

Terapia Cognitivo Comportamental para Pacientes Portadores da Síndrome das Pernas Inquietas

Cognitive-Behavioral Therapy for Restless Legs Syndrome Patients

Patrícia Marques de Castro¹, Karla Carlos², Luciane Bizari Coin de Carvalho³, João Eduardo Coin-Carvalho⁴, Lucila Bizari Fernandes do Prado⁵, Gilmar Fernandes do Prado⁶

RESUMO

Introdução. A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma doença crônica que se caracteriza por sensações de desconforto nos membros inferiores, que se iniciam no repouso, principalmente à noite e com necessidade urgente de movê-los para aliviar o sintoma. Este desconforto acarreta prejuízos familiares, sociais, pessoais, profissionais, levando à insônia e deteriorando a qualidade de vida de seus portadores. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é uma prática de atendimento que utiliza técnicas para reorganizar hábitos e reavaliar crenças e atitudes e tem se mostrado eficaz no âmbito dos distúrbios de sono contribuindo para melhorar a qualidade do sono de pacientes. **Método.** Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre SPI, qualidade de vida e tratamentos não farmacológicos para seus portadores. **Resultados.** Foi encontrado um artigo com desenho de ensaio clínico controlado que utilizou a TCC para tratamento de pacientes com SPI, através da técnica de *mindfulness*. **Conclusão.** A TCC é uma das formas de tratamento não medicamentoso para SPI, mas faltam estudos para verificar sua eficácia, ou mesmo sua indicação como opção de tratamento da SPI. O tratamento farmacológico permanece como primeira escolha de tratamento, e mudanças de comportamento e medidas de higiene do sono como terapias associadas ao tratamento convencional.

Unitermos. Síndrome das Pernas Inquietas, Distúrbios do sono, Qualidade de Vida, Depressão, Terapia Comportamental - Cognitiva.

Citação. Castro PM, Carlos K, Carvalho LBC, Coin-Carvalho JE, Prado LBF, Prado GF. Terapia Cognitivo Comportamental para Pacientes Portadores da Síndrome das Pernas Inquietas.

Trabalho realizado no Setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

1. Psicóloga, Especialista em Terapia Cognitivo-Comportamental pela Unifesp, Faculdade de Medicina do ABC, São Bernardo do Campo-SP, Brasil.
2. Fisioterapeuta, Setor de Neuro-sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.
3. Psicóloga, Doutora, Professora Afiada, Setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.
4. Psicólogo, Doutor, Professor Colaborador do Setor Neuro-Sono da Unifesp, Professor e pesquisador da Universidade Paulista – UNIP, São Paulo-SP, Brasil.
5. Neurofisiologista com atuação em medicina do Sono, Doutora, Setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.
6. Neurologista, Doutor, Professor Livre Docente, Setor de Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. The Restless Legs Syndrome (RLS) is a chronic disease that is characterized by uncomfortable sensations in the lower limbs, which start at rest, especially at night and with an urgent need to move them to relieve symptoms. This discomfort impairs family, social, personal, professional relationships, and leading to insomnia and deteriorating quality of life of its sufferers. The cognitive-behavioral therapy (CBT) uses techniques to reorganize and reevaluate habits and beliefs, and have been proven effective in sleep disorders treatment, contributing to improve the quality of sleep of patients. **Method.** We performed a literature review on SPI, quality of life and non-pharmacological treatments. **Results.** We found one article with controlled clinical trial design that used CBT for the treatment of patients with RLS, and using the technique of mindfulness. **Conclusion.** CBT is a form of non-pharmacological treatment for RLS, but there are no studies to verify its effectiveness, or even his indication as an option for treatment of RLS. Pharmacological treatment remains the first choice of treatment, and changes in behavior and sleep hygiene measures as therapies associated with conventional treatment.

Keywords. Restless Legs Syndrome, Sleep Disorders, Quality of Life, Depression, Behavioral Therapy - cognitive.

Citation. Castro PM, Carlos K, Carvalho LBC, Coin-Carvalho JE, Prado LBF, Prado GF. Cognitive-Behavioral Therapy for Restless Legs Syndrome Patients.

