

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Matěj Slovák

**Funkční poruchy hybnosti: patofyziologické mechanismy, diagnostické
neurofyziologické markery a nové léčebné přístupy**

**Functional movement disorders: pathophysiological mechanisms, diagnostic
neurophysiological markers, and new therapeutic approaches**

Disertační práce

Školitel: MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval 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 dne 10.3.2022

Matěj Slovák

Poděkování

Své nejbližší rodině za to, že se mnou měla řadu let trpělivost a trvale mi dodávala sílu.

Tereze Serranové za odborné vedení a cenné rady, lidskou podporu, inspirující myšlenky a hlavně za přátelství, které mezi námi díky postgraduálnímu studiu vzniklo a za dlouhá léta jeho trvání se upevnilo.

Všem kolegům spoluautorům, kteří mi pomáhali se sběrem dat, statistikou a psáním, zejména Zuzaně Forejtové (Hanzlíkové), Jiřímu Anýžovi, Tomáši Siegerovi, Gabriele Věchetové, Davidu Kemlinkovi a Marku J. Edwardsovi.

A v neposlední řadě všem pacientkám a pacientům i zdravým dobrovolnicím a dobrovolníkům, kteří se ochotně účastnili našich studií.

Identifikační záznam

SLOVÁK, Matěj. *Funkční poruchy hybnosti: patofyziologické mechanismy, diagnostické neurofyziologické markery a nové léčebné přístupy. [Functional movement disorders: pathophysiological mechanisms, diagnostic neurophysiological markers, and new therapeutic approaches]*. Praha, 2022. 122 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK. Školitel MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Abstrakt

Funkční poruchy hybnosti (FPH), dříve označované jako psychogenní, jsou charakterizovány inkonzistencí a inkongruencí s organickým neurologickým onemocněním. Původní psychologické modely vzniku FPH byly nahrazeny neurobiologickým modelem onemocnění. Identifikace neurofyziologických korelátů FPH a jejich komorbidit může pomoci rozšířit dosud omezené znalosti patofyziologie těchto poruch. Tato disertační práce se zaměřuje na tři tematické okruhy týkající se FPH: 1. stanovení prevalence komorbidního syndromu neklidných nohou (RLS) a periodických pohybů končetinami (PLM) jako objektivního markeru RLS metodou aktigrafie; 2. analýza reflexních a volních očních pohybů metodou videookulografie (VOG); 3. hodnocení emočního arousalu objektivně metodou pupilometrie a subjektivně pomocí afektivních hodnocení emočních obrázků.

Celkem se studií zúčastnilo 115 pacientů s FPH a 76 věkem a pohlavím vázaných zdravých kontrol. 1. U pacientů s FPH (N=96) jsme ve srovnání s kontrolami zjistili vyšší prevalenci RLS (43,8 % vs. 7,9 %, $p < 0,0001$) a aktigraficky klinicky významných PLM (20,8 % vs. 2,6 %, $p = 0,0002$). Nález asociace RLS/PLM s FPH naznačuje možnou společnou patofyziologii těchto onemocnění a také má klinické implikace pro management FPH. 2. VOG analýzy u pacientů prokázaly normální reflexní oční pohyby a abnormální volní oční pohyby. Vyšší chybovost v antisakádách (38 % vs. 23 % u kontrol, $p < 0,001$) a delší latence divergence ($p < 0,01$) jsou v souladu s poruchou pozornostních mechanismů, inhibice automatických reakcí a explicitní motorické kontroly u FPH. 3. U pacientek (N=24) nebyl nalezen rozdíl v objektivně měřeném arousalu při pozorování emočních obrázků. Subjektivně přisoudily pacientky erotickým obrázkům nižší arousal ve srovnání s kontrolami ($p = 0,0001$). Výsledky zpochybňují teorii o roli emočního hyperarousalu u FPH. Mismatch mezi objektivním a subjektivním arousalem podporuje recentní nálezy poruchy interocepce u FPH.

Klíčová slova: funkční poruchy hybnosti, syndrom neklidných nohou, aktigrafie, konvergenční spazmus, videookulografie, emoční arousal, pupilometrie

Abstract

Functional movement disorders (FMD), previously referred as psychogenic, are characterized by inconsistency and incongruence with organic neurological disorders. The original psychological models of FMD were replaced by a neurobiological model of the disease. The identification of neurophysiological correlates of FMD and their comorbidities may add to the so far limited knowledge of the pathophysiology of these disorders. This Thesis focuses on three thematic areas of FMD: 1. assessment of prevalence of comorbid restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements (PLM) as an objective marker of RLS using actigraphy; 2. analysis of reflexive and volitional eye movements using videooculography (VOG); 3. evaluation of emotional arousal objectively by pupillometry and subjectively using affective ratings of emotional pictures.

In total, 115 FMD patients and 76 age- and matched healthy controls participated in the studies. 1. FMD patients (N=96) presented with significantly higher prevalence of RLS (43,8 % vs. 7,9 %, $p<0,001$) and clinically relevant PLM (20,8 % vs. 2,6 %, $p=0,0002$) compared to controls. The association of RLS/PLM with FMD raises the possibility of common pathophysiological mechanisms of these conditions and has clinical implications in management of FMD. 2. VOG analyses showed normal reflexive and abnormal volitional eye movements in patients. Significantly higher error rate in antisaccades (38 % vs. 23 % in controls, $p<0,001$) and longer divergence latencies ($p<0,01$) are consistent with the proposed model of impaired attention mechanisms, inhibition of automatic reactions and explicit motor control in FMD. 3. In female FMD patients (N=24), no difference was found in the objectively measured arousal when watching emotional pictures. Patients rated significantly lower arousal of erotic pictures ($p=0,0001$). Our results suggest that the theoretical role of emotional hyperarousal in the pathophysiology of FMD should be revised. The mismatch between objective and subjective arousal is in line with recent findings of impaired interoception in FMD.

Keywords: functional movement disorders, restless legs syndrome, actigraphy, convergence spasm, videooculography, emotional arousal, pupillometry

Seznam zkratek

BDI-II – Beck Depression Inventory II

BP – Bereitschaftspotential

CI – konfidenční interval

CNS – centrální nervový systém

DATscan – dopamine transporter-single-photon emission computer tomography

DSM-5 – diagnostický a statistický manuál duševních poruch - 5

EEG – elektroencefalografie

EMG – elektromyografie

ESS – Epworthská škála spavosti

FAB – frontal assessment battery test

fMRI – funkční magnetická rezonance

FPH – funkční porucha hybnosti

FNP – funkční neurologická porucha

FSS – fatigue severity scale

HRQoL – kvalita života související se zdravím

IAPS – International Affective Picture System

IRLS – International Restless Legs Scale

MRI – magnetická rezonance

OCD – obsedantně kompulzivní choroba

PET – pozitronová emisní tomografie

PLM – periodické pohyby končetinami

PLMi – index periodických pohybů končetinami

PNES – psychogenní neepileptické záchvaty

PPI – prepulzní inhibice

RLS – syndrom neklidných nohou

SD – směrodatná odchylka

SEM – standardní chyba průměru

S-FMDRS – Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale

SICI – krátká intrakortikální inhibice

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

STAI-X1 / X2 – State-Trait Anxiety Inventory X1 / X2

VOG – videookulografie

Obsah

1. Úvod	12
1.1. Funkční poruchy hybnosti	12
1.1.1. Definice a terminologie.....	12
1.1.2. Epidemiologie	14
1.1.3. Patofyziologie.....	14
1.1.3.1. Historický kontext	14
1.1.3.2. Psychické a fyzické rizikové faktory.....	15
1.1.3.3. Neurobiologický model	16
1.1.3.4. Neurofyziologické markery.....	18
1.1.3.5. Neurozobrazovací metody.....	21
1.1.3.6. Genetické faktory	22
1.1.4. Klinický obraz a diagnostika.....	22
1.1.4.1. Diagnostická kritéria	22
1.1.4.2. Anamnéza	24
1.1.4.3. Motorické fenotypy	24
1.1.4.4. Pomocné metody v diagnostice FPH.....	27
1.1.4.5. Non-motorické příznaky.....	28
1.1.4.6. Organické neurologické komorbidity.....	30
1.1.5. Management a léčba FPH	30
1.1.6. Prognóza FPH	32
1.2. Syndrom neklidných nohou (RLS)	32
1.3. Oční pohyby u FPH	34
1.4. Emoční arousal u FPH	35
2. Cíle práce a hypotézy	37
2.1. Tématické okruhy	37
2.2. Hypotézy a cíle práce.....	37
2.2.1. Stanovení prevalence RLS	37
2.2.2. Analýza očních pohybů.....	38
2.2.3. Hodnocení emočního arousalu	38
3. Studijní soubor a metodika	40
3.1. Celkový studijní soubor	40
3.2. Metodika stanovení prevalence RLS	41
3.2.1. Studijní soubor	41

3.2.2	Motorické příznaky u pacientů s FPH	41
3.2.3.	Organické komorbidity a medikace.....	41
3.2.4.	Stanovení RLS a aktigrafie.....	43
3.2.5.	Senzitivní příznaky a bolest v dolních končetinách	45
3.2.6.	Dotazníky k non-motorickým příznakům.....	45
3.2.7.	Statistické analýzy	45
3.3.	Metodika analýzy očních pohybů.....	46
3.3.1.	Studijní soubor.....	46
3.3.2.	Paradigmata	46
3.3.3.	Neuropsychologické testy.....	48
3.3.4.	Zpracování dat a statistická analýza	48
3.4.	Metodika hodnocení emočního arousalu.....	49
3.4.1.	Studijní soubor.....	49
3.4.2.	Obrázky.....	50
3.4.3.	Paradigma	52
3.4.4.	Proces natáčení	53
3.4.5.	Zpracování dat a statistická analýza	54
3.4.5.1.	Pupilometrie	54
3.4.5.2.	Scanpath	54
3.4.5.3.	Afektivní hodnocení, motorické a non-motorické příznaky	55
3.4.5.4.	Statistické analýzy.....	55
4.	Výsledky.....	57
4.1.	Výsledky prevalence RLS	57
4.1.1.	Klinické charakteristiky.....	57
4.1.2.	Hodnocení RLS a PLM	61
4.1.3.	Senzitivní příznaky a bolest v dolních končetinách	64
4.1.4.	Non-motorické příznaky.....	65
4.1.5.	Srovnání RLS+ a RLS- pacientů s FPH	66
4.1.6.	Doplňková analýza	66
4.2.	Výsledky analýzy očních pohybů.....	67
4.3.	Výsledky hodnocení emočního arousalu.....	71
4.3.1.	Pupilometrie.....	71
4.3.2.	Hodnocení scanpathu.....	76
4.3.3.	Afektivní hodnocení	78
4.3.4.	Závažnost motorických příznaků.....	82

4.3.5. Non-motorické příznaky	82
5. Diskuze.....	83
5.1. Prevalence RLS.....	83
5.2. Analýza očních pohybů	86
5.3. Hodnocení emočního arousalu.....	88
6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz	93
6.1. Prevalence RLS.....	93
6.2. Analýza očních pohybů	93
6.3. Hodnocení emočního arousalu.....	94
7. Souhrn / Summary	95
8. Seznam literatury	99
9. Seznam publikací.....	111
10. Přílohy	112

1. Úvod

1.1. Funkční poruchy hybnosti

1.1.1. Definice a terminologie

Funkční poruchy hybnosti (FPH) jsou klinicky definovány jako poruchy hybnosti, jejichž projevy jsou nestálé v čase, mění se významně odvedením pozornosti či nefyziologickými manévry (tzv. inkonzistence) a současně příznaky neodpovídají klinickému obrazu poruch hybnosti na podkladě známého neurologického onemocnění (tzv. inkongruence). Ačkoli mohou mít hybné příznaky charakter volných pohybů, pacient sám je nemá pod kontrolou a vnímá je jako mimovolní (Espay A.J. et al., 2018).

FPH nejsou vedeny jako diagnostická jednotka. V současně platné 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) jsou zařazené jako motorické disociativní (konverzní) poruchy (F 44.4) v psychiatrickém oddílu. V nastávající 11. revizi MKN budou tyto poruchy současně uvedeny i v neurologické sekci a budou označeny jako funkční (Stone J. et al., 2014). Odpovídající jednotkou diagnostického a statistického manuálu duševních chorob (DSM-5), který je ve světě nejrozšířenější nomenklaturou pro klasifikaci duševních poruch, je motorická konverzní porucha synonymem poruchy s funkčními neurologickými symptomy (American Psychiatric Association, 2013).

Současné označení těchto poruch nahradilo dřívější označení „psychogenní poruchy hybnosti“, které předpokládalo, že abnormální pohyby nejsou způsobeny primárně neurologickým onemocněním, ale vznikají spíše z psychologické či psychiatrické příčiny. S ohledem na různé názory na původ a mechanismy vzniku byly v minulosti FPH označovány řadou dalších termínů jako poruchy „konverzní“, „hysterické“, „somatoformní“, „neorganické“, „disociativní“ či „medicínsky nevysvětlitelné“ (Edwards M.J. et al., 2014). Kauzální role psychických faktorů v rozvoji FPH však byla zpochybněna a v současnosti dochází k přechodu od psychologického modelu k modelu neurobiologickému. Označení „funkční“ poruchy je v současné době preferováno jak v odborné literatuře, tak při komunikaci s pacienty, jelikož se jedná o širší neutrální termín, který naznačuje poruchu funkce spíše než strukturální (makroskopické) poškození nervového systému. Zjednodušeně lze konstatovat, že při FPH je hardware nervové soustavy v pořádku, ale software nefunguje správně. Tato analogie bývá užívána při edukaci pacientů s FPH, pro něž je stanovení legitimní diagnózy FPH a

pochopení podstaty funkční poruchy zásadním předpokladem k úspěšné léčbě (Carson A. et al., 2016).

FPH se řadí mezi tzv. funkční neurologické poruchy (FNP). FNP jsou součástí širokého spektra funkčních tělesných symptomů, které se vyskytují v řadě medicínských oborů, blíže viz tab. 1. Funkční symptomy a syndromy jsou obecně definovány jako tělesné obtíže (resp. přetrvávající vzorce obtíží), u nichž přiměřená vyšetření neodhalí vysvětlující strukturální nebo jinou specifickou patologii. U pacientů bývá často přítomen překryv více funkčních syndromů (Wessely S. et al., 1999). Typickým příkladem může být pacient s FPH, který má současně syndrom dráždivého tračníku a chronický únavový syndrom.

Tab. 1: Funkční symptomy v medicínských oborech (upraveno podle Wessely S. et al., 1999)

Neurologie	psychogenní neepileptické záchvaty (PNES), funkční poruchy hybnosti včetně funkční slabosti, funkční senzorké symptomy, abnormální pohyby, kognitivní poruchy, únava, bolesti
Gastroenterologie	horní a dolní dyspeptický syndrom (dráždivý tračník)
Pneumologie	chronický kašel
Revmatologie	fibromyalgie, chronický únavový syndrom
Gynekologie	chronické pánevní bolesti, dysmenorea
Kardiologie	atypické bolesti na hrudi, palpitace
Otorhinolaryngologie	globus, funkční dysfonie

Bylo prokázáno, že kvalita života související se zdravím (health-related quality of life, HRQoL) je u pacientů s FPH významně snížena a míra disability je srovnatelná s jinými organickými onemocněními jako je např. Parkinsonova nemoc (Anderson K.E. et al., 2007; Gelauff J. et al., 2014). I přesto však v historickém kontextu a s ohledem na dosud nejasnou etiopatogenezi zůstávají FPH stále jednou z nejméně populárních diagnóz v neurologii a mají pověst jedněch z nejobtížněji diagnostikovatelných a léčitelných onemocnění (Album D., Westin S., 2008). Funkční příznaky jsou částí odborné veřejnosti zpochybňovány, bagatelizovány, pacienti jsou terčem předsudků a dostávají nálepku „hysterky či hysterika, co

si obtíže vymýšlí”. Další část lékařů s diagnózou FPH není seznámena nebo se obává tuto diagnózu stanovit. Pacienti pak podstupují i opakovaně řadu zatěžujících a často zbytečných vyšetření s cílem nalézt organické vysvětlení „atypických“ obtíží. Tento postup však pouze prohlubuje nejistotu pacienta, vede k oddálení stanovení diagnózy a tím ke zhoršení pacientovy prognózy a současně zatěžuje zdravotnický systém (Hallet M., 2006).

V posledních dvou dekáдах byla publikována řada prací zabývajících se jak patofyziologií FPH, tak diagnostickými a léčebnými metodami. Výsledky těchto prací již zlepšily naše pochopení FPH a ukazují, že při správně vedeném postupu může být péče o pacienty s FPH úspěšná.

1.1.2. Epidemiologie

FNP jsou v klinické praxi časté. Vedle klasických neurologických diagnóz, jakými jsou bolesti hlavy a epilepsie, jsou FNP jedněmi z nejčastějších onemocnění, se kterými se setkávají ambulantní neurologové. Např. v kohortě více než 3700 osob ve Skotsku nemocní s FNP představovali až 16 % z celkového počtu pacientů odeslaných k neurologickému vyšetření (Stone J. et al., 2010b). Roční incidence FNP se odhaduje na 4-12 případů na 100 000 osob, prevalence je 50 případů na 100 000 osob. Organická neurologická komorbidita se vyskytuje asi u 10 % pacientů s FNP. Funkční příznaky jsou častější u žen (odhadem v 60 až 75 % případů), incidence je nejvyšší ve věkové skupině 35 až 50 let (Carson A., Lehn A., 2016; Espay A.J. et al., 2018).

1.1.3. Patofyziologie

1.1.3.1. Historický kontext

Historicky byly funkční symptomy považovány za primárně psychiatrickou diagnózu. Freudovská konverzní teorie hysterie předpokládala, že tělesné příznaky, které dnes označujeme za funkční, jsou následkem maladaptivního nevědomého využívání obranných psychických mechanismů disociace a konverze (Breuer J., Freud S., 1895; Janet P., 1907). Disociace je psychickým obranným mechanismem, kdy člověk není schopen vyrovnat se s určitým psychickým obsahem (traumatem) a proto jej nevědomě odštěpí (disociuje) od vědomé oblasti psychiky a nemusí se pak s problémem konfrontovat. Konverzí je pak nazýván psychický mechanismus, jehož vlivem se pro člověka neúnosný soubor pocitů, přání a

myšlenek nahradí tělesným příznakem (Praško J. et al., 2007). Asociace s psychologickými faktory či přítomnost zjevné psychiatrické poruchy byly taktéž součástí původních kritérií pro klinicky stanovenou diagnózu “psychogenní” poruchy hybnosti nebo pro diagnózu konverzní poruchy podle DSM do 4. revize (Fahn S., Williams D.T., 1988).

