

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Mgr. Gabriela Věchetová**

Neuropsychologické aspekty funkčních poruch hybnosti

Neuropsychological aspects of functional movement disorders

Disertační práce

Školitel: Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Praha, 2021

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15. 07. 2021

Mgr. Gabriela Věchetová

### **Identifikační záznam**

VĚCHETOVÁ, Gabriela. *Neuropsychologické aspekty funkčních poruch hybnosti [Neuropsychological aspects of functional movement disorders]*. Praha, 2021. 124 stran, 5 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. Školitel Nikolai, Tomáš, konzultant Serranová, Tereza.

## **Poděkování**

Chtěla bych touto cestou poděkovat mému školiteli Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D. za vedení studia i této práce, za možnost klinicky a vědecky se rozvíjet a za podporu. Za odborné zázemí mého studia děkuji i své konzultantce MUDr. Tereze Serranové, Ph.D., která mi byla vzorem v zodpovědném přístupu i osobní lásce ke klinickému výzkumu. Děkuji za hodiny strávené se mnou nad společnými výzkumy. Děkuji profesoru Marku Edwardsovi ze St. George's University za laskavé vedení v rámci půlroční stáže v Londýně a další spolupráci. Také děkuji svým nejbližším kolegům MUDr. Matěji Slovákovi, MUDr. Zuzaně Forejtové za spolupráci a dalším kolegům z VFN i St. George's za cenné rady. Děkuji své souputnici Mgr. Markétě Červenkové za společně strávené roky studia. Děkuji rovněž přednostovi kliniky prof. Evženu Růžičkovi, PhD. za podporu našeho výzkumu.

Děkuji Otovi, své rodině a nejbližším za zázemí a podporu, bez vás by tato práce nevznikla.

Vypracování disertační práce bylo podpořeno Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV), grant č. 16-29651A a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (GAUK), projekt č. 334217.

## Souhrn

V teoretické části disertační práce je představen současný pohled na funkční (psychogenní) poruchy hybnosti (FPH) v platné mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) označované jako disociativní (konverzní) motorické poruchy, který v posledních dvou dekadách prošel výrazným vývojem. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění s tendencí k chronickému průběhu, která se vedle motorických příznaků projevují řadou komorbidních non-motorických příznaků (únava, bolest, úzkost, deprese, kognitivní obtíže aj.). Navzdory potenciální reverzibilitě mají tyto poruchy stále nepříznivou prognózu a jsou spojené s nízkou kvalitou života. Na základě dosavadního poznání patří mezi ústřední fenomény rozvoje a udržování FPH abnormality pozornostních procesů. Pozornostním procesům v kontextu komplexního kognitivního výkonu se věnovalo zatím pouze minimum studií, a to s rozporuplnými výsledky.

Disertační práce měla dva cíle. První z prezentovaných studií se zaměřila na vliv subjektivně hodnocených non-motorických symptomů včetně subjektivních kognitivních stížností a objektivně posuzovaných motorických příznaků na kvalitu života. Cílem druhé z prací bylo zkoumat kognitivní profil pacientů s FPH, včetně hodnocení validity výkonu, které je v tomto kontextu relevantní.

Výsledky studií potvrdily, že non-motorické symptomy mají významný dopad na kvalitu života pacientů s FPH. Významnými prediktory kvality života byly kognitivní stížnosti, úzkostnost, bolest a deprese, a nikoli tíže ani trvání motorických symptomů. Kognitivní profil pacientů s FPH byl charakterizován především oslabením pozornosti včetně rychlosti zpracování informací a zvýšenou intraindividuální variabilitou výkonu. Výsledky byly přítomny v kontextu validního testového výkonu a byly nezávislé na depresivní symptomatice.

Hodnocení subjektivních non-motorických symptomů i objektivní hodnocení kognitivního fungování by měly být součástí klinické praxe hodnocení stavu a návrhu odpovídajících strategií léčby u pacientů s FPH. V diskusi jsou uvedeny implikace těchto výsledků pro výzkum a klinickou praxi.

**Klíčová slova:** funkční poruchy hybnosti, kognitivní funkce, pozornost, kvalita života, non-motorické symptomy

## Abstract

The theoretical part of this dissertation presents a current view of functional (psychogenic) movement disorders (FMD) in the current International Classification of Diseases (ICD-10) referred to as dissociative (conversion) motor disorders, which has undergone significant development in the last two decades. It is a heterogeneous group of diseases with a tendency of becoming chronic diseases, which, in addition to motor symptoms, are manifested by a number of comorbid non-motor symptoms (fatigue, pain, anxiety, depression, cognitive difficulties, etc.). Despite the potential reversibility, these disorders still have an unfavorable prognosis and are associated with a low quality of life. Based on our current understanding, abnormalities of attentional processes are among the central phenomena of the development and maintenance of FMD. So far, only a minimum of studies has focused on attentional processes in the context of complex cognitive performance with contradictory findings.

The dissertation had two goals. The first of the presented studies focused on the impact of subjectively assessed non-motor symptoms including subjective cognitive complaints and objectively assessed motor symptoms on the quality of life. The aim of the second study was to examine the cognitive profile of patients with FMD including the evaluation of the performance validity, which is relevant in this context.

The results of presented studies proposed that non-motor symptoms have a major impact on the quality of life of patients with FMD. Main predictors of the quality of life were cognitive complaints, anxiety, pain and depression, and not the severity or duration of motor symptoms. The cognitive profile of patients with FMD was characterized primarily by impaired attention, including processing speed, and intra-individual variability. These results were present in the context of valid test performance and were independent of depressive symptoms.

Assessment of subjective non-motor symptoms as well as objective assessment of cognitive functioning should be a part of the clinical practice of assessment and designing treatment accordingly in FMD patients. The clinical and research implications of these results are presented in the discussion.

**Key words:** functional movement disorders, cognitive functions, attention, quality of life, non-motor symptoms



# Obsah

|  |    |
|--|----|
| SOUHRN .....   | 5  |
| ABSTRACT.....  | 7  |
| I TEORETICKÁ ČÁST.....   | 11 |
| 1 ÚVOD.....  | 11 |
| 2 DEFINICE A TERMINOLOGIE .....  | 13 |
| 3 EPIDEMIOLOGIE.....   | 14 |
| 4 ETIOPATOGENEZE.....  | 15 |
| 4.1 VÝKLADOVÉ RÁMCE.....   | 15 |
| 4.1.1 <i>Psychologické perspektivy</i> .....   | 15 |
| 4.1.2 <i>Neurobiologické perspektivy</i> .....   | 16 |
| 4.2 OD KAUZALITY K RIZIKOVÝM FAKTORŮM.....   | 19 |
| 5 KLINICKÉ PREZENTACE.....   | 21 |
| 5.1 MOTORICKÉ SYMPTOMY .....   | 21 |
| 5.2 NON-MOTORICKÉ SYMPTOMY .....   | 21 |
| 6 DIAGNOSTIKA .....  | 23 |
| 7 LÉČBA.....   | 27 |
| 8 DISABILITA A PROGNÓZA .....  | 31 |
| 9 KVALITA ŽIVOTA .....   | 32 |
| 10 KOGNITIVNÍ CHARAKTERISTIKY FPH.....   | 34 |
| 10.1 ROLE POZORNOSTNÍCH MECHANISMŮ VE FPH.....   | 34 |
| 10.2 KOGNITIVNÍ PROCESY U FPH.....   | 35 |
| 10.3 SUBJEKTIVNÍ KOGNITIVNÍ STÍŽNOSTI.....   | 38 |
| 10.4 VALIDITA REPORTOVANÝCH SYMPTOMŮ A KOGNITIVNÍHO VÝKONU .....   | 38 |
| II VÝZKUMNÁ ČÁST.....  | 40 |
| 11 VÝCHODISKA .....  | 40 |
| 12 CÍLE PRÁCE, HYPOTÉZY.....   | 41 |
| 13 STUDIE 1: VLIV NON-MOTORICKÝCH SYMPTOMŮ NA KVALITU ŽIVOTA PACIENTŮ S FPH .....                              | 43 |
| 13.1 ÚVOD.....   | 43 |
| 13.2 METODY.....   | 44 |
| 13.3 VÝSLEDKY.....   | 47 |
| 13.4 DISKUSE.....  | 54 |
| 14 STUDIE 2: POZORNOSTNÍ OSLABENÍ U PACIENTŮ S FUNKČNÍMI PORUCHAMI HYBNOSTI:<br>NEUROPSYCHOLOGICKÁ STUDIE..... | 59 |
| 14.1 ÚVOD.....   | 59 |
| 14.2 METODY.....   | 60 |
| 14.3 VÝSLEDKY.....   | 69 |
| 14.4 DISKUSE.....  | 75 |
| 15 DISKUSE VÝSLEDKŮ PŘEDLOŽENÝCH STUDIÍ A JEJICH IMPLIKACE .....   | 81 |

|    |                                 |     |
|----|---------------------------------|-----|
| 16 | ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ ..... | 86  |
| 17 | ZÁVĚRY .....                    | 89  |
|    | LITERATURA.....                 | 90  |
|    | SEZNAM ZKRATEK .....            | 109 |
|    | SEZNAM PUBLIKACÍ.....           | 111 |
|    | PŘÍLOHY.....                    | 113 |

# I TEORETICKÁ ČÁST

## 1 Úvod

Funkční (psychogenní) poruchy hybnosti (FPH) neboli disociativní (konverzní) motorické poruchy patří v neurologii mezi častá onemocnění spojená se značnou invaliditou a sníženou kvalitou života. Navzdory tomu jsou naše znalosti patofyziologie omezené, pro efektivní léčebné postupy chybí evidence based doporučení, a i přes potenciál reverzibility příznaků je častý chronický průběh a prognóza bývá nepříznivá (J. Gelauff, Stone, Edwards, & Carson, 2014).

FPH byly dlouhou dobu relativně opomíjeny odbornou komunitou (Espay et al., 2018; Nicholson et al., 2020). V posledních dvou dekádách dochází k posunům v chápání mechanismů podílejících se na vzniku FPH. Byla zpochybněna kauzální role psychologických faktorů a dochází tak k odklonu od tradičního psychologického pojetí těchto poruch, které nebylo dostatečně podpořeno vědeckými důkazy. Na základě nálezů klinických neurofyziologických a zobrazovacích studií a s využitím matematického modelu fungování mozku byl vytvořen neurobiologický model onemocnění (Edwards, Adams, Brown, Parees, & Friston, 2012; Edwards, Fotopoulou, & Parees, 2013).

Rovněž se změnil i přístup k diagnostice a léčbě FPH. Byla zavedena revidovaná diagnostická kritéria pro klinicky stanovenou diagnózu FPH neurologem, který má klíčovou roli i v řízení péče o pacienty s FPH. Mění se tak také úloha psychiatrů a psychologů, kteří byli dříve zapojeni do procesu stanovování diagnózy. V léčbě je kromě tradičních psychoterapeutických postupů nově zdůrazňovaná role fyzioterapie, u níž již byla prokázána účinnost v řadě studií (Nielsen et al., 2015).

Současný neurobiologický model zdůrazňuje roli abnormálních očekávání (predikcí) hybných a sensorických stavů spolu s účastí pozornostních mechanismů (zejména abnormální alokací pozornosti na tělo) na vzniku a udržování těchto poruch. Současný model navrhuje, že stejné mechanismy jsou zodpovědné za vznik motorických, sensorických, kognitivních a interoceptivních projevů (Edwards, 2017; Edwards et al., 2013).

Nepochybně jsou FPH komplexní a klinicky heterogenní onemocnění s řadou projevů, které se u pacientů různě kombinují. Kromě motorických symptomů trpí pacienti s FPH téměř vždy i celou řadou non-motorických symptomů včetně kognitivních obtíží, které mohou významně snižovat kvalitu jejich života. Vliv non-motorických symptomů na kvalitu života pacientů s FPH a význam kognitivních stížností však zatím nebyl objasněn (J. Gelauff & Stone, 2016). Dosavadní nálezy stran alterace kognitivních funkcí a jejich vztahu k subjektivním kognitivním stížnostem vychází z malého počtu prací a jsou rozporuplné (Heintz et al., 2013; Voon et al., 2013).

Role klinických psychologů v diagnostickém procesu se dosud soustředila převážně na identifikaci „příčinných“ psychologických faktorů (negativních životních událostí, psychopatologie atp.) a překvapivě, neuropsychologické nástroje, které mohou pomoci v objasnění mechanismů poruchy, nebyly doposud příliš využívány.

Pochopení vzájemného vztahu motorických a non-motorických tělesných i psychologických symptomů a jejich dopadu na kvalitu života, stejně jako identifikace neuropsychologického profilu (pozornostních změn v kontextu dalších kognitivních funkcí) je důležité pro rozvoj odpovídajících léčebných strategií.

## 2 Definice a terminologie

Funkční poruchy hybnosti (FPH) patří do širšího spektra funkčních neurologických poruch, které představují relativně častou příčinu neurologických příznaků. Široké spektrum funkčních syndromů v neurologii zahrnuje v rámci funkčních neurologických poruch vedle FPH i non-epileptické záchvaty, funkční senzorické poruchy, mohou sem spadat i funkční kognitivní poruchy, funkční poruchy řeči, a v rámci dalších somatických syndromů se lze setkat rovněž s bolestivými a únavovými syndromy. FPH jsou poruchy hybnosti klinicky charakterizované inkonzistencí v čase a inkongruencí se známým neurologickým onemocněním. Zatímco dříve byl kladen důraz na hledání psychologických příčin vzniku symptomatiky, v současné době je kladen důraz na diagnostiku pozitivních známek již zmíněných charakteristik. Klinická definice FPH popisuje jako poruchy hybnosti, jejichž projevy jsou nestálé, mění se významně odvedením pozornosti či nefyziologickými manévry (včetně placebové reakce) a neshodují se s obrazem poruchy hybnosti na podkladu známého neurologického onemocnění (Edwards & Bhatia, 2012; Edwards et al., 2013). Nejblížejší diagnóza dle platné Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) je disociativní (konverzní) motorická porucha (F44.4) patřící do skupiny disociativních (konverzních) poruch. Nejblížejší definovaná jednotka diagnostického a statistického manuálu duševních chorob (DSM-5), který je nejrozšířenější nomenklaturou užívanou pro klasifikaci duševních poruch, je motorická konverzní porucha (APA, 2013). Existují různé fenotypy poruchy, které se často rovněž kombinují. Nejčastějšími formami FPH jsou funkční třes, slabost a dystonie, a dále funkční myoklonus a poruchy chůze. Funkční parkinsonský syndrom, chorea a tiky jsou spíše vzácné (Espay & Lang, 2015; Lang, 2006).

### 3 Epidemiologie

Incidence funkčních neurologických poruch se pohybuje mezi 4 a 12 na 100 000 obyvatel ročně, z toho 4-5 na 100 tisíc obyvatel ročně pro FPH, s prevalencí 50 případů na 100 tisíc obyvatel na základě populačních registrů. Průzkum, v němž bylo zahrnuto 3781 ambulantních pacientů neurologických klinik ukázal, že funkční neurologické poruchy byly druhým nejčastějším důvodem návštěvy nově příchozích pacientů neurologických ambulancí. Z celkového počtu pacientů mělo více než 5% funkční neurologickou poruchu jako primární diagnózu a 30% pacientů mělo symptomy, které nebyly plně vysvětlitelné primárním onemocněním (Morgante, Edwards, & Espay, 2013; Stone et al., 2010). Funkční poruchy jsou u žen výrazně častější než u mužů, ženy tak tvoří přibližně 60-75% populace pacientů, ačkoli některé specifické prezentace jako je funkční myoklonus či parkinsonismus mají podobnou četnost u obou pohlaví. FPH nejčastěji vznikají mezi 20. a 50. rokem věku (Espay et al., 2018; Lang, 2006).

## 4 Etiopatogeneze

### 4.1 Výkladové rámce

#### 4.1.1 Psychologické perspektivy

Historicky byly FPH vnímány jako projev **hysterie**. Termín "hysterie" vychází z řeckého slova "hystero", které označuje dělohu. Hippokrates přejal a zpopularizoval původně egyptskou představu, že děloha putuje po těle a způsobuje různé příznaky, v přeneseném smyslu to pak byla právě energie pocházející z dělohy, která putuje po těle. Významnou osobností rozvoje konceptu hysterie byl francouzský neurolog Jean-Martin Charcot (1825–1893). Hysterii vysvětloval jako poruchu způsobenou „dynamickými lézemi mozku“, čímž reagoval na absenci strukturálních změn mozku. V rámci využití hypnózy pozoroval u těchto pacientů zvýšenou hypnabilitu a zjistil, že je schopen hypnózou příznaky vyvolat, nebo naopak příznaky během hypnózy odezněly, což naznačovalo terapeutický potenciál.

Mezi Charcotovy žáky patřili Sigmund Freud a Pierre Janet. Janet popsal svoji teorii disociace na základě sníženého uvědomování psychických procesů u pacientů trpících hysterií oproti ostatním pacientům. Disociaci lze v tomto pohledu vnímat jako ztrátu kontroly nad psychickými funkcemi. Termín disociace doslovně znamená rozpojení či odpojení. V současnosti je nejčastěji disociace definována jako proces, kdy dochází k narušení integrace funkcí vědomí, paměti, identity a vnímání a kontroly pohybu. Janet se původně domníval, že disociace je jev výhradně patologický, současný pohled na disociace je však odlišný. Disociace se vyskytuje v širokém spektru projevů od každodenních nepatologických zážitků, například denního snění, až po její patologické formy jako jsou intenzivní prožitky disociace, depersonalizace či derealizace (Spiegel & Cardena, 1991). Disociaci lze tedy chápat jako obranný mechanismus, podobně jako dále popsanou konverzi. V rámci DSM III (APA, 1980) byl nahrazen původní pojem hysterie termínem „disociativní poruchy“.

Sigmund Freud spolu s Josefem Breuerem ve své práci o hysterii (Breuer & Freud, 1916) představili psychodynamický koncept, kde podkladem onemocnění byla „konverze“. Jedná se o psychologický obranný mechanismus, při kterém vytěsněné či potlačené intrapsychické obsahy (například traumatizující vzpomínky, emoční konflikty nebo nepřipustná přání či potřeby) jsou nevědomě „konvertovány“, tedy přeměněny v somatické příznaky. Rozmach psychodynamického pohledu vedl k zavedení pojmu konverze i do mezinárodní klasifikace. Termín „konverzní porucha“ zahrnuje různé organicky nevysvětlitelné motorické a sensorické příznaky.

Za zmínku zde stojí také hierarchické **kognitivní modely**. Jeden z prvních kognitivních modelů konverzní poruchy byl popsán Brownem (R. J. Brown, 2004), který navazoval na hierarchický pozornostní model Normana a Shallice (Norman & Shallice, 1986). Brown navrhuje, že konverzní porucha je charakteristická narušením schémat neboli mentálních reprezentací, přičemž dochází k aktivaci chybných hypotéz ohledně sensorických a motorických výstupů a alteraci alokace pozornosti v souladu s nimi. Podíl na vzniku chybných schémat může mít například autosugesce či předchozí zkušenost (znovuprožívání fyzických symptomů zakoušených při traumatickém zážitku apod.) (Roelofs & Pasma, 2016).

#### 4.1.2 Neurobiologické perspektivy

Neurobiologické teorie funkčních neurologických syndromů stály dlouhou dobu mimo pozornost. V současnosti uznávaný neurobiologický model funkčních neurologických syndromů založený na prediktivním kódování vychází z teorie mozku založené na statistické teorii aktivní inference rozpracované Bayesem (1702-1761). Teorie předpokládá, že mozek generuje probabilistický model světa, ve kterém se snaží vysvětlit si to, co přichází, predikuje tedy pravděpodobný původ dat (toho co se děje kolem i uvnitř nás) pomocí predikcí



kódovaných neurální aktivitou. Mozek je podle tohoto modelu hierarchickou strukturou s dvousměrným proudem informací o zevních i vnitřních podnětech 1. ze smyslových orgánů směrem k vyšším etážím (bottom-up) a 2. z kortexu do nižších úrovní („top-down“) (Edwards et al., 2012; Friston, 2010).

Na základě neuronální predikce sensorických nebo motorických výstupů dochází k predikcím (priors) a zpětné vazbě o výstupu, kde je hodnocena chyba predikce (rozdíl mezi predikcí a výstupem). Každá úroveň hierarchie obdrží predikci z vyšší úrovně, a zpětně zašle úroveň predikční chyby, přičemž v rámci dvousměrného toku informací se informace z vyšších úrovní, tedy predikce, a informace z nižších úrovní, tedy predikční chyby, vždy vzájemně ovlivňují (Edwards et al., 2012; Van den Bergh, Witthoft, Petersen, & Brown, 2017).

Dysfunkční predikce tedy mají vliv na celý tok informací. Mozek se snaží minimalizovat predikční chybu, pokud se tedy nedaří upravit samotné predikce, „priors“, redukce predikční chyby může vést ke změnám motorických akcí či samotné percepce (Edwards et al., 2012; Roelofs & Pasmán, 2016)

Vnímání a kontrola pohybu tedy závisí na dynamickém vztahu mezi sensorickými daty a predikcemi o těchto datech. Vyhodnocování těchto dvou zdrojů informací může být ovlivněno zaměřením pozornosti. Model navrhuje, že abnormálně silné predikce, relevantní k symptomům jako je slabost, třes, nebo obtíže v chůzi, jsou rozvíjeny a dotvářeny za pomoci pozornosti zaměřené na tělo. Ta potencuje produkci symptomů v souladu s abnormálními predikcemi a přehluší protichůdné sensorické informace (Perez et al., 2021).

Autoři pozdějších prací poukazují, že základ modelu je možné vztáhnout nejen na funkční symptomy, ale na jakékoli symptomy obecně, a vyzdvihují tak důležitost očekávání a přesvědčení spojených se symptomy i při organických onemocněních (Van den Bergh et al., 2017).

V současnosti uznávaný neurobiologický model nemoci navrhuje jednotnou patofyziologii funkčních symptomů, ať už se jedná o jakoukoli manifestaci, tedy jak abnormální pohyby, tak i paralýzu pohybu. Mezi hlavní procesy, které se výrazně podílejí na vzniku a udržování symptomů, řadí:

1. **Abnormální alokace pozornosti:** Pozornost je směřovaná k místu výskytu motorických symptomů a je vyžadována pro manifestaci symptomů. Jedná se tedy doslova o „symptomy vyžadující pozornost“, při odvedení pozornosti pak dochází k mírnění symptomů či úplnému vymizení (Edwards et al., 2013).

2. **Abnormální predikce:** Manifestace symptomů je výrazně ovlivněna přesvědčeními o tom, jak mozek a tělo fungují. V tomto kontextu pak symptomy neodpovídají základním anatomickým a fyziologickým principům, ale spíše přesvědčením a představám o možných symptomech. Změny v sensorické zkušenosti vznikají na podkladě alterací v očekáváních sensorických a hybných stavů reprezentovaných na intermediální úrovni motorického a sensorického systému, které neodpovídají reálným sensorickým datům (Edwards, 2017; Morgante et al., 2013).

3. **Alterace percepce volní kontroly** hybnosti (self-agency): Ačkoli mají FPH charakter volních pohybů, pacient vnímá pohyby jako mimovolní (Stenner & Haggard, 2016). Společné charakteristiky FPH s volními pohyby zahrnují distraktibilitu (tzn. při provádění úlohy vyžadující pozornost dochází buď k potlačení motorických projevů FPH nebo k zhoršenému výkonu v dané úloze, což je výsledkem kompetice o pozornost alokovanou k volní hybnosti). Dále je pro FPH a volní pohyby společná přítomnost přípravného potenciálu odpovídajícího aktivaci frontálních premotorických oblastí (zejména suplementární motorické arey) ve

vyšetření zpětným zprůměrněním EEG (Hallett, 2010). Ovšem na rozdíl od volně generovaných pohybů je u FPH abnormální aktivace v oblastech mozku, které se specificky aktivují právě v souvislosti s vnímáním autorství hybných akcí (self-agency) zejména oblast temporoparietální junkce (Maurer et al., 2016; Nahab, Kundu, Maurer, Shen, & Hallett, 2017; Voon et al., 2010).

#### 4.2 Od kauzality k rizikovým faktorům

Tradiční modely předpokládaly identifikaci spouštěčů včetně traumatu v dětství a pokoušely se vysvětlit mechanismus vzniku poruchy konverzí afektu. Konverzní porucha je tak v přímé souvislosti se stresovými faktory jako je trauma, emocionální konflikt nebo nepříznivé životní zkušenosti (Roelofs & Pasma, 2016). Ve světle nových poznatků však přítomnost psychologického distresu není specifická pro rozvoj FPH a nemusí být ani přítomna u všech pacientů (Edwards et al., 2013). Tyto tendence reprezentují odklon od kauzálního lineárního modelu k modelu multifaktoriální etiologie. Současný bio-psycho-sociální přístup zahrnuje podíl biologických, psychologických a sociálních faktorů a jejich vzájemné interakce. (Hallett, 2018). O těchto faktorech se uvažuje na úrovni potencionálních rizikových faktorů, tedy predispozic, precipitujících (spouštěcích) faktorů a udržovacích faktorů FPH (Stone, Carson, & Sharpe, 2005). Mezi možné rizikové faktory predisponující rozvoj poruchy patří ženské pohlaví, mladší věk, přítomnost poruchy osobnosti či jiné psychopatologie, přítomnost zdravotních obtíží, nižší socioekonomický status, expozice symptomu/onemocnění v rodině a další (Carson & Lehn, 2016; Roelofs & Pasma, 2016). Precipitujícími (spouštěcími) faktory mohou být vedle výrazných psychologických stresorů, interpersonálních konfliktů aj. také předchozí zranění, infekce či operace. Negativní životní zkušenosti jako jsou traumatické zážitky (v dětství) či stresové události v čase vzniku obtíží byly po dlouhou dobu vnímány jako klíčové pro vznik onemocnění. V současném modelu jsou i tyto události vnímány jako

rizikové faktory pro rozvoj poruchy, které však nejsou specifické pro rozvoj funkční neurologické poruchy, neboť představují riziko i dalších a to nejen psychiatrických onemocnění, např. diabetu či kardiovaskulárních obtíží. Zároveň nejsou stresové události ani podmínkou pro rozvoj poruchy, na což reagovala i diagnostická klasifikace, odkud byla vyňata podmínka spouštěcího psychologického stresoru (v DSM-5 i připravované MKN-11). Na anamnézu traumatických zážitků jako je zneužívání či odmítání v dětství lze nahlížet jako na faktory vstupující do vývoje formativních procesů ovlivňujících osobnostní rysy, repertoár copingových strategií a regulaci emocí. Na biologické úrovni jsou pak traumatické zážitky v dětství spojovány s perzistentními změnami neurotransmiterových, cytokinových a hormonálních systémů a alterací oblastí mozku spojených s regulací emocí (Serranová & Kašpárek, 2020). Genetické predisponující faktory zatím nejsou u FPH popsány, což lze částečně přikládat i tristnímu nedostatku podobných studií u tohoto vzorku populace (Spagnolo et al., 2020). Mezi udržovací faktory patří biologické faktory jako jsou například únava či chronická bolest, plasticita senzorických a motorických drah vedoucí k abnormálním pohybovým vzorcům aj.; psychologické faktory, jakými jsou například abnormální přesvědčení o nemoci a vnímání symptomů jako nevratných, či psychiatrické komorbidity jako jsou úzkost, deprese; a dále faktory sociální, například sekundární zisky, nebo také diagnostická nejistota (Carson & Lehn, 2016).

