

# Utilidad del topiramato en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas

A. Pérez Bravo

Servicio de Psiquiatría. Unidad del Sueño. Hospital Xeral de Vigo. Pontevedra

## Topiramate use as treatment in restless legs syndrome

### Resumen

**Introducción.** El síndrome de piernas inquietas es un trastorno infradiagnosticado de etiología desconocida que genera severas alteraciones en el sueño y en la calidad de vida de los sujetos que lo padecen. En su abordaje terapéutico se han utilizado fármacos con mecanismos de acción muy dispares y resultados variables.

**Métodos.** Hemos estudiado de modo prospectivo y observacional 19 pacientes con este diagnóstico mediante entrevista clínica, control de variables físicas (talla, peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca) y evaluación de sintomatología sensitiva y motora, dosis efectiva de topiramato, efectos adversos de la medicación y cumplimiento del tratamiento a los 30, 60 y 90 días.

**Resultados.** Los pacientes estudiados, con una edad media de  $62,052 \pm 6,22$  años, mostraron una mejoría en la sintomatología sensitiva y motora, así como reducciones no significativas en los parámetros cardiovasculares, estableciéndose la dosis media efectiva de topiramato en  $42,1 \pm 18,7$  mg. Entre los efectos secundarios destaca una reducción significativa en el peso.

**Conclusiones.** El topiramato se perfila como un tratamiento efectivo en el síndrome de piernas inquietas, con buena tolerancia y escasos efectos adversos.

**Palabras clave:** Síndrome de piernas inquietas. Topiramato. Antiepilépticos.

### Summary

**Introduction.** Restless legs syndrome is an underdiagnosed disorder of unknown etiology, that generates severe sleep and life quality disturbances. In its therapeutic approach, drugs with very different action mechanisms and variable results have been used.

**Methods.** Nineteen outpatients diagnosed of restless legs syndrome were studied observationally. A semistructured interview was carried out and physical variables (weight, arterial pressure and heart rate), sensitive and motor symptoms, effective dose of topiramate, side effects and fulfillment of the treatment at 30, 60 and 90 days were studied.

**Results.** The patients studied, with an average age of  $62.052 \pm 6.22$  years, showed improvement in sensitive and motor symptoms, as well as non-significant reductions in cardiovascular parameters. The mean effective dose of topiramate was established at  $42.1 \pm 18.7$  mg. A significant reduction in weight stands out among the side effects.

**Conclusions.** Topiramate is profiled as an effective treatment in restless legs syndrome, with good tolerability and minimal side effects.

**Key words:** Restless legs syndrome. Topiramate. Anticonvulsants.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI), descrito por primera vez en 1672 por Thomas Willis y que recibe su nombre a partir de los trabajos de Ekbom<sup>1</sup>, se caracteriza por la aparición de parestesias y disestesias en piernas (también se ha descrito en extremidades superiores<sup>2</sup>) típicamente nocturnas que empeoran con el descanso y que impulsan al individuo al movimiento, que alivia tem-

poralmente los síntomas. Frecuentemente infradiagnosticado, es un trastorno cuya prevalencia es del 5 al 15% en la población adulta y del 10 al 35% en individuos mayores de 65 años<sup>3</sup>, siendo, por tanto muy frecuente en la edad avanzada.

El SPI puede presentarse como un trastorno primario que se desarrolla en individuos jóvenes e incluye casos familiares o puede ser secundario a patología física. En este caso se asocia a anemia por déficit de hierro<sup>4</sup>, uremia y polineuropatía. Pueden producirlo o agravarlo, asimismo, múltiples fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), como, por ejemplo, la risperidona<sup>5</sup> o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), sertralina y fluoxetina<sup>6</sup>, y se sabe también que la presencia de enfermedad musculoesquelética, la enfermedad cardíaca, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la cataplejía, la realización de activi-

### Correspondencia:

Avelina Pérez Bravo  
Servicio de Psiquiatría  
Centro de Especialidades de La Doblada  
Faisan, s/n  
36205 Vigo (Pontevedra)  
Correo electrónico: avelina.perez@ya.com

dades físicas próximas a la hora de acostarse o la existencia de un trastorno mental asociado aumentan su prevalencia<sup>7</sup>. Se ha propuesto incluso una muy discutida asociación entre el SPI y la enfermedad de Parkinson<sup>8</sup>.