1.1.3.2. Psychické a fyzické rizikové faktory

Původní a dosud zažitá představa, že se za funkčními symptomy musí skrývat psychické trauma, nemá přílišnou oporu v datech z řady kontrolovaných studií. Ačkoli jsou traumatické životní události v dětství a dospělosti (např. fyzické či sexuální zneužívání) u pacientů s funkčními poruchami častější než u zdravých kontrol a jiných klinických populací, řada pacientů nemá žádnou anamnézu traumatických událostí v minulosti. Tyto faktory tedy lze považovat za rizikový faktor pro rozvoj FPH, ale nikoliv za faktor nezbytný nebo kauzální (Ludwig L. et al., 2018, Espay A.J. et al., 2018). Proto již v nové revizi DSM-5 není pro stanovení diagnózy funkční poruchy nutná přítomnost precipitujících stresorů. Rovněž diagnóza funkční poruchy hybnosti podle Gupty a Langa nevyžaduje přítomnost psychologických či psychiatrických poruch (Gupta A., Lang A.E., 2009).

Zatímco psychologické spouštěče nejsou často dohledatelné, v anamnéze pacientů lze často zjistit rozvoj FPH v návaznosti na fyzické trauma, které bývá často pouze mírné. Např. úraz končetiny, který je bolestivý a vede k imobilizaci, následně může vést k rozvoji fixní dystonie (Schrag A. et al., 2004). Ve studii na 869 pacientech s funkčními motorickými a senzitivními příznaky bylo u 37 % pacientů zjištěno fyzické trauma, které předcházelo nástupu funkčních symptomů (Stone J. et al., 2009). Kromě úrazu může rozvoji FPH předcházet např. infekce, reakce na léky nebo na jiné léčebné intervence, kolapsový stav aj. (Pareés I. et al., 2014). Fyzické trauma bývá obvykle doprovázeno i traumatem psychickým, oba typy traumat se proto od sebe v řadě případů obtížně odlišují. V patogenezi FPH je zvažován mechanismus “double-hit” či “multiple-hit”, kdy se u disponovaných osob abnormální pohyby mohou spouštět po několika psychických a/nebo fyzických traumatech v průběhu života od dětství po dospělost (Baiazabal-Carvallo J.F. et al., 2019).

1.1.3.3. Neurobiologický model

Zpochybnění kauzální role psychologických faktorů bylo v poslední dekádě provázeno návrhem neurobiologického modelu (Edwards M.J. et al., 2013). Aktuální neurobiologický model předpokládá tři klíčové patofyziologické mechanismy: 1. abnormální pozornost zaměřená na hybné příznaky; 2. abnormální predikce (očekávání) vztažené k symptomům; 3. abnormální percepce vědomí volní kontroly, tzv. „sense of agency“ (Edwards M.J. et al., 2013).

U pacientů s FPH je patrná abnormální pozornost vztažená k vlastní hybné kontrole (Pareés I. et al., 2013a; Roelofs K. et al., 2003; Schrag A.E. et al., 2013). Příznaky FPH vyžadují účast pozornostních mechanismů. V situaci, kdy je odvedena pacientova pozornost, se obvykle intenzita hybných příznaků mírní či příznaky zcela mizí. Techniky distrakce pozornosti jsou užívány ke stanovení diagnózy FPH i v edukaci a terapii pacientů s FPH (Espay A.J. et al., 2018). Ústup příznaků při odvedení pozornosti je pro pacienta samotného důkazem, že se jedná o potenciálně reverzibilní problém a že jeho „hardware“ není postižen.

Dalším mechanismem jsou abnormální predikce (očekávání) hybných a sensorických stavů (Pareés I. et al., 2012; Edwards M.J. et al., 2012; Van den Bergh O. et al., 2017). Tento model předpokládá, že funkční příznaky vznikají na podkladě abnormit procesů, které jsou spojeny s očekáváním sensorických vjemů včetně proprioceptivních signálů vztažených k hybným stavům. Tento předpoklad vychází z neurobiologické teorie fungování mozku založené na tzv. prediktivním kódování (Friston K., 2009). Podle této teorie mozek pouze nereaguje na okolní svět, ale na základě předchozích zkušeností vytváří model zevního prostředí i těla, který generuje hypotézy o příčinách sensorických vstupů (extero-, intero- i proprioceptivních). V percepci tak soutěží různé hypotézy o vysvětlení přichozích podnětů z nižších etáží. Tyto hypotézy (predikce) kódované na vyšších hierarchických úrovních se šíří jako top-down signály, aby predikovaly přichozí podněty na nižších úrovních. Predikce jsou neustále porovnávány s bottom-up sensorickými signály. Výsledkem porovnání je chyba očekávání (prediction error), která je propagována nahoru hierarchií mozku, aby upravila perceptuální hypotézy. Tato interakce probíhá na mnoha etážích centrálního nervového systému (CNS), které jsou vzájemně propojené a hierarchicky uspořádané a tento proces pokračuje, dokud není chyba očekávání minimalizovaná a dokud se nevynoří nejlepší interpretace percepční scény. Aby se chyba očekávání (predikcí) minimalizovala, jsou predikce (hypotézy o původu dat) neustále updatovány. Výsledný vjem je tak daný nejen sensorickými vstupy, ale

i očekáváními. Pokud jsou očekávání silná, mohou se výsledné vjemy blížit více očekáváním. Typickým příkladem, kdy očekávání ovlivňuje percepci, je vnímání bolesti a analgetický efekt placebo. Následky abnormálních propioceptivních predikcí se však mohou projevit i jako přítomnost abnormálního pohybu (třes, myoklonus aj.) či ztráta funkce (slabost, hypestezie). Percepce pohybu je výsledkem interakce mezi bottom-up sensorickými (proprioceptivními) informacemi a top-down predikcemi o této informaci. Abnormální pohyb může vzniknout naplněním abnormálně silných (precizních) predikcí propioceptivních outcomů. K zesílení abnormální predikce dojde pozorností zaměřenou na daný stav či na určitou část těla. V tomto případě je příznak vnímán pacientem jako reálný, ačkoli podstatou příznaku není organická porucha, nýbrž pouze abnormální predikce a na symptom zaměřená pozornost. V anamnéze pacientů s FPH lze pozorovat řadu predisponujících faktorů, které mohou přispět k rozvoji abnormálních predikcí a ke zvýšené pozornosti k symptomům, např. výše zmíněný rozvoj FPH v návaznosti na drobný úraz končetiny. Mezi další faktory, které mohou mít vliv na vznik abnormálních predikcí a formování funkčních příznaků může být např. výskyt nemoci u pacienta nebo v jeho okolí či zprávy v médiích (Edwards M.J. et al., 2012; Van den Bergh O. et al., 2017).

Výsledky zejména funkčních neurovizuálních studií ukazují, že u FNP hrají významnou roli abnormity v aktivitě a konektivitě neuronálních sítí, které jsou součástí „self-agency network” (Baiazabal-Carvallo J.F. et al., 2019; Roelofs J.J. et al., 2019)

„Sense of agency” je základním aspektem lidského sebeuvědomění, který člověku umožňuje vnímat svoje vlastní jednání jako volní (Haggard P., 2008). Vnímání volní kontroly („self-agency”) odpovídá pocitu jedince, že pohyb, který vykonal, je následkem jeho volního záměru pohnout se („hýbl jsem rukou” vs. „mou rukou bylo pohnuto”). Je výsledkem porovnání feed-forward signálu o plánovaném/předpokládaném pohybu a sensorického feedbacku provedeného pohybu ve specifické síti oblastí s centrální rolí pravé temporoparietální junkce a dále suplementární a presuplementární motorické arey, precuneu, dorsolaterálního prefrontálního kortexu, mediálního frontálního gyru, mediálního temporálního gyru a insul (Nahab F.B. et al., 2011). Pokud je zjištěna diskrepance mezi signálem kódujícím intenci a sensorickým feedbackem, je pohybu přisouzena zevní příčina a je vyhodnocen jako mimovolní. U pacientů s FPH již řada neurofyziologických, behaviorálních a vizuálních studií konzistentně prokázala abnormity v procesech spojených se „sense of agency”, zejména abnormální aktivitu a konektivitu pravé temporoparietální junkce (Hallett M., 2010; Roelofs

J.J. et al., 2019). Tyto nálezy vysvětlují, proč i přesto, že mají abnormální pohyby charakteristiky volního pohybu, je pacienti vnímají jako mimovolní a nekontrolovatelné (Edwards M.J. et al., 2013; Espay A.J. et al., 2018).

1.1.3.4. Neurofyziologické markery

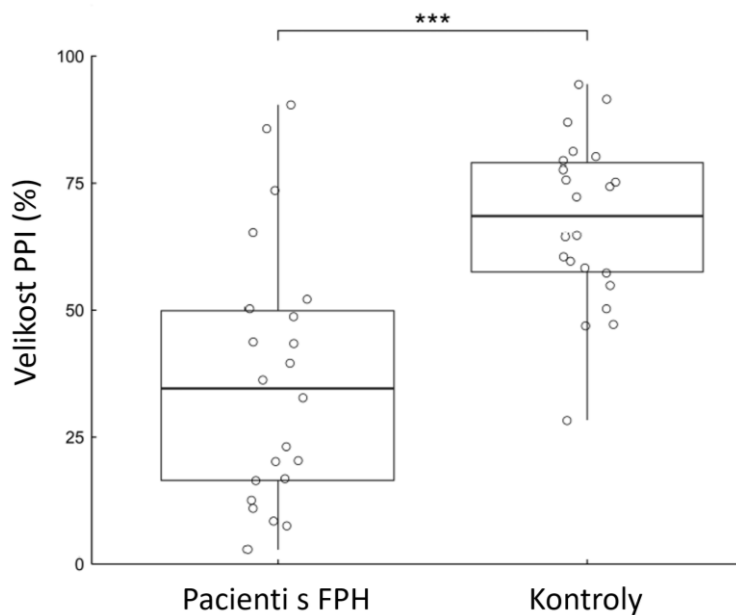
Výhodou zkoumání patofyziologie FPH je fakt, že hybné příznaky jsou na rozdíl od ostatních non-motorických funkčních příznaků (únava, bolesti, senzitivní příznaky, subjektivní kognitivní obtíže apod.) pozorovatelné při klinickém vyšetření a v řadě případů současně objektivně měřitelné (např. akcelerometrem měřený třes či použití EMG k měření reakčních časů a náboru svalů) (Edwards M.J. et al., 2013). Ve studiu patofyziologických mechanismů FPH se uplatňují zejména elektrofyziologické a neurozobrazovací metody. S ohledem na častý překryv řady funkčních syndromů lze předpokládat, že studiem neurobiologie FPH a identifikací neurofyziologických markerů může být objasněna i neurobiologie ostatních funkčních poruch (Thomsen B.L.C. et al., 2020). Současně též identifikace a studium komorbidit (funkčních i organických) může pomoci určit společné patofyziologické mechanismy.

Zejména práce srovnávající neurofyziologické nálezy u pacientů s funkční a organickou dystonií prokázaly četné abnormity na kortikální i subkortikální úrovni, které poodhalily možné patofyziologické mechanismy FPH. Srovnávací studie zaměřující se na fenomén tzv. krátké intrakortikální inhibice (short-interval intracortical inhibition, SICI) prokázala redukci SICI u pacientů jak s organickou, tak i funkční dystonií (Espay A.J. et al., 2006). Naopak oproti pacientům s organickou dystonií nebyla u pacientů s funkční dystonií metodou párové stimulace zjištěna abnormálně zvýšená sensorimotorická plasticita (Quartarone A. et al., 2009). V další srovnávací práci byla nalezena zvýšená interneuronální excitabilita na úrovni mozku kmene pomocí tzv. recovery curve blink reflexu pouze u pacientů s organickým blefarospazmem, zatímco pacienti s funkčním blefarospazmem měli tuto recovery curve blink reflexu normální (Schwingenschuh P. et al., 2011a). Současné modely vzniku FNP předpokládají, že stejné mechanismy se podílí na patofyziologii různých typů funkčních příznaků (motorických, senzitivních i další non-motorických symptomů včetně psychologických) v různých doménách (proprio-, extero-, interoceptivní). Případné biomarkery těchto dysfunkcí by proto mohly být detekovatelné napříč populací pacientů s FNP. V tomto kontextu jsme se v naší práci zaměřili na hodnocení prepulzní inhibice (PPI) u pacientů s FPH

(Hanzlíková Z. et al., 2019). PPI je neurofyziologický fenomén, při němž aplikace slabého podprahového sensorického stimulu (tzv. prepulzu), který sám o sobě nevyvolá reflexní odpověď, vede ke snížení intenzity reflexní odpovědi vyvolané nadprahovým podnětem, který je aplikován o 30 až 500 ms po prepulzu. Inhibiční efekt prepulzu je přičítán přeorientování pozornosti na sensorický vstup, který vznikl tímto prepulzem (Graham F.K., 1975). PPI při intervalu mezi prepulsem a následujícím silným podnětem cca 100 ms odráží časnou fázi pozornostních procesů, které se účastní selekce informací a které se odehrávají nevědomě na subkortikální úrovni. PPI je také považovaná za míru subkortikální somatosenzorické integrace na pontinní úrovni (Valls-Sole J., 2012). Abnormální redukce PPI je významným biomarkerem u schizofrenie, dále byla popsána např. u pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou (OCD), panickou poruchou a taktéž u fibromyalgie, kterou lze považovat za funkční onemocnění, viz tab. 1 (Braff D. et al., 1978; Ahmari S.E. et al., 2012; Ludewig S. et al., 2002; Kofler M., Halder W., 2014).

V naší studii byl analyzován efekt slabého elektrického stimulu na ukazovák ruky (prepulzu) na velikost R2 odpovědi blink reflexu (měřeného jako plocha pod křivkou), který byl vyvolán stimulací supraorbitálního nervu. U pacientů s FPH byla zjištěna signifikantně nižší PPI (téměř 2x menší R2 odpověď) oproti kontrolám ($p < 0,001$), viz obr. 1. Výsledky byly kontrolovány na míru bolesti, deprese, úzkosti a obsedantně-kompulzivních příznaků. Nebyly zjištěny korelace mezi motorickými a non-motorickými příznaky a mírou PPI. Narušený fenomén PPI u pacientů s FPH poukazuje na abnormální zpracovávání sensorických vstupů na subkortikální nevědomé úrovni a abnormálně alokovanou pozornost v časné fázi sensorických procesů, což je v souladu s navrženým neurobiologickým modelem funkčních příznaků. Porucha PPI může být buď predispozicí pro rozvoj FPH nebo naopak následkem či kompenzačním mechanismem tohoto onemocnění. Na základě naší studie lze o poruše PPI uvažovat jako o potenciálním biomarkeru FNP.

Obr. 1: Velikost PPI u pacientů s FPH a zdravých kontrol (převzato z Hanzlíková Z. et al., 2019).



Legenda: Velikost PPI odráží procentuální rozdíl průměrné amplitudy blik reflexu po aplikaci prepulzu oproti baseline. *** = $p < 0,001$. FPH = funkční porucha hybnosti; PPI = prepulzní inhibice.

Souhrnně lze konstatovat, že na jedné straně jsou u FPH přítomny elektrofyziologické známky volního pohybu (distraktibilita a přítomnost tzv. přípravného potenciálu, viz dále kap. 1.1.4.4.), na druhé straně se však množí neurofyziologické důkazy o abnormitách v inhibičních mechanismech, které jsou vůči neovlivnitelné (redukce SICI, redukce PPI). Popsané abnormity mimovolních inhibičních mechanismů jsou nicméně přítomny i u řady dalších neuropsychiatrických onemocnění, jakými jsou např. Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, dystonie, schizofrenie, OCD či panická porucha. Tyto společné nálezy naznačují možný překryv v patofyziologických mechanismech jednotlivých chorob a jsou v rozporu s čistě dichotomickým dělením nemocí na diagnózy organické vs. funkční (neorganické).

1.1.3.5. Neurozobrazovací metody

Ve výzkumu patofyziologických mechanismů FPH hrají významnou roli neurozobrazovací metody, zejména task-based a resting-state funkční zobrazování (fMRI, PET, SPECT) a recentně též strukturální MRI a multimodální zobrazování. Neurozobrazovací práce prokázaly abnormality zejména v neuronálních okruzích, které se účastní motorické kontroly, „sense of agency” a emočního zpracovávání (Perez D.L. et al., 2021a).

V neurozobrazovacích studiích, které se zaměřují na abnormální motorickou kontrolu u FPH, bývají obvykle pacienti srovnáváni se zdravými kontrolami, které případně předstírají abnormální pohyb či slabost (Stone J. et al., 2007; Van Beilen M. et al., 2011). U pacientů s FPH byla popsána snížená aktivace a alterovaná konektivita suplementární motorické oblasti, která hraje roli v plánování pohybu, a naopak vyšší aktivita limbických oblastí (pravá amygdala, levá přední inzula, bilaterálně zadní cingulum), které se účastní procesů přiřazování emoční salience (Voon V. et al., 2011). Důležité jsou výsledky studií, které srovnávaly pacienty s funkční slabostí se zdravými osobami, které slabost předstíraly. V těchto pracích byly u pacientů s funkční slabostí oproti simulujícím kontrolám zjištěny odlišné aktivační vzorce při vykonávání pohybu postiženou končetinou (Stone J. et al., 2007; Van Beilen M. et al., 2011). Tyto výsledky tak dále potvrzují, že FPH jsou opravdová onemocnění s abnormální funkcí CNS.

Řada neurozobrazovacích studií konzistentně prokázala abnormální aktivaci a konektivitu pravé temporoparietální kůry a dalších oblastí „self-agency network“ (Roelofs J.J. et al., 2019; Voon V. et al., 2010b; Maurer C.W. et al., 2016; Nahab F.B. et al., 2017). Řada studií se také zabývala zobrazovacími koreláty emočních procesů u pacientů s FPH. Ve vztahu k emočním podnětům byly popsány změny v reaktivitě limbických oblastí (zejména pravá amygdala) a jejich zvýšená konektivita s oblastmi premotorickými. Premotorické oblasti se podílejí na iniciaci pohybu a současně na automatické inhibici nevhodné aktivity (Voon V. et al., 2010a; Aybek S. et al., 2014). V poslední době bylo provedeno i několik morfometrických studií, zatím spíše na menších počtech subjektů, které se zaměřily na strukturální změny u FPH. Tyto změny, které byly nalezeny v různých sensorimotorických, prefrontálních, limbických kortikálních oblastech i v bazálních gangliích zpochybňují naši konceptualizaci FPH jako softwarových poruch a dále stírají rozdíly mezi organickými a funkčními poruchami (Bègue I. et al., 2019).