## 5 Klinické prezentace

### 5.1 Motorické symptomy

Pacienti s FPH trpí celou škálou motorických a non-motorických symptomů, které mohou výrazně ovlivňovat kvalitu jejich života (Anderson et al., 2007). Mezi nejčastějšími motorickými symptomy lze jmenovat funkční třes, funkční dystonii, funkční slabost a funkční poruchu chůze. Z dalších manifestací jsou rozšířené funkční myoklonus, funkční tiky, funkční parkinsonismus. Frekvence jednotlivých fenotypů ukazuje na častý smíšený typ, podle nové metaanalýzy a systematického review provedeném na velkém vzorku téměř pěti tisíc pacientů se jedná o typ nejčastější (23%), s dalším pořadím tremor (21.6%), slabost (18.1%), dystonie (11.8%), porucha chůze (8.3%), myoklonus/záškuby (4.5%) a parkinsonismus (1.7%) (Espay & Lang, 2015; Lidstone, Costa-Parke, Ercoli, Robinson, & Stone, 2021).

### 5.2 Non-motorické symptomy

Vedle jádrových motorických symptomů jsou součástí klinického obrazu FPH rovněž mnohé non-motorické symptomy. Martinez- Martin (2011) zdůrazňuje, že non-motorické symptomy mohou být během vyšetření specialistou zastíněny motorickými symptomy a jejich tíží, ale jejich role v subjektivně hodnoceném dopadu nemoci na každodenní život může být zásadní (Martinez-Martin, 2011; Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis, Chaudhuri, & Group, 2011). Patří sem příznaky s převážně fyzickou manifestací, jako je bolest, únava, senzorické příznaky, poruchy spánku, kognitivní obtíže včetně zhoršené koncentrace pozornosti, mikční a gastrointestinální příznaky, a dále převážně psychologické symptomy jako je úzkost, deprese, disociativní fenomény (depersonalizace), panická porucha, posttraumatické stavy aj. (J. M. Gelauff et al., 2018; Nicholson et al., 2020; Pick et al., 2020).

Dochází zde k výrazným překryvům na úrovni jednotlivých symptomů i syndromů. Zejména kognitivní oslabení, deprese, úzkost a únava, které se překrývají a vzájemně mezi sebou interagují, se zdají být v tomto kontextu významné. Například u roztroušené sklerózy lze sledovat komplexní kauzalitu jednotlivých symptomů, kde depresivní symptomatika může predikovat pozdější únavu a úzkost, a stejně tak úzkost a únava mohou predikovat pozdější rozvoj deprese (Brenner & Piehl, 2016; R. F. Brown et al., 2009), zatímco deprese a únava pak predikují rozvoj kognitivních stížností (Kinsinger, Lattie, & Mohr, 2010). I u pacientů s FPH lze předpokládat podobně komplexní vztahy jednotlivých non-motorických symptomů. Pacienti s FPH také často splňují kritéria rovněž pro jiné funkční somatické syndromy jako je chronický únavový syndrom či fibromyalgie. Vzhledem k převažujícím podobnostem jednotlivých syndromů lze předpokládat společné patofyziologické mechanismy napříč spektrem těchto poruch (Wessely, Nimnuan, & Sharpe, 1999).

## 6 Diagnostika

FPH jsou v klinické situaci charakterizované mírněním symptomů při odvedení pozornosti, a naopak jejich horšením při zaměření pozornosti na vyšetřovanou část těla. Pohyby, které pacient vykoná automaticky bez obtíží, mohou být při zaměření pozornosti a volního úsilí (i na nepostižené části těla) narušené. Tento fenomén označujeme termínem narušená explicitní motorická kontrola.

Diagnóza FPH je klinická, založená na stanovení přítomnosti inkonzistence a inkongruence, a to jak v průběhu neurologického vyšetření, tak z anamnézy. Variabilita symptomů v čase (např. změna fenotypu, postižené části těla) a mírnění s distrakcí pozornosti a vlivem nefyziologických manévřů s využitím sugesce nebo ovlivnění přesvědčení (například přiložení ladičky na končetinu vyvolá, zesílí nebo zmírní třes) patří mezi známky inkonzistence poruchy. Inkongruence pak značí, že porucha nerespektuje anatomicko-fyziologické zákonitosti a neodpovídá širokému spektru známých organických poruch (Espay et al., 2018; Espay & Lang, 2015). Přítomnost inkonzistence a inkongruence jsou hlavní diagnostická kritéria pro klinicky stanovenou a klinicky definitivní FPH (Gupta & Lang, 2009).

**TABULKA 1: Původní a nově navržená diagnostická kritéria FPH**

| Původní kritéria (Fahn & Williams, 1988)   | Nová kritéria (Gupta & Lang, 2009)  |
|--|---|
| <p><i>1. Prokázaná FPH</i><br/>vymizení projevů po psychoterapii, fyzioterapii, sugesci, placebo, nebo když pacient není pozorován.</p> <p><i>2. Klinicky stanovená</i><br/>Inkonzistence v čase/inkongruence s klasickou extrapyramidovou poruchou + další projevy:<br/>jiné funkční příznaky (falešné příznaky), mnohočetné somatizace<br/>zřejmá psychiatrická porucha.</p> <p><i>Obě tyto kategorie (1 a 2) se berou jako klinicky definitivní</i></p> <p><i>3. Pravděpodobná</i><br/>Inkonzistence v čase/inkongruence s typickou extrapyramidovou poruchou bez dalších projevů<br/>nebo<br/>projevy jsou konzistentní a kongruentní s typickou extrapyramidovou poruchou, ale jsou přítomny neurologické příznaky svědčící pro funkční původ nebo známky mnohočetné somatizace.</p> <p><i>4. Možná</i><br/>Porucha hybnosti je konzistentní a kongruentní s klasickou extrapyramidovou poruchou, navíc jsou přítomny známky zjevné emoční poruchy.</p> | <p><i>1. Prokázaná FPH</i><br/>Jako původní kritéria</p> <p><i>2a. Klinicky stanovená s dalšími projevy (jako v původních kritériích)</i><br/><i>2b. Klinicky stanovená bez dalších projevů</i><br/>Nesporné klinické projevy neslučitelné s organickým onemocněním bez projevů svědčících pro jiné neurologické onemocnění nebo psychiatrický problém</p> <p><i>Všechny tyto kategorie (1,2a, 2b) se berou jako klinicky definitivní.</i></p> <p><i>3. Laboratorně podpořená definitivní</i><br/>Elektrofyziologické nálezy svědčící pro přítomnost funkční poruchy hybnosti</p> |

*Tabulka převzata z článku Funkční poruchy hybnosti (Serranová, Růžička, & Roth, 2014)*

Z definice FPH a platných diagnostických kritérií vyplývá: 1. FPH mohou být diagnostikovány klinicky na základě positivity znaků charakteristických pro poruchu, nikoli na základě vyloučení jiných onemocnění. 2. Pro většinu abnormálních pohybů (kromě tiků,



keré se také mírní při komplexních úlohách) je přítomnost distraktibility známkou jak inkonzistence, tak inkongruence. Stanovení distraktibility tzn. inkonzistence může vyžadovat provedení specifických manévru na odvedení pozornosti a někdy i delší čas strávený vyšetřením. Nevyžaduje ovšem zvláštní expertizu. Oproti tomu stanovení inkongruence, tedy že abnormální pohyby nedopovídají vzorcům popsaným u organicky podmíněných poruch, vyžaduje značnou zkušenost. Poruchy hybnosti se často projevují komplexními a mnohdy velmi bizarními abnormální pohyby. Proto pouze neurolog s expertizou v poruchách hybnosti je kvalifikován odlišit jejich funkční charakter a stanovit pravděpodobnou FPH. Diagnózu FPH tedy stanoví neurolog a nikoli psychiatr či psycholog. 3. Neurologické známky inkongruence a inkonzistence nejsou stejné pro všechny typy FPH, ale spíše záleží na specifikách jednotlivých fenotypů (Espay & Lang, 2015).

K odlišení funkčního vzorce obtíží existují speciální zkoušky, které by měly být zařazeny v neurologickém vyšetření. V případě třesu provádíme manévry k odvedení pozornosti např. prováděním rytmických nebo balistických pohybů kontralaterální končetinou. Funkční třes vykazuje typický vzorec mírnění či vymizení třesu při kompetitivní motorické úloze. Odvedení pozornosti lze dosáhnout i prováděním kognitivní úlohy, například odčítáním. Pro stanovení funkční slabosti na dolní končetině je specifickou zkouškou vyšetření Hooverova znamení. Pokud je pozitivní, dochází k normalizaci anebo zlepšení slabosti při extenzi kyčelního kloubu při kontralaterální flexi kloubu kyčelního proti odporu (Kosová & Serranová, 2020; Stone et al., 2005).

V rámci současných diagnostických klasifikačních systémů se porucha nachází v MKN-10 výhradně v psychiatrické sekci jako disociativní (konverzní) motorická porucha, DSM-5 již reflektuje nové změny v diagnostické praxi a tak kategorie konverzní porucha/porucha s funkčními neurologickými příznaky již nevyžaduje přítomnost psychologického stresu,

avšak nově vyžaduje přítomnost pozitivních klinických zkoušek. Připravovaná evropská MKN-11 bude blíže americké DSM, než tomu bylo v případě dosud platné 10. revize. V připravené MKN-11 již budou (alespoň některé) funkční neurologické poruchy zařazeny i v neurologické sekci (Stone, Hallett, Carson, Bergen, & Shakir, 2014).

## 7 Léčba

Neurolog je klíčovou osobou v procesu diagnostiky a léčby pacientů s FPH. Informuje pacienta o onemocnění a možnostech léčby, vede farmakoterapii a má přehled o dalších terapeutických krocích (Morgante et al., 2013). Léčba začíná již během stanovení diagnózy, kdy lékař vysvětluje pacientovi diagnózu a demonstruje mu mechanismy poruchy. Součástí managementu by měla být rovněž demonstrace a vysvětlení principů inkonzistence a inkongruence pacientovi. Úspěch této konzultace je základem pro další léčbu, predikuje zlepšení symptomatiky v čase a u některých pacientů dochází i k výrazné úlevě či dokonce vymizení obtíží (Carson, Lehn, Ludwig, & Stone, 2016). Edinburghská skupina odborníků vyvinula guidelines v komiksově podobě, kde se lékař může seznámit se zásadami takového rozhovoru. V tomto bodě práce s pacientem se rozevírá široký prostor pro aplikaci přístupů lékařské psychologie. Zpočátku jde především o to, brát vážně problém, se kterým pacient přichází a dát pacientovi najevo realnost příznaků, jejich důvěryhodnost. Pacienti se často cítí lékaři odmítáni, podezříváni ze simulace příznaků, nebo mají obavy, že jejich obtíže jsou vzácné a lékař neví, o co se jedná, v čemž je často utvrzuje i fakt, že jsou přeposíláni na jiná pracoviště. Dalším krokem je tedy skutečně říci, že pro tyto obtíže existuje diagnóza. Zde je důležité držet se zásady hovořit o tom, co je, nikoli o tom, co není. Dále je vhodné demonstrovat racionálně pro diagnózu, tedy např. ukázat video se zlepšením příznaků při distrakci pozornosti či ukázkou Hooverova znamení. Cílem je zaměřit se v rozhovoru spíše na mechanismy, nehledat příčiny. Podobně jako i u jiných onemocnění, nevíme s určitostí, proč porucha vznikla, můžeme však zmínit, jaké jsou rizikové faktory rozvoje onemocnění, přičemž ne všechny jsou relevantní pro individuální případy pacientů. Je potřeba zdůraznit, že jde o potenciálně reverzibilní problém, který je možno léčit. Jde o narušení funkce nikoli struktury- pro některé pacienty může být vhodným připodobněním, že jde o narušení softwaru, nikoli hardwaru. Lékař by měl dále poskytnout i některou formu psaných informací,

ke kterým se pacient může znovu vrátit. Osvědčil se například odkaz na webové stránky [www.neurosymptoms.org](http://www.neurosymptoms.org), které mají celou řadu jazykových variant, včetně českého překladu. Dalším důležitým krokem je pak samotné třídění pacientů pro výběr další vhodné léčby (Carson et al., 2016), což je aktuálně velkou výzvou, a budoucí výzkum by měl pomoci lépe specifikovat kritéria pro volbu jednotlivých intervencí pro individuální případy pacientů.

Podle dostupných dat se předpokládá, že přibližně pro jednu čtvrtinu až jednu třetinu pacientů je vhodnou a efektivní léčbou fyzioterapie, což je v současnosti intervence první volby. Jak ukázala nová kontrolovaná randomizovaná studie, jedná se zejména o pacienty, u nichž nedominuje únava a bolest, které by mohly bránit ve spolupráci s terapeutem, a dále u nichž nedominuje zjevná psychiatrická komorbidita, která by vyžadovala jiný typ terapeutické intervence (Nielsen, Buszewicz, et al., 2017; Nielsen et al., 2019). V rámci specializované fyzioterapie pro pacienty s FPH dochází k nácviku pohybů s odvedením pozornosti, tak aby pohyb bylo možno znovu provádět více automatickým způsobem (Perez et al., 2021).

U pacientů, kteří seznávají jako dominantní psychologický stres může být první volbou psychoterapie. Může rovněž výrazně pomoci s redukcí psychiatrických komorbidit/non-motorických symptomů FPH. Nejrozšířenějším přístupem v práci s pacienty s funkčními syndromy je v současnosti kognitivně-behaviorální terapie (KBT) (Perez et al., 2021). Většina randomizovaných klinických studií KBT byla provedena na skupině pacientů s non-epileptickými záchvaty, popř. celé heterogenní skupině funkčních neurologických poruch (Gutkin, McLean, Brown, & Kanaan, 2020). Studie na pacientech s FPH (n=29) ukázala na zlepšení motorických symptomů, deprese a úzkosti po absolvování 12-ti terapeutických sezení (Dallocchio, Tinazzi, Bombieri, Arno, & Erro, 2016). V mnohých případech jsou základní principy KBT aplikovány rovněž jako pomocná metoda např. v rámci fyzioterapeutických

sezení (práce s vyhýbavým chováním pomocí postupných expozií) či lékaři v rámci edukace a nabídky technik na úrovni „self-help“. Využití KBT jako samostatné i doplňkové léčebné metody má svoje místo a může výrazně přispět na úrovni self-managementu symptomů (Dallochio et al., 2016; Sharpe et al., 2011). I psychodynamická terapie v minulosti byla a stále je v léčbě funkčních syndromů užívaná, vědecká evidence se však v tomto případě opírá pouze o minimum studií s nízkými počty pacientů (Hubschmid et al., 2015; Kompoliti, Wilson, Stebbins, Bernard, & Hinson, 2014). Tradiční intervencí historicky spojenou s léčbou skupiny pacientů s funkčními neurologickými poruchami je hypnóza, která se i v randomizované kontrolované studii na vzorku 44 pacientů ukázala jako účinná, přičemž k signifikantnímu zlepšení došlo na úrovni objektivně hodnoceného behaviorálního projevu poruchy i subjektivně referované související disability (Moene, Spinhoven, Hoogduin, & van Dyck, 2003).

V každém případě, ať už je volena jakákoli intervence či kombinace léčebných postupů, je klíčové, aby byl terapeut obeznámen se specifickou problematikou funkčních syndromů.

V případě pacientů s výraznými komorbiditami je pak zapotřebí volit komplexnější terapeutický přístup, který by měl být založen na multidisciplinární péči, přičemž neurolog kooperuje s fyzioterapeutem, klinickým psychologem/psychoterapeutem a psychiatrem (Morgante et al., 2013), a popřípadě i dalšími odborníky (ergoterapie, logoterapie aj.). V zahraničí již existují i některé komplexní programy pro pacienty s FPH, v našem prostředí zatím bohužel takový typ specializované péče chybí.

Farmakoterapie má stále nízkou oporu v evidenci o jejím využití v přímé léčbě symptomů funkčních neurologických poruch. Medikace má však svoje místo v otázce léčby komorbidních úzkostí, deprese, migrény a nespavosti (Perez et al., 2021).

## 8 Disabilita a prognóza

Přestože FPH nevzniká na podkladě organického poškození centrálního nervového systému, ale narušení jeho funkce (odtud označení „funkční“), jedná se o poruchu výrazně invalidizující, se sklonem k chronifikaci a výrazně postihující kvalitu života jedince. Ačkoli vzhledem k povaze obtíží se jedná o onemocnění potencionálně reverzibilního charakteru, prognóza pacientů s FPH není příznivá.

Na základě analýzy 23 studií se ukázalo, že asi 40% mělo ve follow-up měření horší nebo stejný stav (n=1134). Průměrný čas follow-up měření bylo 7.4 let. Kompletní remise dosáhlo pouze 21.5% pacientů, přičemž z analýz bylo vyřazeno 5 studií, které procento pacientů v kompletní remisi neuvádělo. Lepší prognózu predikují faktory jako je kratší délka onemocnění, časná diagnóza, popř. také spokojenost s péčí/důvěra v lékaře. Neukazuje se zde rozdíl v pohlaví. Pozdní diagnóza a přítomnost poruchy osobnosti naopak ve studiích negativně korelovaly s dlouhodobými výstupy (J. Gelauff et al., 2014). Ve follow-up hodnocení byla u pacientů přítomna vysoká míra závislosti, invalidity a pracovní neschopnosti (17-65% pacientů v závislosti na dané studii chodilo do práce v čase follow-up měření, n=734). A konečně ve stejném duchu vyznívají i údaje o celkovém fungování v životě a kvalitě života, jejichž narušení v mnoha případech u pacientů s FPH přetrvává (J. Gelauff & Stone, 2016).

## 9 Kvalita života

Současné výzkumy ukazují, že kvalita života je u pacientů s FPH stejně narušená jako u pacientů s organicky podmíněnou poruchou hybnosti a související disabilita je rovněž srovnatelná například s Parkinsonovou nemocí (Anderson et al., 2007; J. Gelauff et al., 2014; Gendre et al., 2019). Zatímco FPH jsou definovány na základě přítomnosti konkrétního typu abnormálního pohybu, mnoho lidí s FPH uvádí další příznaky, včetně senzorických symptomů a bolesti, často v různých oblastech těla, dále poruch nálady, únavy, problémů se spánkem a kognitivních potíží (Heintz et al., 2013). Důkazy založené na jiných typech poruch hybnosti naznačují, že takové non-motorické příznaky mohou vést k významnému postižení a zhoršení kvality života nad rámec abnormálního pohybu (Anderson et al., 2007).

U neurologických onemocnění jako je Parkinsonova nemoc nebo roztroušená skleróza výrazně vzrostl zájem o komplexní non-motorické symptomy (úzkost, deprese, bolest, únava). U Parkinsonovy nemoci bylo vyvinuto značné úsilí ke zdůraznění významu non-motorických příznaků, přičemž výsledkem této snahy bylo, že se hodnocení a léčba non-motorických příznaků staly součástí východisek pro léčbu Parkinsonovy nemoci a non-motorické příznaky jsou často zahrnuty i v hodnocení výstupů v klinických studiích. Podobně jako u těchto neurologických onemocnění, i u pacientů s non-epileptickými záchvaty korelovala kvalita života s vyšší mírou non-motorických symptomů jako je deprese či úzkost (R. J. Brown & Reuber, 2016; Jones, Reuber, & Norman, 2016).

Přestože non-motorické symptomy jako jsou kognitivní obtíže, bolest, únava, afektivní poruchy a úzkost mohou rozhodujícím způsobem zasahovat kvalitu života pacientů s poruchami hybnosti (Gallagher & Schrag, 2012), chyběl donedávna systematický výzkum non-motorických symptomů (J. Gelauff et al., 2014), a k rozvoji této problematiky u populace



pacientů s FPH přispěl vedle jiných studií (J. M. Gelauff et al., 2018) i dále představený výzkum z našeho pracoviště (Vechetova et al., 2018).

## 10 Kognitivní charakteristiky FPH

### 10.1 Role pozornostních mechanismů ve FPH

Poznostní procesy hrají pravděpodobně klíčovou roli v patofyziologii FPH. V klinické situaci je patrna pozornost věnovaná příznakům, přičemž při distrakci dochází k jejich mírnění, změně vzorce či úplnému vymizení. Stejně tak dochází ke zhoršení tíže symptomatiky a selhávání explicitní motorické kontroly, je-li pozornost směřována k postižené části těla (Parees et al., 2013).

Poznost je psychická funkce, kterou lze charakterizovat jako soubor procesů, jejichž klíčovou funkcí je výběr relevantních podnětů a opomenutí těch nerelevantních. Poznost zahrnuje jak volní cílesměrné procesy (“top-down”), tak reflexivní (“bottom-up”) mechanismy, které jsou odpovědí na podnět. Tyto dva proudy paralelně jdoucích procesů neustále soupeří o zaměření pozornosti (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2009). Poznostní procesy takto v každém momentě ovlivňují, jak bude informace v mozku zpracována a účastní se všech kognitivních a percepčních operací. Vzhledem k limitované kapacitě pro zpracování jednotlivých možností pozornostní mechanismy neustále selektují, moduluji, a udržují zaměření na ty informace, které vyhodnotí jako nejrelevantnější (Chun, Golomb, & Turk-Browne, 2011).

Poznost pro komplexitu svých mechanismů zahrnuje několik subsystémů: bdělost, orientaci a exekutivní kontrolu (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990). Bdělost značí schopnost udržet míru arousalu (nabuzení) a vigilance (bdělé pozornosti), umožňuje tak jistou připravenost organismu na zaznamenání podnětu (Petersen & Posner, 2012). Orientace zahrnuje nasměrování pozornosti k podnětům zevního i vnitřního prostředí, zatímco jiné podněty jsou opomenuty. Exekutivní kontrola alokuje pozornostní zdroje k podnětům pro

vzestupné zpracování informací a umožňuje tak další zpracování v rámci exekutivních funkcí (Kastner & Ungerleider, 2000).

Některé ze studií se zabývaly pozornostními aspekty FPH. Autoři jedné ze studií využili ke zkoumání pozornosti Posnerovo paradigma s exogenními a endogenními vodítky (Roelofs, van Galen, Eling, Keijsers, & Hoogduin, 2003). Výsledky této práce ukazují na oslabení volní pozornosti, která umožňuje směřování na relevantní stimuly a inhibici odpovědí na stimuly irrelevantní. Podle autorů inhibice na vyšších úrovních kognitivního zpracování interferuje s orientací na stimuly. Tyto výsledky dle autorů studie odpovídají předchozím nálezům zobrazovacích studií (Marshall, Halligan, Fink, Wade, & Frackowiak, 1997), které ukázali účast frontálních mozkových struktur na neschopnosti pohybu u konverzní paralýzy.

Autoři nedávné studie vychází z Posnerova dělení složek pozornosti na bdělost, orientaci a exekutivní kontrolu (Huys, Bhatia, Edwards, & Haggard, 2020). Dle studie pacienti selhávali v inhibici efektu inkongruentních distraktorů a vykazovali tak selektivní deficit exekutivní kontroly. Zatímco automatické funkce pozornosti byly u pacientů intaktní, vyšší úrovně pozornostních procesů, které jsou kognitivně náročnější, byly narušené. Dle autorů výsledky mohou osvětlit časté symptomy, se kterými se u pacientů s FPH můžeme setkat, a sice kognitivní stížnosti (zejména potíže s koncentrací pozornosti a multitaskingem) a stavy únavy.

## 10.2 Kognitivní procesy u FPH

Pozornost se výrazně podílí i na funkci dalších kognitivních procesů. Proto je důležité v rámci posouzení kognitivních funkcí u pacientů s FPH zkoumat pozornost v kontextu fungování dalších kognitivních domén. Kognice byla u funkčních neurologických poruch zkoumána mnohem méně, než je tomu v případě funkčních somatických syndromů jako je například fibromyalgie nebo chronický únavový syndrom, a většina z těchto studií se pak zaměřovala na

pacienty s (psychogenními) non-epileptickými záchvaty (Teodoro, Edwards, & Isaacs, 2018). Neuropsychologickým aspektům FPH se věnoval pouze nízký počet studií, a to s rozporuplnými výsledky (Heintz et al., 2013; Roelofs et al., 2003; Slovak et al., 2016; Voon et al., 2013).