Endereço para correspondência:

Luciane Carvalho
Rua Claudio Rossi, 394
CEP 01547-000, São Paulo-SP, Brasil.
E-mail: neuro.sono.unifesp@gmail.com

Revisão

Recebido em: 20/04/11

Aceito em: 23/01/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é ainda pouco conhecida pela maioria dos profissionais da saúde, apesar de sua elevada prevalência na população adulta¹. É uma doença crônica que se caracteriza por desconforto ou sensação desagradável nos membros inferiores associados a uma necessidade de movimentá-los. Os sintomas surgem em períodos de inatividade e geralmente ocorrem à noite e são aliviados com o movimento²⁻⁴.

A SPI primária apresenta dois fenótipos com idades de início e componentes genéticos diferentes. O fenótipo com história familiar (cerca de 40% dos casos) tem idade de início antes dos 30-35 anos de idade e a SPI secundária costuma ter início mais tardio, sendo frequente em pacientes com diabetes, uremia, deficiência de ferro⁵, havendo outras condições como abuso de cafeína, fibromialgia, esclerodermia⁶, mecanismos inflamatórios e imunológicos⁷, gravidez⁸, doença de Parkinson, ataxia espinocerebelar⁹, machado joseph¹⁰, síndrome pós-pólio¹¹, diabetes mellitus e outras¹².

As estimativas apontam que pelo menos 5% da população é portadora de SPI¹², sendo que no Brasil a prevalência é de 6,4%¹³.

Este desconforto físico e a necessidade de movimentação dos membros causam insônia¹⁴, despertares noturnos¹⁵, dificuldade em manter o sono, com consequente diminuição de sua eficiência e qualidade¹⁶, promovendo impacto nas atividades diurnas e na qualidade de vida do indivíduo acometido^{17,18}. Em alguns casos o paciente deixa de ter uma vida social adequada, por exemplo, fica impossibilitado de fazer viagens longas, permanecer em cinema, teatro, ou demais condições que demandem repouso^{1,19,20}.

O tratamento da SPI é farmacológico, incluindo-se a reposição de ferro, agentes dopaminérgicos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e opióides²¹⁻²³, no entanto, é comum a orientação de mudanças comportamentais para estes pacientes, embora haja poucos dados científicos dando suporte a essas recomendações.

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) objetiva promover transformações no pensamento e nas crenças do paciente, tendo em vista mudanças emocionais e comportamentais duradouras²⁴, podendo ser um procedimento benéfico aos pacientes com SPI.

Este estudo é uma revisão de tratamentos que utilizam técnicas de TCC para o tratamento da SPI. Nosso objetivo é avaliar tratamentos compatíveis com o conceito de terapia cognitivo comportamental, sendo o desfecho principal a melhora da qualidade de vida dos portadores, medida em escalas padronizadas ou subjetivamente.

MÉTODO

Realizamos uma revisão bibliográfica de estudos sobre a Síndrome das Pernas Inquietas, qualidade de vida e tratamentos não farmacológicos para seus portadores. Foram selecionados artigos no período de 2002 a 2012, em inglês e português através das bases de dados Scielo e Medline. As palavras-chave utilizadas foram: síndrome das pernas inquietas, distúrbios do sono, qualidade de vida, depressão, terapia cognitivo comportamental, restless legs syndrome, cognitive behavioral therapy, sleep disorders, mood disorder, quality of life.

Decidimos pela inclusão de estudos que tivessem utilizado uma escala validada para mensuração do desfecho qualidade de vida ou apenas descrição subjetiva de melhora ou piora.

RESULTADOS

Nesta revisão encontramos quatro artigos reportando intervenções comportamentais para o tratamento da SPI e qualidade de vida^{5,12,25,26}; três artigos que descrevem tratamento não farmacológico para SPI²⁷⁻²⁹. Por não relatarem a TCC como forma de tratamento para a doença, esses artigos foram excluídos (Tabela 1).

Apenas um estudo (Hornyak et al., 2007) utilizou a terapia cognitivo-comportamental para o tratamento da SPI³⁰.

Hornyak et al., 2007³⁰

Participantes. Vinte e cinco pacientes que relataram prejuízo psicossocial devido à SPI durante entrevista clínica. Dez desses pacientes não estavam sob uso de medicamentos e 15 faziam tratamento farmacológico.