Su etiología es desconocida. En los estudios genéticos se observa que en los pacientes jóvenes parece existir un componente familiar, entendido bien como herencia autosómica dominante<sup>9</sup> o bien implicando al alelo de alta actividad del gen de la monoaminoxidasa A (MAO-A) como un factor en la severidad del síndrome en mujeres<sup>10</sup>.

El SPI se ha relacionado, asimismo, con bajos niveles o una respuesta reducida a la dopamina, por una disminución en el número de receptores D2 o de su afinidad<sup>11</sup> y se conoce que sus síntomas mejoran con terapia dopaminérgica. No sólo la levodopa<sup>12</sup>, sino que tanto agonistas del receptor ergotamínico dopaminérgico como la pergolida, como agonistas de receptores dopaminérgicos no ergotamínicos, como el pramipexol<sup>13,14</sup> y el ropinirol<sup>15</sup> están comenzando a utilizarse en el tratamiento del SPI. En otros pacientes (con un cuadro de dolor) puede encontrarse una buena respuesta a fármacos antiepilépticos como la carbamazepina, el clonazepam y la gabapentina<sup>16,24</sup>. Se han utilizado también otros fármacos, tales como opioides<sup>25</sup> y fármacos hipnoticosedantes, que son útiles en pacientes seleccionados, pero pueden tener efectos secundarios marcados en la vejez, o sustancias como la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico. La corrección de los niveles bajos de hierro si existe una baja ferritina, así como cambios en el estilo de vida, pueden ayudar también a corregir la sintomatología<sup>26,27</sup>.

A nivel neurofisiológico se han encontrado alteraciones difíciles de interpretar a la luz de los conocimientos actuales, tales como un aumento en el líquido cefalorraquídeo de los niveles de hipocretina 1<sup>28</sup>, sin alteraciones en los ritmos plasmáticos de cortisol, hormona de crecimiento y prolactina<sup>29</sup>, y se han implicado en su patogénesis regiones de la médula espinal y ganglios de la base<sup>30</sup>, lo que apoya la hipótesis dopaminérgica.

El diagnóstico se apoya en la sintomatología clínica del paciente con una evaluación neurológica normal, utilizándose como metodología diagnóstica complementaria registros polisomnográficos y el *Suggested Immobilization Test* (SIT)<sup>31</sup>. Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con cuadros como parestesias de miembros inferiores, acatisia, etc.

El curso es fluctuante al inicio y posteriormente llega a ser continuo y crónico. Entre sus complicaciones destacan el insomnio, el deterioro en la calidad del sueño y la aparición de un trastorno afectivo de tipo depresivo, confirmado este último por el hallazgo de un patrón de mapeo electroencefalográfico similar al de la depresión<sup>32</sup>.

El topiramato es un nuevo agente anticonvulsivo con un amplio mecanismo de acción que actúa entre otros mecanismos a través de la inhibición de los receptores del ácido propiónico alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) que participan en el metabolismo de opioides<sup>33</sup> a través del bloqueo de los canales de calcio y potenciando las concentraciones de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) cerebral, antagonizando el receptor glutamatérgico y blo-

queando los canales de sodio<sup>34</sup>. Sus indicaciones abarcan todo tipo de crisis epilépticas y está siendo estudiado su uso en el dolor neuropático, las migrañas, el trastorno bipolar, los trastornos alimentarios y las alteraciones del control de impulsos. Entre sus efectos adversos figuran somnolencia, ataxia, disartria, parestesias, dificultades de concentración, mareos, vértigo, problemas de memoria, ansiedad, temblores, pérdida de peso y enlentecimiento psicomotor.