Pouze 2 studie se systematicky věnovaly studiu kognitivních procesů pomocí komplexní neuropsychologické diagnostiky u FPH (Heintz et al., 2013; Voon et al., 2013). První z prací ukázala nesignifikantní rozdíly pacientů s FPH oproti zdravým kontrolám, s výjimkou okamžitého vybavení v rámci verbální paměti. Studie dále poukazuje na sníženou validitu výkonu u pacientů s FPH (Heintz et al., 2013). Druhá z prací rovněž neukázala na výraznější kognitivní deficity s výjimkou specifického deficitu v inhibici motorické odpovědi, který může hrát roli v narušené inhibici nechtěných pohybů (Voon et al., 2013).

Recentní práce zkoumala širokou skupinu pacientů s funkčními neurologickými poruchami včetně pacientů s FPH (de Vroege, Koppenol, Kop, Riem, & van der Feltz-Cornelis, 2021). Tato práce poukazuje naopak na klinicky signifikantní neurokognitivní oslabení u pacientů s FPH zasahující všechny domény. Práce nabízí rovněž porovnání s pacienty s ostatními somatickými syndromy a souvisejícími poruchami, kde pacienti s funkčními neurologickými poruchami vykazovali signifikantně nižší rychlost zpracování informací v porovnání s ostatními skupinami pacientů. Vzhledem k relativně nízkému počtu pacientů na celé heterogenní spektrum funkčních neurologických poruch (n=29), z nichž pouze část pacientů trpěla FPH, nelze spolehlivě usuzovat na výsledky právě této subpopulace.

Studie na pacientech s ostatními funkčními neurologickými a somatickými syndromy ukázaly na celou řadu kognitivních oslabení, přičemž narušená pozornost byla nejkonzistentnějším nálezem napříč spektrem jednotlivých syndromů (Willment, Hill, Baslet, & Loring, 2015).

V rámci funkčních neurologických poruch bylo nejvíce pozornosti věnováno pacientům s non-epileptickými záchvaty. I zde bylo hlavním nálezem pozornostní oslabení (Willment et al., 2015), a dále byla popsána oslabení pracovní paměti (O'Brien et al., 2015), verbální paměti, prostorové paměti a exekutivních funkcí (např. mentální flexibility a schopnosti řešení problémů) (Kalogjera-Sackellares & Sackellares, 1999).

I neurofyziologické a zobrazovací studie (resting-state i task-based) identifikovaly u pacientů s FPH narušené neurální mechanismy a abnormity v subkortikálních a kortikálních oblastech souvisejících s pozorností a řadou dalších kognitivních procesů. Neurofyziologické studie (např. intrakortikální inhibice pomocí transkraniální magnetické stimulace, temporální sensorické diskriminace, a prepulzní inhibice) prokázaly abnormity v inhibičních mechanismech a somatosenzorické integraci (Espay et al., 2006; Hanzlikova et al., 2019; Morgante et al., 2011). Narušeným inhibičním mechanismům odpovídají i nálezy behaviorálních studií (go/no-go task, chybovost v antisakádách) (Slovak et al., 2016; Voon et al., 2013).

V neurozobrazovacích studiích vykazovaly funkční i strukturální abnormity vícečetné oblasti mozku (ventromediální prefrontální kortex, precuneus, amygdala, insula, přední a střední cingulární kortex, suplementární motorická korová oblast, dorsolaterální prefrontální kortex a temporo-parietální junkce). Konzistentně byly zjištěny abnormity zejména v multimodálních oblastech, které se podílejí na širokém spektru kognitivních procesů včetně pozornostních, self-referenčních, emočních a volních. Tyto oblasti jsou zapojené v řadě neurálních sítí (zejména default mode network, saliency/ventral attention network), což spolu s nálezy abnormální funkční konektivity svědčí pro to, že FPH jsou nyní označovány jako tzv. „multi-network disorder“ (Aybek & Vuilleumier, 2016; Baizabal-Carvallo, Hallett, & Jankovic, 2019; Conejero et al., 2018).

### 10.3 Subjektivní kognitivní stížnosti

Pacienti s funkčními neurologickými poruchami často udávají kognitivní obtíže. Studie ukazují, že přibližně 50% pacientů referovalo kognitivní stížnosti, častými stížnostmi jsou pak neschopnost soustředit se (snížená koncentrace pozornosti) a zhoršená paměť (Heintz et al., 2013; Matin et al., 2017). Hojně zastoupené jsou rovněž kognitivní stížnosti specifické pro funkční syndromy, kam bychom řadili pojmy jako “cognitive fog” (kognitivní mlha) či „cloudy thinking“ (zamlžené myšlení) (Alluri et al., 2020; Teodoro et al., 2018).

Otázkou zůstává, co kognitivní stížnosti u pacientů s FPH poruchou představují. Jedním z vysvětlení kognitivních obtíží je, že mohou být důsledkem abnormálně alokované pozornosti směrem k tělu a motorickým symptomům, čímž může docházet k přetížení kapacity pozornosti a pracovní paměti (J. M. Gelauff, Rosmalen, Gardien, Stone, & Tijssen, 2019; Vechetova et al., 2018). Alternativním vysvětlením je, že kognitivní stížnosti mohou rovněž představovat komorbidní funkční symptom. V neposlední řadě rovněž mohou být vázány na přidružené poruchy nálady, popřípadě i bolest, únavu, poruchy spánku apod. (Edwards et al., 2012; Griem, Stone, Carson, & Kopelman, 2016; Heintz et al., 2013; Roelofs et al., 2003; van Poppelen et al., 2011).

### 10.4 Validita reportovaných symptomů a kognitivního výkonu

V neposlední řadě je relevantní zabývat se rovněž otázkou validity symptomů a validity výkonu jako další možné potencionální příčiny kognitivního selhávání. Některé studie navrhuji, že pacienti s funkčními poruchami mají tendenci k nadhodnocování kognitivních i psychiatrických symptomů (van Beilen, Griffioen, Gross, & Leenders, 2009). Jiní autoři však

zdůrazňují, že velká část pacientů s jakoukoli psychopatií může selhávat v testech validity symptomu (Merten & Merckelbach, 2013).

Co se týče objektivně měřitelného kognitivního výkonu, využití testů validity výkonu (performance validity, PVT) je standardním nástrojem měření úsilí, což je relevantní i vzhledem k výsledkům výše popsané studie Heintz a kol. na této populaci pacientů, kde pacienti s FPH měli signifikantně horší výsledky v testech validity výkonu oproti dvěma kontrolním skupinám- pacientům s Tourettovým syndromem a zdravým kontrolám (Drane et al., 2006; Heintz et al., 2013; Larrabee, 2012; Meyer, de Jonghe, Schmand, & Ponds, 2017). Testy validity výkonu by potenciálně mohly pomoci rozlišit, zda se jedná o nedostatek úsilí (malingering, faktitivní poruchu) či o některou z forem kognitivní poruchy, ať už kognitivní oslabení jako součást funkční neurologické poruchy, nebo jako komorbidní funkční kognitivní poruchu.

Lze tedy shrnout, že ačkoli jsou pozornostní abnormality klinicky zřejmé a pacienti mají výrazné kognitivní stížnosti, v tradičních neuropsychologických testech se doposud neprokázaly zřetelné kognitivní deficity, a výsledky v rámci neuropsychologických testů jsou zatím spíše nejednoznačné.

## II VÝZKUMNÁ ČÁST

### 11 Východiska

V této práci obsažené studie vznikly na základě identifikovaných mezer v poznání:

1. Non-motorické symptomy jsou časté, ale jejich mapování není komplexní a nepatří k běžné praxi neurologa. Zároveň doposud nebyl objasněn jejich dopad na kvalitu života pacienta. Zkušenost z Parkinsonovy nemoci a jiných organicky podmíněných poruch hybnosti ukazuje, že non-motorické symptomy jsou významné determinanty kvality života.
2. Pozornostní mechanismy jsou klinicky zřejmé a současný neurobiologický model poruchy zdůrazňuje klíčovou roli pozornostních procesů u funkčních syndromů. Zároveň se v klinické praxi často setkáváme s kognitivními stížnostmi u pacientů s FPH. Pravděpodobně tedy může být přítomna i kognitivní porucha. Dosavadní výzkum neukázal zřetelné kognitivní deficity, avšak pouze malý počet studií aplikoval neuropsychologické vyšetření u této populace, a to s rozporuplnými závěry.



## 12 Cíle práce, hypotézy

### **Studie 1**

Cílem studie 1 bylo zkoumat dopad subjektivně hodnocených non-motorických příznaků včetně kognitivních obtíží, deprese, úzkosti, apatie, únavy, denní spavosti a bolesti, a objektivně hodnocené tíže motorických příznaků a délky trvání onemocnění na kvalitu života u pacientů s FPH.

### **Hypotézy:**

1. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře vícečetných non-motorických symptomů.
2. Tíže non-motorických symptomů predikuje kvalitu života u pacientů s FPH.
3. V rámci osobnostních rysů koreluje neuroticismus s kvalitou života pacientů s FPH.

### **Studie 2**

Cílem studie 2 bylo měřit neuropsychologické charakteristiky u skupiny pacientů s klinicky stanovenou FPH a u zdravých kontrol pomocí komplexního neuropsychologického vyšetření. Kognitivní stížnosti byly zjišťovány na základě klinického rozhovoru a za použití standardizovaného sebeposuzovacího dotazníku. Za účelem kontroly úsilí v testech byly použity testy validity výkonu. Dále jsme se v rámci studie zabývali vztahem mezi kognitivním výkonem a referovanými non-motorickými symptomy jako je deprese, úzkost, bolest a únava, objektivním hodnocením tíže motorických symptomů a délkou onemocnění a rysy osobnosti.

### **Hypotézy:**

4. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů ve výkonu v pozornostních testech.
5. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře intraindividuální variability kognitivního výkonu.
6. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře interindividuální variability kognitivního výkonu (heterogenity výsledků mezi jednotlivými subjekty).

## 13 Studie 1: Vliv non-motorických symptomů na kvalitu života pacientů s FPH

### 13.1 Úvod

S výjimkou komorbidních afektivních poruch nebyly non-motorické příznaky u FPH systematicky studovány. Zvláště nás zajímal dopad těchto příznaků na kvalitu života související se zdravím (health-related quality of life), což je vícerozměrný koncept, který zahrnuje domény související s fyzickým, mentálním, emocionálním a sociálním fungováním (Karimi & Brazier, 2016; Zhang, Gallagher, & Neubeck, 2015). K měření na zdraví vázané kvality života a stupně disability, které reflektují dopad zdravotního stavu na každodenní fungování, lze použít sebeposuzovací škály a dotazníky.

Na základě dosavadních poznatků byla navržena průřezová studie se zaměřením na dopad non-motorických příznaků včetně deprese, úzkosti, apatie, únavy, denní spavosti, kognitivních obtíží a bolesti, hodnocených pomocí sebeposuzovacích škál a dotazníků, a objektivně hodnocené tíže motorických příznaků na kvalitu života v kohortě pacientů s FPH. Byly hodnoceny rovněž demografické a klinické údaje a byla provedena analýza prediktorů kvality života z těchto proměnných. Non-motorické příznaky a kvalita života/disabilita byly mapovány rovněž u zdravých kontrolních subjektů. Předpokládali jsme, že závažnost non-motorických symptomů bude významnou determinantou kvality života u pacientů s FPH. Dále jsme se zaměřili na studium role osobnostních rysů, proměnných potenciálně spojených s individuálními rozdíly ve vnímání kvality života (Chapman, Duberstein, & Lyness, 2007).

## 13.2 Metody

Do studie bylo zařazeno 61 pacientů (průměrný věk  $45,1 \pm 13$  let, 14 mužů) s klinicky stanovenou diagnózou FPH (Gupta & Lang, 2009), kteří navštívili specializované Centrum extrapyramidových onemocnění ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v období od dubna 2017 do září 2017. Diagnóza FPH byla založena na podrobném klinickém vyšetření zkušeným specialistou na pohybové poruchy na základě pozitivních známek funkční slabosti a/nebo abnormálních pohybů, které jsou inkonzistentní a neodpovídají známým pohybovým poruchám (Daum, Hubschmid, & Aybek, 2014; Edwards & Bhatia, 2012; Espay & Lang, 2015). Byla zaznamenávána rovněž délka trvání symptomů FPH. Dále bylo do studie zařazeno 61 kontrolních subjektů vázaných věkem a pohlavím (průměrný věk  $43,5 \pm 12$  let, 14 mužů). U všech kontrol byla zaznamenána úplná anamnéza a bylo provedeno komplexní neurologické vyšetření. Do kontrolního souboru byli zahrnuti pouze lidé bez neurologických příznaků nebo známek poruchy nervového systému.

Studie byla schválena místní etickou komisí a všichni účastníci dali písemný souhlas s účastí ve studii. U každého pacienta s FPH byly zaznamenány všechny motorické příznaky přítomné během vyšetření a fenomenologicky klasifikovány jako funkční slabost, třes, dystonie/křeče, myoklonus, porucha chůze nebo porucha řeči.

K hodnocení tíže motorické poruchy, a to jak abnormálních pohybů, tak slabosti, byla použita tzv. zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale, S-FMDRS). Byla zaznamenána přítomnost či nepřítomnost abnormálních pohybů v každém ze sedmi segmentů těla včetně zhodnocení závažnosti a trvání příznaků (celkové skóre 0-54) (Nielsen, Ricciardi, et al., 2017).

Dále jsme se zaměřili na depresi, úzkost, únavu, bolest a kognitivní stížnosti, které jsou často referovány pacienty s FPH. Měření apatie a denní spavosti pak byly vybrány jako komplementární ke sníženému výkonu v rámci denních činností a často udávané únavě.

Non-motorické příznaky byly hodnoceny pomocí následujících sebesuzovacích škál a dotazníků:

Pro měření depresivní symptomatologie byla použita Beckova škála deprese (BDI-II), skládající se z 21 položek s celkovým skóre 0-63 (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961).

K měření úrovně úzkosti jsme použili Dotazník úzkosti a úzkostlivosti (STAI X-1, STAI X-2), 40položkový (20 položek X-1, 20 položek X-2) dotazník měřící míru aktuální úzkosti a míru úzkostlivosti jako dlouhodobého rysu, s rozsahem 20-80 bodů pro každou část (Spielberger, 1983).

Apatie byla hodnocena pomocí Starksteinovy škály apatie (SAS), 14položkové škály vyvinuté a validované pro diagnostiku apatie u pacientů s Parkinsonovou chorobou (rozmezí 0-42) (Starkstein et al., 1992).

Únava byla hodnocena pomocí škály pro měření tíže únavy (Fatigue Severity Scale, FSS), 9položkové škály s rozsahem 1-7 zaměřené na funkční dopad a míru fyzické a duševní únavy (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989).

Epworthská škála spavosti (ESS) měří obecnou úroveň denní spavosti v každodenním životě. Jedná se o jednoduchý 8položkový dotazník založený na retrospektivním posouzení pravděpodobnosti usínání v různých situacích s rozsahem 0-24 (Johns, 1991).

K hodnocení míry bolesti byl použit Dotazník o bolesti (PainDetect), což je nástroj původně vyvinutý pro měření neuropatické bolesti. Probandi nejdříve zaznačili hlavní zdroj bolesti na

graficky znázorněné postavě. Poté byla pomocí vizuální analogové škály (0 = žádná bolest, 10 = maximální bolest) hodnocena intenzita aktuální bolesti, průměrné bolesti a maximální bolesti za poslední 4 týdny ve vztahu k částem těla vyznačeným na obrázku (Freynhagen, Baron, Gockel, & Tolle, 2006).

Subjektivní kognitivní stížnosti byly měřeny pomocí české validované verze Dotazníku kognitivních stížností (Le questionnaire de plainte cognitive, QPC), na základě původního francouzského 10položkového dichotomického (ano/ne) dotazníku hodnotícího přítomnost kognitivních obtíží za posledních šest měsíců s rozsahem 0-10. Zatímco první dvě položky jsou zaměřeny na všeobecné paměťové schopnosti, zbývajících osm položek se zabývá konkrétními kognitivními stížnostmi: paměťovými obtížemi, obtížemi s orientací v prostoru, hledáním slov a aktivitami denního života i osobnostními změnami. Dotazník byl v minulosti využíván u pacientů s Parkinsonovou chorobou a jinými patientskými skupinami s mírnou kognitivní poruchou (Dujardin et al., 2010; Markova et al., 2017).

Osobnostní rysy byly kvantifikovány pomocí 44položkové verze dotazníku Big Five (Big Five Inventory, BFI-44), validovaného osobnostního inventáře zahrnujícího 5 faktorů osobnosti, včetně neuroticismu (tendence k prožívání negativního afektu, úzkostnost), extraverte (dispozice k energii, aktivitě, optimismu a společenskosti), otevřenosti (otevřenost vůči zkušenosti nebo zájem o nové lidi, místa a věci), přívětivosti (tendence ke kooperaci a důvěře, ochota pomáhat druhým) a svědomitosti (odrážející snahu dosáhnout cíle, pracovitost, spolehlivost, tendenci udržovat řád), s rozsahem 0-4 pro každou položku, přičemž výslednou hodnotou je pak průměrný skóre pro daný faktor (John & Srivastava, 1999).

Na zdraví vázaná kvalita života byla hodnocena pomocí 12položkového dotazníku kvality života (resp. zdraví a spokojenosti) Short Form (SF-12) (Ware, Kosinski, & Keller, 1996). Doménami na zdraví vázané kvality života jsou v SF fyzické funkce, omezení rolí (fyzické i emoční), sociální fungování, bolest, duševní zdraví, vitalita a všeobecné zdraví. Pro

hodnocení zdravotního stavu k doplnění kvality života byla použita popisná část 5dimenzionálního 3úrovňového dotazníku EuroQoL (EQ-5D-3L) a vizuální analogová škála (EQ-VAS). EQ-5D zahrnuje pět dimenzí: mobilita, péče o sebe, obvyklé činnosti, bolest/nepohodlí a úzkost/deprese, každou se třemi možnými stupni (žádné obtíže, mírné obtíže a závažné obtíže) (Rabin, Gudex, Selai, & Herdman, 2014).

### **Statistická analýza**

Vztah mezi proměnnými byl charakterizován Pearsonovým korelačním koeficientem (za statisticky signifikantní byly považovány korelace o absolutní hodnotě  $|r| > 0.4$  a zároveň  $p < 0.001$ ). Ke statistickému srovnání pacientů s kontrolní skupinou byl použit Mann-Whitney U test. Pro statistickou kontrolu meziskupinových rozdílů ve spojitých kovariátách byla použita ANCOVA. U všech signifikantních modelů byla splněna podmínka normality reziduí. Chyba I. druhu (Family-wise error) byla kontrolována použitím Bonferroniho korekce pro mnohonásobná porovnání. Jako explorační metoda byla použita mnohonásobná lineární regrese s postupným výběrem pomocí metody nejmenších čtverců. Prediktory byly voleny na základě jejich korelací a apriorní relevance k nezávislým proměnným. Všechny testy byly provedeny v softwaru STATISTICA 13 (Dell Inc. 2016 software.dell.com).

### **13.3 Výsledky**

Demografické a klinické charakteristiky včetně objektivně hodnocené tíže motorických symptomů u pacientů s FPH pomocí S-FMDRS jsou shrnuty v tabulce 2. Meziskupinové srovnání dat získaných z dotazníků zaměřených na non-motorické příznaky jsou uvedeny v tabulce 3. Ve srovnání s kontrolními subjekty uváděli pacienti s FPH významně vyšší míru deprese, únavy, denní spavosti, bolesti, kognitivních stížností a úzkosti, a významně nižší kvalitu života na základě SF-12 a EQ-5D. Nebyly nalezeny rozdíly v osobnostních rysech a skóru pro apatii.

**TABULKA 2: Demografické a klinické charakteristiky**

|   | <b>Pacienti s<br/>FPH<br/>(N=61)</b> | <b>Kontrolní<br/>soubor<br/>(N=61)</b> | <b>P hodnota<sup>1</sup></b> |
|---|--------------------------------------|--|------------------------------|
| <b>Demografické charakteristiky</b>                                   |                                      |  |                              |
| Věk (roky) (SD)   | 45.1 (13)                            | 43.5 (12)                              | 0.80                         |
| Ženské pohlaví  | 77%                                  | 77%                                    | >0.99                        |
| <b>Trvání FPH (roky) (SD)</b>   | 5.7 (5)                              | -                                      | -                            |
| <b>Typ motorických symptomů (přítomen / přítomen jako dominantní)</b> |                                      |  |                              |
| Porucha chůze   | 78.7% / 39.3%                        | -                                      | -                            |
| Slabost   | 55.7% / 26.2%                        | -                                      | -                            |
| Třes  | 44.3% / 16.4%                        | -                                      | -                            |
| Dystonie/spasmy   | 36.1% / 13.1%                        | -                                      | -                            |
| Řečová porucha  | 16.4% / 1.6%                         | -                                      | -                            |
| Myoklonus   | 8.2% / 3.3%                          | -                                      | -                            |
| <b>Tíže motorických symptomů</b>                                      |                                      |  |                              |
| S-FMDRS (rozsah 0-54) (SD)  | 11.5 (9)                             | -                                      | -                            |
| <b>Počet motorických symptomů</b>                                     |                                      |  |                              |
| 1 symptom   | 26.2%                                | -                                      | -                            |
| 2 symptomy  | 36%                                  | -                                      | -                            |
| ≥ 3 symptomy  | 37.7%                                | -                                      | -                            |

*FPH=funkční porucha hybnosti; SD=směrodatná odchylka; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale)*

<sup>1</sup> *Všechna meziskupinová srovnání byla provedena pomocí Mann-Whitney U-testu*



**TABULKA 3: Non-motorické symptomy a osobnostní rysy**

| <b>Metody</b>           | <b>Pacienti s FPH</b> | <b>Kontroly</b> | <b>P hodnota<sup>1</sup></b> |
|-------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------------|
| Průměry (SD)            | (N=61)                | (N=61)          |                              |
| <b>BDI-II</b>           | 19.0 (14)             | 8.3 (10)        | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>STAI X-1</b>         | 46.3 (13)             | 38.6 (10)       | <b>0.01</b>                  |
| <b>STAI X-2</b>         | 48.1 (12)             | 40.7 (11)       | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>QPC</b>              | 4.3 (3)               | 1.7 (2)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>FSS</b>              | 5.4 (1)               | 3.2 (1)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>ESS</b>              | 8.9 (5)               | 6.5 (4)         | <b>0.03</b>                  |
| <b>Bolest aktuální</b>  | 4.2 (3)               | 0.9 (1)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>Bolest průměrná</b>  | 5.5 (3)               | 1.4 (2)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>Bolest maximální</b> | 6.9 (3)               | 2.7 (3)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>SAS</b>              | 14.1 (8)              | 10.6 (6)        | 0.71                         |
| <b>SF-12</b>            | 24.3 (6)              | 35.0 (5)        | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>EQ-5D-3L</b>         | 8.7 (2)               | 5.8 (1)         | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>EQ-VAS</b>           | 52.3 (22)             | 83.0 (15)       | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>BFI-44_O</b>         | 2.3 (1)               | 2.5 (1)         | 0.28                         |
| <b>BFI-44_C</b>         | 2.6 (1)               | 2.5 (1)         | >0.99                        |
| <b>BFI-44_E</b>         | 1.9 (1)               | 2.2 (1)         | 0.59                         |
| <b>BFI-44_A</b>         | 2.7 (1)               | 2.7 (0)         | >0.99                        |
| <b>BFI-44_N</b>         | 2.2 (1)               | 1.9 (1)         | >0.99                        |

*BDI-II=Beckova škála deprese; BFI-44=44-položková verze dotazníku Big Five; BFI-44\_A=prívětivost (Agreeableness); BFI-44\_C=svědomitost (Conscientiousness); BFI-*

*44\_E=extraverze (Extraversion); BFI-44\_N=neuroticismus (Neuroticism); BFI-44\_O=otevřenost (Openness); Bolest aktuální/průměrná/maximální=položky Dotazníku o bolesti (PainDetect); ESS=Epworthská škála spavosti; EQ-5D-3L=5dimenzionální 3úrovňový dotazník kvality života EuroQoL; EQ-VAS=EQ vizuální analogová škála; FPH=funkční porucha hybnosti; FSS=škála pro měření tíže únavy; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SAS=Starksteinova škála apatie; SD=směrodatná odchylka; SF-12=12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey; STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> *Všechna meziskupinová srovnání byla provedena pomocí Mann-Whitney U-testu a korigována na n=14 nezávislých měření*

## **Kvalita života**

Korelace skóre SF-12 se skóre z dotazníků pro jednotlivé non-motorické příznaky a se skóre pro hodnocení tíže a trvání motorických příznaků jsou uvedeny v tabulce 4.

