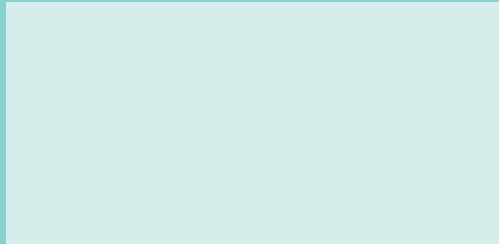


## Haben Sie Fragen?

Wenden Sie sich bitte an uns:

RLS e.V. – Deutsche Restless Legs Vereinigung  
Telefon: +49 (0) 89 550 2888-0  
E-Mail: [info@restless-legs.org](mailto:info@restless-legs.org)  
[www.restless-legs.org](http://www.restless-legs.org)



### Unsere Infomaterialien und Publikationen:

Gegen Übersendung von Briefmarken im Wert von 3 Euro erhalten Sie unser Infopaket.

Darüber hinaus haben wir für Sie folgende Publikationen vorrätig:

- Restless Legs Syndrom: Informationsbuch und Ratgeber für behandelnde Ärzte und Betroffene
- Leben mit unruhigen Beinen: Ein Ratgeber für Betroffene
- Wenn die Beine Kopf stehen

Bestellung unter: 089-55 02 88 80 oder per E-Mail an:  
[info@restless-legs.org](mailto:info@restless-legs.org)

**Wir sind eine Selbsthilfeorganisation und arbeiten gemeinnützig. Durch eine Mitgliedschaft oder Spende unterstützen Sie unsere Arbeit.**

### Unser Spendenkonto:

Sparda-Bank München  
IBAN: DE44 7009 0500 0001 4656 00  
BIC: GENODEF1S04  
Auch Ihre Spende hilft! Herzlichen Dank!

Gefördert durch die Siemens-Betriebskrankenkasse



DEUTSCHE  
RESTLESS LEGS  
VEREINIGUNG

Michael Bartl

## RESTLESS LEGS SYNDROM (RLS)

Informationen für Kinderärzte



## Einleitung und Epidemiologie

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist ein wichtiges neurologisches Erkrankungsbild (Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen bis zu 10% in USA/Westeuropa). Hierbei ist in 10-15% der Fälle eine medikamentöse Behandlung notwendig (Daten aus Deutschland), dies entspricht einer Prävalenz eines mittleren bis schweren RLS von 1.3% (1, 2).

Bei eingeschränkter Datenlage für RLS im Kindes- und Jugendalter gehen Studien von einer Prävalenz von 2-4% (3-6) mit einem Anteil eines mittelgradigen bis schweren RLS mit 25%-50% aus, was sogar höheren Zahlen als im Erwachsenenalter entsprechen würde (4). Die Erkrankung scheint in der Kinderheilkunde wenig bekannt zu sein (4). Relevante Geschlechtsunterschiede zeigen sich im Kindesalter wohl nicht; bei Erwachsenen tritt RLS deutlich häufiger bei Frauen auf. In retrospektiven Befragungen von betroffenen Erwachsenen gaben 25% an, dass die Symptome bereits erstmalig zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr aufgetreten seien (4).

## Klinische Symptomatik und RLS-Diagnose

Charakteristisch für ein RLS ist der Bewegungsdrang vor allem in den Beinen, verbunden mit Missempfindungen (Dysästhesien) bis hin zu Schmerzen. Die Beschreibung der Symptome ist oftmals schwierig. Bei Kindern muss deshalb auf die genaue Wortwahl geachtet werden (7). Oftmals beobachten Eltern ein häufiges Massieren der Beine bei Kindern, teilweise werden auch Schmerzen angegeben. RLS-Beschwerden verstärken sich in Ruhesituationen und zeigen eine Besserung bei Bewegung. Weiterhin zeichnen sie sich durch eine zirkadiane Rhythmik aus, also einer Zunahme zum Abend/zur Nacht. Folgen können relevante Einschränkungen in der Lebensqualität sein, bei reduzierter Schlaffeffizienz und Schlafunterbrechungen (1, 8). Bei Kindern ist oft die Leistungsfähigkeit in der Schule beeinträchtigt. Eine allgemeine Unruhe kann sich ähnlich wie Symptome bei einem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) mit kognitiven Auffälligkeiten und Konzentrationsstörungen zeigen. Die Mehrheit der Patienten beschreibt Ein- und Durchschlafstörungen mit gerade bei pädiatrischen Patienten starker Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (7, 9).

