

하지불편 증후군과 주기성 사지운동장애의 진단과 치료

Diagnosis and Treatment of Restless Leg Syndrome and Periodic Limb Movement of Sleep

함 병 주

Byung-Joo Ham

■ ABSTRACT

Restless leg syndrome (RLS) and periodic limb movement of sleep (PLMS), often concurrent, come under diagnosed disorders of sleep and treatable condition. RLS symptoms are evoked in the limbs at rest and increase in the evening and during the night. PLMS is characterized by periodic episodes of repetitive limb movements caused by muscle contractions during sleep. RLS is often associated with a sleep complaint and PLMS. Both RLS and PLMS represent one of the most commonly encountered sleep disorders in a primary care setting. The circadian rhythm and the presence of PLMS cause sleep disturbances in RLS. The emphasis on pathophysiology includes consideration of central nervous system localization, neurotransmitter, and the role of iron metabolism. Dopaminergic agents are considered the treatment of choice for RLS and PLMS. With proper diagnosis and effective treatment patients' ability to fall asleep and maintain sleep improves, and their sense of well being increases. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2003 ; 10(1) : 26-31

Key words: Restless leg syndrome · Periodic limb movement of sleep · Diagnosis · Treatment.

서 론

하지불편 증후군(restless leg syndrome, 이하 RLS) 과 주기성 사지운동증(periodic limb movement of sleep, 이하 PLMS)은 흔히 병발하며 임상 의들이 접하게 되는 가장 흔한 수면장애 중의 하나이다.

RLS는 1945년 Ekbom(1)에 의해 처음으로 기술되었으며, 안정(rest)으로 유발되는 다양한 감각, 운동 증상을 나타내는 질환으로 특히 다리의 불편한 감각을 특징으로 한다. RLS은 매우 흔하며, 치료 가능한 질환이지만, 아직까지 임상 의들에 인식이 부족한 실정이다. 94% 이상의 환자가 수면 장애를 가지며, 수면장애와 더불어 고통스러운 증상이 일상생활에 심각한 장애를 초래하게 된다(2). PLMS는 대

부분의 RLS에서 발생한다. 이 두 장애는 연령이 증가함에 따라 유병율이 높기 때문에, 최근 인간의 평균 수명이 증가하면서 중요성이 부각되고 있다.

RLS와 PLMS는 환자와 그의 동침인에게 주간의 졸려움, 불면증 등 심각한 증상을 유발할 수 있으나, 이에 대한 정확한 진단과 효과적인 치료로 환자들의 수면과 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

본 론

1. 증 상

RLS는 다양한 증상을 나타내며, 환자들은 흔히 찌르는 듯한, 타는 듯한, 기어 돌아다니는 것 같은 감각이나 통증을 호소한다. 가장 특징적인 증상은 장딴지 부위에서 “벌레가 굽실거리듯 근질근질하다라는 이상감각이다(3). 이러한 다리의 이상 감각이 주로 저녁시간과 안정상태에서 발생하고, 움직이고자 하는 욕구를 일으키며, 활동에 의해 약해지므로 수면장애를 일으키게 되는 것이다. 흔히 환자는 주변을 돌아다니게 된다. 하지만 일부 환자들은 감각을 표현하지

용인정신병원

Yong-In Psychiatric Research Institute, Yong-In, Korea

Corresponding author: Byung-Joo Ham, Yong-In Psychiatric Research Institute, Sanghari, Gusungeup, Yongin 449-769, Korea
Tel: 031) 288-0114, Fax: 031) 288-0184

E-mail: hambj@chollian.net

못하는 경우가 있다. 증상은 성인기 초기에 발병해서 서서히 진행하고, 수면장애는 50세 이상이 되면 나타난다.

PLMS는 대부분의 RLS에서 발생하며, 엄지발가락의 율동적인 신전(dorsiflexion)과 발목의 신전이 특징적이며, 때로는 무릎과 고관절의 굴전도 나타난다. 기간은 0.5~5초, 간격은 20~40초로 흔히 양측으로 발생한다(4). 강렬한 다리의 움직임은 각성을 야기할 수 있으며, 다수 발생하게 된다면 수면 장애를 초래할 수 있다. 또한 PLMS는 다양한 수면관련 장애와 파킨슨 질환 등 기타 여러 장애에서도 수반되며(5), 말기 신장 질환(6)이나 항정신병약물이나 항우울제 투여환자에서도 나타난다.