**TABULKA 4: Korelace kvality života měřené pomocí SF-12 s motorickými a non-motorickými symptomy**

|                         | <b>Pacienti s FPH</b> |                              | <b>Kontroly</b> |                              |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|                         | (N=61)                |                              | (N=61)          |                              |
|                         | <b>Korelace</b>       | <b>P hodnota<sup>1</sup></b> | <b>Korelace</b> | <b>P hodnota<sup>1</sup></b> |
| <b>Trvání FPH</b>       | 0.21                  | >0.99                        | -               | -                            |
| <b>S-FMDRS</b>          | -0.42                 | 0.01                         | -               | -                            |
| <b>BDI-II</b>           | -0.78                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.76           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>STAI X-1</b>         | -0.71                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.68           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>STAI X-2</b>         | -0.77                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.70           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>QPC</b>              | -0.72                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.68           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>FSS</b>              | -0.42                 | 0.01                         | -0.52           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>ESS</b>              | -0.23                 | >0.99                        | -0.14           | >0.99                        |
| <b>Bolest aktuální</b>  | -0.40                 | 0.01                         | -0.37           | 0.04                         |
| <b>Bolest průměrná</b>  | -0.40                 | 0.03                         | -0.53           | <b>&lt;0.001</b>             |
| <b>Bolest maximální</b> | -0.45                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.35           | 0.07                         |
| <b>SAS</b>              | -0.72                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.36           | 0.12                         |
| <b>BFI-44_O</b>         | 0.38                  | 0.03                         | -0.12           | >0.99                        |
| <b>BFI-44_C</b>         | 0.47                  | <b>&lt;0.001</b>             | 0.43            | 0.01                         |
| <b>BFI-44_E</b>         | 0.68                  | <b>&lt;0.001</b>             | 0.31            | 0.20                         |
| <b>BFI-44_A</b>         | 0.25                  | >0.99                        | 0.15            | >0.99                        |
| <b>BFI-44_N</b>         | -0.67                 | <b>&lt;0.001</b>             | -0.51           | <b>&lt;0.001</b>             |

*BDI-II=Beckova škála deprese; BFI-44=44položková verze dotazníku Big Five; BFI-44\_A=prívětivost (Agreeableness); BFI-44\_C=svědomitost (Conscientiousness); BFI-44\_E=extraverze (Extraversion); BFI-44\_N=neuroticismus (Neuroticism); BFI-44\_O=otevřenost (Openness); Bolest aktuální/průměrná/maximální=položky Dotazníku o bolesti (PainDetect); ESS=Epworthská škála spavosti; FPH=funkční porucha hybnosti; FSS=škála pro měření tíže únavy; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SAS=Starksteinova škála apatie; SF-12=12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale); STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> *Všechny korelace byly provedeny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu, p hodnoty jsou korigovány na n=14 nezávislých měření*

Skór pro kvalitu života (SF-12) u pacientů s FPH signifikantně negativně koreloval se skóry pro depresi (BDI-II), úzkost (STAI X), maximální bolest, kognitivní obtíže (QPC), apatii (SAS) a neuroticismus (BFI-44). Byly nalezeny pozitivní korelace se skóry pro extraverzi a svědomitost (BFI-44). Nebyly nalezeny korelace kvality života se skóry pro únavu (FSS), denní spavost (ESS), trvání onemocnění, aktuální a průměrnou bolest a tíži motorických příznaků (S-FMDRS).

V kontrolní skupině skór pro kvalitu života (SF-12) významně negativně koreloval se skóry pro depresi (BDI-II), úzkost (STAI X), únavu (FSS), průměrnou bolest, kognitivní obtíže (QPC) a neuroticismus (BFI-44). Nebyly nalezeny korelace se skóry denní spavosti (ESS), aktuální a maximální bolesti, a apatie (SAS).

Korelace EQ-5D jsou uvedeny v příloze v Tabulce P1.

## **Dodatečná analýza**

Za účelem kontroly autokorelací škály SF-12, která obsahuje specifické položky zaměřující se na depresi, úzkost, bolest a únavu (položky 6,7,8,10 a 11), s některými dotazníky zaměřenými na non-motorické symptomy (BDI-II, STAI X, PainDetect, FSS), byly zopakovány analýzy se skóry ze sedmi položek týkajících se obecného zdraví (SF-12 položky 1,2,3,4,5,9 a 12). Původní výsledky zůstaly nepozměněny s výjimkou signifikantní korelace kvality života (SF-12 pouze 7 položek) s únavou (FSS) a absentující korelace kvality života se skóry pro bolest (PainDetect) a svědomitost (BFI-44). Dodatečná analýza tedy potvrdila korelace non-motorických symptomů jako jsou deprese, úzkost, kognitivní obtíže a apatie s kvalitou života, přičemž kvalita života (na základě položek SF-12 zaměřených na obecné zdraví) ani v tomto případě nekorelovala s tíží motorických symptomů. Výsledky dodatečné analýzy jsou k nahlédnutí v příloze v Tabulce P2.

## **Vícenásobná regresní analýza prediktorů kvality života**

Modely vícenásobné regresní analýzy škál pro měření kvality života SF-12 a EQ-5D jsou detailně k nahlédnutí v příloze v Tabulkách P3.

Při použití postupné vícenásobné regresní analýzy byly nejvýznamnějšími prediktory zhoršené kvality života u pacientů s FPH měřené pomocí škály SF-12 skóry pro vyšší míru subjektivních kognitivních stížností (QPC) a úzkostnost (STAI X-2) ( $R^2 = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Tyto parametry zůstaly významnými i po zahrnutí věku, trvání FPH a počtu let vzdělání do modelu.

U kontrol byla zhoršená kvalita života měřená pomocí metody SF-12 predikována vyššími skóry pro bolest, depresi (BDI-II), úzkostnost (STAI X-2), únavu (FSS), denní spavost (ESS) a subjektivní kognitivních stížností (QPC), přičemž bolest byla nejvýznamnějším prediktorem

( $R^2 = 0,81$ ,  $p < 0.001$ ). Tyto parametry zůstaly kromě denní spavosti (ESS) významné i po zahrnutí věku a počtu let vzdělání do modelu.

U pacientů s FPH byly nejvýznamnějšími prediktory zhoršení aktuálního zdravotního stavu/míry disability měřené pomocí EQ-5D-3L vyšší skóry pro depresi (BDI-II) a aktuální bolest ( $R^2 = 0.58$ ,  $p < 0.001$ ). Pouze deprese (BDI-II) pak zůstala významným prediktorem po zahrnutí věku, trvání poruchy a počtu let vzdělání do modelu.

U kontrol bylo zhoršení aktuálního zdravotního stavu/míry disability měřené pomocí EQ-5D-3L predikováno skóry pro depresi (BDI-II), aktuální bolest a subjektivní kognitivní stížnosti (QPC) ( $R^2 = 0.64$ ,  $p < 0.001$ ). Subjektivní kognitivní obtíže (QPC) a aktuální míra bolesti zůstaly významnými prediktory i po zahrnutí věku a počtu let vzdělání do modelu. Věk je navíc v tomto modelu hraničním prediktorem zhoršené kvality života.

Objektivně měřená tíže motorických příznaků (S-FMDRS) nebyla prediktorem skóre pro kvalitu života SF-12 nebo EQ-5D-3L.

#### 13.4 Diskuse

Tato práce se zabývá dopadem non-motorických symptomů včetně psychologických a somatických symptomů na kvalitu života lidí s FPH. Studie ukázala, že lidé s FPH měli ve srovnání s kontrolními subjekty výrazně vyšší míru celé řady afektivních a somatických symptomů. Objektivní míra tíže motorických symptomů překvapivě nebyla prediktorem kvality života ani s ní nekorelovala. Vyšší míra většiny non-motorických symptomů korelovala se zhoršenou kvalitou života. Ve vícenásobné regresní analýze byly kognitivní příznaky, míra úzkostnosti, deprese a bolest významnými prediktory kvality života měřené pomocí metod SF-12 nebo EQ-5D-3L.

Výsledky této studie potvrzují, že non-motorické symptomy mají větší dopad na kvalitu života než motorické příznaky. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími zjištěními z výzkumů jiných neurologických onemocnění jako je Parkinsonova choroba (Martinez-Martin, 2011), roztroušená skleróza (Amato et al., 2001), nemoc motorického neuronu (Gibbons et al., 2013), či cévní mozková příhoda (de Bruijn et al., 2015).

Toto je první studie, která komplexně hodnotí non-motorické a motorické příznaky u lidí s FPH a jejich dopad na kvalitu života. Uvádí do souvislosti předchozí výzkum, který se zabýval izolovaně prevalencí specifických non-motorických příznaků u FPH, přičemž dosavadní zjištění naznačila, že non-motorické příznaky mohou být klíčovým problémem lidí s FPH.

Pacienti v předložené studii referovali signifikantně vyšší míru úzkosti a deprese než zdravé kontroly. To je v souladu se zjištěními systematického review u pacientů s funkčními neurologickými příznaky obecně, kde úzkost byla reportována u 17% až 42% pacientů dohromady v pěti studiích (n = 266) a deprese (nebo afektivní porucha) u 19% až 71% dohromady v šesti studiích (n = 349) (J. Gelauff et al., 2014).

Pacienti s FPH dále trpěli vyšší mírou bolesti a únavy ve srovnání s kontrolami. V předchozích studiích na velkých počtech pacientů (> 100) byla bolest častým problémem, 64% pacientů s funkční slabostí a 41% pacientů s funkční/fixní dystonií udávalo jako hlavní obtíž bolest (Schrag, Trimble, Quinn, & Bhatia, 2004). Únava byla rovněž reportována jako častá u pacientů s jinými projevy funkční neurologické poruchy (FND), jako jsou non-epileptické záchvaty (J. Gelauff & Stone, 2016).

Oproti kontrolním subjektům vykazovali pacienti s FPH v naší studii rovněž vyšší míru denní spavosti. Subjektivní poruchy spánku (nízká efektivita spánku, zkrácená délka spánku) jsou u skupiny pacientů s funkčními neurologickými poruchami obecně popisovány (Graham &

Kyle, 2017). Příčiny nadměrné somnolence během dne však nejsou doposud u pacientů s FPH známy a jsou polem pro další výzkum za pomoci strukturovaných klinických rozhovorů zaměřených na poruchy spánku a polysomnografického vyšetření.

V souladu s předchozími poznatky i běžnou klinickou zkušeností pacienti uváděli vyšší úroveň subjektivních kognitivních obtíží, kterými trpí v každodenním životě ve srovnání se zdravými kontrolami (Griem et al., 2016; Heintz et al., 2013). Předchozí studie u lidí s FPH také uváděly častý společný výskyt funkční kognitivní poruchy (zejména poruchy paměti) (Griem et al., 2016; Wessely et al., 1999). Vyšší míra subjektivních kognitivních obtíží může vyplývat z přetížení kapacity pozornosti a pracovní paměti v důsledku abnormálního pozornostního zaměření směrem k tělu, které je klíčovou komponentou všech funkčních symptomů. Může však představovat komorbidní funkční symptom přímo reflektující tento jev. V neposlední řadě také může souviset s přidruženými poruchami nálady a jinými non-motorickými symptomy. Další studie by se měli zabývat rolí kognitivních obtíží i v kontextu jednotlivých kognitivních domén (Edwards et al., 2012; Heintz et al., 2013; Roelofs et al., 2003; van Poppel et al., 2011).

U pacientů s FPH nebyla ve srovnání se zdravými kontrolami zjištěna vyšší míra apatie. Ve světle těchto poznatků lze říci, že únava a snížený výkon v aktivitách denního života, které jsou pacienty s FPH často udávány, nejsou důsledkem snížené motivace. Kromě toho může absence vyšší míry apatie na základě sebepercepce podpořit platnost výsledků této studie, tedy že vyšší míra non-motorických symptomů není jednoduše způsobena obecnou tendencí pacientů k nadměrnému reportování příznaků (Griem et al., 2016).

V souladu s dosavadním výzkumem studie upozorňuje na zhoršenou kvalitu života u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolními subjekty měřenou pomocí metod SF-12 a EQ-5D-3L. Tyto výsledky naznačují narušení aktuálního stavu i dlouhodobého fungování v různých doménách (J. Gelauff et al., 2014).



Pacienti s FPH se neodlišovali od kontrolního souboru v osobnostních rysech. Nálezy týkající se osobnostních rysů u FPH byly dosud nekonzistentní, v jedné ze studií nebyl nalezen rozdíl v osobnostních rysech (Kranick et al., 2011), zatímco další studie naznačuje vyšší neuroticismus ve skupině lidí s FPH ve srovnání se zdravými kontrolami (Schwingenschuh et al., 2016). Důkazy o vyšší prevalenci poruch osobnosti u pacientů s FPH ve srovnání se zdravými kontrolami jsou konzistentní (Demartini et al., 2014; J. Gelauff & Stone, 2016).

Osobnostní rysy jsou relevantní individuální rozdíly spojené s duševním a fyzickým zdravím. V souladu se závěry z jiných studií na klinické i zdravé populaci, ve studii byly nalezeny pozitivní korelace kvality života s extravertí a svědomitostí, zatímco negativní korelace byla nalezena pro neuroticismus (Chapman et al., 2007; Kendler & Myers, 2010; Merema, Speelman, Foster, & Kaczmarek, 2013). V nedávné studii funkčních neurologických poruch byly osobnostní rysy vztaženy ke konceptu resilience, přičemž snížená resilience byla spojována s maladaptivními copingovými mechanismy a mírou vulnerability ke vzniku funkční neurologické poruchy. Resilience podle studie korelovala pozitivně s osobnostními rysy extraverte, svědomitosti a otevřenosti (Jalilianhasanpour et al., 2018). Ve světle těchto zjištění lze neuroticismus vnímat spíše jako rizikový faktor pro vyjádření non-motorických symptomů jako jsou kognitivní obtíže nebo deprese, popř. pro samotné vyjádření funkční neurologické poruchy, zatímco svědomitost a extraverti lze považovat za faktory protektivní (Javaras et al., 2012).

U lidí s FPH pravděpodobně existuje složitá interakce a vzájemné ovlivňování mezi převážně psychologickými (úzkost, deprese) a somatickými příznaky (bolest, únava) včetně kognitivních příznaků, avšak nelze předpokládat jednoduchou kauzalitu ani vždy shodný podíl jednotlivých obtíží. Příčinnost mnoha vzájemně interagujících non-motorických symptomů, pokud existuje, se u ukázala jako složitá již v případě jiných poruch. Například u pacientů s roztroušenou sklerózou může deprese předpovědět rozvoj únavy a úzkosti, zatímco

úzkost a únava mohou předpovědět pozdější rozvoj deprese (Brenner & Piehl, 2016; R. F. Brown et al., 2009). Deprese a únava mají také vliv na kognitivní obtíže u pacientů s roztroušenou sklerózou, kde zlepšení deprese a únavy souvisí s celkovou změnou subjektivního kognitivního oslabení (Kinsinger et al., 2010). Podobně složitou interakci mezi jednotlivými příznaky lze předpokládat také u FPH.

### **Limitace**

Mezi limitace této studie patří vzorek pacientů pouze z jednoho specializovaného centra. Další limitací je použití několika pro Českou republiku nevalidovaných (avšak běžně používaných) metod k hodnocení non-motorických příznaků. Částečný překryv v testovaných doménách non-motorických symptomů a kvality života mohl vést k autokorelacím, proto byla zahrnuta rovněž dodatečná analýza, která ukazuje nezměněné výsledky i za použití pouze vybraných položek týkajících se kvality života a všeobecného zdraví. Pro odhad dopadu non-motorických příznaků na kvalitu života a pro zachycení jejich globální zátěže pro pacienty by mohla být vhodnější jednotná škála určující frekvenci a závažnost každého z příznaků. Dalším omezením je posouzení tíže motorických příznaků pomocí metody S-FMDRS. Tato škála je okamžitým měřítkem aktuálního stavu, které může mít nízkou test-retestovou reliabilitu vzhledem k proměnlivé povaze tíže příznaků FPH. Budoucí výzkum by měl přispět k vývoji vhodných metod pro hodnocení pacientů s FPH a rovněž definici výstupů, které jsou relevantní. V neposlední řadě by se měl výzkum dále zabývat otázkou kvality života a popsat i další faktory, které mají podíl na výsledné kvalitě života pacientů s FPH.

## 14 Studie 2: Pozornostní oslabení u pacientů s funkčními poruchami hybnosti: Neuropsychologická studie

### 14.1 Úvod

Pozornostní abnormality hrají klíčovou roli v patofyziologických procesech FPH. FPH jsou charakteristické distraktibilitou, při distrakci pozornosti tak dochází k mírnění symptomů a naopak při zacílení pozornosti na relevantní segment těla dochází k selhávání explicitní motorické kontroly a horšení symptomů (Parees et al., 2013). V neurobiologickém modelu poruchy pak patří abnormálně alokovaná pozornost směrem symptomům společně s přesvědčeními o nemoci k ústředním popsaným fenoménům (Edwards et al., 2013).

Pacienti s FPH často referují kognitivní obtíže jako jsou oslabená koncentrace pozornosti nebo obtíže zapamatovat si informace, což může mít souvislost s abnormitami pozornostních mechanismů (J. M. Gelauff et al., 2019; Vechetova et al., 2018). Z první prezentované studie vyplývá, že kognitivní stížnosti jsou výrazným prediktorem kvality života pacientů s FPH. Další ze studií z našeho pracoviště ukázala, že ze všech non-motorických symptomů jsou to právě subjektivní kognitivní stížnosti, které korelují se subjektivně i objektivně hodnocenými motorickými i non-motorickými symptomy FPH, což může rovněž odrážet roli pozornostních procesů v rozvoji funkční neurologické poruchy a podtrhovat důležitost kognitivních symptomů u FPH (Edwards et al., 2012; Forejtová et al., 2021; Teodoro et al., 2018).

Ačkoli klinická relevance je zřejmá, jen minimum studií se dosud věnovalo výzkumu pozornosti u FPH v kontextu celkového kognitivního fungování (Heintz et al., 2013; Voon et al., 2013), a to s rozporupnými výsledky. Cílem studie bylo komplexně hodnotit subjektivní i objektivní kognitivní výkon u pacientů s FPH se zaměřením na pozornostní procesy v kontextu dalších domén. Pro vyloučení možného vlivu sníženého úsilí v testech byly zahrnuty testy validity výkonu. Předpokládali jsme, že oproti zdravým kontrolním subjektům

bude skupina pacientů s FPH vykazovat signifikantní oslabení pozornosti, vyšší intraindividuální variabilitu skóre a inkonzistence napříč testy a dále vyšší heterogenitu výsledků mezi jednotlivými participanty (definováno jako interindividuální variabilitu) ve srovnání s kontrolní skupinou.

## 14.2 Metody

### **Participanti**

Do studie bylo zařazeno 30 pacientů (průměrný věk  $45,3 \pm 9,3$  let, 9 mužů) s klinicky stanovenou diagnózou FPH dle kritérií autorů Gupty a Langa (Gupta & Lang, 2009), kteří navštívili specializované Centrum extrapyramidových onemocnění ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v období od března 2016 do května 2021. Diagnóza FPH byla založena na podrobném klinickém vyšetření zkušeným specialistou na pohybové poruchy na základě pozitivních známek funkční slabosti a/nebo abnormálních pohybů, které jsou inkonzistentní a neodpovídají známým pohybovým poruchám (Daum et al., 2014; Edwards & Bhatia, 2012; Espay & Lang, 2015). Všichni pacienti trpěli přetrvávajícími příznaky bez remise. Vylučovacím kritériem byla přítomnost komorbidních organických neurologických poruch.

Všechny motorické příznaky přítomné během vyšetření byly u každého pacienta s FPH zaznamenány a fenomenologicky klasifikovány jako funkční slabost, třes, dystonie / křeče, myoklonus, porucha chůze, porucha řeči nebo parkinsonismus. Monosymptomatický motorický fenotyp byl přítomen u 9 pacientů (30%), 13 pacientů trpělo dvěma různými motorickými příznaky (43%) a 8 pacientů mělo smíšený fenotyp se třemi nebo více motorickými příznaky (27%). Byla rovněž zaznamenána délka trvání příznaků FPH.

Dále bylo do studie zařazeno 30 kontrolních subjektů vázaných věkem a vzděláním (průměrný věk  $45,3 \pm 10,2$  let, 9 mužů) z databáze zdravých dobrovolníků ochotných účastnit

se klinických studií, včetně pracovníků ze zdravotnictví. Kontrolním subjektům bylo za účast vyplaceno 700 Kč. U všech kontrol byla odebrána úplná anamnéza a bylo provedeno komplexní neurologické vyšetření. Do kontrolního souboru byli zahrnuti pouze lidé bez neurologických příznaků nebo známek poruchy nervového systému.

Jako screeningové vyšetření kognitivních funkcí byl použit Mini-Mental State Examination (MMSE), pro vyloučení demence byl použit cut- off skór 24 bodů (Štěpánková et al., 2015).

U všech účastníků byla zaznamenávána medikace. V patientském souboru bylo 13 lidí bez medikace, 14 pacientů užívalo antidepresiva, 9 pacientů antikonvulziva, 2 pacienti benzodiazepiny, 2 pacienti opiáty, 1 pacient blokátory dopaminových receptorů. V rámci kontrolní skupiny bylo 22 lidí bez medikace, 7 kontrol užívalo antidepresiva, 2 lidé antikonvulziva, a 1 blokátory dopaminových receptorů.

Demografické a klinické charakteristiky jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6.

Studie byla schválena místní etickou komisí a všichni účastníci dali písemný souhlas s účastí na studii.

**TABULKA 5: Demografické charakteristiky a dotazníky na non-motorické symptomy**

|                                     | <b>Pacienti s FPH</b> | <b>Kontroly</b> | <b>p-hodnoty<sup>1</sup></b> |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------------|
|                                     | (N=30)                | (N=30)          | -                            |
| <b>Demografické charakteristiky</b> |                       |                 |                              |
| Věk (roky) (SD)                     | 45.3 (9)              | 45.3 (10)       | 0.99                         |
| Ženské pohlaví (N)                  | 21                    | 21              | >0.99                        |
| Vzdělání (roky) (SD)                | 13.6 (3)              | 13.6 (3)        | 0.96                         |
| <b>MMSE</b>                         | 27.2 (2)              | 28.3 (1)        | <b>0.010</b>                 |
| <b>Dotazníky</b>                    |                       |                 |                              |
| QPC (rozsah 0-10) (SD)              | 4.6 (3)               | 2.5 (1)         | <b>0.004</b>                 |
| BDI-II (rozsah 0-63) (SD)           | 20.6 (14)             | 10.5 (10)       | <b>0.003</b>                 |
| STAI X-I (rozsah 20-80) (SD)        | 47.9 (13)             | 40.6 (9)        | <b>0.015</b>                 |
| STAI X-II (rozsah 20-80) (SD)       | 51.0 (12)             | 42.4 (12)       | <b>0.010</b>                 |

*FPH=funkční porucha hybnosti; BDI-II=Beckova škála deprese; MMSE=Mini-Mental State Examination; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SD=směrodatná odchylka; STAI X-1, STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> *Všechna meziskupinová srovnání byla provedena za použití Welchova t-testu*

**TABULKA 6: Klinické charakteristiky pacientů s FPH**

|   | <b>Pacienti s FPH</b> |
|---|-----------------------|
|   | (N=30)                |
| <b>Trvání FPH (roky) (SD)</b>   | 6.8 (6)               |
| <b>Typ motorických symptomů (přítomen / přítomen jako dominantní)</b> |                       |
| Porucha chůze   | 20 / 7                |
| Slabost   | 19 / 12               |
| Třes  | 13 / 8                |
| Porucha řeči  | 4 / 0                 |
| Myoklonus   | 3 / 2                 |
| Dystonie/spasmy   | 2 / 0                 |
| Parkinsonismus  | 1 / 1                 |
| <b>Tíže motorických symptomů</b>                                      |                       |
| S-FMDRS (rozsah -54) (SD)   | 10.5 (7)              |
| <b>Bolest</b> (rozsah 0-3) (SD)                                       | 1.9 (1)               |
| <b>Únava</b> (rozsah 0-3) (SD)  | 2.1 (1)               |

*FPH=funkční porucha hybnosti; SD=směrodatná odchylka; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale)*

## **Postup**

Klinické hodnocení neurologem zahrnovalo odebrání anamnézy a objektivní hodnocení tíže motorických příznaků (abnormálních pohybů i slabosti) pomocí zjednodušené škály funkčních poruch hybnosti (Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale, S-FMDRS). Byla zaznamenána přítomnost či nepřítomnost abnormálních pohybů v každém ze sedmi segmentů a hodnocena na základě tíže a trvání příznaků (Nielsen, Ricciardi, et al., 2017).

Neuropsychologické hodnocení zahrnovalo klinický rozhovor s psychologem včetně kvalitativního zhodnocení subjektivního kognitivního fungování na základě rozhovoru.

## **Dotazníky**

K hodnocení míry úzkosti, deprese a kognitivních stížností byly použity sebeposuzovací dotazníky:

Pro měření depresivní symptomatiky byla použit 21položkový dotazník Beckova škála deprese (BDI-II) (Beck et al., 1961).

K měření míry úzkosti jsme použili Dotazník úzkosti a úzkostlivosti (STAI X), 40položkový (20 položek X-1, 20 položek X-2) dotazník měřící míru aktuální úzkosti a míru úzkostnosti jako dlouhodobého rysu (Spielberger, 1983).

Subjektivní kognitivní fungování v každodenním životě bylo měřeno vedle klinického rozhovoru pomocí Dotazníku kognitivních stížností (Le questionnaire de plainte cognitive, QPC), na základě 10položkového dichotomického dotazníku hodnotícího přítomnost kognitivních obtíží za posledních šest měsíců (Markova et al., 2017).

Pacienti dále hodnotili svou průměrnou bolest a únavu na stupnici 0-3 jako žádnou (0), mírnou (1), střední (2), těžkou (3).