Procedimento. O tratamento foi realizado em grupo, pois o autor visava atingir maior número de pacientes e fortalecer o processo terapêutico. Os pacientes foram divididos em 3 grupos. Cada sessão ocorria uma vez por semana e tinha duração de 90 minutos e era dividida em

Tabela 1
Artigos Excluídos

Estudo	Razão da Exclusão
Aloé et Tavares 2006 ⁵	Recomendou apenas mudança do estilo de vida
Grupo Brasileiro de SPI 2007 ¹²	Recomendou apenas higiene do sono
Hening 2007 ²⁵	Recomendou apenas higiene do sono, modificações de estilo de vida, atividade física
Cuellar <i>et al</i> 2007 ²⁶	Recomendou terapias alternativas
Eliasson <i>et al</i> 2007 ²⁷	Técnicas de compressão
Cui Y <i>et al</i> 2007 ²⁸	Acupuntura
Silva-Filho <i>et al</i> 2011 ²⁹	Acupuntura

duas partes com um intervalo entre elas. O tratamento foi constituído de 8 sessões.

Os pacientes foram orientados a preencher um diário específico de SPI para documentar a gravidade dos sintomas durante a noite e o dia, assim como seus fatores agravantes.

Terapia cognitivo-comportamental. O programa de TCC foi composto por combinações de elementos cognitivo-comportamentais e técnicas baseadas em Atenção Plena (*Mindfulness*) que induz ao relaxamento.

As técnicas cognitivo-comportamentais abrangiam intervenções educativas e objetivou diferenciar aspectos de comportamento psicossocial da SPI. Os exercícios de atenção plena e estratégias de redução do estresse foram incorporados ao programa a fim de reduzir os efeitos psico-físicos da SPI, provocado pelos sintomas desagradáveis e dolorosos da doença e as consequências da privação do sono.

Protocolo. Na primeira sessão o paciente recebeu informações escritas sobre metas e curso da terapia, além de esclarecimentos sobre a doença. Nesta ocasião foi definido como objetivo geral do tratamento saber lidar com os sintomas e os comprometimentos psicossociais.

Na segunda sessão foi dada continuidade educacional sobre SPI e informações sobre o princípio do tratamento farmacológico da doença. Os pacientes tiveram oportunidade de questionar e discutir sobre esse assunto. O conceito de atenção plena (*Mindfulness*) foi apresentado e demonstrado através da realização de exercícios respiratórios. Em seguida as experiências dos participantes foram discutidas.

Na terceira sessão, foram discutidos os distúrbios do sono e suas consequências, que são frequentes quei-

xas de pacientes portadores de SPI. Os distúrbios foram identificados e regras básicas de higiene do sono foram apresentadas. Ao final foi realizado exercício de atenção plena (*Mindfulness*), composto por exercícios respiratórios associados ao reconhecimento corporal.

Estratégias de redução de estresse foram apresentadas na quarta sessão, onde o foco foi a educação, através de informação sobre as diferentes formas de estresse e os princípios para seu controle. Posteriormente, estratégias cognitivas para lidar com o estresse foram discutidas.

O impacto da SPI na vida social foi o tema abordado na quinta sessão. Foi realizada uma discussão entre os participantes em relação às consequências dos sintomas de SPI sobre a vida social, incluindo “possíveis” vantagens e desvantagens dos indivíduos acometidos.

Na sexta sessão, foram introduzidos conceitos de depressão e da cognição disfuncional como perpetuador dos sintomas depressivos. Pensamentos disfuncionais individuais e esquemas cognitivos foram identificados. Foram reunidos conhecimentos de alívio e ajuda para se desenvolver uma estratégia alternativa. O foco da discussão era o pensamento baseado na aceitação.

Na sétima sessão, os diários de SPI foram revisados para identificação de fatores agravantes dos sintomas. Exercícios de atenção plena foram realizados, e os participantes foram orientados a realizá-lo em suas casas e continuarem a escrever o diário de SPI.

Na oitava e última sessão, foi realizada uma visão geral das sessões anteriores. As experiências dos pacientes durante a terapia foram resumidas e avaliadas pelos participantes.

Questionários e Escalas. Os participantes preencheram questionários e escalas validadas de qualidade de Vida

(SF-36), avaliação de saúde mental (SCL-90-R), avaliação de depressão (BDI), gravidade sintomas depressivos (HADS), graus leves depressão (HADS-D), graus leves de ansiedade (HADS-A), qualidade de vida subjetiva específica para SPI (QoL SPI), sintomas de SPI (SPI-6), escala de bem-estar (WBS-5) e escala de gravidade de SPI.

