대한임상신경생리학회지 9(2):75~80,2007 ISSN 1229-6414

하지불안증후군 환자의 임상적 특성

충북대학교 의과대학 신경과학교실

이상수 · 이성현

Clinical Characteristics of Patients with Restless Legs Syndrome

Sang-Soo Lee, M.D., Sung-Hyun Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Chungbuk National University, Chungbuk, Korea

Background: While restless legs syndrome (RLS) is a common disorder, many patients are still remained undiagnosed and clinical data on Asian RLS patients is still limited in amount. Thus, we aimed to describe the clinical spectrum of Korean patients with RLS. **Methods:** We assessed the clinical characteristics of 77 consecutive RLS patients (43 men, mean age 59.1±14.9 years; 34 women, mean age 59.3±14.7 years) followed up by us for at least one and a half years. **Results:** The mean age at onset of symptoms was 56.4±14.1. Two patients (2.6%) developed RLS before the age of 20 years (early-onset RLS). In 44 patients (57.1%), no underlying cause of RLS was found (idiopathic RLS). Family history for RLS was positive only in two (4.5%) of the 44 idiopathic RLS patients. The mean age of patients with idiopathic RLS was 56.8±13.1 and that of patients with symptomatic RLS was 60.9±14.3. However, there was no statistically significant difference between two groups (p=0.196). All patients complained sensory and motor symptoms in legs, and additional patients (14.3%) also had symptoms in arms. Two significant complications of long-term treatment with dopaminergic agents, namely augmentation and rebound of symptoms, were only reported in two patients. No patient had been diagnosed as RLS before evaluated by us. **Conclusions:** Our study had some limitations because limited number of patients was enrolled during a fixed period of follow-up in single third referral hospital. However, our findings suggest there are differences in the clinical characteristics of RLS and long-term responses to dopaminergic agents between patients in Korea and western countries.

Key Words: Restless legs syndrome

서 론

서양에서 하지불안증후군(restless legs syndrome, RLS)은 감각과 운동계 증상을 초래하는 흔한 신경계 질환의 하나로 알려져 있다. 그러나, 성인의 유병률이 10~17% 정도임에도 불구하고 임상에서는 여전히 진단이 덜 이루어지는 질환이다.[1-3] Ekbom이 1944~1960년에 걸쳐 임상적으로 기술한 이후에 1995년과 2003년에 진단기준이 발표되었고,[4] 요독증, 철결핍빈혈, 류마티스관절염과 다발신경병증에서도 증상성으로 나타나는 등 RLS의 원인은 다양하지만 증상에 대한 표현은 다르지 않다. 환자들 중 거의 절반에서 가족력이 있으며 보통염색체 우성으로 유전하는 가족성 증례들도 알려져 있다. 또한 약 1/3이 20세 이전에 증상이 시작되고,[5] 여

Address for correspondence;
Sang-Soo Lee, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
Chungbuk National University
410 Sungbong-ro, Heungduk-gu, Cheongju-si,
Chungbuk, 361-711, Korea
Tel : +82-43-269-6336 Fax : +82-43-275-7591
E-mail : sslee@chungbuk.ac.kr

Copyright 2007 by the Korean Society for Clinical Neurophysiology

자가 남자보다 2배 정도 유병률이 높으며,[2] 도파민계열의 약물 사용 후 발생하는 augmentation과 rebound 현상 등 다양한 사실이 최근 알려지고 있다. 이와 같이 지난 10여 년간 RLS에 관한 임상 연구가 서양을 중심으로 이루어지고 있는 반면에 국내에서는 간헐적인 보고만 있을 뿐이다. 아시아인들을 대상으로 한 연구도 역시 매우 적으나 서양 환자들과는 다른 양상을 보고하고 있다.[6,7] 더불어 그동안 보고된 많은 환자들이 표준화된 진단기준을 사용하지 않았거나, 1:1면접에 의하지 않은 연구들도 많다. 연구자들은 진단 후 1년 6개월 이상 추적이 가능했던 환자들을 대상으로 국내 RLS 환자들의 임상적 특성을 알아보고 서양에서 보고된 환자들은 물론 아시아권 환자들과의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2002년 1월부터 2004년 12월까지 충북대학교병원 신경과 외래 혹은 타과 의뢰를 통해 RLS로 진단한 환자들은 모두 126명이었다. 이 환자들 중에서 2003년 International Restless Legs Syndrome Study Group에 의해 개정된 4가지 RLS 필수 기준에 모두 해당하면서, 첫 진단 후 최소한 1년 6개월 이상 임상적으로 추적이 가능했던 환자 77명을 최종 분석 대상으로 하였다(Table 1).[4] 약물 복용 이후 증상의 호전을 경험하였으나, 증상의 발현 빈도가 낮아서 이후 약물 복용을 중단한 경우도 전화면접을 통해 확인이 가능할 경우 포함하였다. 모든 환자는 1:1 면접과 신경학적 진찰 후에 진단을 확정하였다.