Los fármacos antiepilépticos, como se menciona anteriormente, se han usado tradicionalmente como tratamiento del SPI (carbamazepina, clonazepam, gabapentina), pero se carece de evidencias de la eficacia de nuevos antiepilépticos como el topiramato, la tiagabina, la vigabatrina o la lamotrigina sobre los síntomas del SPI. Nuestro estudio preliminar pretende evaluar la seguridad y efectividad del topiramato en el tratamiento de la sintomatología sensitivomotora de pacientes con un diagnóstico de SPI, así como los cambios producidos sobre el propio sueño y sobre los parámetros fisiológicos básicos (peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca).

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional y prospectivo sobre 19 pacientes con un diagnóstico de SPI (Clasificación Americana de Trastornos del Sueño) remitidos a nuestro servicio desde los centros de salud del área y sin tratamiento previo. A todos los pacientes, previamente a su inclusión en el estudio, se les realizó una exploración física básica, incluyendo exploración neurológica, analítica básica y de hormonas tiroideas, para identificar posibles factores etiológicos. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado para su participación en el estudio. La muestra estaba compuesta por 15 hombres y 4 mujeres, siendo su edad media de  $62 \pm 6,2$  años (rango: 61-90 años).

Se realizó una entrevista clínica semiestructurada y se valoraron parámetros físicos (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, talla y peso), así como los antecedentes de enfermedad médica y los fármacos concomitantes (dada la importancia de estos factores en la etiología del SPI). Se consideraron también los síntomas motores (movimientos involuntarios, calambres y mioclonías) y los sensitivos (parestesias, dolor, prurito, contracturas, flacidez), puntuándose su gravedad entre 1 y 5 (según fuera nula, leve, moderada, grave o severa), su localización anatómica (piernas, brazos, muslos, pantorritas y pies), así como su unilateralidad o bilateralidad, su curso (estable, progresivo o intermitentemente progresivo), la posible mejoría de los síntomas con la temperatura y/o el alcohol y la repercusión del trastorno del sueño. Para evaluar la somnolencia diurna se administró la Escala de somnolencia de Epworth (tabla 1).

En el caso de los dos pacientes que recibían tratamiento con psicofármacos (lormetazepam y citalopram) éstos se retiraron de modo progresivo, permaneciendo libres de psicofármacos, al menos, 1 semana previa al inicio del estudio.

**TABLA 1. Parámetros estudiados**

<i>Basal</i>	<i>Basal</i>	<i>15 días</i>	<i>30 días</i>	<i>90 días</i>	<i>Basal</i>	<i>Basal</i>	<i>15 días</i>	<i>30 días</i>	<i>90 días</i>
Variables demográficas					Mejoría con el alcohol				
Edad					Sí				
Sexo					No				
Peso					Historia familiar				
Talla					Sí				
Variables cardiovasculares					No				
Tensión arterial sistólica					ICG paciente				
Tensión arterial diastólica					ICG médico				
Frecuencia cardíaca					Dosis de topiramato				
Historia física					Trastornos del sueño				
Consumo de fármacos					Dificultad para iniciarlo				
Sí					Dificultad de mantenimiento				
No					Despertar precoz				
Especificar					Fatiga diurna				
Consumo de tóxicos					Somnolencia diurna				
Alcohol					Horas de sueño				
Otros (especificar)					Escala de Epworth				
Forma de presentación					Historia familiar de trastornos del sueño				
Idiopática					Definitiva				
Sintomática					Posible				
Sintomatología sensorial					Negativa				
Parestesias					Desconocida				
Dolor					Cumplimiento				
Prurito					Sí				
Contractura					No				
Flacidez					Efectos adversos				
Sintomatología motora					Ninguno				
Movimientos involuntarios					Somnolencia				
Calambres					Ataxia				
Mioclonías					Disartría				
Localización de síntomas					Parestesias				
Unilateral					Dificultades de concentración				
Bilateral					Mareos				
Pies					Vértigo				
Pantorrillas					Problemas de memoria				
Muslos					Ansiedad				
Brazos					Temblores				
Curso de la enfermedad					Pérdida de peso				
Estable					Enlentecimiento psicomotor				
Remitente									
Intermitente									
Progresivo									
Mejoría con la temperatura									
Sí									
No									

Todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento con topiramato en monoterapia, incrementándose la dosis de modo progresivo desde 25 mg hasta 100 mg, evaluándose la respuesta terapéutica mediante la Escala de Impresión Clínica Global (ICG), de gravedad y mejoría, cumplimentada por médico y paciente. Se controlaron todos los efectos adversos de la

medicación referidos por los pacientes mediante el registro de efectos secundarios (UKU). El control de la evolución de los síntomas se realizó a los 15, 30 y 90 días.