Die RLS-Diagnose wird anhand von klinischen Kriterien gestellt und, wenn notwendig, durch apparative Diagnostik gestützt.

Auf Grundlage einer pädiatrischen Arbeitsgruppe der IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) existieren angepasste Diagnosekriterien (12). Es müssen alle Kriterien, die auch im Erwachsenenalter gelten, erfüllt sein. Diese werden ergänzt um in eigenen Worten geschilderte Symptome, die zentral das Symptom Beinunruhe beinhalten. Als Alternative müssen alle Kriterien erfüllt sein, ergänzt um zwei von drei supportiven Kriterien.

**Kriterium 1:** Beinunruhe/ Bewegungsdrang: Der Bewegungsdrang der Beine in Verbindung mit einem Unruhegefühl ist charakteristisch für das RLS. Hinzu kommen als unangenehm beschriebene Gefühle und Missempfindungen (Dysästhesien) und in 30-50% der Fälle Schmerzen. Effektiv sind hierbei von Kindern gezeichnete Bilder, die die Nachvollziehbarkeit erhöhen können (10).

**Kriterium 2:** Die Beschwerden verstärken sich in Ruhesituationen (langes Sitzen, zu Bett gehen). Bei Erwachsenen kann zur Objektivierung der sog. „suggested immobilization test“ (SIT) eingesetzt werden, bei dem Dysästhesien und Bewegungsdrang induziert werden können.

Keiner der Ärzte hat mir geglaubt, das wegen war ich traurig. Meine Beine ärgern mich.



**Kriterium 3:** Linderung der Symptome bei körperlicher Aktivität. Dieser Effekt kann sich im mehrjährigen Erkrankungsverlauf und bei hoher Symptomschwere zurückbilden.

**Kriterium 4:** Zirkadiane Rhythmik mit einer tageszeitlichen Abhängigkeit der Beschwerden und Zunahme zum Abend/zur Nacht.

**Kriterium 5:** Fehlen einer die Symptomatik hinreichend erklärenden Begleiterkrankung (Ausschluss von s.g. „mimics“). Es darf kein reines Symptom, sondern es muss ein abzugrenzendes Syndrom vorliegen. Zu den mimics gehören im Erwachsenenalter Polyneuropathien und Muskelkrämpfe, bei Kindern (familiäre) episodische Schmerzsyndrome, Wachstumsschmerzen und orthopädische Krankheitsbilder.

#### Unterstützende Kriterien

- Periodische Beinbewegungen im Schlaf (periodic limb movement in sleep, PLMS): Diese werden bei RLS-Patienten in einer Polysomnographie (PSG) in bis zu 80% der untersuchten Fälle nachgewiesen. Sie sind definiert als kurz andauernde Beinbewegungen mit einer Dauer von 0,5-10 Sekunden (3). Bei Kindern können sie kürzer und variabler sein. Sie haben aber nur einen unspezifischen unterstützenden Charakter. Allerdings zeigten Studien durchaus einen Zusammenhang zwischen der Anzahl und Dauer der PLMS und der Schlafbeeinträchtigung bei Kindern (11).
- Positive Familienanamnese: In ca. einem Drittel der Patientenfälle ist ein Verwandter 1. Grades von RLS betroffen, ein betroffenes Elternteil gilt als unterstützendes Kriterium bei Kindern.