1년 6개월 이상 추적이 가능했던 환자만을 분석 대상으로 한 것은 RLS가 특이한 검사실 소견과 객관적인 징후가 전혀 없는 질환으로서 전적으로 환자의 주관적 증상에 의존하여야 하므로 충분한 관찰 기간을 통해 첫 증상을 재차 확인하여 오진을 최소화하기 위함이었다. 더불어 약물에 대한 반응, 장기간 복용 시 부작용과 첫 방문에서 알기 어려운 가족력에 관한 정보를 최대한 얻고자 하였다.

약물 복용 후 증상의 호전 여부는 환자의 주관적 판단에 의존하였다. 약물에 대한 반응 중 augmentation 현상은 하루 중 증상 발현 시간이 복용 전에 비하여 이른 시간대로 옮겨지거나, 하지에 국한되었던 증상이 상지까지 이어진 경우로 규정하였다. Rebound 현상은 약물에 반응은 있으나 약물의 작용시간이 끝날 무렵인 한밤중이나 아침에 증상이 더욱 심해진 경우로 정하였다.

동반된 다른 질환을 찾기 위하여 온혈구계산, 혈청철, 페리틴, 온철결합단백질(total iron binding protein)을 측정하였으며, 힘줄반사의 저하 등 다발신경병증이 임상적으로 의심될 경우 신경전도검사를 추가하였다. 특발성 RLS와 증상성 RLS 두 집단 사이의 첫 증상발생 연령, 진단 시 연령 및 첫 증상 후 진단까지의 기간은 t-test, 성별의 차이는 Pearson Chi-Square, 가족력과 상지 증상의 유무에 대하여 Fisher Exact Test로 분석하였다(한글 SPSS 10.0). p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

77명 중 남자가 43명, 여자는 34명이었고, 임상적 추적 기간은 평균 2.1±0.7년(18-48개월)이었다. RLS 진단이 확정되었을 때 평균 연령은 각각 59.1±14.9세와 59.3±14.7세로서 남녀 모두 동일한 연령층이었다. 증상이 처음으로 나타난 연령은 56.4±14.1세(12-89세)였고, 남자 56.6±12.3세, 여자 56.2±16.3세로서 성별 차이는 없었다. 20세 이전에 증상이 시작된 조기 발병 환자는 2명에 불과했다.

RLS와 연관된 질환을 가지고 있지 않은 환자군, 즉 특발성 RLS 환자는 44명(57.1%, 남자 26명, 여자 18명)이었고, 나머지 33명(42.9%, 남자 17명, 여자 16명)은 연관된 질환을 가지고 있는 증상성 RLS 환자였다. 44명의 특발성 RLS 환자 중에서 가족력이 확인된 환자는 2명이었다. 특발성 RLS 환자들의 진단 시 연령은 56.8±13.1세였고, 반면에 증상성 환자들은 60.9±14.3세였으나 통계학적 차이는 없었다(p=0.196). 발병 연령의 경우 특발성 환자들은 54.1±13.3세, 증상성 환자들은 60.2±14.8세였지만 이 역시 통계학적 의미는 없었다(p=0.084). 발병 후부터 RLS로 진단될 때까지 걸린 기간은 특발성 환자가 3.17±2.61년, 증상성 환자는 2.57±2.46년이었으나 통계학적 차이는 없었다(p=0.343).

