

하지불안증후군의 진단과 치료

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 재활의학교실

민 유 선

Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome

Yu-Sun Min, M.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University School of Medicine

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder characterized by an irresistible urge to move one's body to stop uncomfortable or odd sensations. It most commonly affects the legs. Moving the affected body part, such as walking or stretching provide relief the urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensation partially or totally. RLS is relatively common, affecting 5 to 15 % of the general population, with prevalence rates increasing alongside age. Restless legs syndrome can lead to sleep-onset or sleep-maintenance insomnia, and occasionally excessive daytime sleepiness, all leading to significant morbidity. Dopaminergic systems are known to be strongly related with RLS that are closely linked to CNS iron homeostasis. Besides defective dopaminergic system that is closely related with iron metabolism, genetic factors play a role in early-onset individual with a positive family history. The diagnosis can be made based on the symptom characteristics, differential diagnosis is important because many conditions could mimic RLS symptoms. Dopamine agonists (DAs) have been considered the first-line therapy, but with the growing appreciation of problems associated with long-term treatment, particularly augmentation and impulse control disorder, alpha-2-delta drugs, such as gabapentin, are now considered the first line of treatment in patients with troublesome RLS. In more severe cases, a combination therapy may be required. (**Brain & NeuroRehabilitation 2016; 9: 25-30**)

Key Words: Restless Legs Syndrome, Dopamine agonist, Augmentation, Sleep disturbance

서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, 이하 RLS)은 다리를 움직이고자 하는 충동과 함께 다리에 매우 불편하고 불쾌한 감각증상이 동반되는 감각운동 신경질환이다.

성인에서의 RLS는 전 세계적으로 약 5~15% 정도로 보고되고 있지만, 인종이나 국가별로 차이가 있다.¹ 국내에서도 유병률이 6.5~8.3%로 외국의 연구와 유사한 수준으로 보고되었다.²

대체적으로 나이가 들어감에 따라서 더 많이 발생하는 경향이 있지만, 발병 연령은 다양하다. 중증도가 심한 RLS에서는 33~40%에서 20대에 처음 증상이 발생하지만 대

개 진단은 그 이후에 이루어진다. 여자에서 남자보다 2:1의 비율로 더 많이 발생한다. 이는 임신과 관련이 있을 것으로 생각되며, 출산하지 않은 여자는 남자와 발생률이 같다.³ 발병 시 연령을 기준으로 조기발병형(early onset)과, 후기발병형(late onset)형으로 나눈다. 조기발병형은 45세 이전에 증상이 시작되며, 후기발병형에 비해서 진행이 느리다. 후기발병형은 말초신경염과 관련성이 높게 나타난다. 따라서 이 둘의 병태생리는 다를 것으로 생각된다. 원인질환의 유무에 따라서 원발성 RLS와 이차성 RLS로 나눈다. 원발성 RLS는 25~75%에서 가족력을 가지고 있으며, 가족력이 있는 RLS는 45세 이전에 조기 발병되는 경우가 흔하며, 천천히 진행되는 양상을 보인다. 세대가 내려감에 따라서 증상의 발현 시점이 빨라지는 유전적 표현 촉진현상(genetic anticipation)도 관찰된다. 원발성 RLS와 달리 이차성 RLS는 동반 질환의 유병률이 높다. 이차성 RLS에서는 철결핍성 빈혈, 임신, 말기신부전, 말초신경염 등의 질환이 흔히 동반된다.⁴ 엽산(folate), 마그네슘(mag-