## Neuropsychologická baterie

Neuropsychologická baterie byla navržena tak, aby pokrývala všechny hlavní kognitivní domény, které se tradičně měří neuropsychologickým vyšetřením: pozornost včetně rychlosti zpracování, exekutivní funkce včetně pracovní paměti, paměť, řeč a jazyk, a zrakově-prostorové funkce (APA, 2013). Pro hodnocení každé z domén byly použity alespoň dva testy, tak jak je doporučeno ve standardech kvality neuropsychologického vyšetření. Byly použity verbálně i vizuálně vázané testy (částečně s grafomotorickou složkou), s cílem co nejvíce eliminovat možný negativní dopad motorické poruchy na výsledky (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012)

Validita výkonu byla hodnocena pomocí jednoho performance validity testu (Delayed Matching-to-Sample Task 48, DMS-48), využívajícího krátkodobé vizuální paměťové rekognice prezentovaných obrázků s možností volby mezi dvěma obrázky, a dvou tzv. embedded measures, tedy testů přidružených ke standardně používaným metodám: rekognice s nucenou volbou v testu AVLT (AVLT FCR, založené na verbální paměťové rekognici s výběrem mezi dvěma slovy, z nichž jedno bylo 5x prezentováno během jednotlivých pokusů učení) a reliable digit span (RDS, vypočítaný skór je součtem nejdelších řetězců číslic opakovaných bez chyby v obou pokusech u jednotlivých podmínek dopředu i pozpátku) (Barbeau et al., 2004; Greiffenstein, Baker, & Gola, 1994; Poreh, Bezdicek, Korobkova, Levin, & Dines, 2016). Testy validity výkonu byly rozmístěny v průběhu celého vyšetření, tedy na začátku, uprostřed a na konci, tak, aby kontrolovaly pokud možno konzistentní hladinu úsilí v testech (Alluri et al., 2020). K detekci možného sníženého úsilí v testech byly použity cut-off skóry navrhované předchozím výzkumem: pro DMS-48  $\leq 35$ , pro AVLT FCR  $\leq 13$  a pro RDS  $\leq 6$  (Nikolai et al., 2020; Poreh, Bezdicek, Korobkova, Levin, & Dines, 2016; Schroeder, Twumasi-Ankrah, Baade, & Marshall, 2012)

Pozornost byla hodnocena pomocí Testu cesty (Trailmaking Test, TMT) části A, prvních dvou podmínek (subtesty Slova a Barvy) Stroopova Testu a opakování čísel (digit span) dopředu. K hodnocení rychlosti zpracování byl použit test kódování symbolů (digit symbols) (Bezdicek et al., 2012; Krivá, 2013; Wechsler, 2010).

Exekutivní funkce byly měřeny pomocí TMT části B, interferenční podmínky Stroopova testu (subtest Barevná slova) a testů fonemické verbální fluence s využitím písmen K, P, S, jak je doporučeno v české verzi (Bezdicek et al., 2012; Krivá, 2013; Nikolai et al., 2015). Pracovní paměť byla hodnocena pomocí opakování čísel pozpátku (Wechsler, 2010) a české verze N-back testu původně vyvinuté pro trénink pracovní paměti. Výkon v N-back testu byl operacionalizován jako poměr součtu skóre N (2. až 6. pokus) děleno součtem chyb od 2. do 6. pokusu (Stepankova et al., 2014).

K hodnocení krátkodobé verbální paměti a schopnosti učení byl použit Paměťový test učení (Rey Auditory Verbal Learning Test, AVLT) (Bezdicek et al., 2014; Preiss et al., 2012). Vizuoprostorová paměť byla hodnocena pomocí Rey-Osterriethovy komplexní figury (Rey-Osterrieth Complex Figure, ROCF) (Drozdová, Štěpánková, Lukavský, Bezdíček, & Kopeček, 2015; Preiss et al., 2012).

Řeč a jazyk byly zkoumány pomocí testů sémantické verbální fluence (kategorie zvířata, zelenina) a 15položkové zkrácené verze Bostonského testu pojmenování (Boston naming test, BNT) (Mack, Freed, Williams, & Henderson, 1992; Nikolai et al., 2015).

Zrakově-prostorové funkce byly hodnoceny pomocí kopie Rey-Osterriethovy komplexní figury (Drozdová et al., 2015; Preiss et al., 2012) a subtestu Umístění čísel (Number Location) z Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru (Visual Object and Space Perception Battery, VOSP) (Laingová, 2002; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005).

Jako výstupy neuropsychologického vyšetření byly použity doménové skóry. Výsledky testů či subtestů vybraných pro každou doménu, tj. paměť, pozornost, exekutivní funkce, řeč a jazyk a vizuospeciální funkce a pro validitu výkonu jsou uvedeny v tabulce 7.

Doménové skóry byly vypočteny jako průměr z-skóruů vybraných testů/subtestů pro každou kognitivní doménu. Dále jsme vypočítali komplexní kognitivní skóre ze všech kognitivních domén jako průměr všech doménových skóruů.

**TABULKA 7: Testové skóry použité pro výpočet doménových skóru a celkového kognitivního skóru**

| Skóry                                | Domény                                       |                                 |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| AVLT I-V součet                      | <b>Paměť</b>                                 | <b>Celkový kognitivní výkon</b> |
| ROCF okamžité vybavení               |  |                                 |
| AVLT oddálené vybavení               |  |                                 |
| ROCF oddálené vybavení               |  |                                 |
| Opakování čísel dopředu              | <b>Pozornost vč. Rychlosti zpracování</b>    |                                 |
| Test cesty A                         |  |                                 |
| Stroopův Test Slova                  |  |                                 |
| Stroopův Test Barvy                  |  |                                 |
| Kódování symbolů                     | <b>Exekutivní funkce vč. Pracovní paměti</b> |                                 |
| Test cesty B                         |  |                                 |
| Fonemická verbální fluence (KPS)     |  |                                 |
| Stroopův Test Barevná slova          |  |                                 |
| Opakování čísel pozpátku             |  |                                 |
| N-back test 2-6 poměr                | <b>Jazyk a řeč</b>                           |                                 |
| Sémantická verbální fluence Zvířata  |  |                                 |
| Sémantická verbální fluence Zelenina |  |                                 |
| Bostonský test pojmenování-15        | <b>Zrakově-prostorové funkce</b>             |                                 |
| ROCF kopie                           |  |                                 |
| VOSP Umístění čísel                  | <b>Validita výkonu</b>                       |                                 |
| DMS-48                               |  |                                 |
| AVLT nucená rekognice                |  |                                 |
| Opakování čísel RDS                  |  |                                 |

*AVLT= Paměťový test učení; DMS-48= Delayed Matching-to-Sample Task 48; RDS=reliable digit span; ROCF= Rey-Osterriethova komplexní figura; VOSP= Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru*

Intraindividuální variabilita byla definována jako variabilita kognitivního výkonu mezi testy v rámci jedné domény a v rámci celé baterie testů. Byla vypočítána jako standardní odchylka z-skórů testů použitých v každé doméně pro každého účastníka zvlášť. Interindividuální variabilita byla definována jako míra rozdílů skóre mezi jednotlivými účastníky v dané doméně a v celkovém kognitivním výkonu a byla vypočítána jako standardní odchylka doménového skóre, zvlášť pro každou skupinu.

### **Statistická analýza**

K meziskupinovým srovnáním byl použit Welchův t-test. Abychom mohli kontrolovat vliv deprese, provedli jsme opětovnou analýzu dat pomocí lineární regrese s příslušností ke skupině a kontrolovanou proměnnou (BDI-II) jako prediktorem. Dále jsme porovnávali průměrné skóre intra-doménové a testové variability u pacientů a kontrol pomocí Welchova t-testu a interindividuální variabilitu mezi skupinami pomocí Levenova testu. Jako měřítko vztahu mezi jednotlivými analyzovanými proměnnými byl použit Spearmanův korelační koeficient. Chyba I. druhu (Family-wise error) byla kontrolována použitím Bonferroniho korekce pro mnohonásobná porovnání.

### **14.3 Výsledky**

#### **Příznaky funkční neurologické poruchy**

Demografické charakteristiky (věk, pohlaví, vzdělání), screening kognitivního výkonu (MMSE) a subjektivní hodnocení deprese, úzkosti a kognitivních obtíží (BDI-II, STAI X, QPC) jsou uvedeny v tabulce 5. Ve srovnání s kontrolní skupinou měli pacienti významně nižší výkon ve screeningu kognitivních funkcí a více kognitivních obtíží, depresivních a

úzkostných příznaků. Klinické charakteristiky skupiny pacientů (typ motorických příznaků, trvání onemocnění a tíže motorických příznaků za použití S-FMDRS, úroveň bolesti a únavy) jsou uvedeny v tabulce 6.

### **Subjektivní kognitivní stížnosti**

Na základě klinického rozhovoru pro kvalitativní posouzení subjektivních kognitivních stížností reportovalo kognitivní obtíže 25/30 pacientů. Tabulka 8 ukazuje prevalenci spontánně referovaných kognitivních stížností.

**TABULKA 8: Subjektivní kognitivní stížnosti u pacientů s FPH**

|   | <b>N</b> | <b>%</b> |
|---|----------|----------|
| <b>Subjektivní kognitivní stížnosti</b> | 25/30    | 83       |
| <b>Obsah kognitivních stížností</b>     |          |          |
| Pozornost                               | 15/30    | 50       |
| Krátkodobá paměť                        | 15/30    | 50       |
| Řeč                                     | 6/30     | 20       |
| Dyslexie, dyskalkulie                   | 3/30     | 10       |
| Dlouhodobá paměť                        | 2/30     | 6        |
| Orientace                               | 1/30     | 3        |

*FPH=funkční porucha hybnosti*

### **Neuropsychologické vyšetření**

V této studii nebyly nalezeny signifikantní meziskupinové rozdíly v testech validity výkonu. Pouze 3 pacienti v testech selhali (DMS-48, AVLT FCR a RDS), z nichž 2 skórovali pod stanovenými cut-off skóry ve všech 3 testech validity výkonu a 1 pouze v 1 z těchto testů.

Zvolili jsme konzervativní přístup a všichni tito tři pacienti byli vyloučeni z analýzy objektivně měřené kognitivní výkonnosti pacientů s FPH. V žádném z PVT nebyly nalezeny skóry pod hranicí statistické pravděpodobnosti. Celkově 27 ze 30 pacientů (90%) skórovalo v normě v rámci validity výkonu.

Výsledky neuropsychologického hodnocení pacientů s FPH (n=27) a kontrolní skupiny (N=30) jsou uvedeny v tabulce 9. Popisná statistika a meziskupinové srovnání jednotlivých skóreů neuropsychologických testů a subtestů jsou uvedeny v příloze, Tabulka P4.

**TABULKA 9: Meziskupinové srovnání<sup>1</sup> kognitivního výkonu**

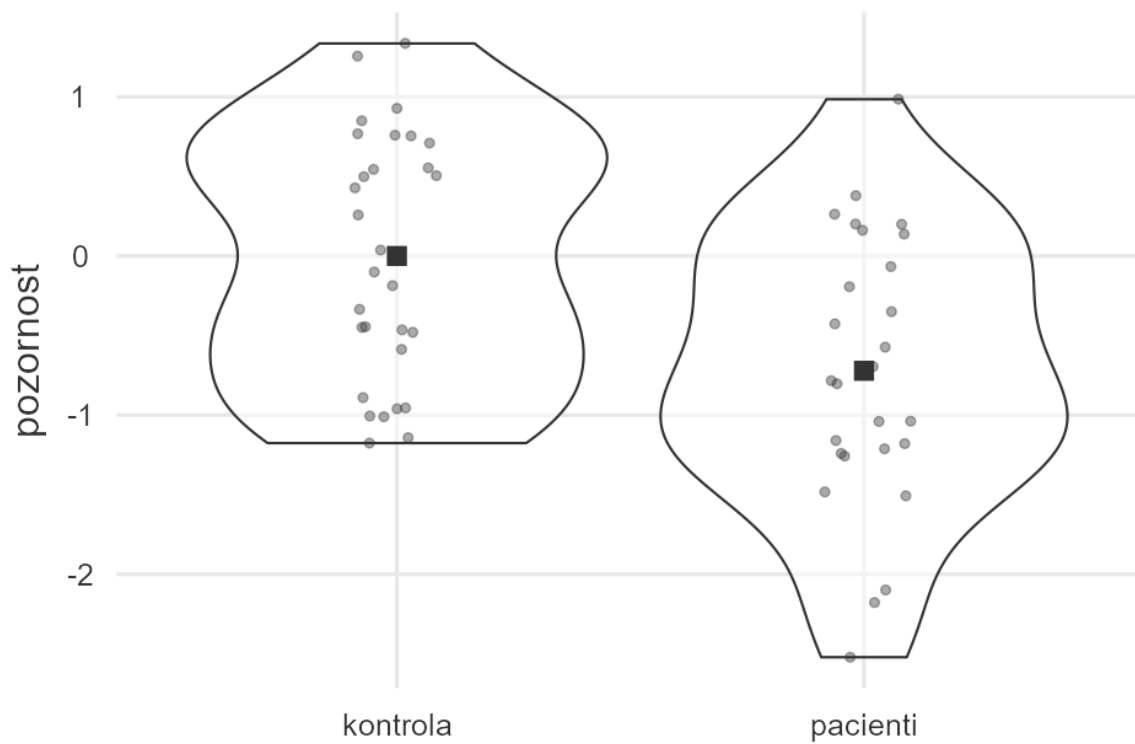
| <b>Doménové skóry</b>     | <b>Pacienti<br/>(N=27)<br/>Průměr (SD)</b> | <b>Kontroly<br/>(N=30)<br/>Průměr (SD)</b> | <b>P-<br/>hodnota<sup>2</sup></b> | <b>Cohenovo<br/>d</b> |
|---------------------------|--|--|-----------------------------------|-----------------------|
| Pozornost                 | -0.72 (0.9)                                | 0 (0.8)                                    | <b>0.005</b>                      | 0.89                  |
| Paměť                     | -0.26 (0.9)                                | 0 (0.8)                                    | >0.99                             | 0.31                  |
| Exekutivní funkce         | -0.63 (0.8)                                | 0 (0.6)                                    | <b>0.01</b>                       | 0.88                  |
| Řeč a jazyk               | -0.54 (0.7)                                | 0 (0.7)                                    | <b>0.025</b>                      | 0.77                  |
| Zrakově-prostorové funkce | -0.03 (0.8)                                | 0 (0.9)                                    | >0.99                             | 0.04                  |
| Kognitivní výkon          | -0.44 (0.6)                                | 0 (0.6)                                    | <b>0.025</b>                      | 0.77                  |

<sup>1</sup> Meziskupinová srovnání byla provedena pomocí Welchova t-testu.

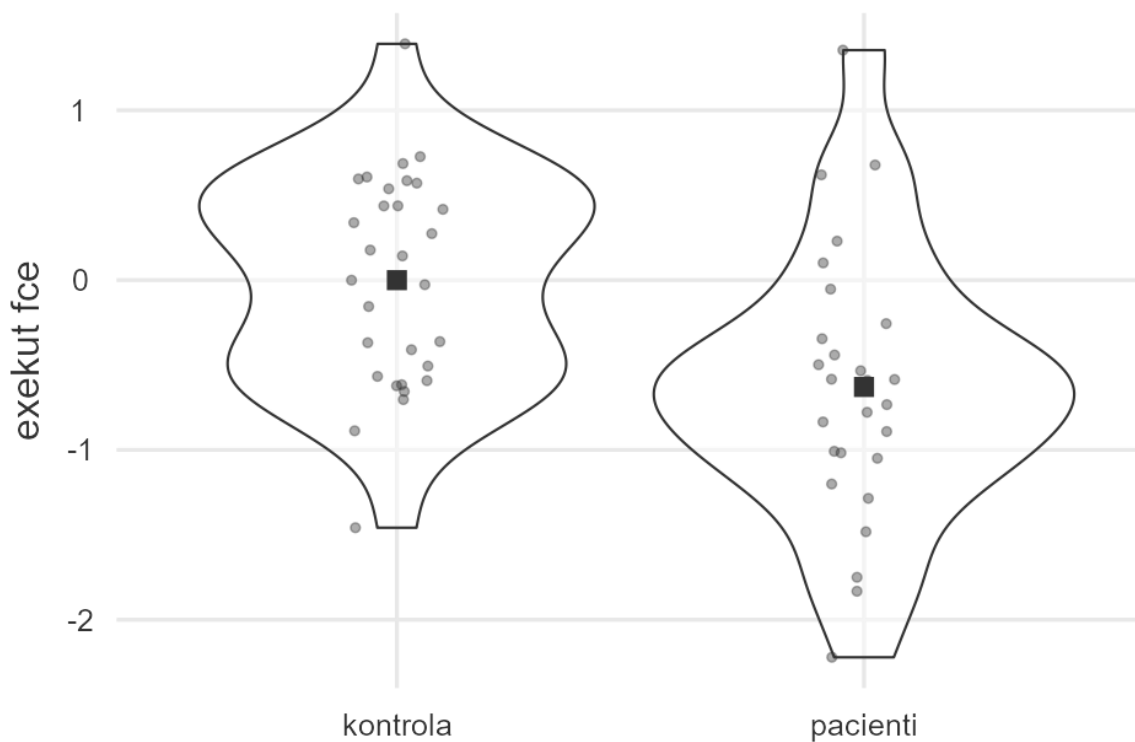
<sup>2</sup> p hodnoty jsou korigovány na n=5 nezávislých měření.

Rozložení jednotlivých výkonů pacientů s FPH a kontrol v rámci vybraných domén a v rámci celkového kognitivního výkonu jsou vyobrazena v grafech 1-4 (jednotka z-skór).

**Graf 1: Rozložení v rámci pozornostní domény u pacientů s FPH a kontrol**

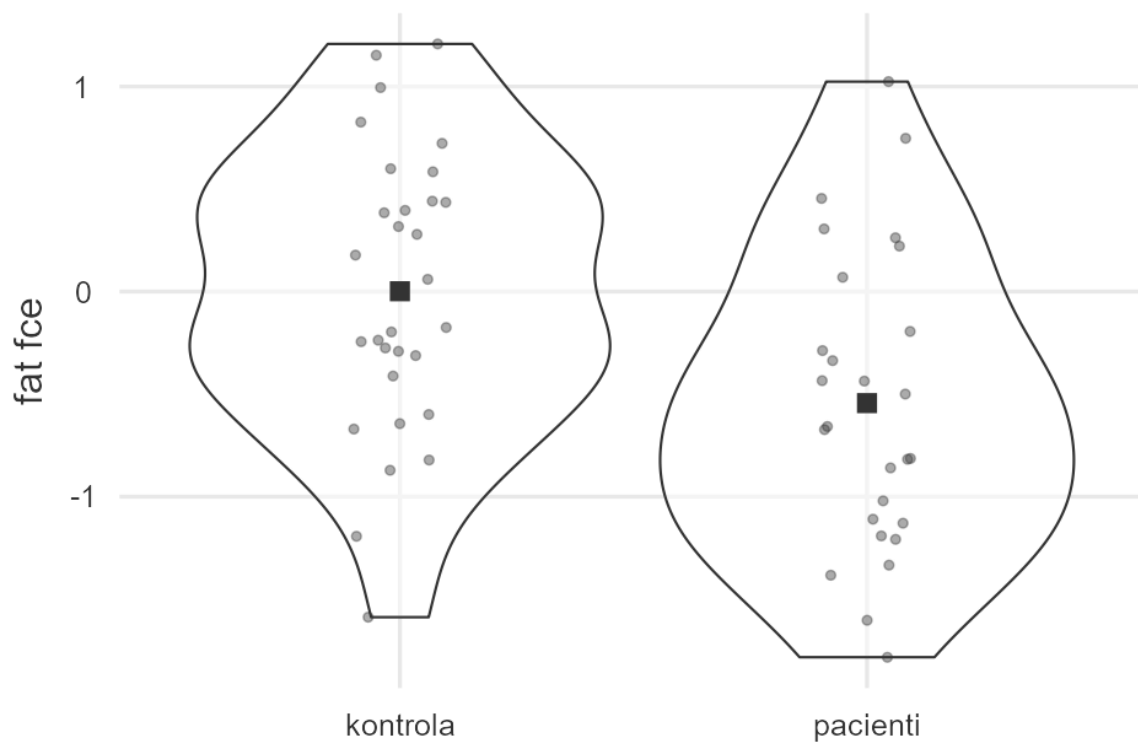


**Graf 2: Rozložení v rámci exekutivních funkcí u pacientů s FPH a kontrol**

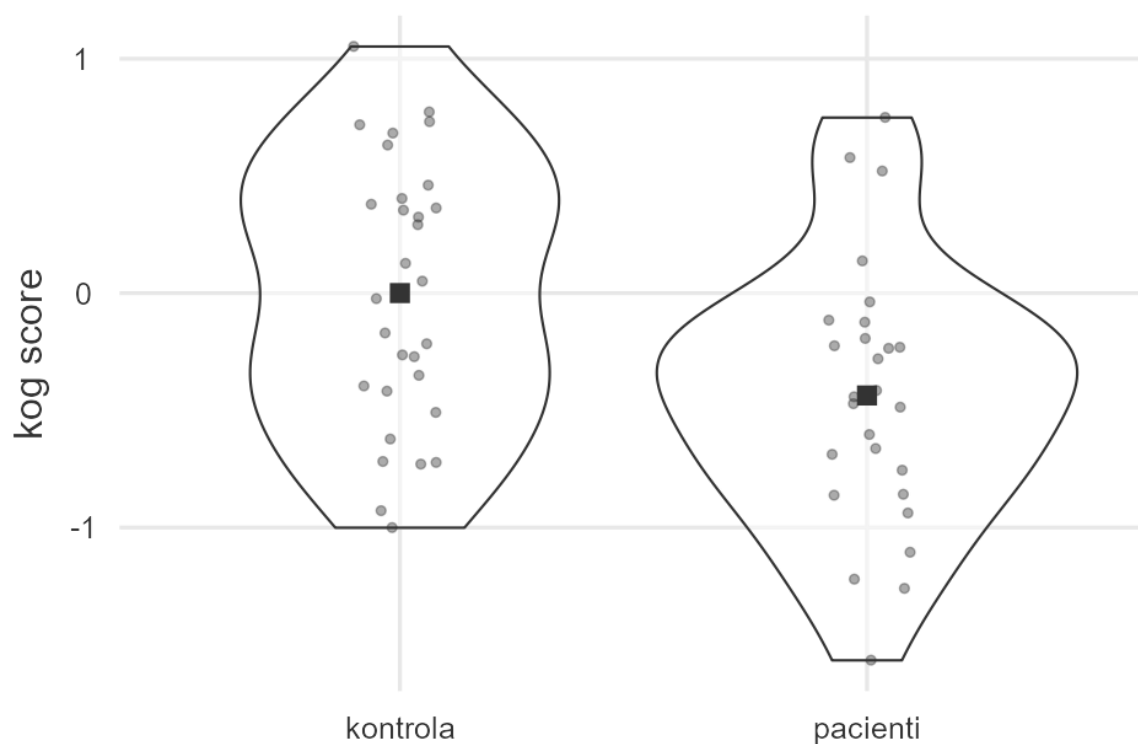




**Graf 3: Rozložení v rámci fatických funkcí u pacientů s FPH a kontrol**



**Graf 4: Rozložení v rámci celkového kognitivního výkonu u pacientů s FPH a kontrol**



## **Adjustace na depresi**

Po kontrole vlivu deprese (BDI-II) zůstaly všechny hlavní výsledky signifikantní (pozornost:  $p=0.045$ , exekutivní funkce:  $p=0.015$ , jazyk a řeč:  $p=0.025$ , globální kognitivní výkon:  $p=0.03$ ). Uvedené p-hodnoty jsou po korekci na  $n=5$  nezávislých měření.

## **Variabilita**

Intraindividuální variabilita ve výsledcích testů byla významně vyšší u pacientů oproti kontrolnímu souboru v rámci celkového kognitivního výkonu ( $p = 0.005$ , Cohenovo  $d = 0.94$ ). Uvedená hodnota je po korekci na  $n=5$  nezávislých měření. Interindividuální rozdíly variability mezi patientskou a kontrolní skupinou nebyly významné (všechny hodnoty  $p > 0.1$ ).

## **Vztah mezi subjektivním a objektivním hodnocením kognice a příznaky funkční neurologické poruchy u pacientů s FPH**

Nebyly nalezeny korelace mezi subjektivními kognitivními stížnostmi a objektivním kognitivním výkonem. U patientské skupiny subjektivní kognitivní stížnosti měřené pomocí QPC korelovaly s referovanými non-motorickými příznaky jako je deprese (BDI-II,  $r = 0.761$ ,  $p < 0.001$ ), úzkost a úzkostnost (STAI I,  $r = 0.610$ ,  $p < 0.001$ ; STAI II,  $r = 0.766$ ,  $p < 0.001$ ). U skupiny pacientů s FPH nebyly nalezeny korelace subjektivních kognitivních stížností s tíží ani trváním motorických příznaků onemocnění. Z osobnostních rysů korelovaly subjektivní kognitivní stížnosti (QPC) s neuroticismem (BFI\_N,  $r = 0.597$ ,  $p = 0.03$ ). Nebyly nalezeny korelace pro objektivně hodnocený kognitivní výkon. Uvedené p-hodnoty jsou po korekci na  $n=15$  nezávislých měření. Korelace subjektivního a objektivního hodnocení kognitivního

výkonu s motorickými a non-motorickými symptomy a rysy osobnosti jsou podrobně uvedeny v příloze, Tabulka P5.

#### 14.4 Diskuse

Tato studie ukázala zhoršenou subjektivní a objektivní kognitivní výkonnost u pacientů s FPH. Neuropsychologický profil pacientů s FPH byl charakterizován kognitivním oslabením zasahujícím několik domén: oslabením pozornosti včetně snížené rychlosti zpracování informací, exekutivních funkcí včetně pracovní paměti a řeči a jazyka, s vysokou intraindividuální variabilitou celkového výkonu. Kognitivní oslabení bylo nezávislé na depresivních příznacích. Tyto výsledky byly přítomny v kontextu validního výkonu, což zdůrazňuje, že pozorovaná kognitivní oslabení nebyla důsledkem sníženého úsilí v testech.

Nejrobustnějším výsledkem byly abnormality v rámci pozornosti a snížení rychlosti zpracování informací u pacientů s FPH. Navzdory oslabení pozornosti s nízkou rychlostí zpracování informací nebyla přítomna vyšší chybovost ve skupině pacientů. Nález oslabení zaměřené sluchové i zrakové pozornosti u pacientů s FPH je v souladu s předchozími studiemi zabývajícími se různými aspekty pozornosti (např. exogenní vs. endogenní pozornost; bdělost, orientace a exekutivní aspekt pozornosti) včetně kontroly inhibice (např. go/no-go, antisakády) (Huys et al., 2020; Roelofs et al., 2003; Slovak et al., 2016; Voon et al., 2013).