Table 1. 하지불안증후군의 필수진단기준[4]

1	다리가 불편하거나 불쾌한 느낌때문에 다리를 움직이고 싶은 생각이 든다(불편한 느낌없이도 움직이고 싶은 생각이 간절할 수 있으며, 때때로 팔이나 다른 신체부위에서도 이런 생각이 든다).
2	다리를 움직이고 싶은 생각이나 불쾌한 감각들은 주로 쉴 때(앉거나 누워 있을 때) 나타나거나 악화된다.
3	위와 같은 생각이나 느낌들은 움직이거나 스트레칭을 하면 부분적으로 혹은 완전히 좋아진다.
4	위와 같은 생각이나 느낌들은 낮 시간보다는 저녁 또는 밤에 더욱 악화되고, 혹은 밤이나 저녁에만 생긴다.

Table 2. Idiopathic versus symptomatic restless legs syndrome

	Idiopathic RLS (n=44)	Symptomatic RLS (n=33)	*P*
Age, years	56.8±13.1	60.9±14.3	0.196*
Age at onset,years	54.1±13.3	60.2±14.8	0.084*
Male:Female	26:18	17:16	0.508†
Family history	2	0	0.323‡
Sensory symptoms of arms	6	5	0.551‡
Duration of symptoms,years	3.2±2.6	2.6±2.5	0.343*

*t-test, † Pearson chi-square, ‡ Fisher exact test

두 환자군 내에서 성별에 따른 연령별 분포의 차이는 없었다 (p=0.508) (Table 2).

증상성 RLS 환자들에서 동반된 질환으로는 다발신경병증 13명(당뇨병성 10명, 알코올성 2명, 약물유발성 1명), 철결핍빈혈 9명, 요독증 6명, 파킨슨병 5명이었다. 철결핍빈혈 환자들의 검사실 소견은 평균 혈장철 34.6 μg/dL, 혈청 페리틴 38.69 μg/L, 온철결합단백질 289.5 μg/dL였다.

감각과 운동증상은 다리에서는 100% 나타났고, 다리와 팔 모두에서 나타난 환자는 11명(14.3%)이었다. 팔 증상의 유무는 특발성 RLS와 증상성 RLS 간에 차이가 없었다(p=0.551) 1명을 제외하고 모든 환자들이 양측성 증상을 호소하였다. 불면증을 호소한 환자는 57명(74%)이었다. 환자가 잠자리에 들 경우 감각과 운동증상이 나타날 때까지 걸린 시간(잠복기)이 5분 이내인 환자가 16명(20.1%), 5분에서 30분 사이가 7명(9.1%)이었으며, 나머지 환자들은 잠복기가 일정하지 않았다.

77명 중 철결핍빈혈 환자 9명을 제외한 68명은 levodopa/benserazide 혹은 levodopa/carbidopa 125 mg을 취침 30분 전에 복용하였다. 이 중에서 6명은 최초 수주간 복용 후 증상이 경미해져서 중단한 다음 관찰만 하였고, 1명은 clonazepam을 단독 복용하였다. Clonazepam을 복용한 환자는 총 54명이었고, 이 중에서 1명을 제외하고는 모두 도파민제제와 병용하였다. 최초 1개월 이상 약물 복용 후에도 조금도 증상의 호전을 경험하지 못한 환자는 5명이었으나, 두 가지 이상 제제를 병용하거나 1일 2회 이상 복용으로 증상이 경감되었다. 반면 최초에 증상의 호전을 경험한 환자 중 2명은 augmentation현상을 호소하여 도파민제제 투여를 중단하여야 했다. 이 환자들의 혈장철은 88 μg/dL, 61 μg/dL, 혈청페리틴은 40.3 μg/L, 74.5 μg/L였으며, 취침 30분 전 levodopa/benserazide 125 mg과 clonazepam 0.25 mg을 복용하고 있었다. 도파민제제 투여 후 rebound 현상을 호소하는 환자는 1명이었고, 이 환자는 augmentation 현상도 같이 나타났다.

고 찰

이 연구는 무작위로 추출한 일반인을 대상으로 RLS의 유병률을 조사한 것이 아니라, 3차 병원의 신경과에 내원했거나 혹은 원내 환자들 중 신경과로 의뢰된 RLS 환자 중에서 1년 6개월 이상 임상적 추적이 가능했던 환자만을 분석 대상으로 하고 있다. 그러나, 단편적인 환자에 관한 보고만 있었던 연구와 달리 70명 이상의 환자를 대상으로 하고 있어서 임상 양상을 충분히 반영하고 있으며, 또한 2003년 개정된 RLS 진단기준을 1:1 면접을 통해 확인한 환자들이므로 외국의 연구와 비교가 가능하다.