1.1.3.6. Genetické faktory

V rámci multifaktoriální etiologie FPH lze předpokládat i roli genetických a epigenetických faktorů. U FPH zatím žádné studie zaměřené na genetické markery nemoci nebyly prováděny (Frodl T., 2016). Dvě novější práce, se na menších souborech zaměřily na možné interakce genů a vlivů prostředí v podobě traumatických událostí v dětství a jejich vlivu na klinické charakteristiky FPH a funkční konektivitu mozku (Diez I. et al., 2020; Spagnolo P.A. et al., 2020). Uvažuje se též o epigenetických mechanismech, které mohou disponovat k rozvoji FPH např. u pacientů s traumatem v dětství (Baizabal-Carvallo J.F. et al., 2019). Jen u malé skupiny pacientů s FPH byla nalezena vyšší míra methylace genu pro oxytocinový receptor (Apazoglou K. et al., 2018).

1.1.4. Klinický obraz a diagnostika

1.1.4.1. Diagnostická kritéria

Základní podmínkou pro stanovení klinické diagnózy FPH je pozitivní průkaz inkonzistence a inkongruence příznaků. Diagnóza by tedy neměla být stanovena jen na základě přístupu *per exclusionem*. V řadě případů nicméně může být stanovení diagnózy obtížné. Diagnostika FPH je postavena na důkladné anamnéze a na komplexním neurologickém vyšetření. Pomocná laboratorní, zobrazovací a neurofyzilogická vyšetření mají v současné době v diagnostice FPH omezenou roli. Většina paraklinických vyšetření bývá indikována za účelem vyloučení jiné organické diagnózy. Aktuálně užívaná diagnostická kritéria dle Gupty a Langa z roku 2009 jsou uvedena v tab. 2.

Tab. 2: Diagnostická kritéria FPH (převzato od Serranová T. et al., 2014).

<p>Původní kritéria (Fahn S., Williams D.T., 1988)</p>	<p>Aktuální revidovaná kritéria (Gupta A., Lang A.E., 2009)</p>
<p>1. Prokázaná FPH: vymizení projevů po psychoterapii, fyzioterapii, sugesci, placebo, nebo když pacient není pozorován.</p> <p>2. Klinicky stanovená: inkonzistence v čase/inkongruence s klasickou extrapyramidovou poruchou + další projevy: jiné funkční příznaky (falešné příznaky), mnohočetné somatizace, zřejmá psychiatrická porucha</p> <p>Kategorie 1. a 2. se berou jako klinicky definitivní.</p> <p>3. Pravděpodobná: inkonzistence v čase /inkongruence s typickou extrapyramidovou poruchou bez dalších projevů nebo jaou projevy konzistentní a kongruentní s typickou extrapyramidovou poruchou, ale jsou přítomny neurologické příznaky svědčící pro funkční původ nebo známky mnohočetné somatizace</p> <p>4. Možná: porucha hybnosti je konzistentní a kongruentní s klasickou extrapyramidovou poruchou, navíc jsou přítomny známky zjevné emoční poruchy</p>	<p>1. Prokázaná FPH: jako původní kritéria</p> <p>2.a Klinicky stanovená s dalšími projevy: jako původní kritéria</p> <p>2.b Klinicky stanovená bez dalších projevů: nesporné klinické projevy neslučitelné s organickým onemocněním bez projevů svědčících pro jiné neurologické onemocnění nebo psychiatrický problém</p> <p>Kategorie 1., 2.a a 2.b se berou jako klinicky definitivní.</p> <p>3. Laboratorně podpořená definitivní: elektrofyziologické nálezy svědčící pro přítomnost funkční poruchy hybnosti</p>

Legenda: FPH = funkční porucha hybnosti.

1.1.4.2. Anamnéza

Při pečlivém a cíleném odběru anamnézy lze od pacientů často získat informace podporující funkční etiologii obtíží. Tato typická anamnestická data jsou společná všem pacientům s FPH neohledě na jejich motorický fenotyp, viz dále. Obvyklý je náhlý rozvoj a rychlá progresse abnormálních pohybů, což je v kontrastu zejména s pomalým rozvojem neurodegenerativních onemocnění. Často obtíže vznikají v návaznosti na recentně prodělané fyzické trauma (např. drobný úraz končetiny, operace) či jiné organické onemocnění (např. běžná infekce). Naopak zjištění předcházejícího psychického traumatu není pro stanovení diagnózy nutné, viz kap. 1.1.3.2. Nápadná je variabilita intenzity obtíží v čase s častými a náhlými relapsy a remisemi, která také neodpovídá neurohereditárním nebo neurodegenerativním onemocněním. Pacienti často referují „dobré a špatné dny“. Motorické příznaky se mohou u konkrétního pacienta v průběhu času měnit a kombinovat. Typická je přítomnost řady non-motorických příznaků. Dominuje chronická únava, senzitivní obtíže a bolesti ve více lokalizacích na těle včetně migrenozní cefalee. Velmi časté jsou doprovodné senzitivní příznaky často kombinující hypestezie, parestezie i hyperalgie. Obvyklé jsou afektivní poruchy (deprese, úzkosti), subjektivní kognitivní obtíže (poruchy koncentrace, paměti aj.), poruchy spánku, psychogenní neepileptické záchvaty (PNES), sfinkterové obtíže a další somatické funkční příznaky viz kap. 1.1.1. a tab. 1.

1.1.4.3. Motorické fenotypy

FPH jsou tvořeny několika základními motorickými fenotypy, které se u většiny pacientů kombinují a prolínají. Fenomenologicky lze abnormální hyperkinetické příznaky rozdělit do následujících skupin: funkční třes, funkční dystonie, funkční myoklonus, poruchy chůze a stability, funkční parkinsonismus, extrémně vzácné jsou funkční chorea a tiky. Specifickou jednotkou je funkční slabost (Espay A.J. et al., 2018). Doprovodnými příznaky bývají poruchy řeči (např. dysartrie či balbuties) a abnormity očních pohybů, viz dále (Fekete R. et al., 2012).

Funkční třes (tremor) je nejčastějším příznakem FPH a je přítomen asi u 40 % pacientů s FPH. Třes je definován jako rytmická oscilační aktivita části těla (Deuschl G. et al., 2001). V případě funkčního třesu se většinou třes vyskytuje jak v klidu, tak při činnosti (posturální a kinetický třes), přičemž amplituda bývá ve všech těchto třech složkách třesu obdobná, což je pro organický třes netypické. Nejčastěji jsou třesem postiženy horní končetiny, častá je

tendence ke generalizaci třesu na ostatní části těla. Na rozdíl od organických forem třesu je u funkčního třesu značná variabilita frekvence i amplitudy, častá je současná kokontrakce antagonistů. Na rozdíl od organického třesu se při zatížení končetiny závažím amplituda i frekvence třesu typicky zvyšují. Při klinickém vyšetření lze typicky prokázat distraktibilitu, tj. změnu charakteru třesu při odvedení pozornosti kognitivní úlohou (např. numerickou), testováním čítí nebo pohybovými manévry. Často užívaný je test přejímání frekvence (tzv. entrainment test). Při tomto testu je pacient vyzván, aby prováděl třešem nepostiženou končetinou rychlý volný rytmický pohyb, např. klepání ukazováku proti palci v různých frekvencích. Funkční třes na postižené končetině se buď zastaví, mění svou frekvenci nebo přejímá frekvenci volního rytmického pohybu z nepostižené končetiny nebo naopak nepostižená končetina přebírá frekvenci třesu. V mnoha případech pacient není vůbec schopen provést rytmický pohyb jinak nepostiženou končetinou, což odráží poruchu v explicitní motorické kontrole a je také známkou funkční etiologie (Deuschl G. et al., 1998; Parees I. et al., 2013). Z pomocných vyšetření, která mohou podpořit funkční etiologii třesu, lze využít EMG a akcelerometrii, viz dále kap. 1.1.4.4. (Schwingenschuh P. et al., 2011b).

Funkční dystonie je druhým nejčastějším motorickým příznakem FPH a tvoří asi 30 % případů. Dystonie je charakterizována abnormálními krouživými pohyby a abnormálními posturami na podkladě protrahovaných svalových kontrakcí (Fahn M.C., Calne B., 1987). Zatímco organicky podmíněné dystonie jsou zpočátku typicky mobilní a vyvolané pohybem, typickým rysem funkční dystonie je její fixní charakter od počátku onemocnění. Ruka postižená funkční dystonií bývá obvykle sevřená v pěst, noha bývá fixována v plantární flexi a inverzi. V anamnéze lze často dohledat rozvoj v návaznosti na drobný úraz končetiny (Schrag A. et al., 2004). Pro funkční dystonii dosud neexistuje specifický diagnostický test. Distraktibilita obvykle nebývá patrná, proto bývá odlišení funkční dystonie od organické v klinické praxi obtížné. Funkční dystonie je typicky doprovázena silnou bolestí a bolestivostí, někteří pacienti splňují kritéria komplexního regionálního bolestivého syndromu (Schrag A. et al., 2004; Popkirov S. et al., 2018).

Funkční myoklonus. Myoklonus je definován jako náhlý krátký jednoduchý záškrub způsobený mimovolným stahem svalů (Fahn S. et al., 1986). Funkční myoklonus se může podobat myoklonu organickému, ale záškrub obvykle bývá pomalejší a komplexní, skládá se z více komponent, bývá měnlivý v čase a variabilně postihuje více svalových skupin. Podobně jako u funkčního třesu může být i funkční myoklonus potlačen kompetitivní úlohou, může být

pozitivní test přejímání frekvence. Obdobně jako organický myoklonus může být funkční myoklonus spontánní, akční či reflexně vyvolaný (tzv. stimulus-senzitivní). Stimulus-senzitivní myoklonus je charakterizovaný variabilní latencí odpovídající volnímu reakčnímu času (Dreissen Y.E.M. et al., 2016). Odlišení funkčního a organického myoklonu je z klinického vyšetření často obtížné, významnou roli v diagnostice zde proto má elektrofyziologie, viz kap. 1.1.4.4.

Funkční poruchy chůze jsou častým příznakem u pacientů s FPH (Baik J.S., Lang A.E., 2007). Vyskytují se buď izolovaně nebo častěji v kombinaci s dalšími funkčními hybnými příznaky. Při chůzi jsou patrné známky inkonzistence a inkongruence, vzorec chůze často působí neobvykle až bizarně. Pacienti udávají poruchu stability, která však při objektivním vyšetření nedosahuje popisované intenzity nebo dokonce vykazují známky dobré stability (např. prodloužení stojné fáze na jedné dolní končetině). Chůze se např. paradoxně zlepšuje při tandemové zkoušce nebo při chůzi pozpátku. Pacienti často využívají neefektivní kompenzační mechanismy, kterými svou stabilitu naopak zhoršují. Příkladem je chůze o neadekvátně úzké bázi či dokonce překřížování dolních končetin. Některé hybné vzorce jsou pro funkční poruchu chůze typické. Patří mezi ně např. táhnutí paretické dolní končetiny za sebou (typicky v zevní rotaci) či extrémní zpomalení chůze s nápadnými hesitacemi a přimrzáním při vykročení. Samotný bizarní vzorec chůze není dostatečný pro stanovení diagnózy FPH a je třeba cílenými zkouškami prokázat známky inkonzistence (variabilita příznaků, např. zlepšení při rychlejší chůzi, při chůzi pozpátku, při odvedení pozornosti) a inkongruence (kombinace příznaků, která není obvyklá u organických onemocnění) (Nonnekes J. et al., 2020).

Funkční parkinsonismus. Parkinsonský syndrom je definován jako kombinace bradykineze a alespoň jednoho z dalších tří příznaků: rigidity, klidového třesu a/nebo posturální instability (Hughes A.J. et al., 1992). U řady pacientů s funkčním parkinsonismem bývá patrné extrémní zpomalení pohybu, které je výrazně energeticky náročné a působí až bizarně. Bradykineze postrádá dekrement, tj. postupné snižování amplitudy repetitivních pohybů. Třes bývá jen výjimečně izolovaně klidový. U pacientů s funkčním parkinsonismem nebývá přítomná rigidita. Případný svalový hypertonus obvykle mizí při odvedení pozornosti např. kognitivní úlohou. U organického parkinsonismu bývá pozitivní tzv. Fromentův manévr, při kterém při střídání pronace a supinace ruky dochází ke zvýraznění rigidity na kontralaterální končetině. Naopak u pacientů s funkčním parkinsonismem bývá při Fromentově manévru či při kognitivní úloze patrné zmírnění až vymizení hypertonu. Při pull testu, který testuje posturální

instabilitu, bývá u funkčního parkinsonismu patrná tendence k pádu nazad bez snahy o kompenzační úkrok (Jankovic J., 2011).

Funkční slabost. Funkční slabost (paréza) je častým projevem FPH. Vyskytuje se samostatně i současně s jinými hybnými projevy (abnormálními pohyby). U pacientů s akutním rozvojem funkční slabosti končetin bývá často mylně diagnostikována cévní mozková příhoda a funkční slabost představuje až 8 % stroke mimics (Popkirov S. et al., 2020). Typickým nálezem je inkonzistence slabosti v čase a její kolabující charakter, kdy pacient např. chvíli udrží předpaženou horní končetinu proti gravitaci, avšak po několika vteřinách dojde k úplné ztrátě svalové síly a k pádu končetiny. Tato náhlá slabost je buď spontánní nebo může být vyprovokována např. lehkým dotykem končetiny. Míra funkční slabosti se obvykle liší při různých úkonech, patrná bývá distraktibilita, kdy se slabost nápadně upravuje např. při testování diskriminačního cití nebo při kognitivní úloze (Stone J., Aybek S., 2016). Užitečným testem pro podpoření funkční etiologie slabosti dolní končetiny je vyšetření tzv. Hooverova znamení (Ziv I. et al., 1998). Test vychází z fyziologického jevu, kdy při flexi kyčle na jedné straně (proti váze končetiny nebo proti odporu) dochází k extenzi kyčle kontralaterální. V případech funkční slabosti lze při tomto testu pozorovat diskrepanci ve svalové síle mezi volní extenzí kyčle, která je oslabena, a mimovolní extenzí při flexi kontralaterální končetiny, která je v normě. Na horní končetině je spolehlivým znamením pokles paže bez pronace při zkoušce podle Dufoura (Daum C., Aybek S., 2013).

1.1.4.4. Pomocné metody v diagnostice FPH

Elektrofyziologické metody jsou užitečným nástrojem pro podpoření klinické diagnózy FPH. Stanovení pozitivních příznaků inkonzistence a inkongruence u FPH čistě na základě anamnézy a klinického vyšetření může být v klinické praxi obtížné. Průkaz inkonzistence příznaků často vyžaduje dlouhodobější sledování pacienta v čase, stanovení inkongruence je v řadě případů výrazně závislé na klinické zkušenosti vyšetřujícího neurologa. Elektrofyziologie umožňuje zejména u funkčního třesu a funkčního myoklonu prokázat inkonzistenci a inkongruenci v parametrech, které nejsou viditelné pouhým okem při klinickém vyšetření. Elektrofyziologické nálezy byly proto zohledněny v aktuálních revidovaných diagnostických kritériích pro FPH (tzv. laboratorně podpořená definitivní FPH), viz kap. 1.1.4.1. a tab. 2.

Variabilita frekvence a distraktibilita jsou klíčovými nálezy, které odlišují funkční třes od třesu organického. EMG umožňuje detekovat inkonzistenci měřením frekvence a intenzity

třesu a kolísáním těchto parametrů v čase a prostoru s použitím distrakce pozornosti či testu přejímání frekvence, viz kap. 1.1.4.3. (Deuschl G. et al., 1998; Hallett M. et al., 2010).

V případě funkčního myoklonu lze pozorovat abnormity při EMG a EEG vyšetření. Při polyEMG je u funkčního myoklonu patrná delší doba svalového záškubu a variabilní latence i nábor svalů v jednotlivých záškubech. Při EEG se zpětným zprůměrněním (tzv. backaveraging) lze u funkčního myoklonu před nástupem EMG aktivity detekovat tzv. přípravný potenciál (Bereitschaftspotential, BP). Tento potenciál je generován aktivitou premotorického kortexu a suplementární motorické oblasti během přípravy pohybu a bývá přítomen ve většině volních pohybů. BP nastupuje pomalu 1-2 sekundy před nástupem EMG. Přítomnost BP může podpořit funkční etiologii myoklonu nehledě na to, že pacient sám vnímá pohyb jako mimovolní (Terada K. et al., 1995; Hallett M., 2010).

1.1.4.5. Non-motorické příznaky

Vedle motorických příznaků trpí pacienti s FPH i řadou non-motorických příznaků, mezi něž se řadí zejména senzitivní příznaky, poruchy nálady, chronické polytopní bolesti, chronická únava, poruchy spánku a subjektivní kognitivní obtíže (Heintz C.E. et al., 2013; Gelauff J. et al., 2014).

U pacientů s FPH jsou často přítomny funkční senzitivní obtíže (hypestezie, parestezie) (Stone J. et al., 2002). Senzitivní příznaky nesou, obdobně jako příznaky motorické, známky inkonzistence a inkongruence. Typická je např. hemihypestezie s hranicí cití přesně ve střední čáře nebo ostrůvkovité poruchy cití neodpovídající anatomickým zákonitostem.

Významná část pacientů s FPH trpí psychiatrickou komorbiditou. Úzkost se vyskytuje u 40 % a deprese až u 70 % pacientů s FPH (Gelauff J. et al., 2014). U řady pacientů lze nalézt příznaky disociace: depersonalizace (pocit odcizení či oddělení od svého těla) a derealizace (pocit, že okolí je nereálné, vzdálené, odpojené) (Stone J. et al., 2005). Disociace obvykle nebývá pacienty spontánně referována z důvodu obav, že se jedná o příznaky „nenormální“. Nehledě na to, že jsou psychiatrické komorbidity u pacientů s FPH časté, nemusí být nutně příčinou ani průvodní známkou FPH. Řada pacientů psychiatrické příznaky nemá. Na druhé straně jsou psychiatrické příznaky časté i u organických neurologických onemocnění (např. u Parkinsonovy nemoci). Přítomnost psychiatrické komorbidity tedy neznamená, že pacientovy obtíže musí být funkční etiologie.

Při odběru anamnézy je zásadní se na non-motorické příznaky a na další funkční somatické obtíže cíleně ptát, blíže viz kap. 1.1.1. a 1.1.4.2. Důkazy z prací zaměřených na organické poruchy hybnosti naznačují, že non-motorické příznaky značně přispívají k disabilitě a snížené kvalitě života u pacientů s různými neurologickými onemocněními včetně FNP. Např. u Parkinsonovy nemoci je významu non-motorických příznaků již dlouhodobě věnována značná pozornost, což se odráží i v současných doporučených postupech pro management tohoto onemocnění. Diagnostika a terapie non-motorických příznaků je nedílnou součástí standardní péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí, současně bývají často non-motorické příznaky stanovovány jako cílové parametry v klinických studiích. Obdobně u pacientů s PNES korelovala tíže non-motorických příznaků (např. deprese a úzkost) s horší kvalitou života (Brown R.J., Reuber M., 2016).