Das Stufenschema zur Diagnosestellung beinhaltet als Basis die Anamnese und körperliche Untersuchung, hierbei werden die essenziellen Diagnosekriterien und supportiven Kriterien geprüft. Diese werden um Labordiagnostik (Blutbild, Serumwerte für Ferritin und die Transferrinsättigung) ergänzt. Differentialdiagnostisch kann es sinnvoll sein, zur PLMS-Detektion und zum Ausschluss komorbider Schlafstörungen einen Aufenthalt in einem pädiatrischen Schlaflabor anzuschließen.



## Pathophysiologie und Genetik

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten Varianten im MEIS1 Gen (Homeobox Transkriptionsfaktor, Gruppe der TALE Proteine) als Risikofaktor identifizieren. Dieses spielt eine wichtige Rolle in der Organentwicklung und Homöostase u.a. des zentralen Nervensystems. So wird RLS als Krankheitsbild der neuronalen Entwicklung betrachtet, da alle bisher nachgewiesenen 19 Genloci die Neurogenese, einschließlich Axonbahnung (SEMA6D), Synaptogenese (NTNG1) und neuronalen Spezifizierung (HOXB clusterfamily, MYT1) betreffen (12). Das Auftreten von PLMS ist mit einer Mutation im BTBD9 Gen assoziiert (13).

Theorien zur Pathophysiologie umfassen den Eisenmetabolismus, den Dopaminhaushalt und das endogene Opioidsystem (14). Die Begriffe „primäres“ und „sekundäres“ RLS wurden mittlerweile verlassen. Sie bezogen sich auf bekannte Auslöser (Beispiel Polyneuropathie), bei denen das RLS ein Symptom darstellt. Ein aktuelles Modell beruht auf genetisch prädisponierenden Faktoren, die in Verbindung mit erworbenen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen das Risiko für ein RLS erhöhen. Die Gewebeoxygenierung ist ein zentraler wie auch peripherer pathophysiologischer Mechanismus mit einer

gemeinsamen Endstrecke bei einem gestörten Eisenmetabolismus, unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus (15, 16). Weiterhin relevant ist die Dopaminaktivität. Es wird ein hyperdopaminerger Status angenommen, bei dem es zu einer Abnahme der Aktivität und einem relativen Dopaminmangel im Tagesverlauf kommt (17).

Ein therapeutischer Effekt von Opioiden wurde bereits nachgewiesen, die Rolle der Rezeptoren ist aber noch nicht eindeutig geklärt (18).

## Komorbiditäten und spezifische Aspekte des RLS im Kindes- und Jugendalter

Prävalenzen einer Anämie von 25-35% beim RLS weisen auf eine mögliche Assoziation hin; eine sichere Korrelation ist für die Eisenmangelanämie nachgewiesen (19-21).

Es besteht eine Korrelation zwischen der Symptomausprägung und den gemessenen Serum-Ferritinwerten bei Kindern wie auch bei Erwachsenen (22, 23). Kann Ferritin als Akute-Phase-Protein bei Entzündungsreaktionen ansteigen, so zeigt sich die Transferrinsättigung in dieser Hinsicht bei der Eisenmangeldiagnostik weniger störanfällig. Eine Transferrinsättigung unter 20% wird als Grenzwert zum Nachweis einer verminderten Eisenspeicherung angesehen (24). Der bei Erwachsenen verwendete untere Grenzwert des Serumferritinspiegels von 50 µg/l kann bei Kindern- und Jugendlichen wahrscheinlich nur eingeschränkt eingesetzt werden. Nach Ausschluss einer Anämie ermittelte Normwerte für das Serum-Ferritin bei Kindern und Jugendlichen geben als Untergrenze einen Wert zwischen 10 und 15 µg/l an (25, 26). Eine relevante Komorbidität wie auch Differentialdiagnose ist das ADHS.

