

pertension [10], anvendelsen af aquaretika mod ascites [6] og af forgrenede aminosyrer mod hepatisk encefalopati [13].

KORRESPONDANCE: Hendrik Vilstrup, Medicinsk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: hendrik.vilstrup@aarhus.rm.dk

ANTAGET: 23. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56:88-93.
2. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-5.
3. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
4. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. The clinical course of alcoholic cirrhosis: effects of hepatic metabolic capacity, alcohol consumption, and hyponatremia. *BMC Res Notes* 2012;5:509-15.
5. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:902-11.
6. Wong F, Watson H, Gerbes A et al. Satoravaptan for the management of ascites in cirrhosis. *GUT* 2012;61:108-16.
7. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH et al. Low cardiac index predicts renal failure and survival in patients with cirrhosis and ascites. *GUT* 2010;59:105-10.
8. Krag A, Møller S, Bjerregaard-Pedersen E et al. Impaired free water excretion in Child C cirrhosis and ascites: relations to distal tubular function and the vasopressin system. *Liver International* 2010;30:1364-70.
9. Krag A, Møller S, Henriksen JH et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863-71.
10. Hobolth L, Bendtsen F, Møller S. Indications for portal pressure measurement in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;9:887-92.
11. Hobolth L, Møller S, Grønbaek H et al. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? *Scand J Gastroenterol* 2012;47:467-74.
12. Sørensen M, Keiding S, Bender D et al. Brain metabolism of 13N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology* 2006;43:42-50.
13. Gluud LL, Dam G, Borre M et al. Oral branched amino acids for chronic hepatic encephalopathy: systematic review of randomized clinical trials. *J Nutrition* 2013;143:1263-8.
14. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N et al. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231-4.
15. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis – a Danish nationwide cohort study. *Ann Int Med* 2012;156:841-8.
16. Andersen H, Borre M, Andersen PH et al. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy. *Hepatology* 1998;27:1200-06.
17. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al. Randomized controlled study of extrahepatic albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-62.
18. Bañares R, Nevens F, Larsen FS et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-62.
19. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK et al. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients – a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214-20.
20. Hobolth L, Krag A, Malchow-Møller A et al. Adherence to guidelines in bleeding oesophageal varices and the effect on outcome: comparison between a specialized unit and a community hospital. *Eur J Gastroenterol* 2010;22:1221-7.
21. Hobolth L, Krag A, Bendtsen F. The recent reduction in mortality from bleeding oesophageal varices is primarily observed from day 1 to 5. *Liver Int* 2009;30:455-62.
22. Møller S, Hobolth L, Winkler C et al. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254-9.
23. Holland-Fischer P, Grønbaek H, Sandahl TD et al. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. *GUT* 2011;60:1389-93.

Mulig sammenhæng mellem restless legs syndrome og ADHD

Jørgen Tilma¹, Per Hove Thomsen² & John R. Østergaard¹

Der er i de senere år fremkommet studier, hvor man har påpeget en sammenhæng mellem *restless legs syndrome* (RLS) og *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) [1-3]. RLS er en neurologisk lidelse, der er karakteriseret ved en uimodståelig trang til at bevæge benene og ledsaget af eller forårsaget af en ubehagelig følelse i benene. Symptomerne forværrer eller opstår ved hvile og kan mindskes eller ophøre helt ved bevægelse. Symptomerne er værst om aftenen og natten [4]. Ubehandlet fører tilstanden til ubehag, uro og søvnforstyrrelse, hvilket kan have konsekvenser for livskvaliteten hos både børn og voksne [4, 5].

ADHD er en hjerneorganisk lidelse, der ofte medfører en kognitiv, social og emotionel funktionsned-

sættelse, og som karakteriseres af en manglende evne til planlægning og koncentration samt til at holde fokus. Tilstanden er desuden præget af hyperaktivitet/rastløshed og impulsivitet [6].