V roce 2018 náš tým publikoval průřezovou studii u kohorty 61 pacientů s FPH, v níž byl prvně systematicky hodnocen vliv non-motorických příznaků (míry deprese, úzkosti, apatie, únavy, spavosti, subjektivních kognitivních obtíží a bolestí) a objektivní tíže funkčních motorických příznaků na kvalitu života ve srovnání s vázanými zdravými kontrolami (Věchetová G. et al., 2018). Dle očekávání pacienti udávali ve srovnání s kontrolami významně horší HRQoL a vyšší míru uvedených non-motorických symptomů (kromě apatie). Mezi skupinami nebyly nalezeny rozdíly v osobnostních rysech. U obou skupin negativně korelovala míra deprese, úzkosti, bolesti, kognitivních obtíží, apatie a neuroticismu s HRQoL. Překvapivě však u pacientů nebyla zjištěna korelace mezi HRQoL a objektivní závažností funkčních motorických příznaků měřenou škálou Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (S-FMDRS) (Nielsen G. et al., 2017a). Míry deprese, úzkostnosti, bolestí a subjektivních kognitivních obtíží se ukázaly jako signifikantní prediktory HRQoL. Naše výsledky ukázaly, že non-motorické příznaky mají pro pacienty s FPH větší dopad na sníženou kvalitu života než příznaky motorické. Tyto nálezy podtrhují zásadní význam non-motorických příznaků u pacientů s FPH a poukazují na nutnost komplexního managementu pacientů s FPH, který zahrnuje cílenou exploraci non-motorických příznaků a jejich adekvátní léčbu.

S ohledem na množství a variabilitu motorických a non-motorických příznaků jsou pacienti s FPH z klinického pohledu velmi pestrou a heterogenní skupinou. Za účelem identifikace možných specifických podskupin FPH jsme recentně publikovali korelační a clusterovou analýzu subjektivně a objektivně hodnocených motorických příznaků, subjektivních non-motorických příznaků a HRQoL u 152 pacientů s FPH s heterogenní

klinickou manifestací (Forejtová Z. et al., 2022). Byla nalezena korelace mezi objektivní a subjektivní tíží motorických příznaků. Objektivní závažnost motorických obtíží měřená škálou S-FMDRS korelovala s mírou subjektivních non-motorických příznaků. Všechny subjektivní motorické i non-motorické příznaky včetně HRQoL vzájemně silně korelovaly. Na rozdíl od subjektivních hodnocení objektivní tíže motorických příznaků ovlivňovala HQRoL pouze slabě. Metodou clusterové analýzy byl soubor pacientů hodnocen jako relativně homogenní, nebyly nalezeny žádné podskupiny (clustery) pacientů založené na specifických motorických či non-motorických projevech. Tyto výsledky ukazují na skutečnost, že nehledě na motorický fenotyp jsou závažnější motorické příznaky asociovány se závažnějšími non-motorickými příznaky a horší HRQoL a *vice versa*. Tato studie v souladu s aktuálním neurobiologickým modelem podporuje teorii o jednotném patofyziologickém mechanismu funkčních symptomů.

1.1.4.6. Organické neurologické komorbidity

Z organických neurologických komorbidit se u pacientů s FNP nejčastěji vyskytuje migréna, a to až ve 40 % případů (Stone J. et al., 2010a; Khoja L.A. et al., 2020). U 12 % pacientů s organickým neurologickým onemocněním se vyskytují příznaky, které není možné vysvětlit jejich základním onemocněním a které odpovídají funkčním projevům (Stone J. et al., 2012b). Studie u pacientů s extrapyramidovými poruchami ukázaly, že 7 až 17 % pacientů s organickým třesem, dystonií, dyskinezemi a Parkinsonovou nemocí má současně funkční příznaky (Kim Y.J. et al., 1999; Feinstein A. et al., 2001; Pareés I. et al., 2013b, Onofrij M. et al., 2022). Ve studii zaměřené na pacienty s Parkinsonovou nemocí se současnými FNP u třetiny pacientů funkční příznaky předcházely nebo se objevily současně s rozvojem organických parkinsonských příznaků (Wissel B.D. et al., 2018). Klinicky k odlišení funkčního a neurodegenerativního parkinsonismu nebo u podezření na rozvoj funkčních symptomů v terénu incipientní Parkinsonovy nemoci lze využít metodu DATscan (dopamine transporter-single-photon emission computer tomography). Na rozdíl od organického parkinsonského syndromu je u funkčního parkinsonismu na DATscanu normální nález (Tolosa E. et al., 2003; Roelofs J.J. et al., 2019).

1.1.5. Management a léčba FPH

Nehledě na častý výskyt FPH dosud nejsou dostupná data z větších multicentrických randomizovaných studií, které by se systematicky zaměřovaly na management a léčbu těchto onemocnění. Celkový počet klinických studií zaměřených na léčbu FPH je dosud velmi

omezený, práce navíc většinou obsahovaly relativně malý počet subjektů a nebyly zaslepené (Pick S. et al., 2020). V současné době neexistují oficiální a závazná doporučení pro léčbu FPH a v managementu vycházíme kromě limitované evidence také z doporučení expertů (Nielsen G. et al., 2015; Nicholson C. et al., 2020; Perez D.L. et al., 2021b; Aybek S., Perez D.L., 2022).

Přístup k léčbě pacienta s FPH by měl být multidisciplinární a individualizovaný. Tým pro management FPH je obvykle složen z neurologa, fyzioterapeuta, psychologa, psychiatra, ergoterapeuta, sociálního pracovníka a případně dalších specialistů (Espay A.J. et al., 2018; Aybek S., Perez D.L., 2022). Léčbu by měl primárně řídit neurolog. Bylo prokázáno, že pravidelná dispenzarizace neurologem má pozitivní vliv na dlouhodobý vývoj nemoci (Gelauff J. et al., 2014).

Prvním a zásadním krokem neurologa je včasné a srozumitelné sdělení diagnózy pacientovi, jakmile jsou splněna diagnostická kritéria, viz kap. 1.1.4.1. a tab. 2. Oddalování a opakované přehodnocování diagnózy s cílem “za každou cenu či pro jistotu” vyloučit organickou příčinu obtíží, vedou k nedůvěře pacienta v lékaře a prohlubují pacientovy obavy z neznámého a závažného onemocnění. Vyšetření a výkony, které jsou často zbytečně i několikrát opakovány (např. lumbální punkce), představují pro pacienta nezanedbatelné riziko a současně zatěžují zdravotnický systém. Časná edukace pacienta o podstatě FNP, ujištění, že se jedná o onemocnění časté a potenciálně léčitelné, a přijetí diagnózy pacientem prokazatelně zlepšují pacientovu prognózu (Gelauff J. et al., 2014; Carton S. et al., 2003). Je doporučeno pacientovi předvést a vysvětlit objektivní manévry na FPH (např. zkoušky s průkazem distraktibility, test přejímání frekvence a Hooverovo znamení), jelikož pacientovi tato forma edukace může pomoci s přijetím diagnózy (Stone J., Edwards M.J., 2012).

Klíčovou roli v komplexní léčbě FPH hraje fyzioterapie. Specifické techniky jsou zaměřeny na práci s abnormální pozorností a abnormálními pohyby prostřednictvím edukace a přeučování hybných vzorců (Nielsen G. et al., 2015; Fialová D., Serranová T., 2016). Např. v randomizované studii s 60 pacienty s FPH byl prokázán efekt specializované fyzioterapie ve srovnání s běžnou léčbou. Po 6 měsících hodnotilo 72 % pacientů v intervenované skupině svoje příznaky jako zlepšené, zatímco v kontrolní skupině došlo ke zlepšení příznaků jen u 18 % pacientů (Nielsen G. et al., 2017b).

V léčbě FPH se také často uplatňuje ergoterapie (Nicholson C. et al., 2020). V menších studiích byl popsán pozitivní efekt kognitivně-behaviorální terapie, psychodynamické

psychoterapie a pravidelné mírné až střední fyzické aktivity (Espay A.J. et al., 2019; Hinson V.K. et al., 2006; Dallochio C. et al., 2010). Významnou součástí managementu FPH je současná léčba přítomných komorbidit, zejména afektivních poruch a chronické bolesti, viz kap. 1.1.4.5. a 1.1.4.6.

FPH mají zásadní ekonomický dopad na zdravotní a sociální systém. Analýza ve Velké Británii odhadla, že výše nákladů souvisejících s funkčními příznaky v produktivním věku dosahuje 18 miliard liber ročně a je srovnatelná s celkovými náklady na péči o pacienty s demencí ve všech věkových skupinách (Edwards M.J., Bhatia K.P., 2012). V roce 2017 v USA náklady na akutní ambulantní péči a hospitalizace pacientů s FNP dosáhly částky 1,2 miliardy dolarů (Stephen C.D. et al., 2021).

1.1.6. Prognóza FPH

I přes značný pokrok ve výzkumu patofyziologie a intenzivní snahu o hledání léčebných strategií zůstává prognóza pacientů s FPH závažná. Systematické review 24 studií (většinou retrospektivních) poukázalo na chronicky nepříznivou prognózu pacientů s FPH. Při dlouhodobém sledování u více než třetiny pacientů přetrvávaly příznaky ve stejné nebo horší míře. Kompletní remise dosáhlo dlouhodobě jen cca 20 % pacientů (Gelauff J. et al., 2014). Pacienti s FPH vykazují významnou míru závislosti, invalidity a pracovní neschopnosti. Invalidita pacientů s FPH je srovnatelná s organickými neurologickými onemocněními, ve srovnání s organickými pacienty navíc pacienti s FPH prožívají větší emoční stres (Anderson K.E. et al., 2007; Carson A. et al., 2011).

1.2. Syndrom neklidných nohou (RLS)

Pacienti s FPH trpí často poruchami spánku. Ačkoli dosud nebyly publikovány studie, které by se u pacientů s FPH systematicky zaměřily na objektivní parametry spánku např. metodou polysomnografie, množí se důkazy o špatné kvalitě spánku, které potvrzují tuto klinickou zkušenost. Ve studii na 225 pacientech s FNP byla zjištěna subjektivní špatná kvalita spánku u většiny nemocných (nízká efektivita a krátká doba spánku). Současně kvalita spánku negativně korelovala s funkčním postižením souvisejícím s FNP (Graham C.D., Kyle S.D., 2017). V naší publikované práci týkající se non-motorických příznaků u FPH měli pacienti významně vyšší denní spavost ve srovnání s kontrolami (Věchetová G. et al., 2018).

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS) je spánkovou senzomotorickou poruchou, která je definována jako nutkání pohybovat končetinami (zejména dolními), které je obvykle doprovázeno nepříjemnými senzitivními příznaky ve stejné oblasti. Toto nutkání k pohybu začíná a zhoršuje se v klidu a při nečinnosti, naopak se částečně či úplně tlumí pohybem (např. chůzí). Příznaky RLS se vyskytují večer nebo v noci nebo v této době dosahují nejvyšší intenzity. RLS často vede k chronické spánkové deprivaci, zvýšené denní spavosti a horší HRQoL (Kushida C. et al., 2007).

Diagnóza RLS je čistě klinická a vychází z detailního odběru anamnézy. Pro diagnostiku RLS je nutné splnění revidovaných kritérií Mezinárodní studijní skupiny pro RLS (Allen R.P. et al., 2014). Objektivní neurologický nále z je u pacientů s RLS v normě.

Pacienti s RLS si na obtíže obvykle spontánně nestěžují a často nejsou schopni příznaky dobře popsat nebo je popisují atypicky až bizarně, což často může vést k mylnému závěru, že se jedná o “psychogenní” původ obtíží (Byrne R. et al., 2006). V řadě případů proto zůstává RLS nediodagnostikován, a tudíž i neléčen (Garcia-Borreguero D. et al., 2011).

V klinicky významné formě se RLS vyskytuje u 5-10 % populace, prevalence je vyšší u žen, v těhotenství, stoupá s věkem a celkovou polymorbiditou (Szentkiralyi A. et al., 2014). Prevalence RLS je prokazatelně vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a u osob s nedostatkem železa. Dále je uvažováno o asociaci RLS s některými kardiovaskulárními onemocněními u žen, diabetem, neuropatií, migrénou a u pacientů s Parkinsonovou nemocí na dopaminergní léčbě (Trenkwalder C. et al., 2016). Nezanedbatelný vliv na výskyt a intenzitu RLS má užívaná medikace. Antidepresiva, zejména ze skupiny SSRI, prokazatelně indukují resp. zhoršují příznaky RLS (Hoque R. & Chesson A.L. Jr., 2010). Naopak mezi léky, které příznaky RLS zmírňují a užívají se proto v léčbě, se řadí zejména gabapentinoidy (gabapentin, pregabalin), dopaminergní preparáty (levodopa a dopaminergní agonisté) a opioidy (Winkelmann J.W. et al., 2016).

Podpůrným kritériem pro diagnózu RLS je objektivní nále z tzv. periodických pohybů končetinami (periodic limb movements, PLM) (Allen R.P. et al. 2014; Plante D.T., 2014). Tyto definované repetitivní pohyby jsou detekovatelné buď polysomnograficky při vyšetření ve spánkové laboratoři nebo pomocí aktigrafie, která umožňuje i měření v domácím prostředí (Kemlink D. et al., 2008).

Prevalence RLS u pacientů s FPH dosud nebyla studována. S ohledem na velmi variabilní subjektivní popis obtíží při RLS jsme předpokládali, že by u pacientů s FPH mohl být výskyt RLS/PLM vyšší než v běžné populaci a že senzitivní i motorické obtíže přítomné u pacientů s FPH by mohly být z části způsobeny dosud nerozpoznaným (a tudíž neléčeným) RLS jakožto komorbiditou. Naše studie se proto zaměřila na stanovení prevalence RLS a PLM u pacientů s FPH.

1.3. Oční pohyby u FPH

V předchozích studiích byl u pacientů s FPH klinicky pozorován příznak tzv. konvergenčního spazmu (Cogan D.G., Freese C.G., 1955; Fekete R. et al., 2012). Jedná se o přechodnou konvergenci očních bulbů se současnou miózou a akomodací, která je spojena s diskonjugovaným pohledem, který imponuje jako okohybná paréza n. abducens. Příznak konvergenčního spazmu byl Feketem et al. považován za častý pozitivní příznak podporující diagnózu funkční poruchy. V této práci byl konvergenční spasmus přítomný u 69 % pacientů. Tento příznak byl proto navržen jako potenciální klinický diagnostický marker FPH vysoké specifity a senzitivity (Fekete R. et al., 2012).

Metoda videookulografie (VOG) představuje klinicky dostupnou a neinvazivní metodu pro analýzu očních pohybů. Principem VOG je automatická detekce zornic a snímání očních pohybů a případně velikosti zornic (tzv. pupilometrie) speciální infračervenou eye-trackingovou kamerou během úloh, při nichž subjekt sleduje obrazovku počítače. V praxi jsou užívána dvě paradigmatu na sakadické oční pohyby - prosakády a antisakády.

Prosakády hodnotí reflexní oční pohyby (Bonnet C. et al., 2013). Při této úloze je subjekt instruován, aby se díval na středový bod na obrazovce a následně se co nejrychleji podíval na bod, který se náhle zobrazí v periférii obrazovky. Úloha na antisakády naopak hodnotí volní oční pohyby. Při této úloze je subjekt instruován, aby se díval na středový bod a v momentě, kdy se objeví bod na periférii, se podíval co nejrychleji na opačnou stranu obrazovky. Chybovost (error rate) antisakád se vyjadřuje v % chyb z celkového počtu sakád a odráží míru schopnosti inhibice reflexní odpovědi a alokace pozornosti (Hutton S.B., Ettinger U., 2006). V naší laboratoři bylo publikováno paradigma na vergenci u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Toto paradigma vychází ze střídání konvergence a divergence sledováním blízkého a vzdálenějšího bodu (Hanuška J. et al., 2015). Oční pohyby vč. případného konvergenčního

spazmu nebyly dosud metodou VOG na populaci pacientů s FPH studovány. To bylo motivací k naší VOG studii.

1.4. Emoční arousal u FPH

U pacientů s FNP byla v behaviorálních, psychofyziologických i zobrazovacích studiích nalezena řada abnormit v emočním zpracovávání (Pick S. et al., 2019; Sojka P. et al., 2018). V recentním přehledu literatury byly identifikovány klíčové rozdíly v emočním zpracování u pacientů s FPH: pozornostní selekce (bias) k afektivním stimulům, nepřesná interocepce a suboptimální regulace pozornosti (Pick S. et al., 2019). Autoři navrhují, že toto alterované emoční zpracovávání by mohlo vysvětlit spojitost mezi psychosociálními rizikovými faktory (jako např. týraní v dětství) a rozvojem funkčních poruch. V tomto návrhu se předpokládá, že emoční hyperarousal a hyperreaktivita jsou odrazem zvýšené aktivity specifických limbických oblastí (amygdala, periaqueduktální šed') a hypothalamo-hypofyzární osy, což vede k rušivému vlivu na neurální okruhy, které jsou zásadní pro kognitivní a motorické okruhy u FNP (Pick S. et al., 2019).

Emoční arousal je generován v mozku s účastí limbických okruhů včetně amygdaly a frontálního kortexu a odráží „intenzitu“ zapojení apetitivních (atraktivních) nebo averzivních (obraných) motivačních systémů v reakci na emočně nabitě stimuly (Lang P.J., Bradley M.M., 2010). V kontrastu s emočním arousalem je arousal fyziologický, který je mediován ascendentní retikulární formací s ústřední rolí locus coeruleus a který zajišťuje zaměření pozornosti na specifické zevní nebo vnitřní stimuly obecně (Schwarz L.A., Luo L., 2015). Fyziologický arousal (základní) a emoční arousal (na afektivní stimuly) byly v předchozích studiích u pacientů s funkčními příznaky často měřeny současně pomocí parametrů souvisejících s aktivací autonomního systému a mírou stresu (např. sympatická kožní odpověď, tepová frekvence, variabilita tepové frekvence a hladiny kortizolu). Výsledky těchto studií jsou však nekonzistentní (Pick S. et al., 2019; Sojka P. et al., 2018). Kritické review literatury týkající se medicínsky nevysvětlitelných symptomů a somatizačních poruch poukázalo na nedostatek přesvědčivých důkazů, které by potvrzovaly kauzální roli zvýšeného arousalu a abnormální stresové reakce v rozvoji příznaků a to s ohledem na nekonzistentní a obecně malé abnormní nálezy i nejasný směr kauzality (Van den Bergh O. et al., 2017).