Erniedrigte Ferritinwerte wurden bei Kindern mit RLS wie auch mit ADHS nachgewiesen, wobei sich die niedrigsten Werte bei einer Kombination beider Krankheitsbilder zeigten (27). Beide Erkrankungen treten jeweils gehäuft miteinander auf, wobei pathophysiologisch ein Dopamindefizit bei beiden Störungsbildern angenommen wird (21, 28). Möglicherweise spielt Eisenmangel bei ADHS ebenfalls eine Rolle, da erniedrigte Serumferritinwerte im Zusammenhang mit einer stärkeren Symptomausprägung des ADHS nachgewiesen werden konnten (29).

## Differentialdiagnosen im Kindesalter

Die sogenannten „Wachstumsschmerzen“ sind eine Ausschlussdiagnose und eine relevante Differentialdiagnose zum RLS. Sie sind im Kindesalter häufig (erhöhte Prävalenz zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr) (30). Es treten familiär gehäuft bilaterale, intermittierende Schmerzen der Beine am Abend und in der Nacht auf. Der klinische Untersuchungsbefund ist unauffällig und die körperliche Belastbarkeit nicht eingeschränkt. Eine Assoziation mit orthopädischen Erkrankungsbildern besteht in der Regel nicht (30).

Ein erst in den letzten 10 Jahren genauer charakterisiertes Krankheitsbild ist das (familiäre) Episodische Schmerzsyndrom (episodic pain syndromes, FEPS). Hierbei kommt es mit Beginn im frühen Kindesalter zu rezidivierenden Episoden von starken Schmerzen in beiden Beinen/Füßen am Abend und in der Nacht. Diese dauern eine halbe bis zwei Stunden an und variieren in ihrer Häufigkeit zwischen täglich bis alle paar Wochen (31).

Auf Grund der ebenfalls auftretenden zirkadianen Rhythmik kann es zu Verwechslungen mit einem RLS kommen. Die Ausprägung der Beschwerden ist allerdings beim FEPS deutlich stärker, und es ist häufig der Einsatz von Analgetika nötig, und während der Attacken ist ein Aufstehen und Umherlaufen nicht möglich.

Wie bereits erwähnt, ist das ADHS eine relevante Differentialdiagnose, die vor allen Dingen bei Leistungsminderung in der Schule, allgemeiner Unruhe und kognitiven Auffälligkeiten zum Tragen kommt. Hierbei steht in der Regel allerdings eine ausgeprägte Impulsivität im Vordergrund. Hilfreich kann bei der Diagnostik insbesondere die genaue Anamnese des Schlafverhaltens sein.

## RLS Behandlung im Kindesalter

Wie so oft in der Kinderheilkunde sind die Daten aus klinischen Studien begrenzt, und häufig ist eine Off-Label Anwendung notwendig. Umso relevanter sind die nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Schlafhygiene (feste Schlafzeiten, kühles Zimmer, Verzicht auf elektronische Medien) und das Vermeiden von Triggerfaktoren. Es sollte neben einer ausgewogenen Ernährung auf regelmäßige möglichst vormittägliche sportliche Aktivität und den Verzicht auf koffeinhaltige Nahrungsmittel geachtet werden (3).

### Therapie mit eisenhaltigen Präparaten

Es konnte in mehreren Studien eine Symptomreduktion von RLS-Beschwerden bei Kindern mittels oraler Eisensubstitution nachgewiesen werden (32-34). Dies gilt sowohl für subjektive Beschwerden als auch für die PLMS (35). Bei oraler Eisensubstitution kann die Besserung der Symptome oft erst nach Wochen eintreten, weiterhin können Nebenwirkungen (gastrointestinale Störungen) auftreten, die oftmals zum Therapieabbruch führen.

Therapiestudien, die Grenzwerte von Ferritin oder Transferrinsättigung als Therapieindikator evaluiert haben, gibt es bisher nur für Erwachsene. Einzelfallberichte legen nahe, dass eine Eisensubstitution bei niedrig normalen Ferritin-Werten durchgeführt werden kann, um eine langfristige dopaminerge Therapie zumindest hinauszuzögern. Die Bestimmung der Transferrinsättigung sollte zusätzlich erfolgen, um eine Eisenüberladung zu verhindern (36).