Klinisk er begge lidelser karakteriseret ved søvnforstyrrelse og motorisk uro. Patofysiologisk er begge tilstande associeret til forstyrrelse i det dopaminerge system og synes at være associeret til lave jerndepoter [1, 7]. Endelig er visse gener tilsyneladende relevante for både RLS og ADHD [8, 9].

FORMÅL

Formålet med denne artikel er ud fra litteraturstudier at beskrive de eventuelle kliniske og ætiologiske sammenhænge mellem RLS og ADHD.

STATUSARTIKEL

1) Pædiatrisk Afdeling A, Aarhus Universitetshospital, Skejby
2) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter, Risskov

Ugeskr Læger
2014;176:V1120672



TABEL 1

National Institute of Health-workshop-kriterier for diagnosen af *restless legs syndrome* (RLS) hos voksne (oversat fra engelsk) [4].

Essentielle diagnostiske kriterier for RLS

Et påtrængende behov for at bevæge benene sædvanligvis ledsaget af ubehagelige følelser i benene; undertiden kan arme eller andre legemsdele være involveret
Symptomerne begynder eller forværres ved inaktivitet i liggende eller siddende position
Symptomerne reduceres eller ophører ved bevægelse såsom gang eller stræk
Symptomerne er værre om aftenen eller om natten end om dagen

Kliniske træk, der støtter diagnosen

Familiær forekomst
Effekt af behandlingen med dopaminerge præparater
Periodic limb movement under søvn eller hvile



TABEL 2

National Institute of Health-workshop-kriterier for diagnosen af *restless legs syndrome* (RLS) hos børn og unge (oversat fra engelsk) [4].

Diagnostiske kriterier for definitiv RLS hos børn 2-12 år

Alle 4 essentielle kriterier for voksne er opfyldt
Barnet bruger sine egne ord til at beskrive ubehag/smerter
Eller:

Alle 4 essentielle kriterier for voksne er opfyldt og
2 af 3 følgende understøttende kriterier er opfyldt:
søvnforstyrrelse, som ikke svarer til alderen
biologisk forælder eller søskende har definitiv RLS
polysomnografi viser PLM-indeks > 5/time under søvn

Diagnostiske kriterier for definitiv RLS hos unge 13-18 år

Opfylder alle 4 essentielle voksenkriterier

PLM = periodic limb movement

RESTLESS LEGS SYNDROME

Definition og diagnostiske kriterier

RLS er en klinisk diagnose, som støttes af parakliniske fund. I 1945 beskrev *Ekbom* tilstanden [10]. Senere i 1995 foreslog og publicerede den nyligt dannede International RLS Study Group (IRLSSG) kriterier, der muliggjorde en mere ensartet diagnostisering af denne sensorimotoriske sygdom [11]. I 2003 publicerede IRLSSG en revideret udgave af kriterierne, som omfattede understøttende karakteristiske træk for diagnosen RLS hos både voksne og børn (Tabel 1 og Tabel 2) [4].

Der er international enighed om, at kriterierne skal være opfyldt, for at man kan stille diagnosen. Måske er sygdommen underdiagnosticeret hos helt små børn på grund af manglende diagnostiske kriterier for børn under to år [4]. Hos patienter med primær RLS finder man normale forhold ved somatisk og neurologisk undersøgelse. RLS forekommer også sekundært til neurologisk eller medicinsk sygdom og kan være medicininduceret (antidepressiva, antipsy-

kotika, dopaminblokerende og sederende antihistaminer) [5].

Hos 85% af de voksne og 74% af børnene med RLS forekommer der ledsagende natlige motoriske fænomener med periodiske benbevægelser, *periodic limb movement* (PLM) [8]. Såvel hos voksne som hos børn ses der meget ofte lave jerndepoter udtrykt ved et lavt S-ferritinniveau og en positiv klinisk respons på oral jernbehandling [12].

