⁵.

Η θεραπεία εκλογής του RLS είναι οι αγωνιστές της ντοπαμίνης (ροπινιρόλη και πραμιπεξόλη). Χρησιμοποιούνται σε μέτριες έως σοβαρές περιπτώσεις 1-3 ώρες πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση^{26,27}. Η ροπινιρόλη αρχικά χορηγείται σε δόση 0,25 mg την 1^η και 2^η ημέρα, αυξανόμενη σε 0,5 mg την 3^η-7^η ημέρα. Στη συνέχεια, μπορεί να αυξηθεί κατά 0,5 mg κάθε εβδομάδα έως 2 mg ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 4 mg. Η πραμιπεξόλη αρχικά χορηγείται σε δόση 0,125 mg ημερησίως, η οποία μετά από 4-7 ημέρες μπορεί να αυξηθεί σε 0,25 mg και μετά κατά 0,25 mg κάθε εβδομάδα έως 0,75 mg ημερησίως. Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκριθούν ή δεν ανεχθούν τους αγωνιστές της ντοπαμίνης, μπορεί να χορηγηθεί κλοναζεπάμη και γκαμπαπεντίνη.

Το RLS μπορεί να έχει περιόδους ύφεσης και σε μερικές περιπτώσεις δεν επανεμφανίζεται, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι επίμονο και διαρκεί ισόβια¹.

ABSTRACT

Restless Leg Syndrome

Tempos K.

Rheumatology Department, KAT Hospital, Athens

Restless Leg Syndrome (RLS) is a fairly common in clinical practice, but often unrecognized or misdiagnosed, neurological disorder. Most commonly, RLS occurs among older people and pregnant women, as well as in children. Clinically, it is characterized by sensory symptoms, and urge to move the limbs, most commonly legs, which are worse during periods of inactivity, resting or whilst sitting or lying down, and can disrupt sleep. The diagnosis is based on the patient's history and negative neurological findings. Although the relationship is unclear, several rheu-

matic conditions are associated with restless leg syndrome, including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome and fibromyalgia. Once correctly diagnosed, RLS can usually be treated effectively; in some secondary cases, it can be cured.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(2):156-162

Key words: *restless leg syndrome, diagnosis, differential diagnosis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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
2. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, Guilleminault C. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002;25:213-8
3. 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;164:196-202
4. 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;16:1159-63
5. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001;46:17-9
6. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92
7. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9
8. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-9
9. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-5
10. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994;11:241-5
11. Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have Restless Legs Syndrome? A review of the literature. *Sleep Med* 2002;3:93-8
12. 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
13. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47
14. Earley CJ, Hyland K, Allen RP. CSF dopamine, serotonin, and bipterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2001;16:144-9
15. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005;14:43-7
16. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5
17. 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;61:304-9
18. Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, Allen RP. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62:1563-7
19. Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J Nutr* 2003;133:1174-9
20. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-91
21. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623-8
22. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family

- history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med (suppl.)* S3-S7, 2000
23. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001;2:239-42
 24. 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; 5:561-5
 25. Stiasny-Kolster K, Metz A, Oertel W. Diagnosis and management of Restless Legs Syndrome. *ACNR* 2006;5:7-8
 26. Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Jama L, Terttunen A. Pramipexole induces a rapid and substantial improvement of idiopathic restless legs syndrome: Results of a large randomised, double blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Mov Disord* 2004;Suppl9: s421
 27. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-7.