그동안 서양 환자들을 통해 알려진 사실들과 가장 현저한 차이를 보이는 것은 가족력이다. 가족력은 RLS진단 기준에서 지지하는 임상증세(supportive clinical features)에 속하는 항목이다.[4] 특히 서양의 특발성 RLS 환자들은 약 65%에서 first-degree가계에 적어도 1명의 환자가 있다고 응답했다. 이런 경향은 특히 증상이 45세 이전에 시작되었을 경우에 더욱 현저했다.[8,9] 이 연구가 비록 일반인을 대상으로 한 유병률 조사가 아니어서 평균 연령이 59세(발병 연령 56세)로 높은 편이지만, 특발성 환자가 44명에 이를 정도로 많이 포함되어 있음에도 불구하고, 가족력이 있는 환자가 2명(4.5%)에 불과한 것은 매우 이례적이다. 비교적 젊은 연령에서 증상이 시작된 환자가 적어서 이런 차이를 초래했을지도 모른다. 한편 심지어 같은 국가 내에서도 유전요인과 지역요인 모두 관여할 지도 모른다는 견해도 있다.[1] 다른 가능성은 가족력을 지닌 환자가 매우 많다는 연구들의 불확실성이다. 이런 연구들은 대부분 계보발단자(proband)의 진술에 의해서만 가족력의 유무를 판단하고 있기 때문에 신뢰도에 한계가 있을 수밖에 없다. 이 질환의 특성상 증상에 대해 환자와 충분한 의사 소통이 필수적임에도 환자의 가족을 직접 확인하는 과정이 많은 경우 생략되었다.[9]

첫 증상이 나타난 연령을 비교해 보면, 이 연구에서도 특발성 RLS환자가 증상성 RLS 환자에 비해 약 6년 정도 더 일

찍 나타났지만 통계적 유의성은 없었다. 반면 서양 환자들의 경우 특발성 RLS 환자의 첫 증상이 20대 후반부터 30대 후반으로 알려져 있다.[5,10,11] 심지어 45%의 환자가 첫 증상이 20세 이전에 있었거나,[5] 12%의 환자들은 10세 이전에 첫 증상이 있었다는 보고도 있다.[12] 이런 연구에서도 환자들의 최초 RLS 진단은 50세 후반부터 60세에 이루어졌으며, 이는 본 연구의 환자군과 유사하거나 심지어 본 연구보다 평균 연령이 더 높은 경우도 있다. 즉 최초 증상 발생 시기도 역시 전적으로 환자들의 기억에만 의존할 수밖에 없으므로 신뢰도에 어느 정도 한계가 있을 수밖에 없다. 이와 같은 최초 증상 발생 연령의 현저한 차이의 이유는 확실치 않다. 본 연구에서 20세 이전에 첫 증상을 기억하는 환자는 2명뿐이었으며, 이 중 1명은 청소년기 당뇨병으로 다발신경병증이 합병된 예이고, 나머지 1명은 특발성 환자였다. 즉 엄밀한 의미로 청소년기에 시작된 RLS 환자는 44명 중 1명에 불과했다. 젊은 시절에 첫 증상이 시작될지라도 증상 발생의 빈도가 매우 낮으면 의료기관을 이용하지 않을 가능성을 감안한다면 나이가 듦에 따라 증상의 빈도가 더 많아짐을 예상할 수 있다.[13]