Correspondence to: Yu-Sun Min, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University School of Medicine, 807, Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea
Tel: 053-200-2167, Fax: 053-200-2028
E-mail: ssuni119@naver.com

nesium) 결핍증, 아밀로이드시스(amyloidosis), 당뇨(diabetes mellitus), 요천추 신경근병증(lumbosacral radiculopathy), 류마티스 관절염, 쇼그렌 신드롬, 요독증, 비타민 B-12 결핍증과 관련해서도 나타날 수 있다.^{1,5} 이 중 임신은 RLS를 유발하는 요소 중 하나이다. 임신한 여성의 약 25~40%에서 RLS 증상을 나타내며, 출산 후 몇 주 이내로 증상이 사라진다. 출산 시 RLS 증상을 나타냈던 여성은 추후 RLS가 발생할 위험이 4배 높아진다.⁶ 말기 신부전 환자의 25-40%에서 RLS가 발생한다. 처음에는 투석 중 다리가 불편한 증상으로 나타나며, 신장이식 후에 증상이 호전되는 경향을 보인다. 항도파민제제, 항히스타민제, 항우울증제, 술, 카페인, 베타차단제 같은 약물은 증상을 더 악화시킬 수 있다.⁸

본 론

1) 증상

RLS의 필수 증상은 다음 4가지이다.⁹

1) 다리를 움직이고 싶은 충동이 있으며, 불편하고 불쾌한 감각 증상이 다리에서 나타난다. 보통 팔과 몸통 보다는 다리의 불쾌한 감각을 호소하며, “바늘로 찌르는 느낌”, “스물스물 기어가는 느낌”, “벌레가 기어가는 느낌”, “간지러운 느낌”, “터질 것 같은 느낌”, “쥐어짜는 느낌” 등으로 다양하게 표현된다. 감각증상은 양 하지에 대칭적으로 분포하고, 하지 중에서는 종아리 부위가 가장 많이 침범되며, 그 이외에서 정강이 허벅지 부위에 증상이 나타날 수 있다. 또한 증상이 오래 지속된 환자에게는 다리 뿐만 아니라, 몸통이나 상지에 감각증상이 나타나기도 한다.

2) 다리를 움직이고 싶은 충동은 가만히 있거나 쉬는 상태에서 주로 느끼며, 오래 움직이지 않으면 불편감이 증가한다. 이 때 쉰다는 것은 육체적으로 가만히 있다는 의미 뿐만 아니라 정신적으로 긴장이 풀린 상태를 의미한다. 신체적으로 휴식 시간이 충분이 길다면 증상이 유발되어야 한다.

3) 다리의 감각운동 증상은 다리를 움직여 주면 나아진다. 주무르거나 비비거나 당겨도 완화된다. 운동에 대한 반응이 있다는 것으로 논쟁 등 정신적인 활동이 있어도 증상이 호전되는 특징이 있다. 이러한 완화는 일시적이기 때문에 지속적으로 다리를 주무르거나 움직여야 하므로, 수면 장애가 흔히 동반된다.

4) 증상은 주간보다 저녁이나 밤에 시작되는 일주기 변동성을 보인다. 증상이 악화되는 경우에는 증상의 발현 시간이 오후 혹은 초저녁으로 빨라진다. 이러한 일주기 양상

을 보이는 것은 도파민과 철분의 일주기 변화와 야간 멜라토닌 증가와 관련이 있다. 도파민 작용제를 장기간 투여할 경우에는 증상의 발현시간이 빨라지고, 증상 분포가 넓어지는 증강현상(augmentation)이 나타날 수 있다.

상당수의 환자가 수면장애를 호소하며, 이를 주소로 내원하기도 한다. 잠을 쉽게 들지 못하거나, 수면 중 잠에서 깨는 경우 다리 증상으로 다시 잠들기가 어렵다. 이런 이유로 RLS는 불면증과 주간 졸음을 유발하며 나아가 삶의 질을 낮추고 불안 및 우울증 등의 정동장애를 유발한다.^{3,10} 편두통(migrane) 및 긴장성 두통(tension-type headache)의 두통을 호소하기도 한다. 학습 및 기억력의 장애도 보고 되고 있으며 이는 야간 수면의 질 저하에 따른 2차적인 증상일 것으로 생각된다.¹¹