El nivel de rechazo de la hipótesis nula en el análisis estadístico (se realizó con el paquete estadístico SPSS) se situó en  $\alpha = 0,005$ .

## RESULTADOS

Dadas las características del estudio (observacional y no aleatorizado) nuestros resultados son descriptivos y son los datos preliminares de un estudio que pretende en sus orígenes ser más amplio.

### Datos epidemiológicos

La edad media de la muestra de pacientes de nuestro estudio era de  $62,052 \pm 6,22$  años (rango: 51-76 años), siendo en su mayoría varones (78,9%) (n=15). El peso medio de los sujetos era de  $77,42 \pm 9,06$  kg (rango: 62-92 kg), y utilizando el índice de Quetelet<sup>35</sup> encontramos que el 19% de nuestros pacientes presentaba obesidad (índice > 30; valor medio de nuestra muestra: 31,4). Dos pacientes presentaban un diagnóstico de diabetes tras el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina, respectivamente, manteniendo cifras de glucemias basales estabilizadas y normalizadas.

### Parámetros cardiovasculares

Un 36,8% de los pacientes presentaba cifras basales coincidentes con criterios de hipertensión, recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos dos de los pacientes.

### Clínica del síndrome de piernas inquietas

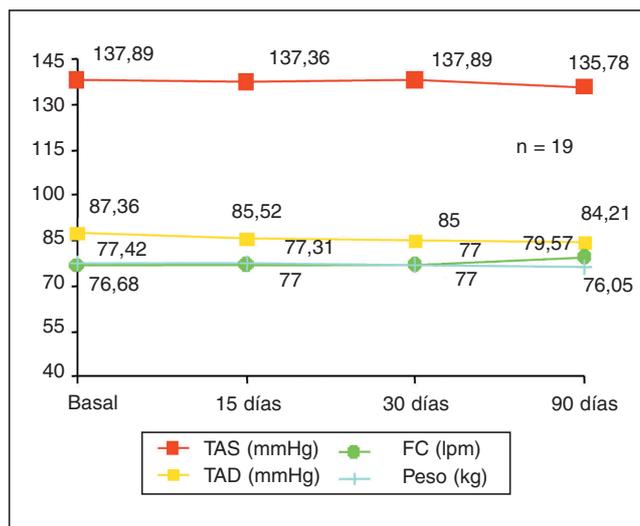
El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de  $12,5 \pm 2,34$  años y en un 63,6% de los pacientes la presentación era idiopática. El 84,2% de los pacientes presentaba una historia familiar negativa para SPI y en el resto de los sujetos los antecedentes familiares eran desconocidos.

En el 89,5% de los pacientes las parestesias aparecen como la sintomatología sensitiva más frecuente, predominando entre los síntomas motores los movimientos involuntarios (84,2%) y los calambres (1%). Sólo un paciente presentó mioclonías asociadas. La localización de los síntomas fue preferentemente bilateral (89,5%) y las regiones anatómicas más afectadas fueron pies (63,2%) y pantorrillas (36,8%). En el 89,5% de los pacientes el curso de la enfermedad era continuo y ninguno de los pacientes experimentó mejoría con los cambios de temperatura. Uno de los sujetos refiere mejoría con el alcohol.

La duración media del sueño en situación basal para estos pacientes fue de  $6 \pm 1,154$  h (rango: 3-8 h), presentando un 94,7% de ellos alteraciones al inicio del sueño, siendo el mantenimiento de éste adecuado.