Pupilometrie je validovanou metodou k objektivnímu hodnocení emočního arousalu, která umožňuje detekovat změny ve velikosti zornice v reakci na emočně nabitě stimuly. Fyziologická reakce je následující: pokud zdravý subjekt sleduje emočně nabitý obrázek, je dilatace pupily větší, než pokud sleduje obrázek neutrální, a to neohledně na hedonickou valenci emočně nabitého obrázku (Bradley M.M. et al., 2008; Henderson R.R. et al., 2018). Ve srovnání s neutrálními obrázky vede sledování emočně nabitých obrázků k většímu počtu pohledových fixací a k intenzivnějšímu skenování vizuálního pole (Bradley M.M. et al., 2011). Vzorec očních pohybů, který se skládá z period fixací a sakád při prohlížení prezentovaných podnětů (např. obrázků) je označován jako scanpath. Parametry scanpathu mohou být použity jako nepřímé ukazatele míry motivace a zaujetí podnětem a schopnosti přesměrování pozornosti (Bradley M.M. et al., 2011).

Hlavním cílem naší studie bylo zhodnocení emočního arousalu u pacientek s FPH a zdravých kontrol metodou pupilometrie. Předpokládali jsme, že u pacientek s FPH bude ve srovnání se zdravými kontrolami zjištěna vyšší autonomní reaktivita na emočně nabitě obrázky a současně budou pacientky subjektivně hodnotit arousal prezentovaných obrázků jako vyšší. Dále jsme předpokládali, že s ohledem na uvažovanou vyšší emoční reaktivitu bude u pacientek s FPH při hodnocení scanpathu nalezena delší celková trajektorie sakád a větší počet fixací na emoční stimuly, jako známka zvýšené motivace a zaujetí podnětem.

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Tématické okruhy

Tato disertační práce zahrnuje tři tématické okruhy, které byly zaměřeny na různé patofyziologické aspekty FPH směřující k identifikaci potenciálních neurofyziologických markerů a případných nových léčebných přístupů:

1. Stanovení prevalence komorbidního RLS a PLM metodou aktigrafie;
2. Analýza reflexních a volných očních pohybů metodou VOG;
3. Hodnocení emočního arousalu objektivně metodou pupilometrie a subjektivně pomocí afektivních hodnocení emočních obrázků.

Poznámka: V uvedeném pořadí jsou jednotlivé studie řazeny v následujících sekcích disertační práce.

2.2. Hypotézy a cíle práce

2.2.1. Stanovení prevalence RLS

Hypotéza č. 1: Prevalence RLS a PLM u pacientů s FPH bude vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou bez neurologického onemocnění.

Hlavním cílem studie bylo stanovení prevalence RLS u skupiny pacientů s FPH ve srovnání se skupinou vázaných kontrol bez neurologického onemocnění. K potvrzení klinické diagnózy RLS byla současně u obou skupin metodou aktigrafie hodnocena přítomnost PLM, které jsou považovány za objektivní biomarker podporující diagnózu RLS.

Předpokládali jsme, že prevalence RLS a PLM bude u pacientů s FPH vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou bez neurologického onemocnění a že u řady pacientů s FPH může být komorbidní RLS nediodagnostikován, neléčen a případně mylně považován za součást funkčních příznaků.

Nevysvětlitelné somatosenzorické vstupy mohou hrát roli v rozvoji funkčních neurologických symptomů (Edwards M.J. et al., 2012). Cílem studie proto bylo též určení

časového vztahu mezi vznikem RLS a nástupem FPH a zhodnocení, zda přítomnost RLS může být rizikovým faktorem pro následný rozvoj FPH.

Dalším cílem studie byla analýza věku, pohlaví, motorického fenotypu, organických komorbidit a intenzity non-motorických příznaků (senzitivní příznaky a bolesti v dolních končetinách, deprese, úzkostnost, denní spavost a únava) ve vztahu k přítomnosti RLS.

2.2.2. *Analýza očních pohybů*

Hypotéza č. 2: VOG vyšetření pacientů s FPH odhalí neurofyziologické koreláty konvergenčního spazmu.

Cílem studie byla analýza reflexních a volních očních pohybů u pacientů s FPH a vázaných kontrol metodou VOG. Předpokládali jsme, že VOG odhalí u pacientů s FPH neurofyziologické koreláty konvergenčního spazmu jako např. opožděný nástup (delší latenci) a zpomalení rychlosti divergence při sledování vzdálenějšího bodu. Tyto VOG nálezy by mohly sloužit jako pomocné neurofyziologické markery podporující diagnózu FPH.

Hypotéza č. 3: U pacientů s FPH bude přítomna vyšší chybovost v antisakádách ve srovnání se zdravými kontrolami.

Předpokládali jsme, že u pacientů s FPH bude přítomna vyšší chybovost v antisakádách ve srovnání se zdravými kontrolami. Tento nálezy by byl v souladu se závěry předchozích studií, v nichž byla popsána omezená schopnost inhibice reflexní odpovědi a porucha pozornosti u pacientů s FPH (Voon V. et al., 2013; Roelofs K. et al., 2003). Vysoká chybovost antisakád by obdobně jako abnormity ve vergenci mohla být považována za nespecifický neurofyziologický marker FPH.

2.2.3. *Hodnocení emočního arousalu*

Hypotéza č. 4: U pacientek s FPH bude prokázán vyšší emoční arousal v reakci na emočně nabitě obrázky.

Na základě dříve publikovaných hypotéz, že u FNP je přítomna emoční hyperreaktivita a emoční hyperarousal, jsme předpokládali, že u pacientek s FPH bude ve srovnání se zdravými kontrolami prokazatelný vyšší emoční arousal v reakci na emoční stimuly. Pro objektivní hodnocení emočního arousalu bylo použito validované pupilometrické paradigma (Bradley

M.M. et al., 2008). Byly analyzovány změny velikosti pupil při pasivním sledování emočně nabitých a neutrálních obrázků u pacientek s FPH a u věkem a pohlavím vázaných zdravých kontrol. Charakter pupilární odezvy na emoční podněty by současně mohl představovat specifický neurofyziologický marker FPH.

Dále jsme očekávali, že při subjektivním afektivním hodnocení emočních obrázků budou pacientky s FPH skórovat vyšší arousal ve srovnání se zdravými kontrolami. Výsledky byly kontrolovány na vliv závažnosti motorických příznaků, míry deprese, úzkosti a bolesti.

Hypotéza č. 5: U pacientek s FPH bude při sledování emočně nabitých obrázků patrný odlišný vzorec očních pohybů (scanpathu) ve srovnání se zdravými kontrolami.

S ohledem na předpokládanou vyšší emoční reaktivitu jsme očekávali, že v analýze scanpathu bude u pacientek s FPH přítomna delší celková trajektorie sakád a větší počet fixací na emoční obrázky ve srovnání s kontrolami. Vzorec scanpathu by mohl představovat neurofyziologický marker FPH. Obdobně jako u pupilometrie byly i při analýze scanpathu výsledky kontrolovány na vliv závažnosti motorických příznaků, míry deprese, úzkosti a bolesti.

3. Studijní soubor a metodika

3.1. Celkový studijní soubor

Jednotlivých studií se účastnili pacienti s klinicky definitivní FPH, kteří splnili současná diagnostická kritéria dle Gupty a Langa (Gupta A., Lang A.E., 2009). U všech pacientů byla diagnóza FPH stanovena na základě detailní anamnézy a klinického vyšetření neurologem specialistou. Objektivní neurologické vyšetření muselo prokázat pozitivní příznaky FPH, tj. přítomnost abnormálních pohybů a/nebo funkční slabosti se známkami inkonzistence v čase a inkongruence se známými organickými onemocněními (Edwards M.J., Bhatia K.P., 2012; Daum C. et al., 2014; Espay A.J., Lang A.E., 2015).

Všichni pacienti byli dispenzarizováni v Ambulanci pro funkční poruchy hybnosti při Extrapyramidovém centru Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. V rámci pravidelné kontroly, telefonicky či e-mailem byli pacienti požádáni o účast v jednotlivých studiích na základě splnění inkluzních kritérií. Účast pacientů ve studiích byla dobrovolná a bez nároku na odměnu.

V rámci každé studie pacienti podstoupili kontrolní komplexní neurologické vyšetření. Pacienti, u nichž byla diagnóza FPH v době trvání studie zpochybněna (např. na základě vývoje objektivního nálezu či výsledku paraklinických vyšetření), byli ze souboru dodatečně vyřazeni.

Kontrolní subjekty tvořili dobrovolníci z databáze zdravých kontrol Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Všichni dobrovolníci podstoupili v rámci studií klinické vyšetření neurologem. Do studií byly zařazeny pouze osoby s normálním objektivním neurologickým nálezem a bez anamnézy neurologického onemocnění (kromě diagnózy RLS v rámci příslušné studie). Kontrolní subjekty měly nárok na minimální honorář pokrývající výdaje za cestovné.

Počty a demografické charakteristiky pacientů a kontrol v jednotlivých studiích jsou uvedeny dále v příslušných kapitolách. Část pacientů i kontrol se zúčastnila více uvedených studií. Všechny studie byly schváleny lokální etickou komisí, všichni účastníci byli před vstupem do studie edukováni a podepsali informovaný souhlas.

3.2. Metodika stanovení prevalence RLS

3.2.1. Studijní soubor

Studie probíhala od října 2014 do prosince 2016. Studie se zúčastnilo 115 pacientů s klinicky definitivní FPH (94 žen, průměrný věk (směrodatná odchylka, SD) 44,8 (13) let) a 76 věkem a pohlavím vázaných nepříbuzných kontrol (66 žen, průměrný věk 44,2 (11) let). Kontrolní subjekty neměly subjektivní ani objektivní známky neurologického postižení, které by mohlo ovlivnit motorické funkce (kromě příznaků souvisejících s RLS). Vylučujícími kritérii bylo známé onemocnění ledvin, nedostatek železa a těhotenství, tj. stavy, u nichž je prokazatelná asociace s RLS. U všech subjektů byly do analýz zahrnuty faktory, které ovlivňují prevalenci RLS (věk, organické komorbidity, deprese, úzkostnost a medikace), viz dále (Becker P.M. et al., 2014; Haba-Rubio J. et al., 2016; Szentkiralyi A. et al., 2014).

3.2.2 Motorické příznaky u pacientů s FPH

U jednotlivých pacientů byly zaznamenány všechny motorické příznaky, které byly přítomny během vyšetření a celková doba trvání FPH. Hybné příznaky byly fenomenologicky klasifikovány do následujících skupin: funkční slabost, třes, dystonie, myoklonus, porucha chůze a stability, parkinsonismus, porucha řeči a porucha očních pohybů. Následně byla vypočítána frekvence jednotlivých motorických fenotypů. Současně byla během osobního pohovoru a vyšetření cíleně zjišťována přítomnost či absence jakýchkoli motorických obtíží v oblasti dolních končetin.

3.2.3. Organické komorbidity a medikace

Ke zhodnocení kumulativního efektu organických komorbidit na frekvenci RLS byl použit dříve publikovaný tzv. index komorbidit, který byl vypočítán jako součet následujících onemocnění: diabetes mellitus, arteriální hypertenze, infarkt myokardu, obezita, cévní mozková příhoda, maligní nádorové onemocnění, onemocnění ledvin, anémie, tyreopatie, migréna a deprese. Za každé přítomné onemocnění byl přidělen 1 bod (Szentkiralyi A. et al., 2014). Obezita byla definována jako aktuální body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$. Přítomnost somatických onemocnění obsažených v indexu komorbidit byla zaznamenána na základě údajů ze zdravotnické dokumentace a z cíleného odběru anamnézy. Migréna byla diagnostikována během klinického pohovoru na základě současných diagnostických kritérií (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013). Ostatní přítomné

organické neurologické komorbidity byly stratifikovány dle možné asociace s RLS následovně (Trenkwalder C. et al., 2016): neurologické onemocnění, které se asociuje s vyšší frekvencí RLS nehledě na sílu důkazů (ataxie, mnohočetná systémová atrofie, roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, periferní neuropatie, polyneuropatie a radikulopatie, svalové onemocnění a cévní mozková příhoda) - 1 bod, neurologické onemocnění bez prokázané asociace s RLS nebo žádné neurologické onemocnění (tj. čistě FPH) - 0 bodů.

Ke zhodnocení deprese účastníci vyplnili dotazník Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Beck A.T. et al., 1961). Přítomnost deprese byla hodnocena buď jako BDI-II skóre ≥ 14 a nebo skóre < 14 v případě, že byl subjekt prokazatelně pro depresi léčen antidepresivy.

U každého subjektu byla odebrána kompletní farmakologická anamnéza se zaměřením na léky, které mohou ovlivňovat prevalenci, resp. intenzitu RLS a/nebo PLM. Pokud subjekt užíval jakákoli antidepresiva (např. SSRI, SNRI, trazodon, mirtazapin či tricyklická antidepresiva) v monoterapii či kombinaci, byl ohodnocen skórem 1, pokud zmíněné léky neužíval, byl ohodnocen skórem 0. Analogicky bylo hodnoceno užívání protektivních léků (gabapentinoidy, dopaminergní léky a opioidy) a betablokátorů, které taktéž ovlivňují RLS/PLM (Haba-Rubio J. et al., 2016). Nasazení antidepresiv v době rozvoje RLS bylo bráno v potaz při analýze prevalence RLS. Prevalence PLM byla kontrolována na užívání uvedené medikace v době natáčení aktigrafie.

3.2.4. Stanovení RLS a aktigrafie

Všichni účastníci absolvovali cílený rozhovor na přítomnost RLS. Jako RLS pozitivní (RLS+) byl hodnocen subjekt, který splnil všech 5 revidovaných kritérií pro diagnózu RLS: 1. nucení k pohybu dolními končetinami obvykle spojené nebo vyvolané nepříjemnými pocity v dolních končetinách; 2. nucení k pohybu a nepříjemné pocity začínají nebo se horší během odpočinku nebo nečinnosti; 3. nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo zcela odstraněny pohybem; 4. nucení k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou horší večer nebo v noci, nebo se vyskytují pouze večer nebo v noci; 5. výskyt výše uvedených charakteristik není výlučně vysvětlitelný coby příznak jiného zdravotního či behaviorálního stavu (např. myalgie, venostáza, otoky končetin, artritida, křeče v nohou, poziční nepohodlí, habituální poklepávání nohou) (Allen R.P., et al., 2014; Kemlink D., 2015).

Subjekty, které popisovaly příznaky RLS nekonzistentně nebo u nich během rozhovoru byla přítomná zjevná sugestibilita, byly označeny jako RLS negativní (RLS-) a uvedené obtíže byly považovány za příznaky funkční (tzv. „mimics“). V případech, kdy byly popisované obtíže atypické a stanovení diagnózy RLS bylo nejisté, subjekty podstoupily druhý rozhovor se specialistou ve spánkové medicíně (K. Šonka, D. Kemlink) a pokud diagnostické pochyby přetrvávaly, subjekty byly též označeny jako RLS-.

U RLS+ subjektů byla zaznamenána doba vzniku RLS (délka trvání obtíží v letech), event. pozitivní rodinná anamnéza (přítomnost RLS u příbuzného prvního stupně) a intenzita RLS příznaků dle skóre International Restless Legs Scale (IRLS) (Walters A.S. et al., 2003). Byla vyčleněna podskupina RLS+ pacientů s FPH, u nichž byly motorické a senzitivní příznaky v dolních končetinách přičitatelné výhradně jen RLS.

Aktigrafické části studie k detekci PLM se z celkového souboru zúčastnily všechny kontroly a 96 pacientů s FPH bez ohledu na přítomnost/absenci RLS. U 19 pacientů s FPH aktigrafie neproběhla buď z důvodu odmítnutí či pro komplikovanou logistiku. Účastníci si dle pokynů v domácím prostředí na tři po sobě jdoucí noci připnuli na baze palců obou dolních končetin aktigrafy (přístroje Cambridge Actiwatch AW-64, vyhodnocující software Actiwatch PLMS 2.41), viz obr. 2. Aktigrafické měření, PLM kritéria a analýza dat (semiautomatická detekce PLM za současné vizuální kontroly vyšetřujícím) byly provedeny dle metodiky předchozí studie spoluautorů (Kemlink D. et al., 2008). Byl zaznamenán celkový počet pohybů dolními končetinami a celkový počet PLM. Tzv. PLM index (PLMi, počet pohybů za hodinu)

byl vypočítán jako celkový počet PLM dělený počtem hodin v lůžku dle záznamu účastníka. Pro statistickou analýzu byla u každého subjektu použita nejvyšší hodnota PLMi ze tří nocí. Hodnoty PLMi $\geq 22.5/h$ (odpovídající hodnotě PLMi $\geq 15/h$ při polysomnografii) byly dle kritérií 3. edice Mezinárodní klasifikace poruch spánku považovány za klinicky relevantní PLM a tyto subjekty byly označeny jako PLM pozitivní (PLM+) (Haba-Rubio J. et al., 2016; Kemlink D. et al., 2008; Plante D.T., 2014).

Obr. 2: Aktigrafy připevněné na baze palců obou dolních končetin.



3.2.5. Senzitivní příznaky a bolest v dolních končetinách

U všech subjektů byla při osobním pohovoru a neurologickém vyšetření cíleně zjišťována a zaznamenána přítomnost či absence senzitivních příznaků (parestezií, dysestezií) v oblasti dolních končetin. Současně jsme stanovili počet RLS+ subjektů se senzitivními příznaky v dolních končetinách, které bylo možno přisoudit výhradně jen RLS, tzn. senzace, které doprovázely nutkání k pohybu dolními končetinami, vznikaly či se zhoršovaly v klidu, zmírňovaly se pohybem a objevovaly se či byly výraznější večer nebo v noci.

Všichni účastníci dále vyznačili místa bolesti na tělesném schématu dle dotazníku PainDetect (Freynhagen R. et al., 2006). Z těchto záznamů byly vyčleněny subjekty s bolestí v dolních končetinách. Současně účastníci ohodnotili ve vyznačených lokalitách průměrnou intenzitu bolesti v posledních 4 týdnech pomocí numerické hodnotící škály (numerical rating scale, NRS, 0 = žádná bolest, 10 = maximální možná bolest) (P.E. Bijur et al., 2003).

3.2.6. Dotazníky k non-motorickým příznakům

Spolu s uvedeným BDI-II dotazníkem hodnotícím depresi všichni účastníci dále vyplnili dotazníky ke zhodnocení úzkostnosti (State-Trait Anxiety Inventory X2, STAI-X2), chronické únavy (Fatigue Severity Scale, FSS) a denní spavosti (Epworthská škála spavosti, ESS) (Spielberger C.D., 1983; Krupp L.B. et al., 1989; Johns M.W., 1991).

3.2.7. Statistické analýzy

Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwarového balíku Dell Statistica (verze 13, Dell Inc., 2016). Zda jsou data rozdělena normálně, bylo hodnoceno pomocí Shapiro-Wilksova W-testu. Popisné statistiky byly vyhodnoceny jako průměry +/- směrodatná odchylka, nebo medián +/- rozpětí kvartilů. Kategorické proměnné byly porovnávány jako počty subjektů a jejich procentuálních zastoupení v rámci specifických podskupin. Kontinuální parametry byly porovnávány pomocí Studentova T-testu či Mann-Whitneyova U-testu, v závislosti na rozdělení, zatímco kategorické proměnné byly mezi skupinami srovnávány pomocí chí-kvadrátového testu. Logistická regrese byla použita k odhalování predikce příslušnosti do jednotlivých skupin za pomoci nezávislých proměnných jako byla demografická, klinická a aktigrafická data, včetně dichotomie podle hodnoty PLMi s hranicí 22,5/h. Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky na hladině alfa 0,05 po korekci na mnohočetné testování pomocí Bonferroniho metody.