2. 역 학

RLS의 유병율은 서양인의 경우 5% 정도로 알려졌으나, 최근의 연구들은 15%에 이르는 것으로 정도로 보고되었다(7). 연령에 따라 증가하며, 43% 이상이 20세 이전에 발병한다(8). 또한 임신부(9), 요독증(6), 류마티스 관절염(10)에서도 흔히 나타난다. PLMS는 흔히 RLS와 병발하지만 건강한 사람에서도 나타나며, 어떠한 연령에서도 발생할 수 있지만, RLS와 마찬가지로 연령이 증가함에 따라 증가한다. 대략 50세 이하에서는 5%의 유병율을 보이며, 65세 이상에서는 30% 이상 발생하는 것으로 보고되었다(11). 최근 유럽인 18,900명을 대상으로 한 유병율 연구(12)에 의하면, PLMD 3.9%, RLS 5.5%로 보고되었다.

3. 진 단

RLS와 PLMS는 독립적으로 또는 다양한 질환에 수반되어 나타난다. 대부분의 환자들은 병력과 신체검사로 구분이 가능하다. 따라서 자세한 병력 조사와 감별진단이 중요하다. 흔히 환자들이 자신의 증상에 대해서 호소하지 않는 경우가 있으므로 임상상의 세심한 관찰이 필수적이다. 진단이 애매할 경우 수면다원검사나 자세한 신경학적 검사가 유용하며, 말초 신경장애나 신경근병증(radicularopathy)가 의심될 경우 근전도와 신경전달검사를 시행한다. Suggested immobilization test(SIT) (13)는 1998년에 개발된 RLS 진단기법으로 각성상태에서 PLMS를 측정하여 진단하는 방

법으로서, 환자로 하여금 침대에 걸터앉게 한 후 양쪽 다리를 최대한 신전시킨 상태에서 좌우 전비굴 근육에 대한 근전도를 측정한다. 1시간에 PLMS가 40회 이상 발생하면, RLS로 진단한다. 이 방법은 RLS 진단에 정확도가 높은 방법으로 알려져 있지만, 임상적 유용성은 제한적인 것으로 보인다. 실험실 검사는 이차성 RLS를 배제하기 위한 것으로 요독증과 당뇨병에 대한 검사 및 혈장 ferritin 측정이 필요하다.

국제 수면장애 학회의 진단기준(14)으로서 5가지 기준으로 구성되어있으며(표 1), 병력 조사로 진단이 가능하도록 하였다. 하지만 확진이나, 진단이 어려울 경우 수면다원검사가 필요하다.

RLS에는 6가지 중요한 임상적 특징이 있다. 첫째로, 안정 유발성(quiescent)이다. 이는 안정을 취할 때 증상이 시작된다는 것이다. 둘째는 “국소성 초조증(focal akathisia)”이다. 이는 증상이 특정 신체에 국한된다는 것이다. 셋째, 이러한 증상이 움직임으로 인해 즉시 해소된다는 것이다. 네번째로, 움직임으로 인한 해소가 움직임이 계속되는 한 지속된다는 것이다. 이러한 점도 역시 보다 일반적인 통증 증후군과 구별되는 점이다. 다섯번째는 일주기 양상(circadian pattern)을 가진다는 것이다. 마지막으로 이환된 다리에 근육이 두꺼워지는 등 특징적인 신체 변화가 없다는 점이다. 이러한 RLS의 특징의 이해가 타질환과의 감별진단에 도움이 된다.

PLMS의 정의는 수면다원검사의 기준(15)에 따르면 0.5~5초의 기간과 4 이상의 움직임이 5~90초 간격으로 나타날 때로 정의되고 있다. PLMS index는 시간당 PLMS의 횟수로 전체 수면 평균 5회를 초과할 때 임상적으로 의미 있는 것으로 간주한다.