Na última sessão os participantes fizeram uma avaliação onde classificaram numa escala de 0 a 4 (eu não concordo para concordo plenamente) para as seguintes afirmações: 1) a terapia em grupo abordou questões relacionadas com SPI; 2) eu tenho melhor conhecimento da SPI e 3) eu posso lidar melhor com a SPI. Foi também solicitado aos participantes que classificassem os elementos mais úteis da terapia (exercícios de atenção plena e respiração, estratégias de redução de estresse, diário de SPI e educação médica).

Resultados do estudo de Hornyak et al., 2007³⁰. Comparação de medidas de resultados: avaliação no início do tratamento, após quatro semanas (avaliação intermediária) e final.

Houve melhora da gravidade da SPI, através de avaliação subjetiva ao final do tratamento.

Qualidade de vida e saúde mental melhoraram ao fim do tratamento. Redução de ansiedade durante terapia. Esses efeitos permaneceram estáveis até a visita de acompanhamento após três meses.

Os pacientes que não fizeram uso de medicamentos mostraram tendência a se beneficiarem mais com a terapia em comparação aos pacientes medicados. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os pesquisadores concluíram que a terapia apresentada pode ser um passo importante no desenvolvimento de um tratamento integrado de abordagem e controle dos sintomas de SPI.

DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo buscar na literatura estudos de terapia cognitivo-comportamental utilizado como técnica de tratamento para a SPI. Observamos que faltam propostas terapêuticas alternativas e não farmacológicas que auxiliem nas questões emocionais dos pacientes portadores de SPI.

Muito conhecimento vem sendo acumulado nos últimos anos sobre essa doença, e o tratamento tem-se diversificado¹. Mas qual o tratamento não farmacológico mais adequado para SPI?

Os estudos sugerem que estratégias comportamentais podem ser associadas ao tratamento convencional, medidas de higiene do sono²⁵, modificações do estilo de vida⁵, terapias alternativas como modalidade de tratamento devem ser consideradas²⁶. Formas de tratamento não comportamentais como acupuntura e compressão também estão indicadas para a SPI²⁷⁻²⁹, embora o número de participantes e a qualidade do desenho dos estudos exijam outras pesquisas, para apropriada avaliação destas modalidades de intervenções.

O conjunto de técnicas para formar um programa de TCC é composto de educação sobre a doença, orientação para medidas de higiene do sono, técnicas de relaxamento, estratégias comportamentais³⁰.

É necessário medicação para se tratar SPI? Os resultados sugerem que com apenas mudanças emocionais e/ou comportamentais haveria alívio dos sintomas para melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

CONCLUSÃO

Observamos escassez de trabalhos que indiquem a TCC como forma de tratamento para SPI. O tratamento farmacológico permanece como primeira escolha de tratamento, e alguns estudos sugerem mudanças de comportamento e medidas de higiene do sono como formas de terapias que podem ser associadas ao tratamento convencional.

A TCC é uma das formas de tratamento não medicamentoso para SPI, mas faltam estudos para verificar sua eficácia, ou mesmo sua indicação como opção de tratamento da SPI.

REFERÊNCIAS

- Masuko AH, Prado LBF, Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas. Rev Neurocienc 2004;12:18-20. <http://dx.doi.org/10.4181/RNC.2004.12.18>
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage S, Earley CJ. Validation of the