수면 중 주기적 사지움직임증(periodic limb movements in sleep, PLMS)는 주기적으로 반복되는 다리의 불수의적인 움직임이 특징이다.¹³ PLMS는 수면다원검사(polysomnography)에서 앞정강근(tibialis anterior)의 근전도 활성이 0.5~5초동안 지속되고, 이런 움직임이 5~90초 사이 간격으로 나타나며, 적어도 4회 이상 연속적으로 나타날 때로 정의한다. RLS 환자의 85%~90%환자에서 수면 중 주기성 다리의 움직임이 있고 이는 RLS 진단을 지지하는 소견이 되며, RLS의 중증도와 상관관계를 보인다. 하지만, 수면장애를 전혀 호소하지 않는 정상인의 4~11%에서 PLMS가 관찰되며, 렘수면 행동장애(REM sleep behavior disorder), 폐쇄성 수면무호흡증 및 기면증 등 다른 질환에서도 자주 관찰된다.¹⁴

2) 병태생리

철분과 도파민 시스템의 이상 및 유전적 요인이 병태생리와 관련이 있다.^{15,16}

RLS 환자는 철분 결핍이 일반인보다 많고, 말기신장질환, 임신, 철 결핍성 빈혈에서 RLS 유병률이 높는데, 이는 모두 철분 부족과 연관되어 있다. 철분이 부족한 RLS 환자에서 철분을 정맥주사하면 증상이 호전됨을 보인다. 흑질(substantia nigra)의 철분농도가 대조군에 비해서 유의하게 감소되어 있음이 뇌 MRI 검사상 확인되었다. 혈청 및 뇌척수액에서는 RLS 환자에서 페리틴(ferritin)의 감소 및 트랜스페린(transferrin)의 증가가 관찰되었다. 조기발병형 RLS에서는 혈청 페리틴 농도와 증상의 중증도와 유의한 상관관계를 가진다. 이는 철분 부족이 RLS와 밀접한 관련이 있음을 시사하는 소견이다.

RLS 환자에서 도파민 및 도파민 작용제가 증상 완화에 매우 효과적이며, 도파민 길항제를 투여하면 악화소견을 보이는 것은 도파민 시스템의 이상이 RLS를 유발할 수 있

음을 보여준다. RLS 환자의 뇌척수액에서 도파민 생성이 증가되는 소견을 보이는 반면 뇌 SPECT를 이용한 연구에서는 도파민 D2 리셉터의 저하가 발견되어, 도파민의 기능저하에 의한 것인지 기능향진에 의한 것인지는 아직 정확히 밝혀지지 않았다. 최근에는 도파민의 일주기 변동이 향진되어 야간 도파민 농도가 낮아지는 정도가 심해지므로 일시적인 도파민 기능저하로 증상이 발생한다는 가설이 설득력을 얻고 있다.

철분과 도파민의 상관성에 대해서는 여러 연구들이 있다. 철분 부족은 도파민기능이상과 밀접한 관련이 있다. 흑색질(substantia nigra)에 있는 도파민 세포의 철분 이용이 떨어지면 세포 기능이 저하되어 선조체(striatum)에 대한 도파민 활동이 줄어든다. 또한 철분이 부족하면 도파민의 일주기 변동을 증가시키므로 RLS의 증상을 나타낸다고 추정한다. 그러나 혈청의 철분 상태가 뇌척수액과 정확히 일치하지 않으며, 개체간의 차이도 심해서 RLS의 발현이 혈액뇌장벽(blood-brain barrier) 혹은 뇌 세포 내의 복잡한 유전 조절과 관련이 있을 것으로 생각된다.¹⁷

Ekbom이 RLS의 유전적 영향에 대해 언급한 이후에 많은 연구가 있었다. 일차성 RLS의 가족력과 이른 발병 연령은 및 유전적 감수성(genetic susceptibility)을 시사한다.¹⁸ 현재까지 유전자는 12q, 14q, 9p, 20p, 4q, 17p 등의 다양한 염색체부위(chromosomal loci)에 위치하고 있으며, 상염색체 우성 혹은 열성 양식으로 유전된다.^{16,18}

3) 진단

RLS의 진단은 임상적인 증상을 바탕으로 4가지 기준을 모두 만족하면 진단되지만 감별진단 및 이차성 RLS를 판단하고, 향후 치료의 지침을 결정하기 위해 좀더 정확한 검사도구(설문지) 등이 사용된다.