Forekomst

I en stor befolkningsundersøgelse i USA og Storbritannien fandt man RLS i moderat til svær grad hos ca. 2,0% af børn og unge [13]. I den voksne befolkning var prævalensen 9,4-15%. Når frekvens og sværhedsgrad indgår i kriterierne, ændres prævalensen til 2,2-7,9% [14]. Hos voksne er der rapporteret om, at 40-92% af tidligt indsættende RLS (før 35-40-årsalderen) var familiært betinget. I et pædiatrisk studie af RLS fandt man familiær forekomst hos 71-80% af børn og unge i alderen 8-17 år [13].

Intervention/behandling

Børn

Oral jernbehandling kan reducere symptomerne hos børn med RLS og lavt S-ferritinniveau (< 50 ng/ml) [8, 12]. På grund af anvendelsen af suboptimale studiedesign er den videnskabelige evidens lav. Der er begrænset erfaring med brug af dopaminerg behandling hos børn med RLS [2], og det er vigtigt at pointere, at langtidseffekter ved behandling af børn ikke kendes.

Voksne

Oral jernbehandling har i nogle, men dog ikke alle, undersøgelser haft en dokumenteret effekt på RLS-symptomer hos voksne med et S-ferritinniveau < 50 ng/ml [15-17]. Af andre behandlingsmetoder kan nævnes brug af opioider og antiepileptika. Dopaminerg behandling anvendes hyppigt ved RLS og PLM hos voksne. Her beskrives effekten enten som effektiv eller muligvis effektiv [16]. Eventuelle bivirkninger, herunder paradoks forværring af symptomerne, må dog omhyggeligt monitoreres [12, 18].

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Definition, diagnostiske kriterier og komorbiditet

ADHD er en klinisk diagnose, som hos børn stilles på basis af observationer af adfærd. Ifølge diagnosekriterierne for ADHD (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) IV) skal mindst seks symptomer på uopmærksomhed og/eller seks symptomer på hyperaktivitet/impulsivitet være til stede (Tabel 3). Symptomerne skal have været til stede i mindst

seks måneder og have et sådant omfang, at de forstyrrer barnets funktioner, og i øvrigt være i uoverensstemmelse med barnets alder og udviklingsniveau. Som et vigtigt kriterium skal symptomerne komme til udtryk i to eller flere sammenhænge, f.eks. skole/institution og hjemme. Symptomerne skal have været til stede inden syvårsalderen og må ikke kunne forklares bedre ved en anden diagnose/psykisk forstyrrelse, f.eks. angst eller gennemgribende udviklingsforstyrrelse.

I Danmark benyttes primært WHO's diagnose-system International Classification of Diseases 10 eller det amerikanske diagnosesystem DSM-IV, men ingen af disse er tilstrækkelige, når man skal diagnosticere ADHD hos voksne, idet kriterierne primært er udviklet til at beskrive børns vanskeligheder. Det forventes, at man i den næste reviderede udgave af diagnose-systemerne tager højde for de senere års viden om ADHD hos voksne (DSM-V).

Det kliniske billede ændrer karakter over tid. Især hyperaktiviteten aftager med tiden, mens opmærksomhedsproblemerne fortsætter og muligvis forværres. Hyperaktiviteten afløses af indre rastløshed og til tider hektisk tale. Den tidligere impulsivitet viser sig hos den voksne som irritabilitet og hyppige vredesudbrud, hyppige og spontane jobskift samt hasarderet kørsel i trafikken [6]. Hos voksne med ubehandlet ADHD udvikles der ofte depressions- og angsttilstande, misbrug, dyssocial eller antisocial personlighedsforstyrrelse og kriminalitet [19].

Prævalensen af ADHD er beregnet til 3-4% hos voksne og 5% hos børn, heraf har 2-3% af skolebørnene udtalte problemer. Andre hjerneorganiske sygdomme forekommer ofte samtidigt, f.eks. adfærdsforstyrrelse/antisocial adfærd, angst og depressive symptomer, autistiske træk og Tourettes syndrom [6].