Pacienti dále vykazovali signifikantně horší výkon i v rámci dalších domén, a to exekutivních funkcí včetně pracovní paměti a v rámci řeči a jazyka. Exekutivní oslabení je konzistentní s nedávnou studií (Huys et al., 2020), kde nalezená exekutivní dysfunkce byla interpretována jako sekundární charakteristika FPH v důsledku nadměrného užívání kognitivních pozornostních zdrojů pro explicitní řízení/kontrolu pohybu. U našeho vzorku pacientů s FPH byly nižší výkony v rámci exekutivních funkcí a řeči a jazyka úzce spjaty se snížením

rychlosti zpracování. Vzorec obtíží v rámci domény exekutivních funkcí byl konzistentní spíše s obtížemi v souvislosti se sníženou rychlostí zpracování, což lze dobře demonstrovat na výrazně horším výsledku TMT části A u pacientů (vypočtený skóre TMT B/TMT A se nelišil v meziskupinovém srovnání), u Stroopova testu je pak oslaben výkon konzistentně ve všech třech podmínkách. Dokumentovaná oslabení v testech verbální fluence (fonemické i sémantické) rovněž mohou ukazovat na sníženou rychlost v rámci organizace informací, sníženou kognitivní flexibilitu a snížené tempo/méně efektivní strategie v rámci vyhledávání a výbavnosti z paměti. V rámci řečové domény by tak vedle zpomaleného zpracování informací mohl hrát roli i obtížný přístup k informacím, který by bylo možno vysvětlit nepřiměřenou alokací pozornosti na samotný akt vyhledávání v paměti (tedy meta úroveň paměti) s efektem blokace normálního automatického přístupu ke vzpomínkám/informacím, v tomto případě k sémantické paměti. Vizuoprostorové funkce a paměť byly u našeho vzorku pacientů s FPH na stejné úrovni jako u kontrolního souboru. Na úrovni testů však byla kapacita verbální paměti u skupiny pacientů významně nižší, což je v souladu s předchozími nálezy (Heintz et al., 2013). Prezentované výsledky ukazující na pozornostní obtíže a obtíže s rychlostí zpracování zasahující i další domény, i obtíže s učením v rámci snížené kapacity verbální paměti jsou v souladu s reportovanými příznaky pacientů a klinickými pozorováními, kde abnormality alokace pozornosti jsou klinicky zřejmé. Podobné vzorce lze pak pozorovat rovněž u dalších funkčních neurologických (nejčastěji non-epileptické záchvaty) a somatických syndromů (fibromyalgie, chronický únavový syndrom), kde studie zjistily řadu kognitivních oslabení, z nichž mnohé se překrývají se současnými nálezy (Teodoro et al., 2018; Willment et al., 2015). Oslabení pozornosti a zpomalení v rámci zpracování informací jsou konzistentním nálezem napříč celým spektrem těchto poruch. Referované paměťové obtíže pak mohou reflektovat vyšší vulnerabilitu k distrakci pozornosti, která výrazně ovlivňuje zapamatování informací (Teodoro et al., 2018).

Naše studie poukazuje na to, že velká část pacientů (90%) vykazovala normální validitu výkonu, jinými slovy výsledky nebyly ovlivněny nedostatečným úsilím v testech. Tyto výsledky jsou však v kontrastu s jedinou předchozí studií, která u pacientů s FPH aplikovala komplexní neuropsychologickou baterii včetně PVT. Ve studii byla předestřena překvapivá kombinace celkově dobrého kognitivního výkonu s výjimkou oslabení kapacity krátkodobé verbální paměti, ale selektivního narušení výkonu v PVT (Heintz et al., 2013). Nízká validita výkonu (tj. neplatné nebo nedůvěryhodné odpovědi) se obvykle považuje za projev nízkého úsilí nebo zapojení do testování. V tomto scénáři by se však dalo očekávat všudypřítomné zhoršení výkonu ve více kognitivních testech. Konstrukty PVT jsou poměrně heterogenní a některé mohou měřit rovněž jevy nesouvisející s validitou výkonu. U některých pacientů může například nadměrné úsilí na metakognitivní úrovni (intenzivně přemýšlet o vlastním výkonu během úkolu) způsobit neobvyklé skóre v testu „úsilí“. Testy validity výkonu by měly být vždy zvažovány v kontextu úplného neuropsychologického hodnocení. V každém případě v našem vzorku pouze 3 pacienti skórovali pod cut-off skóry detekujícími možné snížené úsilí. Tato zjištění podporují validitu pozorovaného objektivního kognitivního oslabení a podporují rovněž reálnost subjektivních kognitivních obtíží. V neposlední řadě pak horší výsledky nebo zhoršení v PVT nemusí nutně ukazovat na nedostatečné úsilí.

Kognitivní profil s převahou oslabení pozornosti a rychlosti zpracování zasahující i další domény není specifický a podobné výsledky včetně fluktuací kognitivního výkonu lze nalézt i u pacientů s jinými neuropsychiatrickými poruchami. Prominentní intraindividuální variabilita výkonu by však mohla být specifictějším charakteristickým rysem funkční poruchy. Pro potvrzení těchto závěrů by se měly budoucí studie zaměřit na porovnání pacientů s FPH s jinými neuropsychiatrickými onemocněními, jako je například depresivní porucha. Navzdory klinické heterogenitě skupiny pacientů s FPH na úrovni motorických i non-motorických

symptomů nebyly nalezeny signifikantní meziskupinové rozdíly v interindividuální variabilitě.

Výsledky mají rovněž svoji klinickou relevanci. Výkony pacientů s FPH se pohybovaly nejčastěji v pásmu okolo  $-0.8$  směrodatné odchylky od norem (průměr byl  $-0,7$  a medián byl  $-0.8$ , přičemž SD byla  $0.9$ ) v rámci domény pozornosti. V rámci ostatních domén byly průměrné výsledky na doménu celkově na lepší úrovni, nicméně vzhledem k vysoké variabilitě skóre lze očekávat zvýšený výskyt nízkých skóre napříč výsledky, zejména pak v testech vázaných na rychlost zpracování. V klinické praxi tedy můžeme předpokládat, že kognitivní deficit pacientů s FPH bude mírný, ale znatelný.

V souladu s předchozími nálezy referovali pacienti s FPH více kognitivních obtíží v každodenním životě ve srovnání se zdravými kontrolami (Heintz et al., 2013; Vechetova et al., 2018). Obsahem kognitivních stížností byly nejčastěji obtíže v rámci pozornosti a v rámci krátkodobé paměti, což je také nejčastější kognitivní stížnost obecně napříč klinickou i neklinickou populací. Některé kognitivní stížnosti se jeví jako specifitější pro pacienty s funkčními syndromy. Mezi nimi lze jmenovat například referovanou obtížnost multitaskingu, koncentrace pozornosti a dále referované „prázdnost v hlavě“ či „výpadky myšlení“, které by odpovídaly termínu „brain fog“, popsanému u anglicky hovořících pacientů (Alluri et al., 2020; Teodoro et al., 2018). Někteří pacienti pak tyto obtíže dávají do souvislosti se stavem únavy, kdy dochází k jejich horšení, popř. si rovněž stěžují na značnou unavitelnost. V této souvislosti nejsou zcela bez zastoupení ani výpadky slov, jako by byl „odepřen přístup“ k vyhledávání v paměti. V neposlední řadě pacienti rovněž referují značnou variabilitu v čase, podobně jako je tomu v případě motorických symptomů. Podobně jako u zdravé populace, míra subjektivních kognitivních stížností silně korelovala s referovanou mírou depresivity a úzkosti (včetně úzkostnosti jako dlouhodobého rysu) a dále osobnostním

rysem neuroticismu (Yates et al., 2015; Merema et al., 2013), nikoli s objektivním kognitivním výkonem ani objektivní tíží motorických symptomů.

Tyto výsledky odhalují důležité charakteristiky neuropsychologických aspektů FPH a podporují hypotézu, že oslabení pozornosti včetně snížené rychlosti zpracování je skutečnou, objektivně měřitelnou (a nedílnou) součástí této poruchy a není způsobeno psychiatrickými komorbiditami, jako je deprese. Nicméně, vnímaný dopad kognitivního oslabení na každodenní život a související kvalita života mohou být výrazně ovlivněny poruchou nálady a prožívanou mírou úzkosti. Tyto poznatky mají své klinické implikace, a měli by být zohledněny v diagnostice i léčbě FPH.

Na základě výsledků této studie lze usuzovat na různé mechanismy kognitivního oslabení. Samostatný funkční kognitivní syndrom může být přítomen jako komorbidita s FPH. U tohoto typu kognitivního oslabení bychom mohli očekávat prominentní inkonzistence v čase, inkongruence v rámci kognitivního profilu, vysokou variabilitu, a pravděpodobně i možnou nízkou validitu výkonu. Možným mechanismem funkční kognitivní poruchy by pak mohlo být narušení přístupu k automatické funkci mozku (například v rámci vybavení z paměti) v důsledku abnormální alokace pozornosti směrem k volně kontrolovanému procesu (akt samotné snahy vzpomenout si). V tomto případě by pak bylo více než diskutabilní, zda testy validity výkonu skutečně odráží míru vloženého úsilí. Druhý typ kognitivního oslabení byl ústředním v této práci. Jedná se o kognitivní oslabení, které je pravděpodobně vázané na sníženou kapacitu kognitivních zejména pozornostních zdrojů, které jsou alokovány k rozvoji a udržování funkčních motorických symptomů. K lepšímu pochopení mechanismů jednotlivých poruch je zapotřebí budoucích studií na větších vzorcích pacientů.

## **Limitace**

Tato studie byla provedena na vzorku pacientů, kteří byli ochotni a schopni podstoupit neuropsychologické vyšetření. Z tohoto důvodu nejvíce postižená část pacientů s FPH tedy pravděpodobně není dobře zastoupena kvůli nemožnosti účasti v této studii. Prevalence léků potenciálně ovlivňujících fungování centrálního nervového systému byla vyšší ve skupině pacientů oproti kontrolnímu souboru. V rámci srovnání podskupin pacientů s medikací potenciálně ovlivňující centrální nervový systém a bez takové medikace nebyly zjištěny meziskupinové rozdíly, avšak vzhledem k malým počtům v rámci podskupin nelze výsledky spolehlivě interpretovat a detekovat potenciální negativní vedlejší účinky léků. Velikost vzorku byla poměrně nízká, budoucí výzkum by se měl zaměřit na srovnání různých fenotypů a rovněž rozdíly mezi symptomatickými a bezpříznakovými obdobími na větších vzorcích pacientů s FPH. Pro posouzení variability by bylo důležité srovnání s „organicky“ podmíněnou neurologickou skupinou a psychiatrickými kontrolami.



## 15 Diskuse výsledků předložených studií a jejich implikace

Za pomoci komplexního hodnocení vícečetných non-motorických příznaků a se zdravím související kvality života jsme byli schopni určit relativní dopad jednotlivých non-motorických příznaků na kvalitu života pacientů s FPH a porovnat je s vlivem objektivní tíže motorických příznaků. Naše výsledky ukazují, že zhoršená kvalita života korelovala s vyšší úrovní deprese, úzkosti, bolesti, únavy a kognitivních stížností jak u pacientů s FPH, tak u kontrol. Na základě vícenásobné regresní analýzy byly zejména kognitivní příznaky a úzkostnost důležitými determinantami na zdraví vázané kvality života pacientů s FPH. Překvapivě nebyla nalezena korelace mezi zhoršenou kvalitou života a tíží motorických příznaků ani délkou trvání poruchy.

Na základě komplexního neuropsychologického hodnocení jsme studovali kognitivní výkon lidí, kteří trpí FPH, a tyto výsledky jsme zasadili do kontextu validity výkonu a přítomnosti subjektivních kognitivních obtíží a dalších referovaných non-motorických symptomů jako je míra depresivity a prožívané úzkosti. Kognitivní profil pacientů s FPH byl charakteristický signifikantně vyšší variabilitou výkonu, s ústředním oslabením pozornosti a sníženou rychlostí zpracování informací. Kognitivní oslabení zasahovala i další funkce, a to zejména výkon v rámci exekutivních funkcí, fatických funkcí a marginálně rovněž paměť, konkrétně kapacitu verbální paměti a s ní spojenou schopnost učení. Kognitivní oslabení bylo přítomno v kontextu validního testového výkonu. Nebyly nalezeny koreláty pro objektivní kognitivní výkon, subjektivní kognitivní fungování pak korelovalo s mírou depresivity a úzkosti.

Jaký je význam těchto výsledků? Jsme přesvědčeni, že předložené závěry mají klinické i teoretické důsledky. Z klinického hlediska předložená data zdůrazňují důležitost aktivního dotazování lékaře na non-motorické příznaky při klinickém hodnocení lidí, kteří trpí FPH. I když je při hodnocení těchto pacientů relativně běžné ptát se na náladu, měli bychom se

dotazovat rovněž na bolest, únavu, spánek a kognitivní příznaky. Podobně jako tomu bylo u Parkinsonovy nemoci, naše výsledky ukazující disproporcionálně významný dopad non-motorických příznaků na kvalitu života a celkovou disabilitu by měly vést ke změnám praxe hodnocení stavu i léčby pacientů s FPH a volby výstupů v rámci klinických studií.

Co se týče neuropsychologického vyšetření v diagnostice FPH, má zde jistě svoje místo a může být užitečnou součástí diagnostiky u pacientů s FPH, kteří referují kognitivní stížnosti. Musí jej však provádět osoba, která je obeznámena s celou škálou obtíží, se kterými se tito pacienti mohou potýkat. Důvodem je, že validní výkon spolu s nálezem řady kognitivních oslabení v rámci pozornosti, exekutivních funkcí a fatických funkcí, a kapacity verbální paměti, společně se sníženou rychlostí zpracování by neměl být automaticky interpretován jako výsledek „organicky podmíněné“ neurologické poruchy, ale je to profil, který se běžně vyskytuje u lidí s FPH i jiných funkčních syndromů.

Chápání kognitivních obtíží u FPH a nástroje k diagnostice skutečné funkční kognitivní poruchy jsou však stále omezené. Vzhledem k limitovanému přístupu i kapacitě pracovišť, která nabízejí možnost neuropsychologického vyšetření, by měla být stanovena kritéria pro výběr pacientů, pro něž může být toto vyšetření přínosem. Zároveň by v rámci budoucího výzkumu měly být zkoumány možnosti kratšího více zaměřeného kognitivního vyšetření. V rámci standardního neuropsychologického vyšetření by měl být doporučen vhodný výběr neuropsychologických metod, včetně testů validity výkonu. Tyto snahy jsou nyní v začátcích (Alluri et al., 2020). Z naší zkušenosti je důležité držet se standardního postupu s využitím alespoň 2 testů pro každou doménu. Testy validity výkonu je potřeba interpretovat spíše v kontextu než izolovaně a testy by mohly rovněž mít vyšší specifitu. Využití většího počtu testů validity výkonu včetně tzv. embedded measures (vložených testů a kalkulovaných skóre) během vyšetření může být výhodou. Budoucí vývoj jednotné baterie pokrývající jednotlivé domény včetně validity výkonu s totožným normativním souborem pro jednotlivé subtesty by

byla v tomto směru vhodným řešením. V jejím rámci by bylo možno věrohodněji posoudit intraindividuální variabilitu výkonu, a to nejen ze strany zkušených neuropsychologů.

Na základě našich výsledků je potřeba stanovit optimální soubor výstupů pro mapování funkčních syndromů v celé jejich komplexitě, zejména co se týče non-motorických symptomů. To je v posledních letech reflektováno rovněž Společností pro funkční neurologické poruchy (Functional Neurological Disorder Society, FNDS) a jejími snahami (Nicholson et al., 2020; Pick et al., 2020). Tento krok zahrnuje rovněž validaci vhodných nástrojů pro hodnocení subjektivních kognitivních stížností zaměřených nejen na paměť, ale také na další kognitivní domény, jako je pozornost, řeč, exekutivní funkce, a také na specifické fenomény, jako je „kognitivní mlha“ (Teodoro et al., 2018).

V neposlední řadě, tato data mají důsledky i pro navrhování léčby. Je možné, že právě non-motorické příznaky mohou pomoci stratifikovat pacienty s FPH do jednotlivých skupin s ohledem na léčebný postup, reakci na léčbu a celkovou prognózu. Na základě naší zkušenosti mají například pacienti se silnou bolestí a únavou v kombinaci s FPH tendenci špatně reagovat na rehabilitační léčbu jakou je fyzioterapie. Přítomnost dominantní bolesti a únavy (tj. bolesti nebo únavy, která je pacientem vnímána jako větší problém než samotná funkční hybná porucha) byla takto v nedávné randomizované intervenční studii fyzioterapie u FPH kritériem pro vyloučení (Nielsen, Buszewicz, et al., 2017; Nielsen et al., 2019). Zatímco u některých pacientů by mohly být vyvinuty terapie přímo zaměřené na pozornost, u jiných pacientů může být vhodnější cílit na depresi, úzkost, bolest a únavu. Na základě výsledků dosavadních studií mohou být využívány existující terapie se zacílením na chronickou únavu, bolest, úzkost a depresi, jako je například kognitivně-behaviorální terapie (van Dessel et al., 2014).

Posouzení subjektivního i objektivního kognitivního oslabení neuropsychologem může přispět k posouzení vhodnosti jednotlivých intervencí pro daného pacienta, přičemž by bylo

možné uvažovat o dominantním kognitivním oslabení jako faktoru, který může potenciale negativně ovlivňovat spolupráci pacienta a výstupy kognitivně-behaviorální terapie (Alluri et al., 2020). Tento navržený postup může být reflektován rovněž v budoucích intervenčních studiích, kde by mohlo být dominantní neurokognitivní oslabení exkluzivním kritériem pro přijetí pacienta do kognitivně-behaviorální terapie, podobně jako je tomu v případě dominující bolesti nebo únavy u fyzioterapie. V případě, kdy pacient vykazuje výrazné kognitivní stížnosti a výsledky neuropsychologického vyšetření ukazují pouze na mírné oslabení nebo je výkon v normě, může pak vyšetření výrazně pomoci přijmout obtíže jako součást funkční poruchy na základě vysvětlení ze strany klinika, analogicky jako je tomu v případě motorických obtíží (viz kapitola o diagnostickém rozhovoru). Může tak dojít ke snížení obav pacienta z původu a tíže subjektivního kognitivního oslabení a nepřímo tak ovlivnit i další spolupráci v léčbě. Ať už je nebo není přítomno objektivní kognitivní oslabení, je na místě vyvíjet příslušné terapeutické postupy pro práci s kognitivními symptomy, podobně jako je to tomu v případě využití práce s pozorností u motorických symptomů v rámci fyzioterapie. V neposlední řadě je tedy i v rámci kognitivně-behaviorální terapie či jiných návazných směrů např. na všímavosti založené terapie (mindfulness-based přístupy) možné vyvíjet cílené programy na ovlivnění kognitivních symptomů a práci s pozorností.

Non-motorické příznaky včetně kognitivního oslabení by rozhodně měly být součástí hodnocení stavu i výstupů v intervenčních klinických studiích u lidí s FPH a měly by dostat prostor rovněž v rámci vývoje nových terapeutických intervencí, specifických v zacílení na obtíže pacientů s FPH.

Z teoretického hlediska tato data vyvolávají otázky ohledně současné diagnostické kategorizace funkčních a somatických symptomů. V aktuálním vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5) existují samostatné diagnostické kategorie pro „poruchu s funkčními neurologickými příznaky / konverzní poruchu“ (do níž by spadaly

FPH) a „poruchu se somatickými příznaky“, která by pokrývala „funkční“ bolest, únavu a kognitivní obtíže. Vzhledem k častému společnému výskytu funkčních motorických a somatických symptomů u lidí s FPH se však tato diagnostická kategorizace nejeví jako zcela optimální.

Další důkaz v tomto ohledu představuje výskyt funkčních motorických příznaků u syndromů s dominantní bolestí a únavou (fibromyalgie, chronický únavový syndrom, komplexní regionální bolestivý syndrom). Překrývání funkčních symptomů/syndromů reflektují současné teoretické modely funkčních neurologických symptomů, které naznačují jednotný mechanismus pro příznaky motorické, senzorycké i interoceptivní (Edwards et al., 2012; Wessely et al., 1999). Tomuto teoretickému zakotvení odpovídá i podobný kognitivní profil napříč poruchami z celého spektra funkčních neurologických poruch, fibromyalgie a chronického únavového syndromu, s ústředními pozornostními oslabeními a sníženou rychlostí zpracování informací (Teodoro et al., 2018).

Poznatky prezentované v této disertační práci podporují změny připravované 11.revize Mezinárodní klasifikace nemocí, v rámci nichž náleží funkční neurologické symptomy oběma sekcím- tedy neurologické i psychiatrické sekci.

## 16 Zhodnocení cílů a hypotéz

### Studie 1

Cílem studie 1 bylo zkoumat dopad subjektivně hodnocených non-motorických příznaků včetně kognitivních obtíží, deprese, úzkosti, apatie, únavy, denní spavosti a bolesti, a objektivně hodnocené tíže motorických příznaků a délky trvání onemocnění na kvalitu života u pacientů s FPH.

Komentář: Cíl byl splněn. Studie ukázala důležitost mapování non-motorických symptomů a jejich vliv na kvalitu života pacientů s FPH. Práce byla citována dalšími studiiemi a reflektována rovněž odbornou společností pro funkční neurologické poruchy v rámci pokynů pro klinickou i výzkumnou praxi.

### Hypotézy

1. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře vícečetných non-motorických symptomů.

Komentář: Hypotéza byla potvrzena. Pacienti s FPH reportovali v porovnání se zdravými kontrolami signifikantně vyšší míru všech zjišťovaných non-motorických symptomů kromě apatie.

2. Tíže non-motorických symptomů predikuje kvalitu života u pacientů s FPH.

Komentář: Hypotéza byla potvrzena. Hlavními determinantami kvality života byly kognitivní stížnosti a úzkostnost, a dále deprese a bolest, nikoli tíže ani trvání motorických symptomů.

3. V rámci osobnostních rysů koreluje neuroticismus s kvalitou života pacientů s FPH.

Komentář: Hypotéza byla potvrzena. Neuroticismus signifikantně negativně koreloval s kvalitou života a lze ho považovat za rizikový faktor snížené kvality života u pacientů s FPH.

## **Studie 2**

Cílem studie 2 bylo měřit neuropsychologické charakteristiky u skupiny pacientů s klinicky stanovenou FPH a u zdravých kontrol pomocí komplexního neuropsychologického vyšetření. Kognitivní stížnosti byly zjišťovány na základě klinického rozhovoru a za použití standardizovaného sebeposuzovacího dotazníku. Za účelem kontroly úsilí v testech byly použity testy validity výkonu. Dále jsme se v rámci studie zabývali vztahem mezi kognitivním výkonem a referovanými non-motorickými symptomy jako je deprese, úzkost, bolest a únava, objektivním hodnocením tíže motorických symptomů a délkou onemocnění a osobnostními rysy.

### **Hypotézy:**

4. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů ve výkonu v pozornostních testech.

Komentář: Hypotéza byla potvrzena. Pacienti s FPH měli signifikantně nižší výkon v rámci domény pozornosti včetně rychlosti zpracování oproti zdravým kontrolním subjektům.

5. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře intraindividuální variability kognitivního výkonu.

Komentář: Hypotéza byla potvrzena. Kognitivní profil pacientů s FPH vykazoval oproti kontrolní skupině signifikantně vyšší variabilitu skóre v celé neuropsychologické baterii.

6. Pacienti s FPH se liší od zdravých subjektů v míře interindividuální variability kognitivního výkonu (heterogenity výsledků mezi jednotlivými subjekty).

Komentář: Hypotéza nebyla potvrzena. Navzdory heterogenitě skupiny pacientů s FPH nebyly prokázány meziskupinové rozdíly v rámci interindividuální variability kognitivního výkonu.



## 17 Závěry

První ze studií poukázala na vysokou míru non-motorických symptomů a sníženou kvalitu života u pacientů s FPH. Četné non-motorické příznaky včetně subjektivních kognitivních obtíží, deprese, úzkosti, únavy, apatie a bolesti, a nikoli tíže motorických příznaků, korelovaly se zhoršenou kvalitou života u pacientů s FPH. Významnými prediktory zhoršené kvality života byly kognitivní stížnosti a vyšší míra úzkostnosti.

Druhá ze studií ukazuje zhoršenou subjektivní a objektivní kognitivní výkonnost u pacientů s FPH s hlavním výsledkem potvrzujícím pozornostní abnormality. Neuropsychologický profil pacientů s FPH byl charakterizován oslabením celkového kognitivního výkonu s dominantním oslabením pozornosti včetně nízké rychlosti zpracování a vysokou intraindividuální variabilitou. Pacienti s FPH dále vykazovali obtíže vázané na rychlost zpracování i v dalších doménách, a to v rámci exekutivních a fatických funkcí, a sníženou kapacitu verbální paměti. Kognitivní oslabení byla nezávislá na depresivních příznacích. Výsledky byly přítomny v kontextu validního výkonu, což zdůrazňuje, že zhoršený kognitivní výkon ve skupině pacientů s FPH odráží skutečné pozornostní oslabení a nebyl způsoben nedostatkem úsilí v testech.

Výsledky prezentované v této disertační práci podtrhují důležitost systematického zjišťování non-motorických symptomů u lidí s FPH a hledání odpovídajících strategií v rámci multimodálního přístupu v péči o pacienty. Budoucí výzkum na větších vzorcích pacientů by mohl pomoci identifikovat jednotlivé subtypy FPH na základě subjektivního i objektivního hodnocení non-motorických symptomů včetně kognitivních oslabení a jejich odpovědí na konkrétní strategie léčby.