3.3. Metodika analýzy očních pohybů

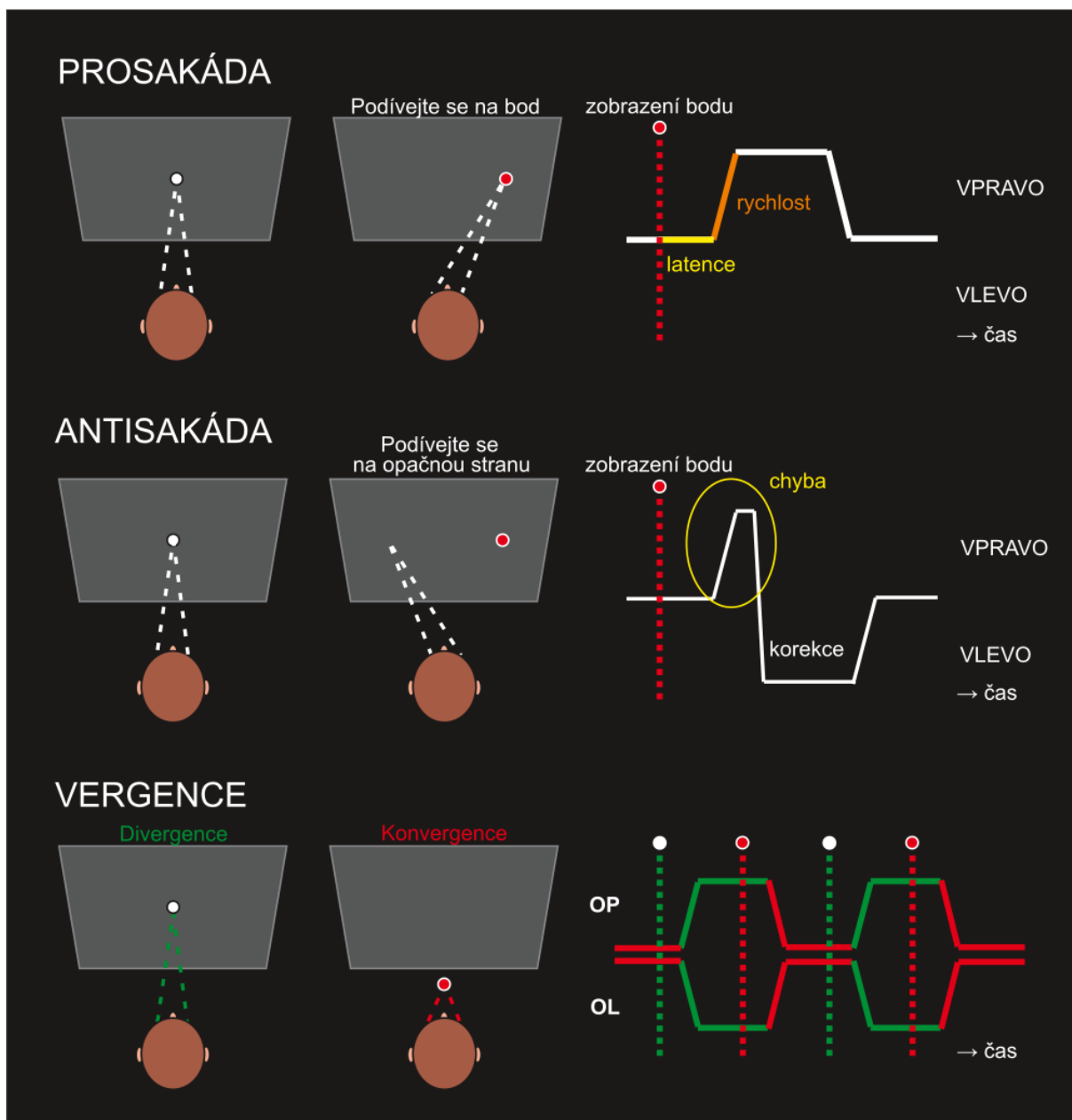
3.3.1. Studijní soubor

Studie se zúčastnilo 20 pacientů (17 žen, prům. věk (SD) 44,1 (22-56) let) s klinicky definitivní FPH dle kritérií Gupty a Langa a 20 věkem a pohlavím vázaných zdravých kontrol (17 žen, prům. věk 45,6 (22-58) let) (Gupta A., Lang A.E., 2009). Všichni účastníci studie byli klinicky vyšetřeni neurologem se zaměřením na konjugované pohyby bulbů, optokinetický nystagmus a na přítomnost konvergenčního spazmu dle Feketeho et al. (Fekete R. et al., 2012). Do studie byly zařazeny pouze subjekty bez poruchy zraku, s normálním konjugovaným pohledem a optokinetickým nystagmem.

3.3.2. Paradigmata

Oční pohyby byly nahrávány binokulární infračervenou eye-trackingovou kamerou (mobile eBT Eyebrian, Ivry-sur-Seine, Francie) se vzorkovací frekvencí 300 Hz a prostorovým rozlišením 0,5°. Detailní popisy experimentálních paradigmat na měření prosakád, antisakád a vergence byly dříve publikovány spoluautory této studie (Bonnet C. et al., 2013; Hanuška J. et al., 2015). Po edukaci a kalibraci absolvoval každý subjekt jedno VOG sezení, které se skládalo ze dvou úloh na prosakády, dvou úloh na antisakády a dvou úloh na vergenci. Jednotlivé úlohy byly prezentovány v pseudorandomizovaném pořadí. Všechny úlohy byly navrženy pouze v horizontální rovině. Jedna úloha na prosakády obsahovala 12 bodů na periférii, jedna úloha na antisakády 16 bodů a jedna úloha na vergenci obsahovala 6x střídavý pohled na blízký a vzdálený bod. Úlohy na prosakády, antisakády a vergenci a analyzované parametry jsou schématicky znázorněny na obr. 3.

Obr. 3: Schéma VOG úloh na prosakády, antisakády a vergenci.



Legenda: Schématické znázornění jednotlivých VOG úloh a analyzovaných parametrů. OP = pravé oko; OL = levé oko; VOG = videookulografie.

3.3.3. Neuropsychologické testy

Po VOG vyšetření všichni účastníci absolvovali Frontal Assessment Battery (FAB) test ke skríninku exekutivní dysfunkce a dále vyplnili neuropsychologické dotazníky k hodnocení deprese (BDI-II), aktuální úzkosti (State-Trait Anxiety Inventory X1, STAI-X1) a úzkostnosti (STAI-X2) (Dubois B. et al., 2000; Beck A.T. et al., 19616; Spielberger C.D. et al., 1983).

3.3.4. Zpracování dat a statistická analýza

U prosakád a antisakád byl jako výchozí zvolen záznam z levého oka. V případě, kdy byl záznam z levého oka zatížen artefakty, bylo analyzováno oko pravé. Sakády byly automaticky detekovány dle rychlostního prahu, artefakty z mrkání byly automaticky detekovány a odstraněny (Eyebrian software). Automatická detekce sakád byla současně vizuálně kontrolována a event. manuálně opravována vyšetřujícím. Sakády narušené artefakty byly vyřazeny (méně než 10 % z celkového počtu záznamů u všech subjektů). U prosakád byla hodnocena latence (časový interval od nástupu stimulu do nástupu sakády, v ms) a průměrná rychlost ($^{\circ}/s$). Anticipované prosakády s latencemi pod 80ms byly vyřazeny (méně než 10 % z celkového počtu záznamů u všech subjektů). U antisakád byla spočítána chybovost (ER v %). Dále byl zaznamenán počet chybných sakád, které subjekt sám opravil. Tyto opravené sakády byly definovány jako antisakády, které se objevily do 500ms od původní chybně provedené prosakády. Příklady chyb a oprav v antisakádách viz obr. 3 a 5. V případě úloh na vergenci byly vyřazeny záznamy, u nichž nebylo možno z důvodu artefaktů hodnotit současně pohyb obou očí. Každý záznam byl individuálně vizuálně zhodnocen vyšetřujícím se zaměřením na asynchronii očních pohybů, která by vedla k podezření na konvergenční spasmus. Dále byly u konvergujících a divergujících očních pohybů separátně hodnoceny latence a průměrná rychlost.

Ke srovnání latencí a rychlostí očních pohybů mezi pacienty a kontrolami byly použity lineární smíšené modely s použitím logaritmické transformace ke stabilizaci variability modelované odpovědi. Významnost všech meziskupinových srovnání byla stanovena likelihood ratio testem. Holm-Bonferroniho metoda byla aplikována pro korekci počtu srovnávaných parametrů u každé úlohy (2 u prosakád, 4 u vergence). K porovnání chybovosti antisakád mezi pacienty a kontrolami byla použita logistická regrese. Vztahy mezi chybovostí antisakád a neuropsychologickými parametry (FAB, BDI-II, STAI-X1/X2) byly analyzovány pomocí Pearsonovy korelační analýzy. Meziskupinová srovnání jednotlivých

neuropsychologických testů byla provedena metodou Wilcoxonova přesného testu. Pro statistické analýzy byl použit programovací jazyk R (R Core Team, 2013).

3.4. Metodika hodnocení emočního arousalu

3.4.1. Studijní soubor

Studie se zúčastnilo 25 pacientek s klinicky definitivní FPH (prům. věk (SD) 40,9 (12,7) let, rozmezí 23-65 let, prům. délka trvání FPH (SD) 7,2 (5,6) let). Kontrolní skupinu tvořilo 23 nepříbuzných věkem vázaných zdravých žen (prům. věk. 44,4 (13,3) let, rozmezí 24-65 let).

Do studie byly zařazeny pouze ženy. Důvodem byl fakt, že emoční reaktivita na afektivní obrázky se značně liší mezi pohlavími a tato variabilita by mohla nežádoucím způsobem zkreslovat výsledky (Lang P.J. et al., 1993). Podmínkou k zařazení do studie byla absence jakéhokoli akutního onemocnění, všechny účastnice měly negativní anamnézu stran psychiatrického onemocnění a organického neurologického onemocnění a neužívaly žádná antidepressiva ani jiné centrálně působící léky.

U pacientek s FPH byly zastoupeny následovně dominující motorické fenotypy: funkční slabost (10 pacientek), třes (6), dystonie (5), porucha chůze (3) a porucha řeči (1). U všech pacientek s FPH byla stanovena tíže motorických příznaků s použitím škály S-FMDRS. U všech kontrol byla odebrána kompletní anamnéza a bylo provedeno komplexní neurologické vyšetření. Do studie byly zařazeny pouze kontroly bez objektivních a subjektivních neurologických příznaků. Všechny účastnice měly normální či adekvátně korigovanou zrakovou ostrost, neměly jinou oční patologii a v minulosti nikdy neviděly afektivní obrázky, které byly v paradigmatu použity. Všechny účastnice byly instruovány, aby v den natáčení nekouřily a nepily kofeinové nápoje a alkohol.

S ohledem na prezentaci obrázků s erotickým motivem byly všechny účastnice dotazovány na svou sexuální orientaci a na osobní zkušenosti se sexuálním napadením nebo znásilněním. Za tímto účelem účastnice absolvovali strukturovaný rozhovor a vyplnili dotazník Childhood Trauma Questionnaire ke zhodnocení sexuálního zneužívání v dětství (Bernstein D.P. et al., 1994). Všechny účastnice udávaly heterosexuální orientaci kromě jedné homosexuální pacientky. Zkušenost se sexuálním napadením udávaly dvě pacientky a jedna kontrola. Dvě pacientky a jedna žena v kontrolní skupině udávaly sexuální zneužití v dětství.

3.4.2. Obrázky

Celkem 72 neutrálních a emočně nabitých obrázků bylo vybráno z databáze International Affective Picture System (IAPS) (Lang P.J. et al., 2008). Byly použity neutrální obrázky a emočně nabité obrázky z pozitivní i negativní kategorie. Z neutrální kategorie bylo vybráno 24 obrázků. Kategorie pozitivních obrázků zahrnovala 12 erotických/romantických a 12 dobrodružných obrázků. Negativní kategorie obsahovala 12 obrázků s motivem hrozby a 12 obrázků s motivem oběti. Pozitivní a negativní obrázky byly vybrány tak, aby vzájemně odpovídala míra jejich normativních hodnocení valence a arousalu. Číselný seznam vybraných obrázků a průměry normativních hodnocení u jednotlivých kategorií jsou uvedeny v tab. 3.

Původní barevné obrázky z IAPS byly v rozlišení 1024x768px, některé s černým rámečkem. Za účelem sjednocení fyzikálních vlastností obrázků, které by mohly ovlivnit pupilární reakci či scanpath, byly všechny obrázky převedeny do odstínů šedi a byly upraveny včetně černých rámečků tak, aby měly stejnou průměrnou luminozitu. K obrázkům byly doplněny šedé okraje tak, aby odpovídaly vyššímu rozlišení monitoru (1920 x 1080px). Všechny úpravy obrázků byly provedeny pomocí softwaru Matlab (MathWorks).

Tab. 3: Vybrané obrázky z databáze IAPS dle kategorií.

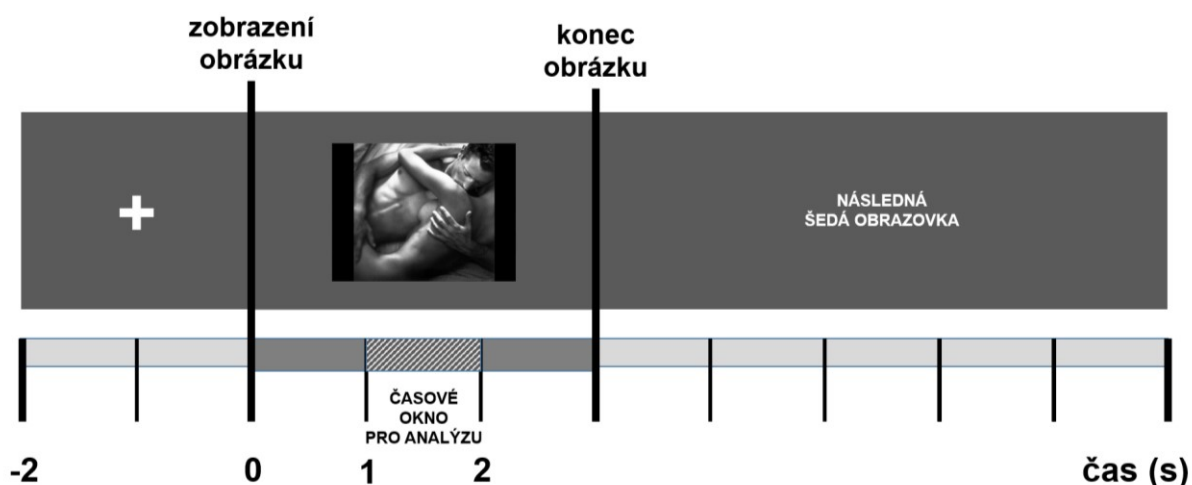
	Kategorie obrázků				
	Neutrální	Erotika	Dobro- družství	Hrozba	Oběť
Počet	24	12	12	12	12
Prům. norm. arousal	3,38	6,06	6,34	5,99	6,15
Prům. norm. valence	5,13	6,99	7,39	2,73	2,66
Čísla	2214, 2190, 2210, 2235, 2383, 2393, 2579, 2745.1, 7550, 9210, 2880, 2512, 2850, 2480, 2396, 2191, 2200, 2104, 2518, 2575, 2570, 2495, 7493, 2580	4687, 4677, 4660, 4608, 4680, 4572, 4542, 4599, 4676, 4533, 4520, 4609	8370, 8080, 8170, 8499, 5621, 8210, 8033, 8490, 8180, 8400, 5629, 8186	6244, 6211, 9452, 2120, 6836, 9425, 6410, 9160, 9424, 2694, 6510, 6190	9102, 8480, 9584, 9480, 6570, 9490, 6212, 8485, 9250, 9042, 3022, 3150

Legenda: V tabulce jsou uvedeny počty obrázků v každé afektivní kategorii, průměry normativních hodnocení arousalu a valence pro jednotlivé afektivní kategorie a identifikační čísla obrázků vybraných z databáze IAPS. IAPS = International Affective Picture System.

3.4.3. Paradigma

Pupilometrické paradigma se skládalo z celkem 6 bloků, při nichž byly vybrané obrázky zobrazovány na monitoru. Každý blok obsahoval 12 trialů, v každém trialu byly prezentovány 4 neutrální obrázky a 8 emočně nabitých obrázků: 2 erotické, 2 dobrodružné, 2 s motivem hrozby a 2 s motivem oběti. Příklad jednoho trialu je schématicky znázorněn na obr. 4. Obrázky byly prezentovány v pseudorandomizovaném pořadí tak, aby se 2 obrázky ze stejné afektivní kategorie nikdy neobjevily v řadě za sebou. Každý ze 72 vybraných obrázků byl během experimentu prezentován právě jednou. Mezi jednotlivými bloky byly přestávky v trvání 10 s, během nichž byly účastnice vyšetřujícím vyzvány, aby zavřely oči a odpočívaly. Následně ke konci pauzy byly požádány, aby oči opět otevřely a pokračovaly ve sledování obrazovky.

Obr. 4. Příklad jednoho trialu pupilometrického paradigmatu.



Legenda: Schéma ukazuje průběh jednoho obrázkového trialu v čase (časová osa v s). Po úvodním zobrazení centrálního fixačního křížku (trvání 2 s) byl zobrazen konkrétní obrázek (čas 0) v trvání 2,2, 2,5 nebo 2,8 s. Po konci zobrazení obrázku následovala šedá obrazovka (trvání 4,8, 5,0 nebo 5,2 s) a následně začal další trial od centrálního fixačního křížku. Jeden blok obsahoval 12 trialů v řadě za sebou. Celá úloha obsahovala celkem 6 bloků, mezi bloky byly 10 s pauzy. Změna velikosti pupily byla analyzována v časovém okně 1,0 až 2,0 s od momentu zobrazení obrázku.

3.4.4. Proces natáčení

Natáčení se odehrávalo časně odpoledne. Účastnice byly usazeny do pohodlné židle v tmavé a odhlučněné místnosti naproti 27-palcovému LCD monitoru (Dell P2717H, rozlišení 1920 x 1080 px). K nahrávání velikosti pupily a pozice pohledu (scanpathu) byla použita přenosná infračervená eye-trackingová kamera s vysokým rozlišením (systém I4Tracking, rozlišení 2048 x 1088 px, frekvence 60 Hz, výrobce Medicton Group s.r.o.) (Kucewicz M.T. et al., 2018). Kamera byla umístěna doprostřed pod monitor a byla USB kabelem propojena se stolním počítačem (Lenovo, OS Windows 10, s vysokokapacitním externím SSD diskem).