International Restless Legs Syndrome Study Group

(IRLSSG)에서 1995년 진단기준을 마련하였고, 2003년, 2012년에 수정안이 발표되었지만 이전과 큰 변화는 없으며, DSM-5 진단기준과 동일하다(Table 1). 증상 편에서 기술한 4가지 증상이 존재하면서, 근육통, 정맥류, 하지 부종, 관절염, 경련(cramps), 자세 불편함(positional discomfort), 습관적 발 두드림(habitual foot tapping)에 의한 것이 아니어야 한다. International Classification of Sleep Disorders 2nd Edition (ICSD-2)는 위의 진단기준과 비슷하지만 증상의 빈도 및 기간은 기술되지 않은 차이점이 있다. 4가지 특징이 모두 존재한다고 하더라도 16%에서 RLS이 아니라는 보고도 있으므로, 다른 질환을 배제하는 것이 매우 중요하다.¹⁹ 진단도구로는 Hopkins telephone diagnostic interview (HTDI)가 이용되며, 신뢰도가 높다.²⁰ 중증도 평가는 International Restless Leg Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS)가 사용된다.

RLS가 의심되는 모든 환자는 철분에 대한 검사가 중요한데, iron level, ferritin, transferrin, total iron binding capacity (TIBC)가 추천된다.^{21,22} 이차성 RLS가 의심되거나 치료에 반응이 없거나 신경학적 검사상 이상 소견이 발견되면 CBC, BUN, creatine, fasting blood glucose, magnesium, thyroid-stimulating hormone (TSH), vitamin B-12, folate 등의 추가 검사를 한다. 그리고 말초신경염이나, 신경근병증 등이 의심되는 환자는 근전도 검사를 시행을 고려한다.²³ 수면다원검사(Polysomnography)는 제한적으로 시행되는데, 1) RLS의 진단이 확실하지 않을 때, 2) RLS 환자에서 수면장애가 심하게 동반될 때, 3) 수면무호흡증이 동반되거나 의심될 때, 4) PLMS 이 동반될 때 선택적으로 실시할 수 있다.

4) 치료

증상의 중증도, 수면 및 낮 활동에 미치는 영향을 고려

Table 1. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) Consensus Diagnostic Criteria for Restless Legs Syndrome (RLS)

Essential diagnostic criteria (all must be met):
1. An urge to move the legs usually but not always accompanied by, or felt to be caused by, uncomfortable and unpleasant sensations in the legs.
2. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting.
3. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues.
4. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night than during the day.
5. The occurrence of the above features is not solely accounted for as symptoms primary to another medical or a behavioral condition (e.g. myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping).
Specifiers for clinical course of RLS:
A. Chronic-persistent RLS: symptoms when not treated would occur on average at least twice weekly for the past year.
B. Intermittent RLS: symptoms when not treated would occur on average <2/week for the past year, with at least five lifetime events.
Specifier for clinical significance of RLS:
The symptoms of RLS cause significant distress or impairment in social, occupational, educational or other important areas of functioning by their impact on sleep, energy/vitality, daily activities, behavior, cognition or mood.

해서 치료를 시작한다. 치료는 크게 비약물 치료 및 약물 치료로 나뉘는데 두 가지를 병행하는 것이 좋다.¹¹

(1) 비약물 치료

증상이 경미하거나, 드물게 발생하는 환자들은 비약물 치료를 우선적으로 고려한다. 수면 습관을 개선하고, 잠들기 전에 커피나 카페인이 들어 있는 음료나 술을 피한다. 증상의 원인이 되거나 악화시키는 요인이 되는 항도파민제제, 항히스타민제 및 항우울제는 가능하다면 중지하는 것이 좋다. 온열치료, 월풀, 마사지, 전기자극치료 등의 물리 치료는 일시적으로 효과를 보인다. 적당한 운동, 맨손체조, 마사지, 정신적인 활동(예, 퍼즐게임, 비디오게임)은 증상을 완화시키는 데 도움이 된다.²⁴ 2014년 미국 FDA는 무작위 대조 임상연구에서 수면의 질에서 대조군에 비해 월등한 효과를 나타낸 것을 근거로, 환자의 다리에 진동자극을 주는 Relaxis 패드 장비를 승인하였다.²⁵

(2) 약물 치료

원발성 RLS에 대한 약물치료는 대부분 증상완화를 위한 대증적 치료이다. 호소하는 증상에 따라 적절히 선택해서 사용하며, 도파민 제제를 기본으로 해서 다른 제제를 병용하여 처방한다. 환자가 1주에 적어도 3일 이상 야간에 증상이 있으면 약물치료를 고려할 수 있다. 약물로 쓰이는 종류는 다음과 같다.