SAMMENHÆNG MELLEM RESTLESS LEGS SYNDROME OG ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Patofysiologi

Det dopaminerge system

ADHD synes at være associeret med forstyrrelser i det dopaminerge system. Cerebrale skanninger (magnetisk resonans-skanning, positronemissionstomografi m.m.), farmakologiske data og genetiske studier indikerer, at dopamin spiller en hovedrolle i patogenesen ved ADHD [20, 21]. I nogle studier anføres det, at den manglende dopaminerge kontrol i det kortikale og limbiske system kan resultere i selektiv opmærksomheds- og adfærdsforstyrrelse. Det er formentlig forklaringen på, at centralstimulerende midler som methylphenidat har en central rolle i den medicinske behandling af ADHD hos børn og voksne. Methyl-

phenidat hæmmer dopamintransporten ved cellessynapserne i hjernen. Det betyder, at koncentrationen af dopamin uden for cellerne øges. Dermed hæves *arousal*-niveauet, og kernesymptomerne ved ADHD mindskes [6].

Patofysiologien ved RLS er også tæt knyttet til det dopaminerge system med tilknytning til basalganglierne. I studier har man påvist, at patienter med RLS har en abnorm dopaminreceptorbinding [22].

Jerndepoter

Det dopaminerge system er afhængigt af kroppens jerndepoter målt ved S-ferritinniveau. Jerns vigtige rolle i den dopaminerge aktivitet skyldes, at jern er en kofaktor til tyrosinhydroxylase, som er et enzym, der er afgørende for dopaminsyntesen [1]. Det er validt at anvende S-ferritinniveau som indikator for kroppens jernlagre fraset hos patienter med kritisk lavt jernniveau. S-ferritin er samtidig en akutfasereaktant. Er der ikke kliniske og parakliniske tegn på infektion, inflammation eller malignitet, er S-ferritinniveau at foretrække som indikator for kroppens jernlagre [23].

Et fællestræk ved ADHD og RLS er associationen til lave jerndepoter. I nogle studier har man påvist, at børn med ADHD har gennemsnitligt lavere ferritinniveau end raske kontrolpersoner, og at lavt S-ferritinniveau er relateret til kraftigere symptomer på



TABEL 3

Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV-kriterier.

Kriterier for uopmærksomhed

Er ofte uopmærksomme over for detaljer i skolearbejdet eller andre aktiviteter
Har ofte svært ved at fastholde koncentrationen om en opgave eller i leg
Synes ikke at høre efter ved direkte henvendt tale
Har svært ved at organisere og færdiggøre sit arbejde eller andre aktiviteter
Undgår opgaver, som kræver længere tids koncentration, f.eks. skolearbejde
Mister/glemmer ofte ting, som er nødvendige for opgaver eller aktiviteter
Distraheres let af ydre stimuli
Er ofte glemsom i daglige aktiviteter

Kriterier for hyperaktivitet

Har ofte svært ved at holde hænder og fødder i ro, sidder uroligt på stolen
Forlader ofte sin plads, hvor det forventes, at man bliver siddende
Har ofte vanskeligt ved at lege eller arbejde stille og roligt
Synes ofte at være i gang, virker som én, der er drevet af en motor
Er ofte meget snakkende

Kriterier for impulsivitet

Svarer ofte på spørgsmål, inden spørgsmålet er færdigformuleret
Har ofte svært ved at vente på sin tur
Afbryder og forstyrrer andre eller bryder ind i samtaler eller lege

Er der en sammenhæng mellem *restless legs syndrome* og *attention deficit hyperactivity disorder*?

Foto: John Østergaard.