## LITERATURA

- Alluri, P. R., Solit, J., Leveroni, C. L., Goldberg, K., Vehar, J. V., Pollak, L. E., . . . Perez, D. L. (2020). Cognitive Complaints in Motor Functional Neurological (Conversion) Disorders: A Focused Review and Clinical Perspective. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 33(2), 77-89. doi:10.1097/WNN.0000000000000218
- Amato, M. P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C. L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis*, 7(5), 340-344. doi:10.1177/135245850100700511
- Anderson, K. E., Gruber-Baldini, A. L., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., Weiner, W. J., & Shulman, L. M. (2007). Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Movement Disorders*, 22(15), 2204-2209. doi:10.1002/mds.21687
- APA. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III)* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Aybek, S., & Vuilleumier, P. (2016). Imaging studies of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 73-84. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00007-2
- Baizabal-Carvallo, J. F., Hallett, M., & Jankovic, J. (2019). Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiology of Disease*, 127, 32-44. doi:10.1016/j.nbd.2019.02.013
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., . . . Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(8), 906-914. doi:10.1093/arclin/acs084
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., . . . Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: normative data. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 693-721. doi:10.1080/13825585.2013.865699
- Brenner, P., & Piehl, F. (2016). Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134 Suppl 200, 47-54. doi:10.1111/ane.12648
- Breuer, J., & Freud, S. (1916). *Studien über Hysterie* (3rd ed.). Leipzig, Germany & Wien, Austria: Franz Deuticke.
- Brown, R. F., Valpiani, E. M., Tennant, C. C., Dunn, S. M., Sharrock, M., Hodgkinson, S., & Pollard, J. D. (2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychology and Psychotherapy*, 82(Pt 1), 41-56. doi:10.1348/147608308X345614
- Brown, R. J. (2004). Psychological mechanisms of medically unexplained symptoms: an integrative conceptual model. *Psychological Bulletin*, 130(5), 793-812. doi:10.1037/0033-2909.130.5.793
- Brown, R. J., & Reuber, M. (2016). Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 45, 157-182. doi:10.1016/j.cpr.2016.01.003
- Carson, A., & Lehn, A. (2016). Epidemiology. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 47-60. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00005-9

- Carson, A., Lehn, A., Ludwig, L., & Stone, J. (2016). Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Practical Neurology*, *16*(1), 56-61. doi:10.1136/practneurol-2015-001242
- Conejero, I., Thouvenot, E., Abbar, M., Mouchabac, S., Courtet, P., & Olie, E. (2018). Neuroanatomy of conversion disorder: towards a network approach. *Reviews in the Neurosciences*, *29*(4), 355-368. doi:10.1515/revneuro-2017-0041
- Dalocchio, C., Tinazzi, M., Bombieri, F., Arno, N., & Erro, R. (2016). Cognitive Behavioural Therapy and Adjunctive Physical Activity for Functional Movement Disorders (Conversion Disorder): A Pilot, Single-Blinded, Randomized Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *85*(6), 381-383. doi:10.1159/000446660
- Daum, C., Hubschmid, M., & Aybek, S. (2014). The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *85*(2), 180-190. doi:10.1136/jnnp-2012-304607
- de Bruijn, M. A., Synhaeve, N. E., van Rijsbergen, M. W., de Leeuw, F. E., Mark, R. E., Jansen, B. P., & de Kort, P. L. (2015). Quality of Life after Young Ischemic Stroke of Mild Severity Is Mainly Influenced by Psychological Factors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(10), 2183-2188. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.040
- de Vroege, L., Koppenol, I., Kop, W. J., Riem, M. M. E., & van der Feltz-Cornelis, C. M. (2021). Neurocognitive functioning in patients with conversion disorder/functional neurological disorder. *Journal of Neuropsychology*, *15*(1), 69-87. doi:10.1111/jnp.12206
- Demartini, B., Petrochilos, P., Ricciardi, L., Price, G., Edwards, M. J., & Joyce, E. (2014). The role of alexithymia in the development of functional motor symptoms (conversion

- disorder). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(10), 1132-1137.  
doi:10.1136/jnnp-2013-307203
- Drane, D. L., Williamson, D. J., Stroup, E. S., Holmes, M. D., Jung, M., Koerner, E., . . . Miller, J. W. (2006). Cognitive impairment is not equal in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 47(11), 1879-1886. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00611.x
- Drozdová, K., Štěpánková, H., Lukavský, J., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2015). Normativní studie testu Reyovy-Osterriethovy komplexní figury v populaci českých seniorů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(5), 542-549.
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Anterion, C., Destee, A., & Defebvre, L. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *Journal of Neurology*, 257(1), 79-84. doi:10.1007/s00415-009-5268-2
- Edwards, M. J. (2017). Neurobiologic theories of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 131-137. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00012-6
- Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Parees, I., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, 135(Pt 11), 3495-3512. doi:10.1093/brain/aws129
- Edwards, M. J., & Bhatia, K. P. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurology*, 11(3), 250-260. doi:10.1016/S1474-4422(11)70310-6
- Edwards, M. J., Fotopoulou, A., & Parees, I. (2013). Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(4), 442-447. doi:10.1097/WCO.0b013e3283633953
- Espay, A. J., Aybek, S., Carson, A., Edwards, M. J., Goldstein, L. H., Hallett, M., . . . Morgante, F. (2018). Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional

- Neurological Disorders. *JAMA Neurology*, 75(9), 1132-1141.  
doi:10.1001/jamaneurol.2018.1264
- Espay, A. J., & Lang, A. E. (2015). Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 32.  
doi:10.1007/s11910-015-0556-y
- Espay, A. J., Morgante, F., Purzner, J., Gunraj, C. A., Lang, A. E., & Chen, R. (2006). Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Annals of Neurology*, 59(5), 825-834. doi:10.1002/ana.20837
- Fahn, S., & Williams, D. T. (1988). Psychogenic dystonia. *Advances in Neurology*, 50, 431-455.
- Forejtová, Z., Serranová, T., Sieger, T., Slovák, M., Nováková, L., Věchetová, G., . . . Edwards, M. J. (2021). The Complex Syndrome of Functional Neurological Disorder: Evidence for a Unified Mechanism for “Medically Unexplained Symptoms”. In review.
- Freyhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tolle, T. R. (2006). PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1911-1920. doi:10.1185/030079906X132488
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127-138. doi:10.1038/nrn2787
- Gallagher, D. A., & Schrag, A. (2012). Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 581-589.  
doi:10.1016/j.nbd.2011.12.041
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2009). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind* (3rd ed.). New York: W.W. Norton.

- Gelauff, J., & Stone, J. (2016). Prognosis of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 523-541. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00043-6
- Gelauff, J., Stone, J., Edwards, M., & Carson, A. (2014). The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(2), 220-226. doi:10.1136/jnnp-2013-305321
- Gelauff, J. M., Kingma, E. M., Kalkman, J. S., Bezemer, R., van Engelen, B. G. M., Stone, J., . . . Rosmalen, J. G. M. (2018). Fatigue, not self-rated motor symptom severity, affects quality of life in functional motor disorders. *Journal of Neurology*, 265(8), 1803-1809. doi:10.1007/s00415-018-8915-7
- Gelauff, J. M., Rosmalen, J. G. M., Gardien, J., Stone, J., & Tijssen, M. A. J. (2019). Shared demographics and comorbidities in different functional motor disorders. *Parkinsonism Related Disorders*, 70, 1-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.018
- Gendre, T., Carle, G., Mesrati, F., Hubsch, C., Mauras, T., Roze, E., . . . Garcin, B. (2019). Quality of life in functional movement disorders is as altered as in organic movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 116, 10-16. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.11.006
- Gibbons, C., Thornton, E., Ealing, J., Shaw, P., Talbot, K., Tennant, A., & Young, C. (2013). The impact of fatigue and psychosocial variables on quality of life for patients with motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(7-8), 537-545. doi:10.3109/21678421.2013.799700
- Graham, C. D., & Kyle, S. D. (2017). A preliminary investigation of sleep quality in functional neurological disorders: Poor sleep appears common, and is associated with functional impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 163-166. doi:10.1016/j.jns.2017.05.021

- Griem, J., Stone, J., Carson, A., & Kopelman, M. D. (2016). Psychologic/functional forms of memory disorder. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 407-417. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00035-7
- Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 430-436. doi:10.1097/WCO.0b013e32832dc169
- Gutkin, M., McLean, L., Brown, R., & Kanaan, R. A. (2021). Systematic review of psychotherapy for adults with functional neurological disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 92, 36-44. doi:10.1136/jnnp-2019-321926
- Hallett, M. (2010). Physiology of psychogenic movement disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(8), 959-965. doi:10.1016/j.jocn.2009.11.021
- Hallett, M. (2018). The most promising advances in our understanding and treatment of functional (psychogenic) movement disorders. *Parkinsonism Related Disorders*, 46 Suppl 1, S80-S82. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.002
- Hanzlikova, Z., Kofler, M., Slovak, M., Vechetova, G., Fecikova, A., Kemlink, D., . . . Serranova, T. (2019). Prepulse inhibition of the blink reflex is abnormal in functional movement disorders. *Movement Disorders*, 34(7), 1022-1030. doi:10.1002/mds.27706
- Heintz, C. E., van Tricht, M. J., van der Salm, S. M., van Rootselaar, A. F., Cath, D., Schmand, B., & Tijssen, M. A. (2013). Neuropsychological profile of psychogenic jerky movement disorders: importance of evaluating non-credible cognitive performance and psychopathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(8), 862-867. doi:10.1136/jnnp-2012-304397
- Hubschmid, M., Aybek, S., Maccaferri, G. E., Chocron, O., Gholamrezaee, M. M., Rossetti, A. O., . . . Berney, A. (2015). Efficacy of brief interdisciplinary psychotherapeutic intervention for motor conversion disorder and nonepileptic attacks. *General Hospital Psychiatry*, 37(5), 448-455. doi:10.1016/j.genhosppsy.2015.05.007



- Huys, A. M. L., Bhatia, K. P., Edwards, M. J., & Haggard, P. (2020). The Flip Side of Distractibility-Executive Dysfunction in Functional Movement Disorders. *Frontiers in Neurology, 11*, 969. doi:10.3389/fneur.2020.00969
- Chapman, B., Duberstein, P., & Lyness, J. M. (2007). Personality traits, education, and health-related quality of life among older adult primary care patients. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 62*(6), P343-352.
- Chun, M. M., Golomb, J. D., & Turk-Browne, N. B. (2011). A taxonomy of external and internal attention. *Annual Review of Psychology, 62*, 73-101. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100427
- Jalilianhasanpour, R., Williams, B., Gilman, I., Burke, M. J., Glass, S., Fricchione, G. L., . . . Perez, D. L. (2018). Resilience linked to personality dimensions, alexithymia and affective symptoms in motor functional neurological disorders. *Journal of Psychosomatic Research, 107*, 55-61. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.02.005
- Javaras, K. N., Schaefer, S. M., van Reekum, C. M., Lapate, R. C., Greischar, L. L., Bachhuber, D. R., . . . Davidson, R. J. (2012). Conscientiousness predicts greater recovery from negative emotion. *Emotion, 12*(5), 875-881. doi:10.1037/a0028105
- John, O. P., & Srivastava, S. (1999). The Big-Five trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives. In: L. A. Pervin & O. P. John (Eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (pp. 102–138). New York: Guilford Press.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep, 14*(6), 540-545.
- Jones, B., Reuber, M., & Norman, P. (2016). Correlates of health-related quality of life in adults with psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Epilepsia, 57*(2), 171-181. doi:10.1111/epi.13268

- Kalogjera-Sackellares, D., & Sackellares, J. C. (1999). Intellectual and neuropsychological features of patients with psychogenic pseudoseizures. *Psychiatry Research*, *86*(1), 73-84. doi:10.1016/s0165-1781(99)00016-5
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*, *34*(7), 645-649. doi:10.1007/s40273-016-0389-9
- Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 315-341. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.315
- Kendler, K. S., & Myers, J. (2010). The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychological Medicine*, *40*(5), 801-806. doi:10.1017/S0033291709991140
- Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *24*(5), 573-580. doi:10.1037/a0019222
- Kompoliti, K., Wilson, B., Stebbins, G., Bernard, B., & Hinson, V. (2014). Immediate vs. delayed treatment of psychogenic movement disorders with short term psychodynamic psychotherapy: randomized clinical trial. *Parkinsonism Related Disorders*, *20*(1), 60-63. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.018
- Kosová, J., & Serranová, T. (2020). Disociativní (konverzní) poruchy. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie* (pp. 450-461). Praha: Maxdorf.
- Kranick, S., Ekanayake, V., Martinez, V., Ameli, R., Hallett, M., & Voon, V. (2011). Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Movement Disorders*, *26*(10), 1844-1850. doi:10.1002/mds.23830
- Krivá, L. (2013). *Stroopův test* (1st ed.). Praha: Hogrefe-Testcentrum.

- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1121-1123.
- Laingová, H. (2002). *Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru* (1st ed.). Praha: Hogrefe-Testcentrum.
- Lang, A. (2006). General overview of psychogenic movement disorders: Epidemiology, Diagnosis, and Prognosis. *Psychogenic Movement Disorders: Neurology and neuropsychiatry* (pp. 35-41). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Larrabee, G. J. (2012). Performance validity and symptom validity in neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(4), 625-630. doi:10.1017/s1355617712000240
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Lidstone, S., Costa-Parke, M., Ercoli, T., Robinson, E. J., & Stone, J. (2021). Functional Movement Disorder Gender, Age and Phenotype (FMD GAP) study: A systematic review and meta-analysis of 4905 individual cases. *Lancet Neurology*.
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*, *47*(3), P154-158. doi:10.1093/geronj/47.3.p154
- Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., . . . Vyhnalek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(3), 871-881. doi:10.3233/JAD-160970
- Marshall, J. C., Halligan, P. W., Fink, G. R., Wade, D. T., & Frackowiak, R. S. (1997). The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition*, *64*(1), B1-8.

- Martinez-Martin, P. (2011). The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 12-16. doi:10.1016/j.jns.2011.05.006
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 399-406. doi:10.1002/mds.23462
- Matin, N., Young, S. S., Williams, B., LaFrance, W. C., Jr., King, J. N., Caplan, D., . . . Perez, D. L. (2017). Neuropsychiatric Associations With Gender, Illness Duration, Work Disability, and Motor Subtype in a U.S. Functional Neurological Disorders Clinic Population. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 29(4), 375-382. doi:10.1176/appi.neuropsych.16110302
- Maurer, C. W., LaFaver, K., Ameli, R., Epstein, S. A., Hallett, M., & Horovitz, S. G. (2016). Impaired self-agency in functional movement disorders: A resting-state fMRI study. *Neurology*, 87(6), 564-570. doi:10.1212/WNL.0000000000002940
- Merema, M. R., Speelman, C. P., Foster, J. K., & Kaczmarek, E. A. (2013). Neuroticism (not depressive symptoms) predicts memory complaints in some community-dwelling older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(8), 729-736. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.059
- Merten, T., & Merckelbach, H. (2013). Symptom validity testing in somatoform and dissociative disorders: A critical review. *Psychological Injury and Law*, 6(2), 122-137. doi:10.1007/s12207-013-9155-x
- Meyer, S. R., de Jonghe, J. F., Schmand, B., & Ponds, R. W. (2017). The Visual Association Test-Extended: a cross-sectional study of the performance validity measures. *Clinical Neuropsychology*, 31(4), 798-813. doi:10.1080/13854046.2017.1280181

- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Moene, F. C., Spinhoven, P., Hoogduin, K. A., & van Dyck, R. (2003). A randomized controlled clinical trial of a hypnosis-based treatment for patients with conversion disorder, motor type. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, *51*(1), 29-50. doi:10.1076/iceh.51.1.29.14067
- Morgante, F., Edwards, M. J., & Espay, A. J. (2013). Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, *19*(5 Movement Disorders), 1383-1396. doi:10.1212/01.CON.0000436160.41071.79
- Morgante, F., Tinazzi, M., Squintani, G., Martino, D., Defazio, G., Romito, L., . . . Berardelli, A. (2011). Abnormal tactile temporal discrimination in psychogenic dystonia. *Neurology*, *77*(12), 1191-1197. doi:10.1212/WNL.0b013e31822f0449
- Nahab, F. B., Kundu, P., Maurer, C., Shen, Q., & Hallett, M. (2017). Impaired sense of agency in functional movement disorders: An fMRI study. *PLoS One*, *12*(4), e0172502. doi:10.1371/journal.pone.0172502
- Nielsen, G., Buszewicz, M., Stevenson, F., Hunter, R., Holt, K., Dudzic, M., . . . Edwards, M. J. (2017). Randomised feasibility study of physiotherapy for patients with functional motor symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *88*(6), 484-490. doi:10.1136/jnnp-2016-314408
- Nielsen, G., Ricciardi, L., Demartini, B., Hunter, R., Joyce, E., & Edwards, M. J. (2015). Outcomes of a 5-day physiotherapy programme for functional (psychogenic) motor disorders. *Journal of Neurology*, *262*(3), 674-681. doi:10.1007/s00415-014-7631-1
- Nielsen, G., Ricciardi, L., Meppelink, A. M., Holt, K., Teodoro, T., & Edwards, M. (2017). A Simplified Version of the Psychogenic Movement Disorders Rating Scale: The

- Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (S-FMDRS). *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(5), 710-716. doi:10.1002/mdc3.12475
- Nielsen, G., Stone, J., Buszewicz, M., Carson, A., Goldstein, L. H., Holt, K., . . . Edwards M. J. & Physio4FMD Collaborative Group (2019). Physio4FMD: protocol for a multicentre randomised controlled trial of specialist physiotherapy for functional motor disorder. *BMC Neurol*, 19(1), 242. doi:10.1186/s12883-019-1461-9
- Nicholson, T. R., Carson, A., Edwards, M. J., Goldstein, L. H., Hallett, M., Mildon, B., . . . Stone, J. & FND-COM group (2020). Outcome Measures for Functional Neurological Disorder: A Review of the Theoretical Complexities. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(1), 33-42. doi:10.1176/appi.neuropsych.19060128
- Nikolai, T., Cechova, K., Bukacova, K., Fendrych Mazancova, A., Markova, H., Bezdicek, O., . . . Vyhnalek, M. (2020). Delayed matching to sample task 48: assessment of malingering with simulating design. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 1-15. doi:10.1080/13825585.2020.1826898
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., . . . Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(3), 292-299.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory Volume 4* (pp. 1-18). Boston, MA: Springer US.
- O'Brien, F. M., Fortune, G. M., Dicker, P., O'Hanlon, E., Cassidy, E., Delanty, N., . . . Murphy, K. C. (2015). Psychiatric and neuropsychological profiles of people with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 43, 39-45. doi:10.1016/j.yebeh.2014.11.012

- Parees, I., Kassavetis, P., Saifee, T. A., Sadnicka, A., Davare, M., Bhatia, K. P., . . . Edwards, M. J. (2013). Failure of explicit movement control in patients with functional motor symptoms. *Movement Disorders*, 28(4), 517-523. doi:10.1002/mds.25287
- Perez, D. L., Edwards, M. J., Nielsen, G., Kozłowska, K., Hallett, M., & LaFrance, W. C. (2021). Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 92(6), 668-677. doi:10.1136/jnnp-2020-323953
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
- Pick, S., Anderson, D. G., Asadi-Pooya, A. A., Aybek, S., Baslet, G., Bloem, B. R., . . . Nicholson, T. R. (2020). Outcome measurement in functional neurological disorder: a systematic review and recommendations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(6), 638-649. doi:10.1136/jnnp-2019-322180
- Poreh, A., Bezdicek, O., Korobkova, I., Levin, J. B., & Dines, P. (2016). The Rey Auditory Verbal Learning Test forced-choice recognition task: Base-rate data and norms. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(3), 155-161. doi:10.1080/23279095.2015.1027343
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., . . . Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha* (3rd ed.). Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Rabin, R., Gudex, C., Selai, C., & Herdman, M. (2014). From translation to version management: a history and review of methods for the cultural adaptation of the

- EuroQol five-dimensional questionnaire. *Value Health*, 17(1), 70-76.  
doi:10.1016/j.jval.2013.10.006
- Roelofs, K., & Pasman, J. (2016). Stress, childhood trauma, and cognitive functions in functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 139-155.  
doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00013-8
- Roelofs, K., van Galen, G. P., Eling, P., Keijsers, G. P., & Hoogduin, C. A. (2003). Endogenous and exogenous attention in patients with conversion paresis. *Cognitive Neuropsychology*, 20(8), 733-745. doi:10.1080/02643290342000069
- Serranová, T., & Kašpárek, T. (2020). Funkční poruchy hybnosti. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie* (pp. 462-470). Praha: Maxdorf.
- Serranová, T., Růžička, E., & Roth, J. (2014). Funkční poruchy hybnosti. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(3), 270-286.
- Sharpe, M., Walker, J., Williams, C., Stone, J., Cavanagh, J., Murray, G., . . . Carson, A. (2011). Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. *Neurology*, 77(6), 564-572.  
doi:10.1212/WNL.0b013e318228c0c7
- Schrag, A., Trimble, M., Quinn, N., & Bhatia, K. (2004). The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain*, 127(Pt 10), 2360-2372. doi:10.1093/brain/awh262
- Schroeder, R. W., Twumasi-Ankrah, P., Baade, L. E., & Marshall, P. S. (2012). Reliable Digit Span: a systematic review and cross-validation study. *Assessment*, 19(1), 21-30.  
doi:10.1177/1073191111428764
- Schwingenschuh, P., Saifee, T. A., Katschnig-Winter, P., Macerollo, A., Koegl-Wallner, M., Culea, V., . . . Edwards, M. J. (2016). Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. *Movement Disorders*, 31(4), 555-562.  
doi:10.1002/mds.26525



- Slovak, M., Sieger, T., Bonnet, C., Ulmanova, O., Hanuska, J., Ruzicka, E., & Serranova, T. (2016). Antisaccades and vergence abnormalities in functional movement disorders: A video-oculographic study. *Movement Disorders, 31*(7), 1072-1073. doi:10.1002/mds.26641
- Spagnolo, P. A., Norato, G., Maurer, C. W., Goldman, D., Hodgkinson, C., Horovitz, S., & Hallett, M. (2020). Effects of TPH2 gene variation and childhood trauma on the clinical and circuit-level phenotype of functional movement disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 91*(8), 814-821. doi:10.1136/jnnp-2019-322636
- Spiegel, D., & Cardena, E. (1991). Disintegrated experience: the dissociative disorders revisited. *Journal of Abnormal Psychology, 100*(3), 366-378. doi:10.1037//0021-843x.100.3.366
- Spielberger, C. D. (1983). *STAI: Manual for the Stait-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 4*(2), 134-139. doi:10.1176/jnp.4.2.134
- Stenner, M. P., & Haggard, P. (2016). Voluntary or involuntary? A neurophysiologic approach to functional movement disorders. *Handbook of Clinical Neurology, 139*, 121-129. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00011-4
- Stepankova, H., Lukavsky, J., Buschkuehl, M., Kopecek, M., Ripova, D., & Jaeggi, S. M. (2014). The malleability of working memory and visuospatial skills: a randomized controlled study in older adults. *Developmental Psychology, 50*(4), 1049-1059. doi:10.1037/a0034913

- Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Warlow, C., Hibberd, C., . . . Sharpe, M. (2010). Who is referred to neurology clinics?-the diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *112*(9), 747-751. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011
- Stone, J., Carson, A., & Sharpe, M. (2005). Functional symptoms and signs in neurology: assessment and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76 Suppl 1*, i2-12. doi:10.1136/jnnp.2004.061655
- Stone, J., Hallett, M., Carson, A., Bergen, D., & Shakir, R. (2014). Functional disorders in the Neurology section of ICD-11: A landmark opportunity. *Neurology*, *83*(24), 2299-2301. doi:10.1212/WNL.0000000000001063
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *78*(1), 57-63.
- Teodoro, T., Edwards, M. J., & Isaacs, J. D. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *89*(12), 1308-1319. doi:10.1136/jnnp-2017-317823
- van Beilen, M., Griffioen, B. T., Gross, A., & Leenders, K. L. (2009). Psychological assessment of malingering in psychogenic neurological disorders and non-psychogenic neurological disorders: relationship to psychopathology levels. *European Journal of Neurology*, *16*(10), 1118-1123. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02655.x
- Van den Bergh, O., Witthoft, M., Petersen, S., & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *74*(Pt A), 185-203. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015

- van Dessel, N., den Boeft, M., van der Wouden, J. C., Kleinstauber, M., Leone, S. S., Terluin, B., . . . van Marwijk, H. (2014). Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (11), CD011142. doi:10.1002/14651858.CD011142.pub2
- van Poppelen, D., Saifee, T. A., Schwingenschuh, P., Katschnig, P., Bhatia, K. P., Tijssen, M. A., & Edwards, M. J. (2011). Attention to self in psychogenic tremor. *Movement Disorders*, 26(14), 2575-2576. doi:10.1002/mds.23911
- Vechetova, G., Slovak, M., Kemlink, D., Hanzlikova, Z., Dusek, P., Nikolai, T., . . . Serranova, T. (2018). The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 115, 32-37. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.10.001
- Voon, V., Ekanayake, V., Wiggs, E., Kranick, S., Ameli, R., Harrison, N. A., & Hallett, M. (2013). Response inhibition in motor conversion disorder. *Movement Disorders*, 28(5), 612-618. doi:10.1002/mds.25435
- Voon, V., Gallea, C., Hattori, N., Bruno, M., Ekanayake, V., & Hallett, M. (2010). The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*, 74(3), 223-228. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca00e9
- Ware, J., Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34(3), 220-233.
- Wechsler, D. (2010). *WAIS-III: Wechslerova inteligenční škála pro dospělé WAIS-III*. Praha: Hogrefe-Testcentrum.
- Wessely, S., Nimnuan, C., & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*, 354(9182), 936-939. doi:10.1016/S0140-6736(98)08320-2

- Willment, K., Hill, M., Baslet, G., & Loring, D. W. (2015). Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: an integrated cognitive-emotional approach. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(1), 42-53. doi:10.1177/1550059414566881
- Yates, J. A., Clare, L., Woods, R. T., Matthews, F. E. & Cognitive Function and Ageing Study Wales (2015). Subjective Memory Complaints are Involved in the Relationship between Mood and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48 Suppl 1, S115-123. doi:10.3233/JAD-150371
- Zhang, L., Gallagher, R., & Neubeck, L. (2015). Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(8), 987-1002. doi:10.1177/2047487314538855

## Seznam zkratek

AVLT Paměťový test učení

AVLT FCR Rekognice s nucenou volbou v Paměťovém testu učení

BNT-15 Bostonský test pojmenování (zkrácená 15-ti položková verze)

BDI-II Beckova škála deprese

BFI-44 44položková verze dotazníku Big Five

BFI-44\_A Přívětivost (Agreeableness)

BFI-44\_C Svědomitost (Conscientiousness)

BFI-44\_E Extraverze (Extraversion)

BFI-44\_N Neuroticismus (Neuroticism)

BFI-44\_O Otevřenost (Openness)

DMS-48 Delayed Matching-to-Sample Task 48

DSM Diagnostický a statistický manuál duševních poruch

EEG Elektroencefalografie

ESS Epworthská škála spavosti

EQ-5D-3L 5dimenzionální 3úrovňový dotazník EuroQoL

EQ-VAS EuroQoL vizuální analogová škála

FMD Functional movement disorder

FND Funkční neurologická porucha (Functional neurological disorder)

FNDS Společnost pro funkční neurologické poruchy (Functional Neurological Disorder Society)

FPH Funkční porucha hybnosti

FSS Škála pro měření tíže únavy

ICD International Classification of Diseases

IF Impakt faktor

KBT Kognitivně-behaviorální terapie

MKN Mezinárodní klasifikace nemocí

MMSE Mini-Mental State Examination

PVT Test validity výkonu (Performance validity test)

QPC Dotazník kognitivních stížností (Le questionnaire de plainte cognitive)

RDS Reliable digit span

ROCF Rey-Osterriethova komplexní figura

SAS Starksteinova škála apatie

SD Směrodatná odchylka

SF-12 12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey

S-FMDRS Zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale)

STAI X-1/STAI X-2 Dotazník úzkosti a úzkostlivosti

TMT A,B Test cesty

VOSP Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru (Visual Object and Space Perception Battery)

## Seznam publikací

Kumulativní IF= 14.323

### **Publikace použité v disertační práci**

**Věchetová, G.**, Slovák, M., Kemlink, D., Hanzlíková, Z., Dušek, P., Nikolai, T., Růžička, E., Edwards, M. J., & Serranová, T. (2018). The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 115, 32-37. **IF<sub>2018</sub>= 2.827**

**Věchetová, G.**, Nikolai, T., Slovák, M., Forejtová, Z., Vranka, M., Straková, E., Teodoro, T., Růžička, E., Edwards, M., & Serranová, T. (2021). Attentional impairment in functional movement disorders: A neuropsychological study. V přípravě.