### Tratamiento con topiramato

La dosis media de topiramato administrada fue de  $42,1 \pm 18,7$  mg/día (rango: 25-100 mg/día), con buena tolerancia al fármaco y buen cumplimiento del tratamiento, siendo los efectos adversos registrados: somnolencia (15,8%), parestesias (5,3%) y temblor distal (5,3%). Otro de los efectos secundarios (valorado como positivo por los pacientes) ha sido el descenso del peso en 1,37 kg, que ha

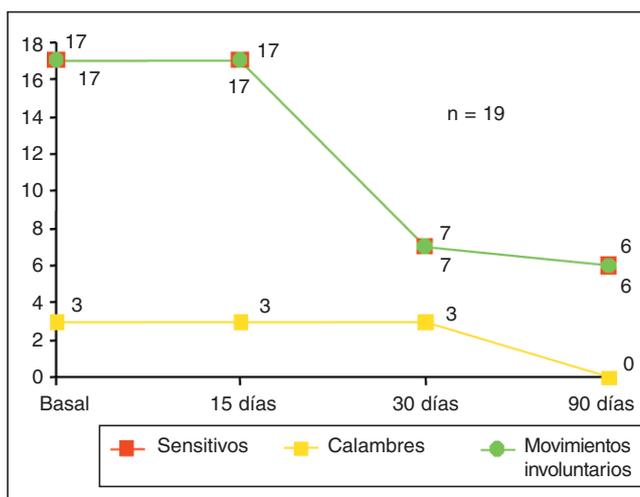


**Figura 1.** Variación en signos vitales y peso. Modificación en la tensión arterial (sistólica, TAS; diastólica, TAD), frecuencia cardíaca (FC) y peso a lo largo de tiempo de seguimiento.

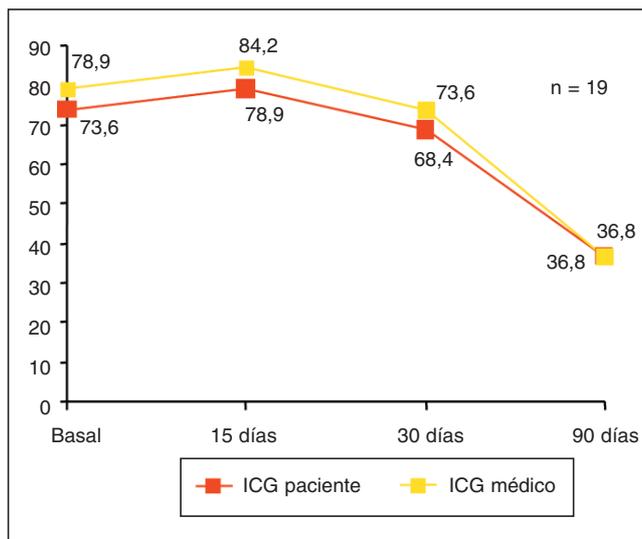
sido el único parámetro que alcanzó una variación significativa ( $p < 0,005$ ) con respecto a la visita basal (fig. 1).

Las cifras basales de tensión arterial sistólica y diastólica disminuyeron de modo lento y progresivo a lo largo del estudio, sin que se observaran modificaciones estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros evaluados (frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica y diastólica) (fig. 1).

Tras el tratamiento con topiramato en el 57,9% de los pacientes desapareció la sintomatología sensitiva y en el 68,4% la sintomatología motora (incluimos en estos porcentajes exclusivamente a aquellos pacientes que referían una desaparición total de la sintomatología) (fig. 2).



**Figura 2.** Variación en los síntomas sensitivos y motores. Cambio del número total de pacientes que referían alteraciones sensitivas y/o motoras durante todo el estudio.



**Figura 3.** Variación (%) en la impresión clínica global (CGI) por parte del paciente y del médico (en porcentaje) según la cual el propio paciente o el médico encontraban al paciente moderadamente/extremadamente enfermo.

Tras el inicio del tratamiento se registra un aumento progresivo, aunque no significativo, en las horas de sueño siendo la duración media de  $6,7 \pm 0,80$  h al final del estudio.

Al inicio del estudio paciente y médico coinciden en que la gravedad del SPI es moderada, mientras que al final del estudio el 63,15% de los pacientes manifiestan en su ICG un grado de enfermedad leve, coincidente con el criterio médico (fig. 3). Un 89,48% de los pacientes se muestran muy o bastante mejorados, representando un 10,52% el porcentaje de pacientes que no experimentó mejoría alguna.