주기성 사지 운동 장애(periodic limb movement disorder, 이하 PLMD)는 국제수면분류에 하나의 독립된 장애로 분류되어있다. 반면 PLMS는 nonspecific하게 다양한 장애에서 나타난다. 따라서 PLMD는 정의상 PLMS로 임상적으로 유의한 수면장애가 발생될 때를 의미하는 것으로 여겨진다. 하지만, 이 진단에 대한 타당성에 대해서는 이 논의의 여지가 많다. PLMD의 국제 수면장애 학회 분류에서

Table 1. ICSD diagnostic criteria for restless legs syndrome

- A. The patient has a complaint of an unpleasant sensation in the legs at night or difficulty in initiating sleep
- B. Disagreeable sensations of “creeping” inside the calves are present and are often associated with general aches and pains in the legs
- C. The discomfort is relieved by movement of the limbs
- D. Polysomnographic monitoring demonstrate limb movements at sleep onset
- E. There is no evidence of any medical or mental disorders that account for the movements
- F. Other sleep disorders may be present but do not account for the symptom

*Minimal criteria : A plus B plus C

Table 2. ICSD diagnostic criteria for periodic limb movement disorder

- A. The patient has a complaint of insomnia or excessive sleepiness. The patient occasionally will be asymptomatic, and the movements are noticed by an observer
- B. Repetitive highly stereotyped limb muscle movements are present; in the leg, these movements are characterized by extension of the big toe in combination with partial flexion of the ankle, knee, and sometimes hip
- C. Polysomnographic monitoring demonstrates :
 - 1) Repetitive episodes of muscle contraction (0.5 to 5 seconds in duration) separated by an interval of typically 20 to 40 seconds
 - 2) Arousal or awakenings may be associated with the movements
- D. The patient has no evidence of a medical or mental disorders that can account for the primary complaint
- E. Other sleep disorders (e.g., obstructive sleep apnea syndrome) may be present but do not account for the movements

*Minimal criteria : A plus B

는 환자가 불면증이나 과도한 졸리움을 호소하고, 반복된 사지 근육의 움직임이 있을 때로 정의하고 있다. 역시 임상적인 관찰로 진단을 내릴 수 있게 하였다(표 2).

4. 감별진단

감별진단에 중요한 것은 다음의 5가지 경우로 요약할 수 있다. 말초성 신경병증(peripheral neuropathy), 정좌불능증(akathisia), 동통성 발 및 움직이는 발가락 증후군(painful legs and moving toes), 야간 다리경련(nocturnal leg cramps), 수면-관련 근경련(sleep-related myoclonus) 등이다.

말초성 신경병증은 다리에 증상이 발생하나 흔히 운동 조증상을 동반하지 않고, 움직임에 의해 호전되지 않는다. 또한 일주기 양상을 보이지 않는다. 감별을 위해서 의심될 경우 근전도나 신경전도검사를 시행한다.

정좌불능증도 중요 감별 대상이며, 약물 복용 여부가 중요하다. 움직임에는 특정 감각증상이 없으며, 사지에 국한된 증상이 아닌, 몸 전체 움직임을 나타내는 양상을 구분하면, 그리 어려운 것은 아니다. 또한 안정으로 증상의 호전이 없으며, 유발인자로 다리의 불편함보다는 내적인 초조가 특징이다.

동통성 발 및 움직이는 발가락 증후군은 드문 상태로 양쪽 다리의 심한 통증을 호소하며, 엄지발가락의 반복적인 움직임을 보인다. 하지만 다리를 움직이고자 하는 욕구가 없으며, 통증도 일주기 양상을 나타내지 않는다.

야간 다리경련은 흔히 “쥐가 난다”는 것을 말하는 것으로 아프고, 손으로 만져지는 근육의 수축을 보인다. 흔히 RLS와 혼동되는데, 같은 일주기 양상을 가지고, 안정시 발생하고, 신전(stretching)과 움직임으로 호전되기 때문이다. 하지만 다리경련은 뚜렷한 물리적 변화를 보이며, 움직임으로 즉시 증상이 호전되지 않는 것으로 구분할 수 있다.