### **Další publikace se vztahem k tématu disertační práce**

**Věchetová, G.**, Bolceková, E., Jarošová, Z., Orliková, H., & Preiss, M. (2018). Měření kognitivních funkcí pomocí krátkých opakovatelných neuropsychologických baterií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 81(1), 29-36. **IF<sub>2018</sub>= 0.355**

**Věchetová, G.**, Pastrnák, M., Ševčíková, M., Bartošková, M., & Preiss, M. (2019). Deprese a kognitivní funkce-současné perspektivy. *Československá Psychologie*, 63(5), 562-575.

**IF<sub>2019</sub>= 0.333**

Hanzlíková, Z., Kofler, M., Slovák, M., **Věchetová, G.**, Fečíková, A., Kemlink, D., Sieger, T., Růžička, E., Valls-Solé, J., Edwards, M. J., & Serranová, T. (2019). Prepulse inhibition of the blink reflex is abnormal in functional movement disorders. *Movement Disorders*, 34(7), 1022-1030. **IF<sub>2019</sub>= 8.679**

Forejtová, Z., Serranová, T., Sieger, T., Slovák, M., Nováková, L., **Věchetová, G.**, Růžička, E., & Edwards, M. J. (2021). The Complex Syndrome of Functional Neurological Disorder: Evidence for a Unified Mechanism for “Medically Unexplained Symptoms”. V recenzním řízení.

Sojka, P., Slovák, M., **Věchetová, G.**, Jech, R., Perez, D. L., & Serranová, T. (2021). Bridging Structural and Functional Biomarkers in Functional Movement Disorder Using Network Mapping. V recenzním řízení.

### **Publikace bez vztahu k tématu disertační práce**

Ševčíková, M., Maslej, M., Štípl, J., Andrews, P. W., Paštrnák, M., **Věchetová, G.**, Bartošková, M., & Preiss, M. Testing the analytical rumination hypothesis: Exploring the longitudinal effects of problem solving analysis on depression. (2020). *Frontiers in Psychology*, 11, 1344. **IF<sub>2018</sub> = 2.129**

Straková, E., **Věchetová, G.**, Dvořáková, Z., Orliková, H., & Preiss, M. (2020). *Krátká neuropsychologická baterie (KNB): Manuál* (1. vyd.). Klecany: Národní ústav duševního zdraví. ISBN: 978-80-87142-39-4.

Ševčíková, M., Bartošková, M., Paštrnák, M., **Věchetová, G.**, & Preiss, M. (2019). Truchlení: depresivní porucha, či evoluční výhoda? *Psychiatrie*, 23(2), 83-87.

Ševčíková, M., Bartošková, M., Paštrnák, M., **Věchetová, G.**, Harsa, P., & Preiss, M. (2017). Expresivní psaní jako účinná intervence v terapii deprese. *Psychiatrie*, 21(3), 12-16.



## Přílohy

**TABULKA P1: Korelace EQ-5D-3L a EQ-5D-VAS s motorickými a non-motorickými symptomy**

|                         | Pacienti s FPH (N=61) |                               |           |                               | Kontroly (N=61) |                               |           |                               |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|
|                         | EQ-5D-3L              | <i>P</i> hodnota <sup>1</sup> | EQ-5D VAS | <i>P</i> hodnota <sup>1</sup> | EQ-5D-3L        | <i>P</i> hodnota <sup>1</sup> | EQ-5D VAS | <i>P</i> hodnota <sup>1</sup> |
| <b>Trvání FPH</b>       | -0.04                 | >.99                          | 0.03      | >.99                          | -               | -                             | -         | -                             |
| <b>S-FMDRS</b>          | 0.56                  | <.001                         | -0.48     | <.001                         | -               | -                             | -         | -                             |
| <b>BDI-II</b>           | 0.71                  | <.001                         | -0.53     | <.001                         | 0.65            | <.001                         | -0.56     | <.001                         |
| <b>STAI X-1</b>         | 0.57                  | <.001                         | -0.41     | .01                           | 0.50            | <.001                         | -0.50     | <.001                         |
| <b>STAI X-2</b>         | 0.66                  | <.001                         | -0.50     | <.001                         | 0.54            | <.001                         | -0.46     | <.001                         |
| <b>QPC</b>              | 0.54                  | <.001                         | -0.34     | .11                           | 0.63            | <.001                         | -0.76     | <.001                         |
| <b>FSS</b>              | 0.33                  | .15                           | -0.20     | >.99                          | 0.44            | <.001                         | -0.35     | .07                           |
| <b>ESS</b>              | 0.18                  | >.99                          | -0.09     | >.99                          | 0.34            | .10                           | -0.27     | .44                           |
| <b>Bolest aktuální</b>  | 0.51                  | <.001                         | -0.59     | <.001                         | 0.46            | <.001                         | -0.40     | .01                           |
| <b>Bolest průměrná</b>  | 0.28                  | .25                           | -0.33     | .14                           | 0.54            | <.001                         | -0.43     | .01                           |
| <b>Bolest maximální</b> | 0.24                  | .43                           | -0.29     | .17                           | 0.40            | .01                           | -0.40     | .01                           |
| <b>SAS</b>              | 0.55                  | <.001                         | -0.44     | .01                           | 0.26            | .88                           | -0.21     | >.99                          |
| <b>BFI-44_O</b>         | -0.40                 | .03                           | 0.41      | .01                           | 0.11            | >.99                          | -0.06     | >.99                          |

|                 |       |       |       |      |       |      |       |      |
|-----------------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|
| <b>BFI-44_C</b> | -0.39 | .03   | 0.23  | >.99 | -0.18 | >.99 | 0.28  | .37  |
| <b>BFI-44_E</b> | -0.57 | <.001 | 0.37  | .06  | -0.33 | .13  | 0.14  | >.99 |
| <b>BFI-44_A</b> | -0.24 | .92   | 0.14  | >.99 | 0.10  | >.99 | -0.03 | >.99 |
| <b>BFI-44_N</b> | 0.54  | <.001 | -0.32 | .21  | 0.36  | .06  | -0.25 | .59  |

*BDI-II=Beckova škála deprese; BFI-44=44položková verze dotazníku Big Five; BFI-44\_A=prívětivost (Agreeableness); BFI-44\_C=svědomitost (Conscientiousness); BFI-44\_E=extraverze (Extraversion); BFI-44\_N=neuroticismus (Neuroticism); BFI-44\_O=otevřenost (Openness); Bolest aktuální/průměrná/maximální=položky Dotazníku o bolesti (PainDetect); ESS=Epworthská škála spavosti; EQ-5D-3L=5-dimenzionální 3-úrovňový dotazník EuroQoL; EQ-VAS=EQ vizuální analogová škála; FPH=funkční porucha hybnosti; FSS=škála pro měření tíže únavy; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SAS=Starksteinova škála apatie; SF-12=12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale); STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> *Všechny korelace byly provedeny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu, p-hodnoty jsou korigovány na n=14 nezávislých měření*

**TABULKA P2: Korelace zkrácené verze SF-12 s motorickými a non-motorickými symptomy**

|                         | Pacienti s FPH (N=61) |                        | Kontroly (N=61) |                        |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|
|                         | Korelace              | P hodnota <sup>a</sup> | Korelace        | P hodnota <sup>a</sup> |
| <b>Trvání FPH</b>       | 0.19                  | >.99                   | -               | -                      |
| <b>S-FMDRS</b>          | -0.40                 | .04                    | -               | -                      |
| <b>BDI-II</b>           | -0.74                 | <.001                  | -0.72           | <.001                  |
| <b>STAI X-1</b>         | -0.67                 | <.001                  | -0.62           | <.001                  |
| <b>STAI X-2</b>         | -0.70                 | <.001                  | -0.64           | <.001                  |
| <b>QPC</b>              | -0.65                 | <.001                  | -0.61           | <.001                  |
| <b>FSS</b>              | -0.49                 | <.001                  | -0.52           | <.001                  |
| <b>ESS</b>              | -0.17                 | >.99                   | -0.12           | >.99                   |
| <b>Bolest aktuální</b>  | -0.34                 | .11                    | -0.43           | .01                    |
| <b>Bolest průměrná</b>  | -0.34                 | .14                    | -0.56           | <.001                  |
| <b>Bolest maximální</b> | -0.38                 | .04                    | -0.37           | .05                    |
| <b>SAS</b>              | -0.63                 | <.001                  | -0.28           | .67                    |
| <b>BFI-44_O</b>         | 0.37                  | .06                    | -0.15           | >.99                   |
| <b>BFI-44_C</b>         | 0.43                  | .01                    | 0.37            | .05                    |
| <b>BFI-44_E</b>         | 0.68                  | <.001                  | 0.33            | .13                    |
| <b>BFI-44_A</b>         | 0.17                  | >.99                   | 0.09            | >.99                   |
| <b>BFI-44_N</b>         | -0.61                 | <.001                  | -0.43           | .01                    |

*BDI-II=Beckova škála deprese; BFI-44=44položková verze dotazníku Big Five; BFI-44\_A=prívětivost (Agreeableness); BFI-44\_C=svědomitost (Conscientiousness); BFI-*

*44\_E=extraverze (Extraversion); BFI-44\_N=neuroticismus (Neuroticism); BFI-44\_O=otevřenost (Openness); Bolest aktuální/průměrná/maximální=položky Dotazníku o bolesti (PainDetect); ESS=Epworthská škála spavosti; FPH=funkční porucha hybnosti; FSS=škála pro měření tíže únavy; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SAS=Starksteinova škála apatie; SF-12=12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale); STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> *Všechny korelace byly provedeny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu, p hodnoty jsou korigovány na n=14 nezávislých měření*

**TABULKY P3: Mnohonásobná regresní analýza prediktorů kvality života**

| <b>Modelovaný parametr</b> | <b>Vstupní prediktory pro postupnou mnohonásobnou regresi</b>  |
|----------------------------|--|
| SF-12                      | Věk, trvání FPH, roky vzdělání, BDI-II, QPC, STAI X-2, FSS, ESS, průměrná bolest, maximální bolest, SAS, S-FMDRS, BFI-44_O, BFI-44_C, BFI-44_E, BFI-44_A, BFI-44_N |
| EQ-5D-3L                   | Věk, trvání FPH, roky vzdělání, BDI-II, QPC, STAI X-1, FSS, ESS, aktuální bolest, SAS, S-FMDRS, BFI-44_O, BFI-44_C, BFI-44_E, BFI-44_A, BFI-44_N                   |

## Modely SF-12

| Pacienti<br>N=61 | Regression Summary for Dependent Variable: sf_12   |                   |        |                  |        |         |
|------------------|--|-------------------|--------|------------------|--------|---------|
|                  | R= .86283885 R2= .74449088 Adjusted R2= .71610098<br>F(6.54)=26.224 p<.00000 Std.Error of estimate: 3.424<br>Include condition: v1="pac" |                   |        |                  |        |         |
|                  | b*   | Std.Err.<br>of b* | b      | Std.Err.<br>of b | t(54)  | p-value |
| Intercept        |  |                   | 42.941 | 3.455            | 12.427 | <0.001  |
| Věk              | 0.008  | 0.076             | 0.004  | 0.038            | 0.100  | 0.92    |
| Roky vzdělání    | 0.026  | 0.073             | 0.074  | 0.208            | 0.355  | 0.72    |
| Trvání FPH       | 0.107  | 0.071             | 0.141  | 0.095            | 1.491  | 0.14    |
| STAI X-2         | -0.586   | 0.099             | -0.310 | 0.052            | -5.925 | <0.001  |
| Bolest maximální | -0.227   | 0.073             | -0.529 | 0.170            | -3.105 | 0.003   |
| QPC              | -0.237   | 0.099             | -0.466 | 0.194            | -2.404 | 0.02    |

| Kontroly        | Regression Summary for Dependent Variable: sf_12   |          |        |          |        |         |
|-----------------|--|----------|--------|----------|--------|---------|
|                 | N=61<br>R= .88730611 R2= .78731213 Adjusted R2= .75637572<br>F(8.55)=25.449 p<.00000 Std.Error of estimate: 2.598<br>Include condition: v1="kontr" |          |        |          |        |         |
|                 | b*   | Std.Err. | b      | Std.Err. | t(55)  | p-value |
| Intercept       |  |          | 47.722 | 3.159    | 15.105 | <0.001  |
| BDI-II          | -0.247   | 0.110    | -0.158 | 0.070    | -2.241 | 0.03    |
| Roky vzdělání   | -0.027   | 0.066    | -0.050 | 0.124    | -0.401 | 0.69    |
| Věk             | -0.055   | 0.071    | -0.025 | 0.032    | -0.769 | 0.45    |
| FSS             | -0.223   | 0.072    | -0.906 | 0.292    | -3.102 | 0.003   |
| ESS             | 0.108  | 0.068    | 0.149  | 0.093    | 1.605  | 0.11    |
| STAI II         | -0.245   | 0.092    | -0.127 | 0.047    | -2.678 | 0.01    |
| Bolest průměrná | -0.271   | 0.066    | -0.937 | 0.228    | -4.111 | <0.001  |
| QPC             | -0.236   | 0.098    | -0.654 | 0.270    | -2.419 | 0.02    |

### Modely EQ-5D-3L

| Pacienti<br>N=58 | Regression Summary for Dependent Variable: eq5d31  |                   |        |                  |        |         |
|------------------|--|-------------------|--------|------------------|--------|---------|
|                  | R= .77568089 R2= .60168084 Adjusted R2= .56338092<br>F(5.52)=15.710 p<.00000 Std.Error of estimate: 1.135<br>Include condition: v1="pac" |                   |        |                  |        |         |
|                  | b*   | Std.Err.<br>of b* | b      | Std.Err.<br>of b | t(52)  | p-value |
| Intercept        |  |                   | 5.698  | 1.115            | 5.112  | <0.001  |
| BDI              | 0.551  | 0.100             | 0.067  | 0.012            | 5.513  | <0.001  |
| Bolest aktuální  | 0.276  | 0.095             | 0.174  | 0.060            | 2.907  | 0.005   |
| Věk              | 0.175  | 0.096             | 0.025  | 0.014            | 1.827  | 0.07    |
| Roky vzdělání    | 0.003  | 0.091             | 0.002  | 0.071            | 0.033  | 0.97    |
| Trvání FPH       | -0.056   | 0.090             | -0.020 | 0.032            | -0.625 | 0.53    |



| Kontroly        | Regression Summary for Dependent Variable: eq5d3l   |          |        |          |        |         |
|-----------------|---|----------|--------|----------|--------|---------|
|                 | N=61<br>R= .78546852 R2= .61696080 Adjusted R2= .58449985<br>F(5.59)=19.006 p<.00000 Std.Error of estimate: .711<br>Include condition: v1="kontr" |          |        |          |        |         |
|                 | b*  | Std.Err. | b      | Std.Err. | t(59)  | p-value |
| Intercept       |   |          | 4.086  | 0.581    | 7.029  | <0.001  |
| BDI             | 0.228   | 0.119    | 0.030  | 0.016    | 1.910  | 0.06    |
| Roky vzdělání   | -0.003  | 0.083    | -0.001 | 0.031    | -0.038 | 0.97    |
| Věk             | 0.183   | 0.089    | 0.017  | 0.009    | 2.056  | 0.04    |
| QPC             | 0.412   | 0.127    | 0.235  | 0.072    | 3.245  | 0.002   |
| Bolest aktuální | 0.301   | 0.083    | 0.251  | 0.069    | 3.617  | <0.001  |

*BDI-II=Beckova škála deprese; BFI-44=44položková verze dotazníku Big Five; BFI-44\_A=prívětivost (Agreeableness); BFI-44\_C=svědomitost (Conscientiousness); BFI-44\_E=extraverze (Extraversion); BFI-44\_N=neuroticismus (Neuroticism); BFI-44\_O=otevřenost (Openness); Bolest aktuální/průměrná/maximální=položky Dotazníku o bolesti (PainDetect); EQ-5D-3L=5dimenzionální 3úrovňový dotazník EuroQoL; ESS=Epworthská škála spavosti; FPH=funkční porucha hybnosti; FSS=škála pro měření tíže únavy; QPC=Dotazník kognitivních stížností; SAS=Starksteinova škála apatie; SF-12=12položkový dotazník kvality života Short Form Health Survey; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale); STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

**TABULKA P4: Deskriptivní statistika a meziskupinové srovnání<sup>1</sup>**

| Neuropsychologická baterie | Rozsah | Pacienti (N=27)<br>Průměr (SD) | Kontroly (N=30)<br>Průměr (SD) | P-hodnota        | Cohenovo d |
|----------------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|------------|
| AVLT součet                | 0-75   | 43.89 (8.6)                    | 49.10 (8.9)                    | <b>0.029</b>     | 0.59       |
| AVLT B                     | 0-15   | 4.19 (1.4)                     | 5.73 (1.8)                     | <b>&lt;0.001</b> | 0.97       |
| AVLT A6                    | 0-15   | 9.93 (2.9)                     | 10.10 (2.6)                    | 0.812            | 0.06       |
| AVLT A7                    | 0-15   | 9.41 (3.0)                     | 9.97 (2.9)                     | 0.474            | 0.19       |
| AVLT rekognice             | 0-15   | 13.89 (1.4)                    | 13.47 (1.4)                    | 0.248            | 0.31       |
| AVLT FCR                   | 0-15   | 13.89 (0.32)                   | 13.87 (0.35)                   | 0.802            | 0.006      |
| BNT 15                     | 0-15   | 13.78 (1.2)                    | 14.33 (1.0)                    | 0.056            | 0.51       |
| DMS 48                     | 0-48   | 46.48 (2.0)                    | 47.5 (1.0)                     | <b>0.025</b>     | 0.64       |
| Kódování symbolů           | 0-133  | 56.63 (16.3)                   | 67.57 (15.2)                   | <b>.011</b>      | 0.70       |
| N-back poměr               | -      | 0.62 (0.2)                     | 0.73 (0.2)                     | 0.051            | 0.53       |
| Opakování čísel            | 0-30   | 13.93 (2.3)                    | 15.53 (2.9)                    | <b>0.026</b>     | 0.60       |
| Opakování čísel dopředu    | 16     | 8.22 (1.3)                     | 8.97 (1.7)                     | <b>0.077</b>     | 0.48       |
| Opakování čísel pozpátku   | 14     | 6.22 (3.1)                     | 6.57 (1.6)                     | 0.593            | 0.15       |
| Opakování čísel RDS        | 0-17   | 8.30 (1.0)                     | 9.07 (1.5)                     | <b>0.030</b>     | 0.58       |
| ROCF kopie                 | 0-36   | 32.07 (2.7)                    | 31.80 (3.1)                    | 0.725            | 0.09       |
| ROCF 3                     | 0-36   | 20.54 (5.5)                    | 21.22 (4.7)                    | 0.619            | 0.13       |
| ROCF 30                    | 0-36   | 20.22 (5.2)                    | 20.80 (4.6)                    | 0.656            | 0.12       |
| Stroopův test S            | 0-140  | 79.22 (15.2)                   | 88.43 (15.1)                   | <b>0.026</b>     | 0.61       |
| Stroopův test B            | 0-110  | 63.48 (15.1)                   | 72.87 (10.6)                   | <b>0.008</b>     | 0.73       |
| Stroopův test BS           | 0-91   | 35.37 (12.2)                   | 43.13 (8.5)                    | <b>0.007</b>     | 0.74       |

|                           |         |              |              |                 |      |
|---------------------------|---------|--------------|--------------|-----------------|------|
| Stroopův test IF          | -       | 0.75 (8.3)   | 3.28 (5.9)   | .195            | 0.35 |
| TMT A                     | Čas (s) | 36.15 (15.1) | 27.87 (8.6)  | <b>0.013</b>    | 0.68 |
| TMT B                     | Čas (s) | 85.78 (38.1) | 75.07 (41.8) | 0.318           | 0.27 |
| Verbální fluence zvířata  | -       | 25.07 (5.6)  | 28.33 (6.1)  | 0.041           | 0.55 |
| Verbální fluence KPS      | -       | 42.89 (9.9)  | 53.73 (8.6)  | <b>&lt;.001</b> | 1.17 |
| Verbální fluence zelenina | -       | 14.37 (4.1)  | 16.23 (3.5)  | 0.071           | 0.49 |

*AVLT=Paměťový test učení; BNT=Bostonský test pojmenování (15 položek); DMS 48= Delayed Matching-to-Sample Task 48; Stroopův test S=Slova, B=Barvy, BS=Barevná slova, IF=rozdíel mezi předpokládaným a reálným výkonem ve 3. podmínce (interferenční skór); TMT=Test Cesty; Verbální fluence KPS=fonemická verbální fluence za použití písmen K,P,S.*

<sup>1</sup> *Meziskupinová srovnání byla provedena pomocí Welchova t-testu.*

**TABULKA P5: Korelace<sup>1</sup> subjektivního (QPC) a objektivního kognitivního fungování s motorickými a non-motorickými symptomy a rysy osobnosti**

|                               | Pacienti s FPH (N=27) |                                |                         |                                |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
|                               | QPC                   | <i>p</i> -hodnota <sup>2</sup> | Celkový kognitivní skór | <i>p</i> -hodnota <sup>2</sup> |
| QPC                           | -                     | -                              | 0.18                    | 0.38                           |
| Celkový kognitivní skór       | 0.18                  | 0.38                           | -                       | -                              |
| Trvání FPH                    | -0.16                 | 0.43                           | -0.32                   | 0.11                           |
| S-FMDRS                       | 0.00                  | 0.98                           | -0.09                   | 0.68                           |
| BDI-II                        | <b>0.85</b>           | <b>&lt;0.001</b>               | 0.16                    | 0.44                           |
| STAI X-1                      | <b>0.71</b>           | <b>&lt;0.001</b>               | 0.21                    | 0.29                           |
| STAI X-2                      | <b>0.89</b>           | <b>&lt;0.001</b>               | 0.11                    | 0.58                           |
| Bolest                        | 0.29                  | 0.14                           | 0.12                    | 0.57                           |
| Únava                         | 0.43                  | 0.025                          | 0.12                    | 0.56                           |
| BFI extraverze                | -0.53                 | 0.008                          | -0.08                   | 0.71                           |
| BFI neuroticismus             | <b>0.60</b>           | <b>0.002</b>                   | 0.12                    | 0.58                           |
| BFI otevřenost                | -0.11                 | 0.60                           | 0.51                    | 0.012                          |
| BFI svědomitost               | -0.28                 | 0.18                           | -0.01                   | 0.95                           |
| BFI přívětivost               | 0.18                  | 0.40                           | -0.23                   | 0.27                           |
| Intraindividuální variabilita | -0.14                 | 0.50                           | -0.38                   | 0.05                           |

*BDI-II=Beckova škála deprese; FPH=funkční porucha hybnosti; QPC=Dotazník kognitivních stížností; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale); STAI X-1/STAI X-2= Dotazník úzkosti a úzkostlivosti*

<sup>1</sup> Všechny korelace byly provedeny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu

<sup>2</sup> Uvedené *p*-hodnoty jsou nekorigované, po korekci na 15 nezávislých měření jsou považovány za signifikantní pouze *p*-hodnoty ≤ 0.003, které jsou tučně zvýrazněny.