

Rastløse bein

Sammendrag

Bakgrunn. Rastløse bein (restless legs) er en vanlig og underdiagnostisert tilstand. Kunnskap om tilstanden og nyere behandlingsmetoder er derfor nødvendig.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på litteratursøk i Medline, PubMed og Scirus for årene 1988–2003, ved bruk av søkeordet «restless legs».

Resultater og fortolkning. Rastløse bein er en kronisk tilstand, definert som et uimotståelig behov for å bevege ekstremitetene, særlig beina, vanligvis ledsaget av parestesier og motorisk rastløshet. Symptomene begynner eller forverres i hvile og lindres ved bevegelse. Prevalensen er mellom 5 % og 15 %. 80 % har i tillegg periodiske beinbevegelser under søvn. En hypotese er at jernmangel kan forårsake den dopaminerge dysfunksjonen som er påvist ved rastløse bein. En rekke studier har demonstrert god effekt av dopaminerge preparater, både levodopa og dopaminagonister. Dopaminagonistene synes å ha den beste bivirkningsprofilen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Einar Kinge

einar.kinge.sandneur@as.online.no
Sandvika Nevrologpraksis
1338 Sandvika

Morten Ingvar Lossius

Sandvika Nevrologpraksis
og
Stiftelse for Helsetjenesteforskning (HELTEF)
Akershus Universitetssykehus

Betegnelsen «restless legs syndrome» ble introdusert av den svenske nevrologen og kirurgen Karl A. Ekbom i 1945, men symptomene ble beskrevet første gang i 1672 av sir Thomas Willis (1). Syndromet karakteri-

seres av et sterkt ubehag i leggene som opptrer i hvile, oftest om kvelden og natten, og som forsvinner ved bevegelse. I Norge brukes den engelske betegnelsen «restless legs», men tilstanden omtales også som «urolige bein». Vi mener at på norsk gir «rastløse bein» en bedre beskrivelse av syndromet. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over aktuell litteratur om rastløse bein og en gjennomgang av nyere behandlingsmetoders betydning for klinisk praksis.

Epidemiologi

Rastløse bein forekommer hyppigere hos kvinner enn hos menn (2–5). Prevalensen er ikke undersøkt i Norge, men er i Sverige angitt til 11 % hos kvinner og 6 % hos menn i aldersgruppen 18–64 år (4, 5). I studier fra USA, Canada og Tyskland rapporteres prevalenser på mellom 5 % og 15 % (2, 3, 6). Syndromet er vanligvis en kronisk tilstand som debuterer før 20 års alder hos mer enn en tredel, og forekomsten øker med alderen (7, 8). Syndromet er antakelig underdiagnostisert og ikke sjelden underbehandlet (1, 6, 8, 9).

Etiologi og patofysiologi

Rastløse bein-syndromet kan være både idiopatisk og sekundært. Årsaken er fortsatt ukjent. Flere forfattere har gruppert syndromet i en tidlig og en sent debuterende form (10–12). I gruppen med tidlig debut var det ofte positiv familieanamnese og ingen smerter. I gruppen med sen debut ble det ofte påvist tynnfiberneuropati. Pasientene hadde smerter i føttene og det var sjelden familiær opphopning (10–12).

63–92 % av pasientene med den idiopatiske formen har familie med liknende problematikk, hvilket indikerer genetiske årsaker (7,10). En nylig publisert tvillingstudie viste at 83 % av tvillingparene var koncordante for rastløse bein (13). I minst en tredel av de familiære tilfellene er det en tendens til autosomal dominant arvegang (8, 10, 14). Nylig ble det identifisert et rastløse bein-locus på den korte armen av kromosom 12 i en familie (15).

Syndromet er i sin sekundære form beskrevet ved graviditet, jernmangelanemi, nyresvikt, diabetes, nevropati og revmatoid artritt (1). Medikamenter som nevroleptika, tri- og tetrasykliske antidepressiver og metoklopramid synes å kunne utløse eller forverre tilstanden (1).