일반인을 대상으로 한 유병률 조사에서도 동, 서양의 차이가 알려져 있다. 서양인들의 경우 유병률이 10~17%에 이르지만,[1-3] 한국은 12.1%,[14] 터키 3.19%,[15] 일본과 싱가포르에서 가장 적게 보고한 유병률은 심지어 0.1~1.06%에 불과하다.[6,7] 이런 연구들은 조사 방법과 진단 기준에서 차이를 보이고 있음에도 불구하고 인종적 차이가 있음을 시사한다. 심지어 한국과 일본의 연구를 비교하더라도 비록 조사 대상군의 연령차가 있지만 일반적으로 노령층에서 유병률이 더 높은 이 질환의 특성을 감안하면, 오히려 더 젊은 연령층을 대상으로 한 한국인의 유병률이 현저하게 더 높은 것은 매우 이례적이다.[3,7,14] 한편 미국내 African-American과 백인을 비교한 연구에서는 인종적 차이를 발견하지 못했다.[16] 또한 여러 연구들이 RLS의 유병률이 여자가 남자보다 약 2배 정도 높다고 지적하고 있음에도 본 연구에서는 오히려 남자가 더 많다.[2] 그러나 성별 차이를 뚜렷하게 보고하고 있는 연구들은 대부분 일반 인구집단을 대상으로 한 조사였으며, 반면에 성별 차이가 거의 없는 연구들은 병원에서 1:1 면접으로 확진한 환자들을 대상으로 하고 있다. 더구나 아시아에서 일반인들을 대상으로 한 조사에서도 남녀 차가 없는 보고도 있다.[17] 반면 성별간의 뚜렷한 차이를 보고하고 있는 일반인들을 대상으로 한 연구들도 증상이 1개월에 1회, 혹은 심지어 1년에 1회 정도 경험하는 증상을 가진 환자도 포함되었다는 것을 감안하면 증상 빈도가 높아서 스스로 병원에 내원한 환자군을 대상으로 한 우리 연구의 결과와 직접 비교하는 것은 적절하지 않다.[18]

증상성 RLS 환자들에서 동반된 질환으로는 다발신경병증 13명, 철결핍빈혈 9명, 요독증 6명, 파킨슨병 5명으로서 이는 다른 연구에서 알려진 것과 유사하다. 증상성 RLS 환자에서 동반되는 질환의 빈도는 큰 의미를 두기는 곤란하다. 연구자의 관심에 따라 파킨슨병 환자에서 이 질환의 동반 여부를 찾아내는 것은 어렵지 않은 일이며, 같은 이유로 요독증 환자를 대상으로 조사한다면 더 높은 유병률을 얻을 수 있을 것이다. 더구나 만성콩팥기능상실 환자들에서 철결핍빈혈이 자주 동반되는 것을 감안한다면 철결핍빈혈 환자군의 비율을 더 높게 간주할 수도 있다.

이 연구의 환자들은 RLS의 증상이 대부분 양측성으로 나타났으며, 주로 하지에 국한되었다고 답했다. 11명(14.3%)은 상지에서도 증상을 호소했으나, 서양 환자들이 약 50%에서 상지에 증상이 있다는 것을 감안하면 적은 수이다.[19] 불면증을 호소한 환자가 57명(74%)으로 대표적인 수면장애가 초래됨을 알 수 있었다. 환자가 잠자리에 들 경우 감각과 운동증상이 나타날 때까지 걸린 시간(잠복기)이 5분 이내인 환자가 16명(20.1%), 5분에서 30분 사이인 경우가 7명(9.1%), 나머지 환자들은 잠복기가 다양해서 언급하기 곤란하다고 했다. 즉 잠복기에 관한 특징적인 결론을 도출하기는 어려웠다.

증상성 환자와 특발성 환자 모두 약물에 대한 반응은 동일했다. 철결핍빈혈 환자들은 도파민제제는 투여하지 않고 철분제제만을 복용하여 증상이 소실되었음을 확인하였다. 도파민제제에 대한 약물 반응이 RLS 진단을 지지하는 임상증상(supportive clinical feature)에 속할 정도로 특징적이듯이 이 연구의 환자들도 도파민제제에 대한 반응은 탁월하였다. 취침 전 1회 복용으로도 증상 경감에 만족하지 못 할 경우에는 1일 2회 복용하였고, 5명의 파킨슨병 환자의 경우 모두 도파민제제를 1일 3회 복용하였다. 비록 거의 모든 환자가 약물에 의해 증상이 호전되었음을 보고하였지만, 약물 투여 전과 투여 후 반응을 환자가 평가하는 주관적 점수 평가법을 적용하지는 않아서 호전 정도에 대한 정량적인 평가는 불가능하였다. 한편 약물에 대한 반응에서 특히 최근 연구들은 도파민제제 사용 후 나타나는 augmentation과 rebound 현상에 주목하고 있다. 그러나, 모든 환자들을 진단 후 최소한 1년 6개월 이상 관찰하였고, 이 중에서 67명이 도파민제제를 1일 1회 이상 복용한 경력이 있으며, 특히 61명은 최소 3개월 이상 지속적으로 복용하였으나 단지 2명만이 augmentation 현상을 보고하였다. 한편 2명 중 1명은 rebound 현상까지 호소하였다. 이런 현상은 환자의 자발적 호소가 아니고, 투약 중인 모든 환자를 대상으로 이 현상에 대해 설명