### Levodopa/Dopaminagonisten

Im Erwachsenenalter ist L-Dopa in Verbindung mit dem Decarboxylase-Hemmer Benserazid ein häufig eingesetztes Medikament. Da im Kindes- und Jugendalter Wirkstoffablagerungen im Knochen während der Wachstumsphase nachgewiesen wurden, darf diese Therapie auf keinen Fall eingesetzt werden (unter 25 Jahren, Herstellerangabe) (37). Alternativ ist die Kombination mit Carbidopa verfügbar, allerdings besteht hierfür ebenfalls keine Zulassung unter 18 Jahren in Deutschland.

In retrospektiven Studien und ersten Fallstudien erfolgte ein Wirksamkeitsnachweis von Levodopa/Carbidopa und Pergolid bei Patienten mit der Komorbidität ADHS. Die Non-Ergot-Dopamin-Rezeptoragonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin) stellen bei Erwachsenen nach aktuellen Empfehlungen und Zulassung in Deutschland zur Behandlung des mittelgradigen und schweren RLS (38, 39) die Therapie der ersten Wahl dar. Eine Zulassung in der Kinderheilkunde besteht nicht.

### Clonidin

Der Wirkstoff ist aus der Behandlung des ADHS bei Kindern bekannt. Eine Zulassung liegt nicht vor. Publikationen in Deutschland fehlen ebenfalls. Eine Anwendung bei Schulkindern mit einem schwer ausgeprägten RLS (0,2-0,4 mg zur Nacht) kann erwogen werden (3).

Stand: 07/2020

### Worauf sollten Sie in der kinderärztlichen Praxis achten?

- RLS ist mit einer Prävalenz von 2-4% auch bei Schulkindern/Jugendlichen ein häufiges Erkrankungsbild mit relevanter Einschränkung der Lebensqualität wie auch der kindlichen Entwicklung.
- RLS gilt als unterdiagnostiziert und wird infolgedessen nicht ausreichend behandelt.
- Es existieren etablierte Diagnosekriterien, deren korrekte Anwendung eine Diagnosesicherung und Abgrenzung zu anderen Schlafstörungen unter der Ergänzung einer Polysomnographie ermöglichen, was eine hohe prognostische Relevanz hat.
- Im Kindesalter kommt der Beschreibung der Symptome in eigenen Worten, der Einbeziehung des Entwicklungsstandes des Kindes und dem Einsatz einer Darstellung in gemalten Bildern eine wichtige Rolle zu.
- Klinisch wird RLS durch einen Bewegungsdrang der Beine in Ruhesituationen in Verbindung mit einer Zunahme der Intensität am Abend und einer Linderung unter Bewegung bestimmt. Ein RLS kann nicht diagnostiziert werden, wenn die Symptome durch Grunderkrankungen erklärt werden können.
- Im Gegensatz zum Erwachsenenalter stehen bei Kindern und Jugendlichen psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten oft im Vordergrund. Folgen können Leistungsminderungen in der Schule, emotionale Probleme und ein hoher Leidensdruck sein.
- Wachstumsschmerzen und das (familiäre) episodische Schmerzsyndrom sind wichtige Differentialdiagnosen.
- Therapeutisch sind die nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren einschließlich Schlafhygiene, sportliche Aktivitäten und die Vermeidung von Triggerfaktoren (Koffein) obligat.
- Die initiale Pharmakotherapie stellt die orale Eisensubstitution dar.
- Erweiterte Therapieoptionen sind L-Dopa (kombiniert mit Carbidopa, NICHT Benserazid) oder Dopaminagonisten. Hierzu fehlen allerdings kontrollierte Studien; die Behandlung erfolgt als Off-Label-Anwendung.
- Das häufige ADHS muss diagnostisch abgegrenzt und ausreichend behandelt werden.
- RLS-Therapie im Kindes- und Jugendalter sollte interdisziplinär zwischen Pädiatern, Schlafmedizinern und Kinder- und Jugendpsychiatern erfolgen.