ADHD målt med Conners Parent Rating Scale Scores. Desuden fandt man et lavere ferritinniveau hos børn med både ADHD og RLS end hos børn med ADHD uden RLS [1, 7]. I et lignende studie fandt man dog ingen forskel på S-ferritinniveauet hos ADHD-patienter og en kontrolgruppe uden ADHD, ligesom man ikke fandt en klinisk signifikant sammenhæng mellem sværhedsgrad af ADHD, behandlingsrespons og S-ferritinniveau [24]. Derimod er det veldokumenteret, at S-ferritinniveauet er relateret til sværhedsgraden af RLS [5, 8]. Man mener, at den nedsatte jernkoncentration i cerebrum kan skyldes dysfunktionel transport af jern fra serum til cerebrospinalvæsken og af jern ind i de dopaminerge celler [25]. Børn med RLS har oftest et lavt S-ferritinniveau [26]. I studier med voksne med RLS har man ved autopsi, analyse af cerebrospinalvæske og cerebrale skanninger dokumenteret lav jernstatus i cerebrum [27].

Børn, der har ADHD og er disponeret for RLS, synes at repræsentere en undergruppe, der har særlig risiko for svære ADHD-symptomer, og jernmangel kan muligvis bidrage til at øge sværhedsgraden af ADHD-symptomerne [1].

Der er tiltagende evidens for, at jernmangel (S-ferritinniveau < 12 ng/ml) er grundlag for fælles patofysiologiske mekanismer hos patienter med RLS og patienter med ADHD. I et studie med børn med ADHD fandt man RLS hos 33,3% [28]. I et mindre studie med voksne med ADHD fandt man RLS hos

20%. I dette studie syntes samtidig forekomst af RLS at forværre ADHD-symptomerne [29].

I et lille randomiseret placebokontrolleret studie havde oral jernbehandling (80 mg/dag) positiv effekt på ADHD-symptomerne hos 23 børn med ADHD og lavt S-ferritinniveau [3], hvilket tyder på, at jernmangel kan indgå i ætiologien hos en undergruppe af patienter med ADHD. Derimod har et nyere dobbeltblindet studie af dopaminergbehandling af børn vist signifikant effekt på RLS/PLM-symptomer, men ikke på ADHD-symptomer [2].

Søvnforstyrrelse

Søvnforstyrrelse som følge af RLS kan føre til ADHD-lignende symptomer hos børn og voksne. Derudover lider mange patienter med ADHD, både børn og voksne, af søvnforstyrrelser. En sammenhæng mellem søvnforstyrrelse hos patienter med RLS og ADHD kan være forekomst af PLM under søvn. I et studie har man undersøgt børn, der havde ADHD, med polysomnografi. Man fandt her, at to tredjedele af børnene med ADHD havde PLM-indeks > 5/time, som er en markør for RLS [30], mens ingen af kontrolpersonerne, der ikke havde ADHD, havde et forhøjet PLM-indeks [30].

Arvelighed og komorbiditet

Der er ikke fundet evidens for en genetisk sammenhæng mellem RLS og ADHD, måske primært på grund af heterogenitet vedrørende ADHD, men visse gener, der er relevante for RLS, kan have betydning for ADHD, f.eks. *BTBD9*, som er relateret til jerndepoter og dermed kan repræsentere et patofysiologisk link mellem RLS og ADHD [9].

KONKLUSION

RLS og ADHD er begge neurobiologiske sygdomme, som ubehandlet medfører søvnforstyrrelse og funktionsnedsættelse, såvel kognitivt som socialt og emotionelt med ledsagende konsekvenser for livskvaliteten hos både børn og voksne. Der er beskrevet høj forekomst af ADHD hos børn og voksne, der har RLS, og høj forekomst af RLS hos børn og voksne, der har ADHD. Forklaringen kan være en fælles patofysiologisk baggrund med forstyrrelser i det dopaminerge system, lavt S-ferritinniveau og sammenfald af gener, eventuelt relateret til jerndepoter. Det er i den sammenhæng dog vigtigt at anføre, at prævalensen af RLS i befolkningen er høj, i de fleste studier op til 8%. En sammenhæng mellem ADHD og RLS kan have klinisk betydning for valg af behandling. Man har i flere studier påvist effekt af oral jernbehandling hos patienter med RLS og lavt S-ferritinniveau. I enkelte studier har man påvist gunstig effekt af oral jernbe-



FAKTABOKS

Der er beskrevet høj forekomst af *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) hos børn og voksne, der har *restless legs syndrome* (RLS), og høj forekomst af RLS hos børn og voksne, der har ADHD.