한 후 개별적으로 확인한 결과이다. 이는 levodopa/carbidopa를 사용한 환자의 82%에서 augmentation을 보고한 연구와는 큰 차이를 보인다.[21] 한편 서양에서도 연구에 따라서는 이 비율을 11.8%로 낮게 보고한 예도 있으므로 확실한 결론은 아직 이르다.[12] 그러나, 61명 모두가 1년 6개월 이상 지속적으로 도파민제제를 복용한 것은 아니며, 증상이 호전될 경우 임의로 중단하고, 다시 증상이 나타나면 재투약을 한 예들도 일부 포함되어 있으므로 이 연구에서 확인된 augmentation 발생 비율만을 단순 비교하는 것은 한계가 있다고 생각한다. Augmentation이 발생하는 이유는 확실치 않으나, 척수 수준에서 D2와 D3 수용체보다 상대적으로 D1 수용체에 대한 과도한 자극 때문이라는 주장이 제기되고 있으며 이런 효과는 철분결핍이나 수면박탈에 의해 더욱 조장될 수 있다.[22]

RLS가 임상적으로 알려진 지는 매우 오래되었고, 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 질환의 하나로 간주되고 있다. 그러나, 대상 환자들 모두 최초 RLS 진단이 3차 병원에서 이루어졌다는 것을 감안한다면 이 질환에 대한 인지도가 환자에게는 물론 일반 의사들에게도 매우 낮다는 것을 추측할 수 있다.

이 연구는 다음과 같은 한계점을 가지고 있다. 이 질환의 특성상 검사실 결과에 의한 진단이 아니므로 필연적인 진단의 확실성과 장기간 약물 복용 환자에서 부작용 여부에 대한 조사를 위하여 1년 6개월 이상의 추적 기간을 정했기 때문에 최초에 RLS로 잠정 진단한 환자 수에 비해 분석 대상에서 배제된 환자가 많다. 더구나 현실적으로 증상의 빈도가 높지 않거나, 증상이 심하지 않으면 정기적인 외래방문이 잘 이루어지지 않기 때문이기도 하다. 이로 인해 평균 연령에 일부 영향을 미쳤을 가능성도 있으며, 같은 이유로 비교적 증상의 빈도가 높은 환자들이 상대적으로 많이 포함되었다. 이 밖에도 이 연구가 이루어진 병원의 특성상 소아 환자들의 신경과 방문이 제한되거나 신경과 의뢰가 매우 적은 이유들로 인해서 연령층 구성에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 더구나 젊은 연령층 환자는 증상이 있더라도 중년 이상의 환자에 비해 심하지 않으므로, 흔히 성장통이나 주의력결핍질환으로 오인할 수도 있다. 성인에서도 많은 경우 지속적인 증상보다는 간헐적이고, 또한 진행성이 아니기 때문에 흔히 신경통으로 오인하여 진료에 임하지 않는 경우가 많다. 이런 가능성들은 일반인들을 대상으로 한 연구에서 밝혀질 수 있는 부분이다. 그럼에도 불구하고 몇 가지 서양 환자들에게서 알려진 사실들과는 현저한 차이를 보인 점들은 추후 엄격한 역학 조사를 통한 연구에서 확인이 필요한 부분들이다.

REFERENCES

1. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
2. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Harberstock 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;54:1064-1068.
3. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening W, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
4. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi 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.
5. 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;46:92-95.
6. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-579.
7. Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:461-465.
8. 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.
9. Allen RP, La Buda MC, Becker P, Earley CJ. Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3(Suppl.): S3-S7.
10. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
11. 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.
12. Bassetti CL, Mauerhoefer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: A clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67-74.
13. Garcia-Borreguero D. Time to REST: epidemiology and burden. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl. 2):15-20.
14. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: The Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-353.
15. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:

1562-1569.
16. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Eaton WW, Lyketsos CG. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore. *Sleep Med* 2006;7:642-645.
17. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, Kurokawa Y, Taira K, Suzuki S, et al. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:296-298.
18. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey: The INSTANT study. *Neurology* 2005; 65:239-246.
19. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15: 289-293.
20. 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.
21. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:801-810.
22. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2006;5:878-886.