수면-관련 근경련은 입면시 근경련(hypnotic myoclonus) 또는 입면시 반사운동(sleep starts)이라고 불리우

는 것으로 잠 들 때 깜짝 놀라는 현상을 말한다. 정상적인 현상으로 신체의 전체적인 움직임을 보이고, 주기성이 없는 것으로 감별한다.

5. 원 인

RLS와 PLMS의 원인에 대해서는 확증된 인자는 없다. RLS 발병에 유전적 요인이 시사되고 있다. RLS의 유병율은 RLS 환자의 직계가족에서 63%로 보고되며, 유전성향이 있는 가계는 상염색체 우성 전달(autosomal dominant transmission)를 나타낸다(7). 또한 일란성 쌍생아 에서 높은 일치율(80%)을 보고되었다(16). 하지만 대부분의 연구에서 상당부분의 RLS환자는 가족력이 없는 경우가 많았다.

최근 연구가 집중되고 있는 분야는 도파민 시스템이다. 이는 RLS와 PLMS에 대한 레보도파(levodopa) 또는 도파민 효현제(agonist)의 치료 효과로 주목되었으며, 신경영상 연구(SPECT or PET)에서 뇌교의 시냅스 후 도파민 장애가 시사된다(17). RLS가 중추신경계 이상과 관련된다는 것은 명확하지만 어느 부위가 관련된 것인지는 아직 확실하지 않다. 전반적인 연구 결과를 보면 RLS가 대뇌의 피질하 부위의 장애와 관련된 것으로 여겨진다(18). 이 부위의 장애로 피질과 척수의 억제 기능을 저하시켜 척수의 흥분성을 변화시키는 것으로 생각되고 있다.

이차적 원인으로서 RLS와의 관련성이 입증된 질환은 말기 신장 질환, 철분 결핍, 임신 이다. 또한 류머티스 관절염, 약물 유발성, 신경질환 등이 있다. RLS는 50 %이상의 말기 신부전 그리고 15~40%의 투석 환자에서 나타나며 신장 이식으로 증상이 호전된다(6). 투석 환자는 정맥을 통한 철분 보충이 필요하며, erythropoietin을 사용한다. 이는 또한 PLMS 발생과 수면을 호전시킨다.

철분 결핍이 많은 RLS 환자에서 나타나므로, 철분이 적어도 이차성 RLS에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 철분은 레보도파에서 도파민으로 전환해주는 시간-조절(rate-limiting) 효소인 tyrosine hydroxylase의 보조

인자(co-factor)이다. RLS의 일주기 리듬은 혈장 철 수준의 일주기 변화와 일치한다는 보고가 있다. 즉 혈장 철분 수준이 밤에 감소된다는 것이며, RLS의 환자에 대한 CSF 연구에서 감소된 ferritin과 증가된 transferrin levels가 보고되었는데, 이는 뇌의 철분 저장이나 이용의 장애를 시사해주는 소견이다(19). 철 결핍 빈혈에서의 RLS는 철분 투여로 종종 증상을 완전하게 호전시킨다(20).

그외에 RLS는 19%의 임신에 나타난다(9). 증상은 심할 수 있으나 출산 후 수주 후에 호전된다. RLS 증상은 삼환계 항우울제, 세로토닌 선택적 억제제, 리튬, 도파민 길항제로 발생되거나 악화되고, 카페인 RLS 증상의 악화와 관련이 있다. 35%의 RLS 환자에서 말초성 신경병증이 발견되며, 5%에서 다발성 신경병증이 발견된다(7).