가) 도파민 작용제: 도파민 작용제는 RLS의 감각증상, 움직이고 싶은 충동, PLMS 개선에 효과가 우수하여 일차 치료제로 사용한다. RLS에서 levodopa 효과가 1982년 처음 보고된 이후 널리 사용되어 오다가 증강(augmentation) 및 반동(rebound) 현상이 알려진 이후에는 거의 사용되지 않고 있다. Ergot-related 도파민 작용제는 섬유증과 심장판막 이상등의 심각한 부작용을 일으키는 경우가 있어 최근에는 거의 권장되지 않으며, 부작용이 상대적으로 적은 non-ergot 제제를 사용한다. 경구제제인 Pramipexole (Mirapex[®]), Ropinirole (Requip[®]), 과 패치 형태(patch formulation) rotigotine (Neupro[®])가 FDA 승인된 제품이다.²⁶⁻²⁹ 세 약제 모두 효과가 우수하며, 투여 첫날부터 증상이 개선된다. 투약은 잠들기 전 1~2시간 전에 하루 1회 투여로 시작한다.

도파민 작용제를 장기간 복용하게 되면 증강현상(augmentation)이 나타날 수 있다. 증강현상이란 증상의 발생 시각이 빨라지거나, 안정상태 이후에 증상이 발생하는 시간이 짧거나, 증상이 더 악화되면서 다리 이외의 신체 부위에도 증상이 나타나게 된다. 도파민 작용제의 용량을 줄이거나, 항경련제나 아편양제제를 병용하거나 치환하여서 사용한다. 증강현상은 도파민 용량이 많을 때 더 자주 나타나므로, 이를 예방하기 위해서는 최소한의 용량

을 유지하고, 증상이 개선되었을 때는 간헐적인 투약 방법으로 전환하는 것을 고려한다.³⁰

나) 벤조디아제핀제: 증상이 경미하거나, 동반된 불면증을 호소하는 환자에서 도움이 되며, 주로 clonazepam을 사용한다. 0.5~1 mg을 취침 전에 투여한다. 하지의 감각증상과 뇌파의 각성을 감소시키지만, PLMS 개선에는 효과가 없다.³¹

다) 항경련제: 통증을 호소하거나, 말초신경염이 있는 환자에서 단독 혹은 병용해서 사용한다. Gabapentine Enacarbil (Horizant[®]), gabapentine (Neurontin[®]), pregabalin (lyrica[®])을 사용한다.³² 전반적인 증상 개선 효과가 우수하다.

라) 아편양제제: 증상이 경미한 환자에서 low potency opioid (e.g codein), 증상이 심한 환자는 higher potency opioid (oxycodone hydrochloride, methadone hydrochloride)를 용할 수 있다. 중독의 위험이 있으므로 주의해서 사용한다. 증강현상이 나타나거나, 심한 통증을 호소하는 환자들에게서 사용을 고려한다.

마) 철분 제제: 혈청 페리틴이 50 ng/mL 이하인 환자는 철분제 치료를 고려한다.²² 철분제 복용방법은 ferrous sulfate 325 mg과 비타민 C 250 mg의 용량을 하루에 3번 공복 식사 60분 전에 섭취하면 위장관 흡수를 촉진할 수 있다.