RLS og ADHD er begge neurobiologiske sygdomme, der patofysiologisk er associeret til forstyrrelser i det dopaminerge system.

Jern spiller en central rolle i dopaminsyntesen, og såvel RLS som ADHD synes at være associeret til lave jerndepoter.

Ubehandlet har begge tilstande konsekvenser for livskvaliteten hos både børn og voksne.

handling til børn med ADHD. Til gengæld har dopaminagonister (L-dopa) ikke vist sig effektive til behandling af ADHD-symptomer, men derimod haft dokumenteret effekt på RLS-symptomer. Søvnforstyrrelse forekommer hyppigt som følge af både RLS og ADHD, og fælles for ADHD og RLS er en øget forekomst af PLM.

Yderligere studier er dog nødvendige for mere præcist at kunne identificere sammenhængen mellem RLS og ADHD, såvel patofysiologisk, genetisk og klinisk som behandlingsmæssigt.

KORRESPONDANCE: John R. Østergaard, Pædiatrisk Afdeling A, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus V.
E-mail: john.oestergaard@skejby.rm.dk

ANTAGET: 29. januar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. maj 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Konofal E, Cortese S, Marchand M et al. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Medicine* 2007;8:711-5.
- England SJ, Picchietti DL, Couvadel BV et al. L-dopa improves restless legs syndrome and periodic movement in sleep but not in attention-deficit-hyperactivity disorder in a double-blind trial in children. *Sleep Medicine* 2011;12:471-7.
- Konofal E, Lecendreux M, Deron J et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 2008;38:20-6.
- Allen R, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Medicine* 2003;4:101-19.
- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010;6:337-46.
- Damm D, Thomsen PH. Børneliv i kaos. København: Hans Reitzels Forlag 2012;17-21.
- Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I et al. Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1113-5.
- Picchietti M, Picchietti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Medicine* 2010;11:643-51.
- Schimmelmann BG, Friedel S, Nguyen TT et al. Exploring the genetic link between RLS and ADHD. *J Psychiatr Res* 2009;43:941-5.
- Ekbom KA. Restless legs: clinical study of hitherto overlooked disease in legs characterized by peculiar paresthesia («anxietas tibiaram»), pain and weakness and occurring in two main forms, asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa; short review of paresthesias in general. *Acta Med Scand* 1945;(suppl 158):1-123.
- The International Restless Legs Study Group. Toward a better definition of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
- Mohri I, Kato-Nishimura K, Kagitani-Shimono K et al. Evaluation of oral iron treatment in pediatric restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2012;13:429-32.
- Picchietti D, Allen RP, Walters AS et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents – the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;120:253-66.
- Ohayon M, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
- Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:973-5.
- Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohlen R et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96.
- Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007834.
- Erichsen D, Ferri R, Gozal D. Ropinirol in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Therap Clin Risk Man* 2010;6:173-82.
- Dalsgaard S. Longterm criminality outcome of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (PhD) 2002. Aarhus: Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitete.
- Nieouillon A. Dopamine and regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002;67:53-83.
- Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourettes syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Med Hypothesis* 2008;70:1128-32.
- Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006;13(suppl 3):8-14.
- Cook JD. Defining optimal body iron. *Proc Nutr Soc* 1999;58:489-95.
- Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006;34:200-3.
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;61:304-9.
- Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev* 2009;13:149-56.
- Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(suppl 18):440-8.
- Oner P, Dirik EB, Taner Y et al. Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:269-76.
- Zak R, Barbara F, Couvadel BV et al. Preliminary study of the prevalence of restless legs syndrome in adults with attention deficit hyperactive disorder. *Percept Mot Skills* 2009;108:759-63.
- Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Movement Disorders* 1999;14:1000-7.