6. 치 료

모든 약물학적 치료는 증상에 의거하여 실시하며, 경한 증상의 경우 약물이 필요없는 경우가 많다. 또한 단일한 약물이나 치료 방법이 정해진 것은 없으며 개별화된 치료를 적용하는 것이 중요하다. 또한 이차적인 원인이 있다면, 이를 교정하는 것도 중요하다. 대개 치료 용량은 원래 약물의 상용량보다 적다. 따라서 시작 용량을 적게 하고, 서서히 증량하는 것이 필요하다. 일부 경한 증상을 가진 환자에서는 도파민 계통 약물 치료가 필요 없고 수면제나 수면위생을 개선하는 것으로 충분하며, 또한 매우 심한 증상을 가진 환자에서는 아편양 제제가 필요할 수 있다. 또한 환자들이 가끔 증상을 호소할 경우에는 필요시 복용으로 충분하다. 임신이나 다른 질환을 가지는 경우 효과와 안정성을 고려해야 하며 신부전 환자의 경우 약물이 일반적으로 안전하지만 신장으로 배설되는 약물을 사용할 경우 투여 횟수를 줄이는 것을 고려하여야 한다.

1) 도파민 효현제

적은 용량의 카비도파(carbidopa)/레보도파(25/100 mg)가 증상이 경한 환자에게 유용하며, 용량은 하루 50/200 mg를 넘지 말아야한다. RLS 증상의 증대(augmentation) 현상(21)이 발생할 가능성을 증가시키기 때문이다. 증대 현상이란 도파민 효현제를 투여 받는 일부 환자의 경우 증상이 발생 시간이 앞당겨지고, 더욱 심해지며, 증상이 없던 신체의 다른 부위에도 증상이 나타나는 것을 말한다. 원인은 도파민에 대한 민감도의 변화로 여겨지고 있다.

(1) 레보도파(Levodopa)

경한 RLS에 가장 좋은 약제이다. 레보도파와 도파 탈탄

산 효소 억제제(dopa decarboxylase inhibitor, 이하 DDI)의 병합투여는 RLS와 PLMS에 모두 유효하다. 레보도파는 필요시 투여가 가능한 약물이다. 부작용으로 위장관계 증세, 오심 및 구토, 두통 등이 흔하다.

100/25~200/50 mg의 표준 레보도파/DDI로 약물 투여 1시간전 투여로 현저한 RLS 증상의 호전을 나타내게 되며, 결과적으로 수면의 질을 향상시킨다(22). 레보도파의 혈장에서의 반감기가 짧으므로, PLMS의 반동이 흔히 야간의 후반부에 관찰된다. 이러한 경우 서방형 레보도파/benserazide을 수면 후반부에서 PLMS의 유의한 감소를 기대할 수 있다. 하지만 서방형 제제의 경우 증대 현상이 더 흔하다. 특히 카비도파-레보도파를 하루 25/100 mg씩 두번을 초과하여 투여할 때 85%에서 증대 현상이 발생하는 것으로 보고되었다(21). 따라서 하루 투여량을 400 mg 이상 증량하면 안되며, 이때는 레보도파를 다른 도파민 효현제로 바꾸어야 한다.

(2) 퍼골라이드(Pergolide)

퍼골라이드는(반감기 7~16시간)은 보다 긴 작용시간을 가진 도파민 효현제로서 레보도파로 발생한 증대 현상에 사용하면 증상의 호전을 기대할 수 있다. 이 퍼골라이드도 증대 현상을 나타내는 것으로 보고되었으나 대략 15~25%의 환자에서 발생하며 증상도 훨씬 경하다(23). 다른 도파민 효현제가 증대 현상을 일으키는지는 확실하지 않지만 대개 퍼골라이드와 유사할 것으로 생각되고 있다. 부작용으로 저혈압, 오심 또는 코막힘 등이 가 더 흔한 것이 단점이다. 퍼골라이드는 0.05 mg으로 시작하여 서서히 증량하여야 하며 투여 시작부터 돔페리돈(domperidone)을 하루 세 번 10~20 mg씩 투여하여야 한다. 대개 증상발현 2시간전에 섭취하도록 한다.

(3) 프라미펙솔(Pramipexol)

프라미펙솔은 도파민 D3 수용체 효현제로서 국내에서는 아직 이용 가능하지 않다. 많은 연구에서 RLS 증상의 현저한 호전과 PLMS의 완전한 억제 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다(24).

(4) 기타 도파민 효현제

다른 도파민 효현제로 브로모크립틴, 아만타딘 등이 있다.