Det er holdepunkter for at det dopaminerge systemet, særlig det striatonigralt, er in-

volvert (16). God effekt av medikamenter som øker dopamininnholdet eller som stimulerer dopaminerge reseptorer, støtter opp under denne hypotesen (17–30). Hypotesen støttes også av undersøkelser basert på en-fotonstomografi (SPECT) og positronemissionstomografi (PET) (16, 31–34). God effekt av opiatanalgetika taler for at opiat-systemet også er involvert (35).

Fordi jernmangelanemi ikke sjelden forekommer ved rastløse bein, er det antatt at jern har betydning i patogenesen (36). Jern er en kofaktor for enzymet tyrosinhydroksylase, som medvirker i dopaminsyntesen. Jern- og dopamin konsentrasjonen endrer seg på en sirkadiansk måte med laveste konsentrasjoner om natten når symptomene er mest uttalt (37). Early og medarbeidere (38) har foreslått at jernmangel forårsaker den dopaminerge dysfunksjonen ved rastløse bein.

Funksjonelle MR-undersøkelser kan tyde på at hjernestammen, cerebellum og thalamus er involvert (39). Nevrofysiologiske funn taler for at en nedsatt inhibisjon av spinale baner kan være forårsaket av dopaminerg dysfunksjon (40).

Klinisk bilde og diagnostikk

Pasientene klager over ubehagelige, kriblende, maurende følelser i leggene. Plagene er først og fremst til stede ved hvile. Pasientene føler behov for å bevege beina for å lindre ubehaget. Symptomene er oftest verst om kvelden (41, 42). I uttalte tilfeller kan det også være symptomer fra armene (10, 41, 42). Det er vist at 94 % av pasientene med rastløse bein lider av søvnmangler og at ca. 80 % har periodiske beinbevegelser under søvn (10). Dette syndromet karakteriseres av gjentatte, stereotype bevegelser med ekstensjon av stortåen i kombinasjon med fleksjon i anklr og knær.

Hovedbudskap

- Rastløse bein er en plagsom kronisk tilstand med behov for å bevege beina, ledsaget av parestesier og motorisk rastløshet
- Tilstanden er vanlig, med en prevalens på ca. 10 %
- Rastløse bein kan effektivt behandles med dopaminagonister

Ramme 1

Diagnostiske kriterier for rastløse bein (42)

Obligatoriske kriterier

1. Et påtrengende behov for å bevege beina, vanligvis ledsaget av ubehagelige følelser i beina
2. Symptomene forverres ved hvile og inaktivitet
3. Symptomene opphører helt eller delvis ved bevegelse av beina
4. Symptomene forverres om kvelden eller natten

Kliniske trekk til støtte for diagnosen

1. Andre i familien har rastløse bein
2. God respons på behandling med dopaminerge preparater
3. Periodiske beinbevegelser under søvn eller i våken tilstand

Andre trekk ved rastløse bein

1. Vanligvis kronisk forløp
2. Søvnproblemer
3. Normal generell og nevrologisk status ved den primære formen

For å forbedre diagnostiseringen utarbeidet The International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) i 1995 diagnostiske kriterier for rastløse bein (41). I 2003 ble kriteriene revidert (ramme 1) (42).

Utredningen bør innebære blodprøver med differensialtelling og måling av kreatinin, jern, ferritin og transferrin. Ved mistanke om nevropati bør det gjøres nevrografi. Nattdiagnose med polysomnografi er indisert ved usikkerhet om diagnosen, ved dårlig medikamentell effekt hos yngre og ved uttalte søvnvansker (1). Polysomnografi kan påvise nattlige beinbevegelser som vil styrke diagnosen rastløse bein.

Differensialdiagnoser

Polynevropati kan forekomme samtidig (1). De sensoriske symptomene kan likne symptomer på rastløse bein, men bedres vanligvis ikke ved bevegelse.

Nattlige muskeltremper og andre mer sjeldne dystonitilstander i beina kan også forveksles med rastløse bein, men disse tilstandene er mer smertefulle (1).