## Referenzen

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-73.
2. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S420-3.
3. Picchietti MA, Picchietti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2010;11(7):643-51.
4. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics.* 2007;120(2):253-66.
5. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. *Sleep Med.* 2011;12(4):315-21.
6. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Developmental medicine and child neurology.* 2011;53(1):40-7.
7. Arbuckle R, Abetz L, Durmer JS, Ivanenko A, Owens JA, Croenlein J, et al. Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep Med.* 2010;11(9):897-906.
8. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Archives of internal medicine.* 2005;165(11):1286-92.
9. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, Durmer JS, Kotagal S, Owens JA, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14(12):1253-9.
10. Picchietti DL, Arbuckle RA, Abetz L, Durmer JS, Ivanenko A, Owens JA, et al. Pediatric restless legs syndrome: analysis of symptom descriptions and drawings. *Journal of child neurology.* 2011;26(11):1365-76.
11. Gaultney JF, Merchant K, Gingras JL. Parents of children with periodic limb movement disorder versus sleep-disordered breathing report greater daytime mood and behavior difficulties in their child: the importance of using ICSD-2nd Edition criteria to define a PLMD study group. *Behavioral sleep medicine.* 2009;7(3):119-35.
12. Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Putz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2017;16(11):898-907.
13. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *The New England journal of medicine.* 2007;357(7):639-47.
14. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep medicine clinics.* 2015;10(3):207-14, xi.
15. Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med.* 2017;31:61-70.
16. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2011;18(11):1329-35.
17. Hogl B, Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations. *Mov Disord.* 2017;32(5):669-81.
18. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [<sup>11</sup>C]diprenorphine PET study. *Brain : a journal of neurology.* 2005;128(Pt 4):906-17.
19. Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ, Allen RP. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med.* 2014;15(12):1473-6.
20. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology.* 2013;88(4):261-4.
21. Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology.* 2016;86(14):1336-43.
22. Simakajornboon N, Gozal D, Vlastic V, Mack C, Sharon D, McGinley BM. Periodic limb movements in sleep and iron status in children. *Sleep.* 2003;26(6):735-8.
23. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep.* 1998;21(4):371-7.
24. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-82.
25. Von Karl E, Bergmann RL, Richter R, Schlaud M, Henrich W, Weichert A. Anämie und Eisenmangel.
26. Amos LB, Grekowicz ML, Kuhn EM, Olstad JD, Collins MM, Norins NA, et al. Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Clinical pediatrics.* 2014;53(4):331-6.
27. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):711-5.
28. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ (Clinical research ed).* 2017;356:j104.
29. Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Medical hypotheses.* 2008;70(6):1128-32.
30. Evans AM. Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice. *Journal of foot and ankle research.* 2008;1(1):4.
31. Waxman SG, Merckies IS, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *The Lancet Neurology.* 2014;13(11):1152-60.
32. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med.* 2002;3(2):127-32.
33. Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana N, Ozono K, Taniike M. Restless legs syndrome (RLS): an unrecognized cause for bedtime problems and insomnia in children. *Sleep Med.* 2008;9(6):701-2.
34. Starn AL, Udall JN, Jr. Iron deficiency anemia, pica, and restless legs syndrome in a teenage girl. *Clinical pediatrics.* 2008;47(1):83-5.
35. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med.* 2017;32:213-9.
36. Rulong G, Dye T, Simakajornboon N. Pharmacological Management of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Children. *Paediatric drugs.* 2018;20(1):9-17.
37. Rauws AG, Vos JG, Garbis-Berkvens JM, Peters PW, de Vries T, van Logten MJ. Comparative 90-day toxicity of two decarboxylase inhibitors, benserazide and carbidopa, in the rat. *Toxicology and applied pharmacology.* 1982;66(2):201-20.
38. Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, Paulus W. Restless legs syndrome-current therapies and management of augmentation. *Nature reviews Neurology.* 2015;11(8):434-45.
39. Winkelmann JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(24):2585-93.