2) 벤조디아제핀(Benzodiazepine)

몇몇 벤조디아제핀계 약물(clonazepam, nitrazepam, lorazepam, temazepam)이 RLS와 PLMS 치료에 효과가 있

는 것으로 보고되었다(25-27). 이러한 벤조디아제핀계 약물은 RLS의 야간 수면의 질과 다리 움직임의 수, 각성을 감소시키는 것으로 시사되었지만 RLS증상이나 PLMS 증상을 호전시킨다는 명확한 증거는 없다. 따라서 치료 효과는 수면을 증진시키는 것으로 나타난다고 보는 것이 합당하다. 단점으로 PLMS 지표가 증가된 상태로 남으며 중추신경 억제와 주간 졸리움을 유발할 수 있어, 특히 심한 증상을 보이는 환자에서 위험할 수 있다. RLS 증상으로 잠을 못자는 상태에서 약으로 인해 각성상태가 손상을 온다면 낙상 등의 위험성이 있는 것이다. 따라서 단기간에 사용하는 것이 바람직하다.

3) 아편양 제제

아편양 제제는 RLS와 PLMS 모두에 효과가 있다(28). 만일 환자가 도파민 효현제에 반응을 하지 않는 경우 시도해 볼 수 있다.

4) 기타 제제

Carbamazepine, valproic acid, gabapentin, baclofen, clonidine, zolpidem 등이 시도될 수 있다.

5) 비약물학적 치료

커피와 술을 삼가고, 수면위생을 잘 지키며, 다양한 비약물학적 치료가 효과적이라는 보고가 있지만 과학적인 근거는 없다.

6) 보충 요법(Supplemental therapy)

철 보충은 철분 결핍 소견이 있는 환자에서 RLS 증상을 호전시키지만(29), 정상인 철 수준을 나타내는 환자에서는 효과가 없다(30). 또한 마그네슘 보충이 경한 PLMS와 RLS 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되었다(31). 하지만 zinc, vitamin B1, vitamin B12, vitamin E or vitamin C의 효과는 입증된바 없다.

결론

RLS와 PLMS는 불면증과 주간 졸리움을 유발하는 다양한 장애 중, 독특한 병태생리를 갖는 질환이다. 원인은 원발성에서부터 이차성에 이르기까지 다양하며, 환자가 호소하는 내용도 매우 다양하다. 특히 노년기에서 수면 개시 혹은 유지에 문제가 있을 때 수면 무호흡과 함께 가장 먼저 고려해야 할 질환이다. 자세한 병력 조사와 수면다원검사를 통해서 진단, 치료하면 치료 효과도 상당히 좋은 수면

장애 중의 하나이다.

중심 단어 : 하지불편 증후군 · 주기성 사지운동장애 · 진단 · 치료.

REFERENCES

1. Ekbom KA. Restless legs. *Acta Med Scand* 1945;158:1-123
2. 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
3. Ekbom KA. Restless leg syndrome. *Neurology* 1960;10:868-874
4. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 1986;43:295-307
5. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment 2000;1:163-167
6. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin* 1996;14:629-650
7. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441
8. 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;46:92-95
9. McParland P, Pearce JM. Restless legs syndrome in pregnancy. Case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1990;17:5-6
10. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:60-63
11. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-495
12. 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
13. 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
14. Diagnostic Classification Steering Committee TM, J. International classification of sleep disorders.: diagnostic and coding manual. Rochester, MN, American Sleep Disorders Association; 1990.
15. Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. EEG arousal: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173-184
16. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000;55:1404-1406
17. 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 Neurol* 2002;249:164-170
18. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:145-150
19. 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;54:1698-1700
20. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney*

Dis 1999;34:1089-1095

21. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213
22. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter T, Schwarz J, Kohlen R, Kazenwadel J, Kruger HP, Ramm S, Kunzel M, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-688
23. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *J Neural Transm* 1997; 104:461-468
24. 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
25. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986;9:385-392
26. Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50: 1679-1681
27. Bonnet MH, Arand DL. The use of triazolam in older patients with periodic leg movements, fragmented sleep, and daytime sleepiness. *J Gerontol* 1990;45:M139-144
28. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, Kavey N. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-332
29. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203
30. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000;43:70-75
31. 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