Der det er søvnvansker som dominerer, bør pasientene utredes med polysomnografi.

Behandling

Behandlingsprinsipper

Behandlingen bør først starte når pasientens livskvalitet er redusert på grunn av det direkte ubehaget forårsaket av rastløse bein, søvnforstyrrelser eller tretthet på dagtid. En eventuell primær årsak til rastløse bein, for eksempel jernmangelanemi, bør identifiseres og behandles. Medikamenter som kan forårsake rastløse bein, bør om mulig sepo-

neres. Det bør gis generelle råd om søvnhygiene tiltak. Dersom disse tiltakene ikke gir tilstrekkelig lindring, bør man vurdere medikamentell behandling. Det er fortsatt uavklart når og hvilke pasienter som bør behandles, men det er antydning at 25 % av tilfellene er behandlingskrevende (1).

Kliniske retningslinjer for behandling av rastløse bein ble publisert av American Academy of Sleep Medicine i 1999 (9, 43). Senere er det kommet forslag til modifisering og endrede behandlingsstrategier i nyere internasjonale oversiktsartikler (44, 45). Dopaminerge medikamenter, enten levodopa eller en dopaminagonist, anbefales som førstevalg. Ved problemer med innsovning kan det gis en dopaminagonist 1–2 timer før man legger seg eller et levodopapreparat 1/2–1 time før sengetid. Ved rastløse bein med hyppig oppvåkning anbefales en dopaminagonist eller depotformulering, eventuelt med en gjentatt dose med standard levodopa.

I fremskredne tilfeller, blant annet der pasientene har utviklet augmentation, tilrås en dopaminagonist som det primære valg. Det engelske ordet augmentation benyttes om en prosess der symptomene både forverres og endrer karakter som følge av behandling med levodopa. Vi har ikke funnet noen god norsk oversettelse. I nyere litteratur reises spørsmålet om behandling med dopaminagonister bør være første behandlingsvalg fremfor levodopa på grunn av levodopas korte virkningstid og risiko for augmentation (46). I de mest alvorlige tilfellene kan det være nødvendig å kombinere en dopaminagonist med et opiat og/eller et benzodiazepin. Hos pasienter med uakseptable bivirkninger eller kontraindikasjoner mot dopaminerge medikamenter kan det forsøkes et opiat som monoterapi.

Levodopa

Levodopa (med dekarboksy-laseinhibitor) mot rastløse bein er det medikament som er blitt best studert. Det er publisert 15 studier. Av disse er åtte placebokontrollerte, med et relativt beskjedent antall pasienter (seks til 32 undersøkte). Disse studiene har vist en signifikant reduksjon av nattlige periodiske beinbevegelser og symptomer på rastløse bein tidlig på natten. Doser mellom 100 mg og 600 mg levodopa gav effekt (9). Levodopa gis som en enkel kveldsdose på 50–100 mg 30–60 minutter før sengetid. Dosen kan økes til optimal effekt oppnås eller til maksimum 400 mg per dag. Mange pasienter vil ha nytte av en dose på dagtid i situasjoner der de er nødt til å sitte stille lenge av gangen, for eksempel ved lange flyreiser.

Den største fordelene med levodopa er at det virker raskt og er lett å dosere. Virkningstiden er 4–5 timer, og den kan forlenges ved å kombinere en standard- og en depotformulering (18).

Langtidseffekten av levodopa er ikke godt studert. I to studier med levodopa ble det ikke

observert langtidsbivirkninger som ufrivillige bevegelser og psykiske plager (19, 20).

Augmentation er et vanlig problem hos pasienter behandlet med levodopa. Pasientene får umiddelbart effekt av medikamentene men opplever økte symptomer som melder seg tidligere på dagen (42). Allen og medarbeidere (21) rapporterte i sin studie at 82 % opplevde augmentation. Collado-Seidel og medarbeidere (18) viste at 25 % av pasientene som brukte levodopa fikk residiv av plagene allerede etter 2–6 timer.