- Hopkins telephone diagnostic interview for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:283-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.04.021>
3. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. RLS: 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;4:101-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00010-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00010-8)
4. Earley CJ. Restless Legs Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-9.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc021288>
5. Alóe F, Tavares SMA. Síndrome das Pernas Inquietas. *Rev Neurocienc* 2006;14:204-13.
6. Prado GF, Allen RP, Trevisani VMF, Toscano VG, Earley CJ. Sleep disruption in systematic sclerosis (scleroderma) patients: clinical and polysomnographic findings. *Sleep Med* 2002;3:341-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00013-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00013-8)
7. Weinstock LB, Walters AS, Paueksakon P. Restless legs syndrome e Theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012;16:341-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2011.09.003>
8. Alves DAG, Carvalho LBC, Morais JF, Prado GF. Restless legs syndrome during pregnancy in Brazilian women. *Sleep Med* 2010;11:1049-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.06.006>
9. Pedroso JC, Braga-Neto P, Felício AC, Aquino CCH, Prado LBF, Prado GF, et al. Sleep Disorders in Cerebellar Ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:253-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2011000200021>
10. Pedroso JL, Braga-Neto P, Felício AC, Dutra LA, Santos WAC, Prado GF, et al. Sleep Disorders in Machado-Joseph Disease: Frequency, Discriminative Thresholds, Predictive Values, and Correlation with Ataxia-Related Motor and Non-Motor Features. *Cerebellum* 2011;10:291-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12311-011-0252-7>
11. Marin LF, Carvalho LBC, Prado LBF, Quadros AAJ, Oliveira AS, Prado GF. Restless legs syndrome in post-polio syndrome: A series of 10 patients with demographic, clinical and laboratorial findings. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011;17:563-564.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.011>
12. Grupo Brasileiro de Estudos em Síndrome das Pernas Inquietas (GBE-SPI). Síndrome das pernas inquietas: diagnóstico e tratamento. Opinião de especialistas brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:721-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400035>
13. Eckeli AL, Gitaí LLG, Dach F, Ceretta H, Sander HH, Afonso DCP, et al. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Med* 2011;12:762-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.01.018>
14. Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of Restless Legs Syndrome and Its Correlates. *J Clin Sleep Med* 2012;8:119-24.
15. Hornyak M, Feige B, Volderholzer U, Philippen A, Riemann D. Polysomnography Findings in Patients with Restless Legs Syndrome and in Healthy Controls: A Comparative Observational Study. *Sleep* 2007;30:861-5.
16. Winkelmann JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gotlib DJ. Polysomnographic and Health-related Quality of Life Correlates of Restless Legs Syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2009;32:772-8.
17. Conti CF, Oliveira MM, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valbuza JS, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: Evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943-51.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.21662>
18. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of RLS. *Bahav Neurol* 2012;25:1-10.
19. Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas: Há Quanto Tempo é Ignorada? *Rev Neurocienc* 2002;10:38-43.
<http://dx.doi.org/10.4181/RNC.2002.10.38>
20. Varela MJV, Coin-Carvalho JE, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Restless Legs Syndrome in Brazilian patients: a qualitative analysis of psychosocial suffering and interdisciplinary attention. *J Health Psychol* 2012; in press.
<http://dx.doi.org/10.1177/1359105312439730>
21. Winkelmann JW, Allen RR, Tenzer P, Hening W. Restless Legs Syndrome: Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments. *Geriatrics* 2007;62:13-6.
22. Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado LBF, Carvalho LBC, Prado GF. Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome – Systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:431-5.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000300034>
23. Oliveira MM, Conti CF, Valbuza JS, Carvalho LBC, Prado GF. The pharmacological treatment for Uremic Restless Legs Syndrome: Evidence-Based Review. *Mov Disord* 2010;25:1335-42.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22955>
24. Bootzin R. Effects of self-control procedures for insomnia. In: Stuart RB (ed). *Behavioral self-management*. Levittown: Brunner/Mazel, 1977, 366p.
25. Hening WA. Current Guidelines and Standards of Practice for Restless Legs Syndrome. *Am J Med* 2007;120:S22-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.11.004>
26. Cuellar NG, Strumpf NE, Ratcliffe SJ. Symptoms of Restless Legs Syndrome in Older Adults: Outcomes on Sleep Quality, Sleepiness, Fatigue, Depression, and Quality of Life. *JAGS* 2007;55:1387-92.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01294.x>
27. Eliasson AH, Lettieri CJ. Sequential Compression Devices for Treatment of Restless Legs Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:317-23.
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31815b1319>
28. Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008;(4):CD006457.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006457.pub2>
29. Silva-Filho RC, Prado GF. Síndrome das Pernas Inquietas: Visão da Medicina Chinesa. *Restless Legs Syndrome: Chinese Medicine Understanding*. *Rev Neurocienc* 2011;19:558-69.
30. Hornyak M, Grossmann C, Kohnen R, Schlatterer M, Richter H, Volderholzer U, et al. Cognitive behavioural group therapy to improve patients strategies for coping with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008;79:823-5.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.138867>