Účastnice výzkumu měly během vyšetření hlavu upevněnou ve videookulografickém rámu tak, aby byla zajištěna stabilní poloha očí od monitoru ve vzdálenosti cca 60 cm. Účastnice byly vyzvány, aby klidně seděly a sledovaly monitor, soustředily se, nemluvily a nehýbaly hlavou ani jinými částmi těla. Před začátkem experimentu byla u všech účastnic provedena 9-bodová kalibrace kamery (Kucewicz M.T. et al., 2018). Velikost pupily a oční pohyby (scanpath) byly natáčeny po celou dobu experimentu. Jednotlivé události úlohy (viz obr. 4) byly v záznamech označeny synchronizačními značkami. Celá úloha trvala 10 až 12 min.

Ihned po nahrávání účastnice vyplnily na tabletu online dotazníky ke zhodnocení deprese (BDI-II), aktuální úzkosti (STAI-X1) a aktuální bolesti (NRS). Na závěr byly všechny účastnice dle manuálu IAPS vyšetřujícím instruovány, jak provést subjektivní hodnocení emočního arousalu a valence u prezentovaných obrázků. Všechny 72 obrázků, které byly v experimentu použity, bylo na tabletu zobrazeno v randomizovaném pořadí. Účastnice hodnotily pocit, který vyvolávalo prohlížení každého obrázku zvlášť na škálách arousalu a valence. Emoční arousal, t.j. míra emočního rozrušení, byl hodnocen na škále 1 až 9 (1 = maximální klid, 9 = maximální rozrušení). Valence (příjemnost / nepříjemnost) byla hodnocena na škále 1 až 9 (1 = maximálně negativní / nepříjemný, 5 = neutrální, 9 = maximálně pozitivní / příjemný) (Lang P.J. et al., 2008).

3.4.5. Zpracování dat a statistická analýza

3.4.5.1. Pupilometrie

Algoritmus pupilární detekce umožňuje detekovat velikost pupily pro každé oko zvlášť. Záznamy poskytly hrubé parametry rozměru pupily definované délkou hlavní a vedlejší osy elipsy. S ohledem na použití lineárních statistických metod byla plocha elipsy přepočítána na kruh o odpovídající ploše (průměr v px).

Pomocí algoritmu pupilární detekce a segmentace byl vygenerován záznam kvality detekčního procesu. Nekvalitní úseky záznamu, v nichž signál z pupily obsahoval artefakty z důvodu mrkání nebo pohybu hlavou, byly označeny jako chybějící data. Krátké segmenty chybějících dat (kratší než 400 ms) byly interpolovány cubic-spline metodou (Mathôt S. et al., 2018). Pro analýzy byly signály z obou očí agregovány do signálu jednoho. V případech, kdy byl úspěšně detekován signál pouze z jednoho oka, byl použit pouze tento jeden signál. Obrázkové trialy s více než 25 % chybějícími daty byly označeny jako nevalidní a byly z analýzy vyřazeny. Podle dříve publikované metodiky zpracování pupilometrických dat byly dále do statistických analýz zahrnuty pouze záznamy účastnic, u nichž bylo více než 36 trialů validních (tj. více než polovina z celkového počtu trialů) (Snowden R.J. et al., 2016).

Vzhledem k intraindividuálnímu kolísání velikosti pupily v čase byla provedena normalizace. V každém obrázkovém trialu byl odečten odhadnutý průměr signálu během závěrečných 500 ms prezentace centrálního fixačního křížku od všech hodnot signálu získaných během celého intervalu prezentace emočního obrázku. Pro další analýzu byl hrubý signál z trialů vyhlazen pomocí metody B-splines (Eilers P.H.C., Marx B.D., 1996). Pro každý obrázkový trial byla změna velikosti pupily během sledování emočního obrázku (main outcome measure) reprezentována průměrnou hodnotou z časového okna 1,0 až 2,0 s po zobrazení obrázku, viz obr. 4.

3.4.5.2. Scanpath

Oční pohyby mají vliv na přesnost pupilometrického měření (Wang C.A. et al., 2018). V rámci hodnocení scanpathu byl analyzován počet fixací, průměrná doba trvání fixace, počet sakád a celková délka trajektorie očních pohybů (celkový scanpath). Fixace byla definována jako oční pohyb maximálně v jednom úhlovém stupni ve vertikálním nebo horizontálním směru trvající minimálně 100 ms. Sakáda byla definována jako jakýkoli jiný oční pohyb než fixace. Celkový scanpath byl definován jako celkový součet délek vzdáleností mezi po sobě jdoucími

fixacemi (v px) (Bradley M.M. et al., 2011). Uvedené parametry scanpathu byly hodnoceny u každého obrázkového trialu ve všech třech částech, tj. během prezentace centrálního fixačního křížku, prezentace obrázku a prezentace následné šedé obrazovky, viz obr. 4.

3.4.5.3. Afektivní hodnocení, motorické a non-motorické příznaky

Hodnoty subjektivního afektivního hodnocení arousalu a valence každého prezentovaného obrázku byly zahrnuty do analýzy. Celkové skóry S-FMDRS (závažnost motorických příznaků), BDI-II (míra deprese), STAI-X1 (míra aktuální úzkosti) a NRS (míra aktuální bolesti) byly do níže uvedených analýz zahrnuty jako kovariáty.

3.4.5.4. Statistické analýzy

Statisticky byly analyzovány intraindividuální a meziskupinové rozdíly ve změně velikosti pupily, parametrech scanpathu a v afektivním hodnocení v reakci na neutrální a emočně nabitě obrázky (kategorie erotiky, dobrodružství, hrozby a oběti). Pro jednotlivé analýzy byly použity lineární modely se smíšenými efekty, které zohledňují intra/interindividuální variabilitu. Variabilita může být způsobena např. rozdílnými velikostmi pupil u různých subjektů i rozdílnými reakcemi pupily na různé typy stimulů u jednoho subjektu. Obdobnou variabilitu lze očekávat i u parametrů scanpathu a u subjektivního afektivního hodnocení. Modely se smíšenými efekty odhadují a odlišují variabilitu specifickou pro jeden subjekt a variabilitu na populační úrovni. Ve fixní části efektu byl kombinován typ stimulu s indikátorem skupiny (kontroly vs. pacientky), zkřížený náhodný efekt byl strukturován jako náhodné intercepty pro každý obrázek a pro každý subjekt ve studii. P-hodnoty byly odhadnuté metodou bootstrapu s 10000 simulacemi.

K posouzení meziskupinových rozdílů v subjektivním hodnocení non-motorických příznaků (deprese, úzkost, bolest) byl použit dvouvýběrový Wilcoxonův test. Efekt motorických a non-motorických příznaků na velikost pupily, parametry scanpathu a afektivní hodnocení byl hodnocen pomocí testu poměru věrohodnosti (likelihood ratio test) mezi původním modelem vztahujícím cílovou proměnnou (tj. velikost pupily, scanpath nebo afektivní hodnocení) k typu stimulu a skupině a sekundárním modelem vztahujícím cílovou proměnnou k typu stimulu, skupině a motorické nebo non-motorické škále. Současně byl sekundární model hodnocen pomocí bootstrapu, aby se přesně posoudil vliv motorických a non-motorických škál, pokud test poměru věrohodností ukázal významný vliv dané škály na cílovou proměnnou.

Dále byly analyzovány meziskupinové rozdíly v míře non-motorických příznaků (deprese, úzkost, bolest) a vliv tíže motorických a non-motorických na velikost pupily, scanpath a afektivní hodnocení.

Pro dosažení chybovosti (family-wise error rate) na akceptovatelné úrovni byla provedena Bonferroniho korekce na mnohočetné testování. S ohledem na počet kategorií stimulů (5) a počet skupin (2) byl práh pro p-hodnoty stanoven jako $\alpha(\text{adj.}) = 0,05/10 = 0,005$. Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí R softwaru (R Core Team, 2020). Pro přizpůsobení a posouzení modelů se smíšenými efekty byl použit balíček lme4 (Bates D. et al., 2015).

4. Výsledky

4.1. Výsledky prevalence RLS

4.1.1. Klinické charakteristiky

Demografické a klinické charakteristiky 96 pacientů s FPH a 76 kontrol, kteří absolvovali studii kompletně včetně aktigrafie, jsou uvedeny v tab. 4. U 19 pacientů s FPH neproběhla aktigrafická část studie z osobních, technických či logistických důvodů, tito pacienti proto nebyli zahrnuti do statistických analýz.

Skupiny se lišily indexem komorbidit, který byl vyšší u pacientů s FPH. Tento rozdíl v indexu komorbidit byl dán signifikantně vyšší prevalencí migrény a deprese ve skupině pacientů (migréna: 35,4 % vs. 15,8 %, $p=0,0039$, deprese: 56,3 % vs. 11,8 %, $p<0,00001$). Z tohoto důvodu jsme pro posouzení somatických komorbidit použili modifikovaný index komorbidit, který migrénu a depresi nezahrnoval. V případě modifikovaného indexu komorbidit se obě skupiny nelišily, stejně tak se signifikantně nelišily frekvence jednotlivých somatických organických onemocnění (tj. diabetes, hypertenze, st.p. infarktu myokardu, obezita, nádorové onemocnění, anémie, tyreopatie) ani organických neurologických komorbidit. Nepočítáme-li migrénu, pak 72 z 96 pacientů mělo čistě FPH, u 24 pacientů (25,0 %) byla přítomna organická neurologická komorbidita. U dvou kontrolních subjektů byla náhodně zjištěna periferní neuropatie bez motorického deficitu. Vyšší procento pacientů než kontrol užívalo jak antidepresiva, tak léky potlačující příznaky RLS/PLM, v užívání betablokátorů nebyl rozdíl. Blíže viz tab. 4, 5 a 6.

Tab. 4: Demografické a klinické charakteristiky subjektů v RLS studii.

	Pacienti s FPH vs. kontroly			RLS+ vs. RLS- pacienti s FPH		
	Pacienti s FPH (N=96)	Kontroly (N=76)	p-hodnota	FPH/RLS+ (N=42)	FPH/RLS- (N=54)	p-hodnota
Subjekty						
Věk (roky) (SD)	45,0 (13)	44,2 (11)	0,36	47,7 (11)	42,9 (14)	0,17
Ženy	83,3 %	86,8 %	0,52	88,1 %	79,6 %	0,27
Prům. doba trvání FPH (roky) (SD)	6,0 (5)	-	-	7,0 (6)	5,1 (5)	0,03
Motorické příznaky (přítomné / přítomné jako hlavní)						
Funkční slabost	51,0 % / 31,3 %	-	-	52,4 % / 28,6 %	50,0 % / 33,3 %	0,98/ 0,17
Porucha chůze	53,1 % / 32,3 %	-	-	76,2 % / 42,9 %	59,3 % / 24,1 %	
Třes	41,7 % / 22,9 %	-	-	45,2 % / 19,0 %	38,9 % / 25,9 %	
Dystonie	29,2 % / 9,4 %	-	-	23,8 % / 9,5 %	33,3 % / 9,3 %	
Myoklonus	10,4 % / 4,1 %	-	-	4,8 % / 0,0 %	14,8 % / 7,4 %	
Porucha řeči	9,4 % / 0,0 %	-	-	11,9 % / 0,0 %	7,4 % / 0,0 %	-
Konverg. spazmus	5,1 % / 0,0 %	-	-	8,2 % / 0,0 %	2,9 % / 0,0 %	-
Komorbidity						
Index komorbidit						
0	17,7 %	44,7 %	0,0008*	9,5 %	24,1 %	0,33
1	35,4 %	35,5 %		42,9 %	29,6 %	
2	33,3 %	15,8 %		35,7 %	31,5 %	
3	7,3 %	4,0 %		7,1 %	7,4 %	
>3	6,3 %	0,0 %		4,8 %	7,4 %	
Prům. skóre (SD)	1,50 (1,1)	0,79 (0,9)	0,000009*	1,55 (0,9)	1,48 (1,3)	0,56
Migréna	35,4 %	15,8 %	0,0039*	45,2 %	28,8 %	0,08
Deprese	56,3 %	11,8 %	<0,00001*	61,9 %	51,9 %	0,32

Modifikovaný index komorbidit						
0	61,5 %	60,5 %	0,82	69,1 %	55,5 %	0,48
1	25,0 %	27,6 %		19,0 %	29,6 %	
2	9,4 %	10,5 %		9,5 %	9,3 %	
3	3,1 %	1,4 %		2,4 %	3,7 %	
>3	1,0 %	0,0 %		0,0 %	1,9 %	
Prům. skóre (SD)	0,57 (0,9)	0,53 (0,7)	0,93	0,45 (,8)	0,67 (0,9)	0,27
Skóre neurologických komorbidit						
0	87,5 %	97,4 %	0,019	85,7 %	88,9 %	0,64
1	12,5 %	2,6 %		14,3 %	11,1 %	
Medikace						
Antidepresiva	50,0 %	6,7 %	<0,00001*	54,8 %	46,3 %	0,41
Medikace potlačující RLS/PLM	39,6 %	0,0 %	<0,00001*	47,6 %	33,3 %	0,16
Betablokátory	13,5 %	5,3 %	0,07	9,5 %	16,7 %	0,31

Legenda: Pro všechna meziskupinová srovnání byl použit Mann-Whitney U-test pro kvantitativní a Chi kvadrát pro kvalitativní parametry, p-hodnoty jsou uvedeny pro nominální nekorigované výsledky. Signifikantní výsledky po korekci na 3 porovnání u demografických a 7 porovnání u komorbidit a medikace ($p < 0,05$) jsou označeny *. FPH = funkční porucha hybnosti; RLS = syndrom neklidných nohou; SD = směrodatná odchylka.

Tab. 5: Organické somatické komorbidity u pacientů s FPH.

Komorbidity	Pacienti s FPH (N=96)
Diabetes mellitus	3
Arteriální hypertenze	18
Infarkt myokardu	4
Obezita	22
Nádorové onemocnění	1
Anémie	1
Tyreopatie	11

Legenda: FPH = funkční porucha hybnosti.

Tab. 6: Organické neurologické komorbidity u pacientů s FPH.

Komorbidity	Pacienti s FPH (N=96)
Polyneuropatie	5
Abnormální T2 / likvorologický nález ^a	5
Radikulopatie	4
Cervikální dystonie	4
Esenciální třes	3
Cervikální myelopatie	2
Cévní mozková příhoda	2
Parkinsonova nemoc	1
Myasthenia gravis	1
Roztroušená skleróza	1
Periferní neuropatie	1

Legenda: ^a Přítomnost hyperintenzních lézí v T2 váženém obraze na MRI mozku či míchy a/nebo abnormální likvorologický nález suspektní z proběhlého monofazického zánětlivého demyelinizačního onemocnění CNS či z vaskulárních změn. V těchto případech však nebyla splněna kritéria pro diagnózu roztroušené sklerózy či jiného definovaného onemocnění a během klinického vyšetření nebyly přítomny žádné konzistentní abnormality kongruentní s organickým onemocněním CNS. FPH = funkční porucha hybnosti.

4.1.2. Hodnocení RLS a PLM

Byla zjištěna významně vyšší prevalence RLS u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolní skupinou. RLS byl diagnostikován u 43,8 % pacientů s FPH a u 7,9 % kontrol ($p < 0,00001$). Průměrné IRLS skóre bylo významně vyšší u skupiny pacientů ($p = 0,00002$). U 60 % pacientů a u žádného kontrolního subjektu se příznaky RLS vyskytovaly 4 a více dnů v týdnu, u 37,5 % pacientů a u žádného kontrolního subjektu trvaly RLS příznaky déle než 3 hodiny denně.

Doba trvání FPH se signifikantně nelišila mezi RLS+ a RLS- pacienty, byl nicméně pozorován trend k delšímu trvání FPH u RLS+ podskupiny. U dvou z 10 pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou vznik RLS předcházel nástupu FPH. Výsledky hodnocení RLS jsou uvedeny v tab. 7.

Tab. 7: Hodnocení RLS.

	Pacienti s FPH vs. kontroly		
	Pacienti s FPH (N=96)	Kontroly (N=76)	p-hodnota
RLS+ (N)	42	6	<0,00001*
% (CI 95 %)	43,8 (34-54)	7,9 (3-17)	
Prům. IRLS skóre u RLS+ (SD)	23,6 (7)	7,0 (6)	0,00002*
Frekvence RLS (počet dnů v 1 týdnu)			
≤1	12,5 %	60 %	0,03
2-3	27,5 %	40 %	
4-5	30 %	0 %	
6-7	30 %	0 %	
Délka trvání RLS příznaků (počet hodin denně)			
<1	20 %	80 %	0,04
1-3	42,5 %	20 %	
3-8	25 %	0 %	
≥8	12,5 %	0 %	
Pozitivní rodinná anamnéza RLS u RLS+ subjektů^a	30,4 %	33,3 %	0,92
Prům. doba trvání RLS (roky) (SD)	7,5 (8)	5,8 (6)	0,64
Prům. věk nástupu RLS (roky) (SD)	40,2 (13)	34,5(9)	0,30
Časová posloupnost nástupu RLS vs. FPH			
RLS před FPH	26,8 %	-	-
RLS a FPH současně	26,8 %	-	-
RLS po FPH	46,3 %	-	-

Legenda: ^a Během klinického pohovoru 22 pacientů nevědělo, zda se RLS vyskytl u jejich rodinných příslušníků a 18 pacientů nemělo pozitivní rodinnou anamnézu na RLS. P-hodnoty jsou uvedeny pro nominální nekorigované výsledky. Signifikantní výsledky po korekci na 7 porovnání ($p < 0,05$) jsou označeny *. CI = konfidenční interval; FPH = funkční porucha hybnosti; IRLS = International Restless Legs Scale; RLS = syndrom neklidných nohou; SD = směrodatná odchylka.

Prevalence klinicky relevantních PLM ($PLMi \geq 22,5/h$) byla signifikantně vyšší u pacientů ve srovnání s kontrolami (31,3 % vs. 11,8 %, $p=0,003$). Z celkem 96 pacientů, kteří absolvovali aktigrafii, mělo 20 pacientů současně RLS i klinicky relevantní PLM. Současný výskyt RLS a klinicky relevantních PLM byl u RLS+ pacientů signifikantně vyšší než u RLS+ kontrol (20,8 % vs. 2,6 %, $p=0,0002$). Pacienti měli signifikantně vyšší průměrný PLMi než kontroly ($p=0,00005$). RLS- kontroly měly nižší PLMi ve srovnání s RLS- pacienty ($p=0,03$, nekorigováno, Mann-Whitney U test). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v zastoupení subjektů s $PLMi \geq 22,5/h$ mezi všemi kontrolami a RLS- pacienty. Výsledky aktigrafie jsou uvedeny v tab. 8.