Dopaminagonister

I Norge er fire dopaminagonister godkjent som monoterapi eller som tilleggsbehandling ved Parkinsons sykdom. Det anbefales å starte med lav dose og øke forsiktig for å redusere risikoen for dopaminerge bivirkninger som kvalme og hypotensjon. Augmentation er også registrert ved bruk av dopaminagonister, men det forekommer sjeldnere enn ved levodopabehandling, sannsynligvis på grunn av dopaminagonistenes lengre virketid (46).

En dobbeltblind placebokontrollert studie med dopaminagonisten bromokriptin (Parlodol) med en gjennomsnittlig dose på 7,5 mg daglig viste subjektiv effekt hos 83 % av pasientene med rastløse bein (22).

Pramipexol (Sifrol) er i Norge godkjent som tilleggsbehandling til pasienter med Parkinsons sykdom som får levodopa. Effekten av pramipexol ved rastløse bein er blitt undersøkt i flere ukontrollerte studier og i en dobbeltblind placebokontrollert undersøkelse med ti pasienter som ble fulgt opp i ti uker (17, 26). Med doser fra 0,375 mg til 0,75 mg forsvant symptomene hos ni pasienter og bedret seg betydelig hos en. Søvn ble forbedret i mindre grad. Pramipexol ble tolerert godt (24).

Kabergolin (Cabaser) er registrert i Norge til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med levodopa ved Parkinsons sykdom. Midlet skiller seg fra de andre dopaminagonistene på grunn av sin lange halveringstid på minst 65 timer. I en åpen studie ble ni pasienter med utilfredsstillende effekt av levodopa behandlet med kabergolin i 12 uker (25). Samtlige gikk over på kabergolin monoterapi og hadde meget god respons både på rastløse bein og på søvn, med en signifikant reduksjon av periodiske nattlige beinbevegelser målt med polysomnografi.

Ropinirol (Requip) er registrert i Norge til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med levodopa ved Parkinsons sykdom. To åpne studier med 13 (27) og ti (28) pasienter viste markert effekt hos henholdsvis ti og åtte pasienter med rastløse bein. Saletu og medarbeidere har demonstrert positiv effekt i to studier med ropinirol på både søvn og periodiske beinbevegelser under søvn (29, 30).

Pergolide er ikke registrert i Norge. Pergolides effekt mot rastløse bein er bekreftet i ti publiserte studier (1). Det var subjektivt

og objektiv effekt i doser mellom 0,1 mg og 0,75 mg. Hos pasienter som hadde utviklet augmentation ved behandling med levodopa, forbedret pergolide de nattlige symptomene og reverserte plagene på dagtid (23).

Andre medikamenter

Walters og medarbeidere (35) har vist at 20 av 36 pasienter hadde nytte av opioidanalgetika som monoterapi ved rastløse bein i en gjennomsnittlig observasjonsperiode på fem år og 11 måneder. Kun én pasient utviklet avhengighet, men søvnnapné som bivirkning var et problem. Blant benzodiazepinene er effekten av klonazepam, triazolam og nitrazepam studert (1). Resultatene er varierende, og på grunn av risiko for avhengighet og bivirkninger bør man være tilbakeholdende med disse preparatene (1).

Telstad og medarbeidere (47) viste i en norsk studie publisert i 1984 at karbamazepin var effektivt mot rastløse bein og søvnproblemer hos to tredeler av pasientene. Det har også vært gjort studier av valproat (48) og gabapentin (49) som begge har vist seg virksomme. Generelt kan antiepileptika være aktuelt hos pasienter som ikke kan behandles effektivt med dopaminerge preparater eller ved betydelige smerter.

Behandling av gravide og barn

Rastløse bein forekommer ikke sjelden under graviditet (50, 51). Det er nylig påvist at gravide kvinner som har lavt nivå av ferritin i serum tidlig i svangerskapet, er disponert for å utvikle tilstanden i tredje trimester (51). Det er også påvist en sammenheng mellom symptomene og lavt innhold av folat. Derfor anbefales tilskudd av folat, ev. behandling med jern og B₁₂ før spesifikk medikamentell behandling av gravide overveies.