En cuanto al cumplimiento del tratamiento, un 78,9% de los pacientes ha seguido el tratamiento con éxito, siendo los abandonos por somnolencia (dos), parestesias (uno) y ausencia de mejoría (uno) el total de las reacciones adversas, de carácter leve.

## DISCUSIÓN

Los datos demográficos de nuestra muestra no presentan diferencias notables con los recogidos en la diversa literatura científica: predominan las edades avanzadas, y en ellas, frente a los jóvenes de etiología mayoritariamente idiopática, la presencia de factores etiológicos secundarios es más alta.

Nuestros pacientes no presentan historia familiar de SPI (recordemos que Aldrich<sup>1</sup> ya advierte que los datos publicados acerca de un 50% de pacientes con antecedentes familiares no han sido suficientemente contrastados). Son sujetos con una larga historia de evolución de los síntomas, ya que se trata de una entidad clínica infradiagnosticada (son pacientes que pueden llevar incluso 20 años o más de evolución<sup>1</sup>) y con insomnio de conciliación, sin que parezcan exis-

tir problemas en el mantenimiento del sueño. El predominio de los síntomas es bilateral y en extremidades inferiores.

Clásicamente el SPI ha sido tratado con múltiples fármacos, entre los que ocupan un lugar destacado los fármacos antiepilépticos (carbamazepina, clonazepam, gabapentina), sobre todo en los momentos iniciales, en aquellos cuadros que cursan con dolor. En las revisiones existentes en la literatura no hemos encontrado estudios de tratamiento de SPI con topiramato.

En nuestro estudio, dada la edad elevada de nuestros pacientes, hemos utilizado dosis bajas de topiramato, que parecen ser eficaces tanto en la mejoría de la clínica sensitiva (a pesar de que uno de los efectos adversos del topiramato recogidos en la literatura médica son las propias parestesias) como motora (movimientos involuntarios, calambres). Hemos de reseñar que en un principio se puntuó la gravedad de los síntomas (ya fueran sensitivos o motores) de 1 a 5 según la intensidad de éstos fuera nula, leve, moderada, grave o severa, pero, dada la escasa fiabilidad del paciente para encuadrar la mejoría, al analizar los resultados hemos considerado solamente a los pacientes que referían una desaparición total de la sintomatología.

Los efectos secundarios referidos han sido los característicamente descritos en diferentes estudios con topiramato y la reducción de peso ha sido valorada como positiva por los pacientes.

Aunque la reducción de los síntomas y la modificación en los parámetros evaluados no ha sido estadísticamente significativa salvo para el peso, los pacientes valoran como positivo el resultado del tratamiento (ICG) y el aumento en el número de horas totales de sueño.

Estos resultados son esperanzadores para pacientes con un cuadro clínico que no tiene estrategias terapéuticas claramente establecidas, pero es necesario resaltar las limitaciones de nuestro estudio debido: *a)* al número pequeño de pacientes que incluimos (no hay que perder de vista la dificultad para conseguir sujetos con este diagnóstico) que resta fuerza predictiva externa al estudio. Los estudios que se muestran en la literatura a la hora de evaluar la eficacia de distintos fármacos antiepilépticos se caracterizan también por un número reducido de sujetos estudiados (8<sup>19</sup>, 9<sup>17</sup>, 16<sup>18</sup> y 24<sup>16</sup> pacientes en el caso de los estudios con gabapentina, 6<sup>22</sup>, 16<sup>20</sup> y 20<sup>19,24</sup> pacientes en tratamientos con clonazepam y 100<sup>23</sup> pacientes en tratamiento con carbamazepina); *b)* a la ausencia de homogeneidad en las escalas y cuestionarios usados para poder contrastar y comparar estudios (cuestionarios analógicos del dolor, cuestionario del sueño de Pittsburg, ICG, Escala de Epworth o escalas de ansiedad y depresión, de mejoría de la sintomatología o registros de efectos adversos); *c)* frente a los estudios que incluyen un estudio polisomnográfico de los pacientes con SPI, pensamos que dado que el diagnóstico de SPI es un diagnóstico clínico (frente a las llamadas mioclonías nocturnas cuyo diagnóstico es polisomnográfico) su postergación no afecta a la significación de nuestros datos, aunque es uno de los parámetros a considerar en un futuro estudio para profundizar en los trastornos del sueño, y *d)* las evaluaciones de la respuesta terapéutica han sido

realizadas por el propio terapeuta, lo que implica también un posible sesgo.