결론

하지불안증후군은 심각하고 만성적인 신경계 질환으로 수면 장애 및 주간 피로 등으로 삶의 질에 많은 영향을 미친다. 유병률이 5~15%에 이를 정도로 흔한 질환이지만 질병으로 인식하지 않아 병원을 찾지 않거나, 의사들도 익숙치 않아 진단하지 못하는 경우가 많다. 도파민 작용제 및 항경련제의 치료 효과가 우수하므로 수면 장애와 동시에 다리가 불편한 증상을 호소하는 환자에게 적극적인 진단과 치료를 하면 환자들에게 큰 도움을 줄 수 있다.

References

- 1) Restless legs syndrome: detection and management in primary care. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Restless Legs Syndrome. *Am Fam Physician*. 2000;62:108-114
- 2) Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep*. 2008;31:219-223
- 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) Hattán E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology.* 2009;72:955-960
 - 5) Evidente VG, Adler CH. How to help patients with restless legs syndrome. Discerning the indescribable and relaxing the restless. *Postgrad Med.* 1999;105:59-61, 65-56, 73-54
 - 6) Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, Manconi M. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology.* 2010;75:2117-2120
 - 7) Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, Kumano H, Kuboki T. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:833-839
 - 8) Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol.* 1998;12:192-214
 - 9) 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
 - 10) Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, Knight H. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004;26:925-935
 - 11) Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med.* 2009;266:419-431
 - 12) Kim JB, Koo YS, Eun MY, Park KW, Jung KY. Psychosomatic symptom profiles in patients with restless legs syndrome. *Sleep Breath.* 2013;17:1055-1061
 - 13) American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Westchester, Illinois; 2005
 - 14) Eun M-Y, Seok HY, Kim JB, Jung K-Y. Comparison of Sleep Quality and Polysomnographic Findings in Patients with RLS according to the Presence of Periodic Limb Movements during Sleep. *J Korean Sleep Res Soc.* 2012;8:4-8
 - 15) Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18: 128-147
 - 16) Winkelmann JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol.* 2006;13 Suppl 3:8-14
 - 17) Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain.* 2011;134:959-968
 - 18) Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol.* 2009;256:539-553
 - 19) Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med.* 2009;10:976-981
 - 20) Hening WA, Allen RP, Thanner S, Washburn T, Heckler D, Walters AS, Earley CJ. The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. *Sleep Med.* 2003;4:137-141
 - 21) Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest.* 2006;130:1596-1604
 - 22) Hening WA. Restless Legs Syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1:309-319
 - 23) Ferreri F, Rossini PM. Neurophysiological investigations in restless legs syndrome and other disorders of movement during sleep. *Sleep Med.* 2004;5:397-399
 - 24) Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, Koutedakis Y, Founta P, Tsianis N, Stefanidis I, Sakkas GK. A single-blind randomized controlled trial to evaluate the effect of 6 months of progressive aerobic exercise training in patients with uraemic restless legs syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013;28:2834-2840
 - 25) Mitchell UH. Medical devices for restless legs syndrome - clinical utility of the Relaxis pad. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1789-1794
 - 26) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole - A double-blind randomized trial. *Neurology.* 1999;52:938-943
 - 27) Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. *Movement Disorders.* 1999;14:138-140
 - 28) Giorgi L, Asgharian A, Hunter B. Ropinirole in Patients With Restless Legs Syndrome and Baseline IRLS Total Scores ≥ 24 : Efficacy and Tolerability in a 26-Week, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study Followed by a 40-Week Open-Label Extension. *Clinical Therapeutics.* 2013;35:1321-1336
 - 29) Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch - In restless legs syndrome. *Cns Drugs.* 2008;22:797-806
 - 30) Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohlen R, Hogl B, Trenkwalder C, Oertel W, Hening WA, Paulus W, Rye D, Walters A, Winkelmann J,

- Earley CJ. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007;8:520-530
- 31) Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti CL, Fulda S, Arico D, Ferini-Strambi L. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol.* 2012;71:834-844
- 32) Bogan RK, Bornemann MAC, Kushida CA, Tran PV, Barrett RW, Grp XS. Long-term Maintenance Treatment of Restless Legs Syndrome With Gabapentin Enacarbil: A Randomized Controlled Study. *Mayo Clinic Proceedings.* 2010;85:512-521