Rastløse bein forekommer også hos barn (52). Her kan sykdommen gi symptomer som kan ha likhetspunkter med hyperaktivitetsforstyrrelser (AD/HD), og mange barn får denne diagnosen. I en studie der barn med AD/HD fikk behandling med levodopa eller dopaminagonist, avtok symptomene både på rastløse bein og på AD/HD (53).

Konklusjon

Rastløse bein er en utbredt og underdiagnostisert tilstand. Dopaminerge preparater er effektive, og på grunn av gunstigere bivirkningsprofil bør dopaminagonistene foretrekkes. Det er fortsatt et betydelig behov for flere kontrollerte kliniske studier med de aktuelle medikamentene.

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfatterne har mottatt konsulentonorarer, reise støtte og/eller deltatt i kliniske studier for Pfizer og GlaxoSmithKline, som produserer dopaminagonister.

Vi takker Pål Gulbrandsen, Stiftelse for Helsetjenesteforskning, for nyttige kommentarer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Odin P, Mrowka M, Shing S. Restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002; 9 (suppl 3): 59–67.
2. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17: 739–43.
3. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. The MEMO study. *Neurology* 2000; 54: 1064–8.
4. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001; 46: 17–9.
5. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic diseases and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159–63.
6. Phillips B, Young T, Laurel F, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptom in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137–41.
7. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Hening JW, Wilson V et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the «night walkers» survey. *Neurology* 1996; 46: 92–5.
8. Milligan SA, Chesson A. Restless legs syndrome in the older adult. Diagnosis and management. *Drugs Aging* 2002; 19: 741–51.
9. Hening W, Allen R, Early C, Kushida C, Pichietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999; 22: 970–99.
10. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome. Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435–41.
11. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1115–21.
12. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1: 11–9.
13. Ondo WG, Vyong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygote twins: clinical correlates. *Neurology* 2000; 55: 1404–6.
14. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Gocagna G, Lugaresi E, Eherenberg BL. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999; 14: 111–6.
15. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeria A, Verner A, Roleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266–70.
16. 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.
17. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000; 7 (suppl 1): 27–31.
18. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohonen R, Winkelmann J, Selzer R et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285–90.
19. von Scheele C, Kempf V. Long-term effect of dopaminergic drugs in restless legs. A 2-year follow up. *Arch Neurol* 1990; 47: 1223–4.
20. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 1993; 16: 713–6.
21. Allen RP, Early CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205–13.
22. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1996; 24: 445–58.
23. Wetter TC, Stiansy K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944–50.
24. Stiansy K, Moller JC, Oertel WH. Safety of pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1589–90.
25. Stiansy K, Robbecke J, Schuler P, Pertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline – an open clinical trial. *Sleep* 1999; 23: 348–54.
26. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Manicla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52: 938–43.
27. Ondo W. Ropinirol for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 138–40.
28. Ahmed I. Ropinirol in restless leg syndrome. *Mo Med* 2002; 99: 500–1.
29. Saletu B, Gruber G, Saletu M, Brandstätter N, Hauer C, Prause W et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirol. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 2000; 41: 181–9.
30. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandl M, Obendorfer S et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effect of ropinirol. 2. Findings on periodic leg movements, arousal and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000; 41: 190–9.
31. Staedt J, Stoppe G, Kögler A, Munz D, Riemann H, Emrich D et al. Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 93: 71.
32. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachter S, Lindner HW, Gildenhaus FJ et al. Normal IPT and IBZ SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1307–9.
33. Ruottinen HN, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502–4.
34. 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.
35. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M et al. Long-term follow up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; 16: 1105–9.
36. Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 186–96.
37. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000; 62: 623–8.
38. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634–42.
39. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir 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: 101–19.
40. Chesson AL, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999; 22: 961–8.
41. Comella CL. Restless legs syndrome. Treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002; 58 (suppl 1): S878–S89.
42. Telstad W, Sorenson O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study. *BMJ* 1984; 288: 444–6.
43. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 1999; 14: 1000–7.