Los resultados han de considerarse como un estudio preliminar que deja entrever las posibilidades terapéuticas del topiramato en el SPI, mejorando la sintomatología sensitiva y motora característica de este trastorno y aumentando la duración del sueño en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Tal y como se señala en los diversos trabajos publicados son múltiples los recursos terapéuticos utilizados en el tratamiento del SPI, y entre ellos figuran fármacos de muy diversos mecanismos de acción, tales como levodopa, agonistas dopaminérgicos, opioides o antiepilépticos. Entre estos últimos fármacos hemos de incluir como posible alternativa terapéutica el topiramato a dosis bajas (50 mg/día), con prometedores resultados en el control de la sintomatología clínica y con escasos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aldrich MS. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. En: Aldrich MS, editor. Sleep medicine. CNS Contemporary Neurology Series. New York: Oxford University Press, 1999.
- Pryszmont M. Is there a restless arms syndrome? *Neurol Neurochir Pol* 2002;36(3):601-5.
- Odin P, Mrowka M. Restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl 3):59-67.
- Berger K, von Eckardsteins A. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population. The MEMO Study. *J Neurol* 2002;249(9):1195-9.
- Wetter TC, Brunner J. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002;35(3):109-11.
- Hargrave R, Beckley DJ. Restless leg syndrome exacerbated by sertraline. *Psychosomatics* 1998;39:177-8.
- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosomatic Res* 2002;53(1):547-54.
- Tan Ek, Lum SY. Restless legs syndrome in Parkinson' disease. *J Neurol Sci* 2002;196(1-2):33-6.
- Winkelmann J, Muller-Myhsok B. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002;52(3):297-302.
- Desautels A, Turecki G. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59(2):215-9.
- Michaud M, Soucy JP. SPECT imaging of striatal pre y postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249(2):164-70.
- Comella CL. Restless legs syndrome: treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002;58(4 Suppl 1):587-92.
- Saletu M, Anderer P. Acute placebo - controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252(4):185-94.
- Montplaisir J, Denesle R. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 1):27-31.
- Ahmed I. Ropinirole in restless legs syndrome. *Mo Med* 2002;99(9):500-1.
- García-Borreguero D, Larrosa O. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59(10):1573-9.
- Happe S, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001;57(9):1717-9.
- Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):104-8.
- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlharz G, Prause W, Semler B, Zoghalmi A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(2):153-61.
- Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Marsh GR, Dailey DS, Young M. Comparison of cognitive-behavioral therapy and clonazepam for treating periodic limb movement disorder. *Sleep* 1996;19(5):442-4.
- Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(2):148-51.
- Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13(3):245-7.
- Larsen S, Telstad W, Sorensen O, Thom E, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Carbamazepine therapy in restless legs. Discrimination between responders and non-responders. *Acta Med Scand* 1985;218(2):223-7.
- Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(12):1679-81.
- Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA. Opiates in the restless legs syndrome. *Int J Neurosci* 1987;36(1-2):99-104.
- Milligan SA, Chesson AL. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. *Drugs Aging* 2002; 19(10):741-51.
- Patel S. Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: fact, fad, and fiction. *Curr Opin Pulm Med* 2002.
- Allen RP, Mignot E. Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59(4):639-41.
- Wetter TC, Collado-Seidel V. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2002;249(2): 146-51.
- Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(2):186-96.
- Michaud M, Paquet J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48(2):108-13.
- Saletu M, Anderer P. EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls. *Psychiatry Res* 2002;115(1-2):49-61.
- Zullino DE, Cottier AC. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(6): 1221-3.
- McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Altschuler LL, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000;47:1025-33.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel on the health implications of obesity. Health implications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:1073-7.