Tab. 8: Výsledky aktigrafie.

	Pacienti s FPH vs. kontroly			RLS+ vs. RLS- pacienti s FPH		
	Pacienti s FPH (N=96)	Kontroly (N=76)	p-hodnota	FPH/RLS+ (N=42)	FPH/RLS- (N=54)	p-hodnota
Prům. PLMi (PLM/h) (SD)	21,2 (19)	1,8 (14)	0,00005*	28,3 (19)	15,7 (17)	0,00004*
PLMi $\geq 22,5/h$ (N)	30	9	0,003*	20	10	0,002*
% (CI 95%)	31,3 (23-41)	11,8 (8-21)		47,6 (33-62)	18,5 (10-31)	
RLS+/PLMi $\geq 22,5/h$ (N)	20	2	0,0002*	-	-	-
% (CI 95%)	20,8 (14-30)	2,6 (1-9)		-	-	-

Legenda: Pro všechna meziskupinová srovnání byl použit Mann-Whitney U-test pro kvantitativní a Chi kvadrát pro kvalitativní parametry, p-hodnoty jsou uvedeny pro nominální nekorigované výsledky. Signifikantní výsledky po korekci na 5 porovnání ($p<0,05$) jsou označeny *. CI = konfidenční interval; FPH = funkční porucha hybnosti; h = hodina; IRLS = International Restless Legs Scale; PLM = periodické pohyby končetinami; PLMi = index periodických pohybů končetinami; RLS = syndrom neklidných nohou; SD = směrodatná odchylka.

Z celkového množství 42 RLS+ pacientů mělo 27 pacientů (64,3 %) funkční poruchu chůze a/nebo funkční slabost bez abnormálních pohybů v dolních končetinách, 11 pacientů (26,2 %) mělo abnormální pohyby v oblasti dolních končetin (tj. funkční třes, dystonii nebo myoklonus) a 4 pacienti (9,5 %) neměli žádné funkční motorické příznaky v dolních končetinách a jejich motorické příznaky v dolních končetinách byly výhradně na podkladě RLS.

4.1.3. Senzitivní příznaky a bolest v dolních končetinách

Výsledky hodnocení senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách jsou uvedeny v tab. 9. Senzitivní obtíže i bolesti v dolních končetinách byly u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolami častější. Senzitivní příznaky, které byly přisouzeny výhradně RLS, byly přítomny u 12,9 % z celkového počtu pacientů s FPH (tj. u 30,4 % z RLS+ pacientů).

Tab. 9: Hodnocení senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách.

	Pacienti vs. kontroly			RLS+ vs. RLS- pacienti		
	Pacienti	Kontroly	p-hodnota	FPH/RLS+	FPH/RLS-	p-hodnota
Senzitivní příznaky						
Počet subjektů	96	76	-	42	54	-
Dolní končetiny	83,3 %	9,2 %	<0,0001*	97,6 % ^a	72,2 %	0,0005*
Výhradně v rámci RLS	12,9 %	7,9 %	0,087	30,4 %	-	-
Bolest						
Počet subjektů	90	76	-	38	52	-
Dolní končetiny	62,3 %	11,8 %	<0,0001*	75,0 %	48,2 %	0,009*
Prům. NRS v posledních 4 týdnech (SD)	5,6 (3)	1,4 (2)	<0,00001*	6,1 (2)	5,3 (3)	0,40

Legenda: ^a Pouze jeden RLS+ pacient s FPH neudával žádné senzitivní příznaky v rámci RLS symptomatiky, nicméně splnil diagnostická kritéria pro RLS a jeho maximální PLMi byl 33/h. Pro všechna meziskupinová srovnání byl použit Mann-Whitney U-test pro kvantitativní a Chi kvadrát pro kvalitativní parametry, p-hodnoty jsou uvedeny pro nominální nekorigované výsledky. Signifikantní výsledky po korekci na 4 ($p < 0,05$) jsou označeny *. FPH = funkční porucha hybnosti; NRS = Numerical Rating Scale (0 = žádná bolest, 10 = nejhorší možná bolest); RLS = syndrom neklidných nohou; SD = směrodatná odchylka.

4.1.4. Non-motorické příznaky

Pacienti s FPH byli ve srovnání s kontrolami významně depresivnější, úzkostnější, unavenější a spavější. Skóry dotazníků jsou uvedeny v tab. 10.

Tab. 10: Výsledky dotazníků na non-motorické příznaky.

	Pacienti vs. kontroly			RLS+ vs. RLS- pacienti		
	Pacienti	Kontroly	p-hodnota	FPH/RLS+	FPH/RLS-	p-hodnota
BDI-II (deprese)						
Celkem (N)	91	76		39	52	
≥14	53,9 %	10,5 %	<0,0001*	(64,1 %)	(46,1 %)	0,044
Prům. skór (SD)	18,3 (14)	6,0 (6)	<0,00001*	22,1 (14)	15,8 (13)	0,047
STAI-X2 (úzkostnost)						
Celkem (N)	90	76		40	50	
Prům. skór (SD)	47,0 (12)	37,8 (10)	<0,00001*	49,8 (12)	44,7 (12)	0,044
FSS (únava)						
Celkem (N)	90	76		38	52	
Prům. skór (SD)	5,5 (1)	3,0 (1)	<0,00001*	5,8 (1)	5,2 (2)	0,17
ESS (denní spavost)						
Celkem (N)	88	76		37	51	
Prům. skór (SD)	10,6 (5)	6,5 (4)	<0,00001*	11,8 (5)	9,7 (5)	0,07

Legenda: Všechna meziskupinová srovnání byla provedena pomocí Mann-Whitneyova U-testu. Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované výsledky. Signifikantní výsledky po korekci na mnohočetné testování 4 srovnání ($p < 0,05$) jsou označeny *. BDI-II = Beck Depression Inventory II (hodnoty 0-13: minimální deprese, 14-19: mírná deprese, 20-28: střední deprese, 29-63 = těžká deprese); ESS = Epworthská škála spavosti; FPH = funkční porucha hybnosti; FSS = Fatigue Severity Scale; STAI-X2 = State-Trait Anxiety Inventory X2 (rozmezí 20 - 80 bodů, čím více bodů, tím větší úzkostnost).

4.1.5. Srovnání RLS+ a RLS- pacientů s FPH

Výsledky srovnání RLS+ a RLS- jsou uvedeny v tab. 4.1.1.A. Ve skupině pacientů nebyly nalezeny žádné rozdíly v demografických či klinických parametrech mezi RLS+ a RLS- podskupinami. Nebyla taktéž pozorována žádná asociace mezi specifickým motorickým fenotypem a přítomností či absencí RLS.

Při aktigrafickém vyšetření měli RLS+ pacienti proti RLS- pacientům vyšší průměrnou hodnotu PLMi ($p=0,0004$) a větší poměrné zastoupení klinicky relevantních PLM ($PLMi \geq 22.5/h$) ($p=0,002$).

Senzitivní příznaky a/nebo bolest v dolních končetinách byly častější u RLS+ pacientů než u RLS- pacientů. V hodnocení průměrné intenzity bolesti v posledních 4 týdnech nebyl mezi RLS+ a RLS- podskupinami pacientů rozdíl. Podskupiny se taktéž nelišily v hodnocení deprese, úzkostnosti, únavy a spavosti.

4.1.6. Doplnková analýza

Metodou logistické regrese klinických motorických a non-motorických parametrů nebyly u pacientů s FPH nalezeny signifikantní prediktory RLS ($p=0,05$). Všechny výše uvedené výsledky zůstaly beze změny i po vyřazení pacientů s FPH, kteří měli současně organickou neurologickou komorbiditu.

4.2. Výsledky analýzy očních pohybů

Demografické a klinické charakteristiky pacientů s FPH jsou uvedeny v tab. 11.

Tab. 11: Demografické a klinické charakteristiky pacientů s FPH, kteří se účastnili VOG studie.

Pacient č.	Pohlaví	Věk (roky)	Trvání FPH (roky)	Hlavní funkční příznak	Další funkční příznaky	Abnormita očních pohybů	Neuropsychiatrická medikace
1	Ž	50	2	myoklonus	senzitivní příznaky, bolest, únava, dráždivý tračník	-	venlafaxin
2	M	53	11	porucha chůze	funkční slabost, bolest	-	-
3	Ž	42	2	třes	funkční slabost, bolest	-	amitriptylin, clonazepam, olanzapin
4	M	54	1	porucha chůze	funkční slabost, bolest, hypestézie, únava, závratě	-	sertralin, clonazepam
5	Ž	52	2	třes	porucha chůze, balbuties	-	gabapentin
6	Ž	54	17	dysfagie, dysartrie	funkční slabost, bolest, únava	-	-
7	Ž	22	2	funkční slabost	bolest, závratě, drop attacks	-	amitriptylin
8	Ž	41	7	dystonie	funkční slabost, porucha chůze	-	-
9	Ž	39	2	porucha chůze	únava	-	-
10	Ž	56	4	funkční slabost	porucha chůze, bolest, senzitivní příznaky, únava, dráždivý tračník	-	venlafaxin, pregabalin
11	Ž	47	1	funkční slabost	třes, bolest, únava, nespavost	konvergenční spasmus	trazodon, pregabalin, pramipexol
12	Ž	24	2	dystonie, porucha chůze	třes, myoklonus, balbuties, disociace, únava, závratě	funkční okulogyrní krize*	bupropion, pregabalin
13	Ž	48	1	porucha chůze	dystonie, třes, balbuties, únava	-	sertralin, oxazepam, melperon
14	Ž	39	3	třes	senzitivní příznaky, závratě, únava	-	-
15	Ž	41	11	porucha chůze	třes, funkční slabost, senzitivní příznaky, únava	-	sertralin

16	M	46	3	porucha chůze	funkční slabost, třes, bolest, únava, dráždivý tračník	-	amitriptylin
17	Ž	51	12	funkční slabost	porucha chůze	-	-
18	Ž	55	5	porucha chůze	třes, závratě, bolest, únava, dráždivý tračník	konvergenční spasmus	citalopram
19	Ž	28	4	porucha chůze	funkční slabost, bolest, únava	-	venlafaxin
20	Ž	40	3	funkční slabost	bolest, dysfagie	-	-

Legenda: * Pacientka měla dokumentovanou okulogyrní krizi v anamnéze, během klinického vyšetření však byl oční nález zcela v normě. FPH = funkční porucha hybnosti; M = muž; Ž = žena.

Klinicky patrný konvergenční spasmus byl během vyšetření pozorován u dvou pacientů s FPH (10 %). U ostatních subjektů klinické vyšetření neodhalilo žádnou abnormitu v očních pohybech. U prosakád byly vyřazeny záznamy od jednoho pacienta z důvodu extrémního množství anticipovaných prosakád. Dva pacienti nebyli schopni absolvovat úlohy na vergenci z důvodu přítomnosti klinicky zřejmého konvergenčního spazmu, který byl během úlohy doprovázen subjektivním dyskomfortem. U ostatních subjektů úloha na vergenci klinicky patrný konvergenční spasmus neindukovala. Záznamy od čtyř pacientů a jedné kontroly byly vyřazeny z analýzy vergence z důvodu vysokého počtu chybějících či anticipovaných očních pohybů.

Výsledky VOG a neuropsychologických testů jsou shrnuty v tab. 12. Příklad záznamu prosakád a antisakád u pacienta je na obr. 5. Pacienti s FPH měli signifikantně větší chybovost v antisakádách ve srovnání s kontrolami (38 % vs. 23 %, $p < 0,001$). Všichni pacienti i kontroly sami opravili 100 % chyb v antisakádách. V úloze na vergenci byly u pacientů nalezeny významně delší latence při divergenci ve srovnání s kontrolami ($p < 0,01$).

Obě skupiny měly normální hodnoty FAB testu. Pacienti s FPH měli vyšší skóry v hodnocení deprese (BDI-II) a aktuální úzkosti (STAI-X1) ve srovnání s kontrolami. Chybovost v antisakádách u pacientů nicméně nekorelovala ani s depresivitou, ani s úzkostí (korelační koeficienty: BDI-II: $r = -0,08$, $p = 0,77$, STAI-X1: $r = 0,20$, $p = 0,43$, STAI-X2: $r = 0,12$, $p = 0,63$).

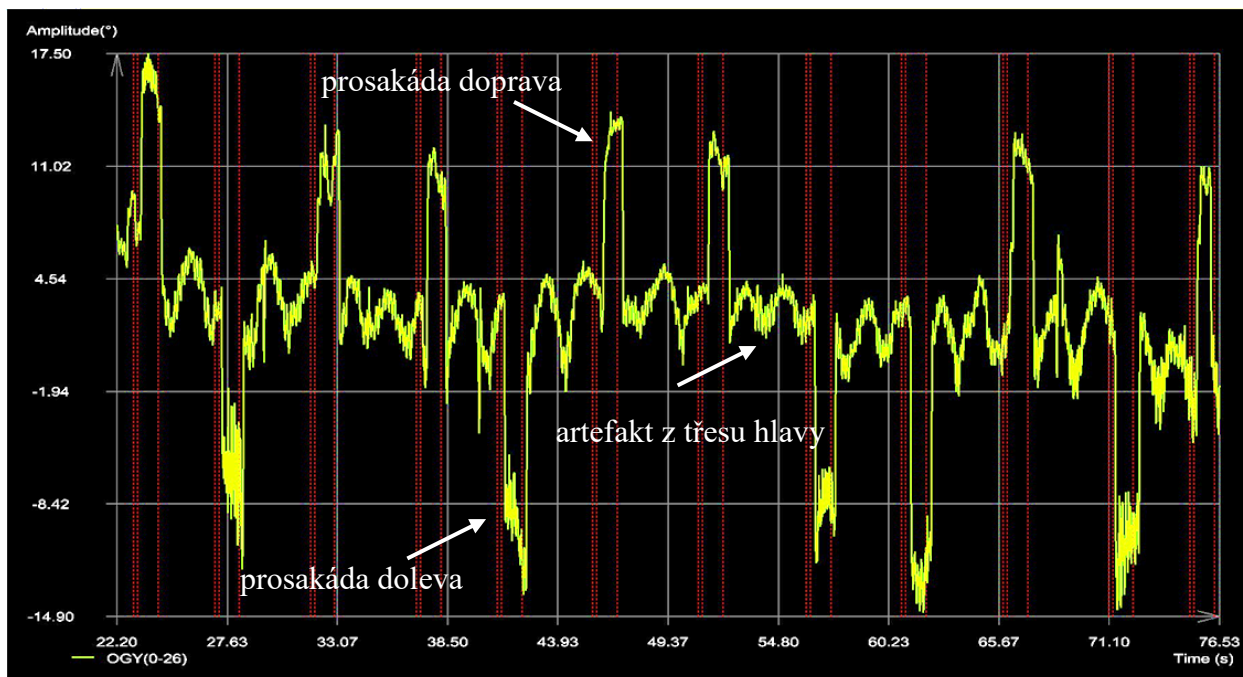
Tab. 12: Výsledky analýzy očních pohybů a neuropsychologických testů.

			Kontroly	Pacienti	p-hodnota
VOG	Prosakády	latence [ms]	168 (9)	193 (11)	0,12
		prům. rychlost [°/s]	210 (10)	215 (11)	1
	Antisakády	chybovost [%]	23 (15)	38 (20)	<0,001*
	Konvergence	latence [ms]	270 (18)	336 (24)	<0,07
		prům. rychlost [°/s]	85 (18)	66 (15)	0,99
	Divergence	latence [ms]	226 (15)	318 (22)	<0,01*
prům. rychlost [°/s]		57 (13)	53 (13)	1	
Neuro- psychologické skóry	FAB		18 (0)	17,8 (0,56)	0,21
	Deprese (BDI-II)		7,0 (5,3)	16,5 (12,4)	0,01*
	Úzkost (STAI-X1)		34,6 (6,7)	43,5 (12,1)	<0,05*
	Úzkostnost (STAI-X2)		42,1 (10,2)	46,7 (13,7)	0,21

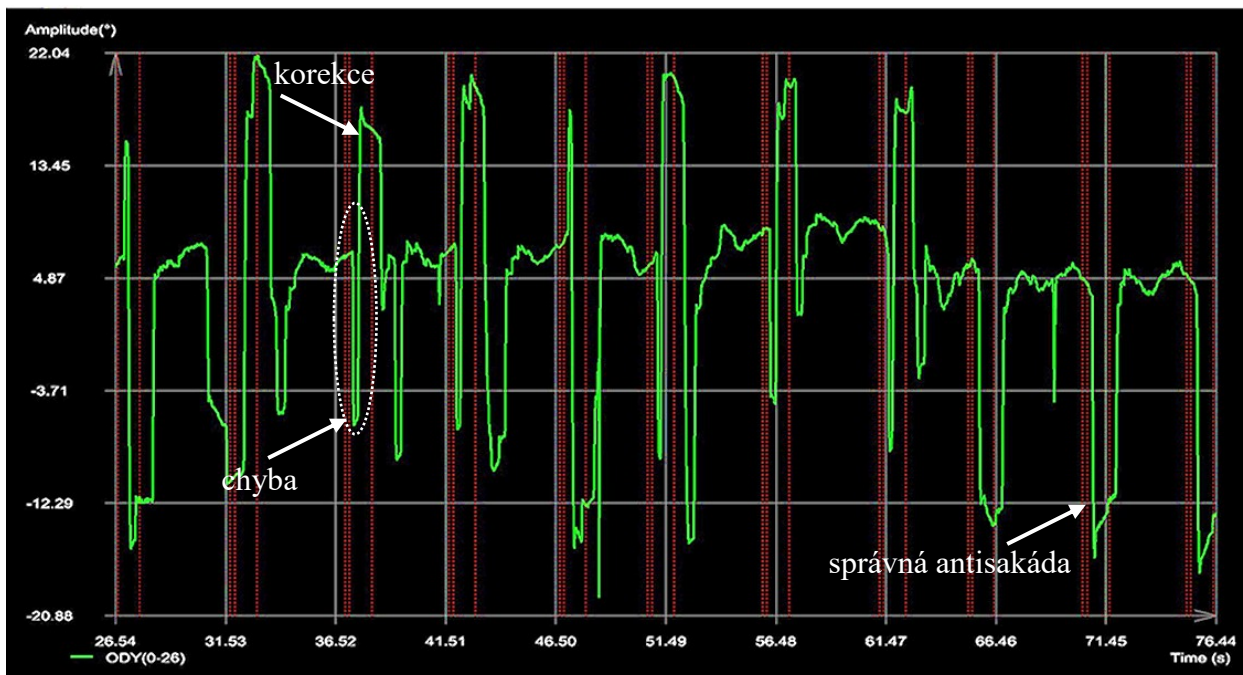
Legenda: Výsledky jsou uvedené jako průměrné hodnoty (SD). Signifikantní výsledky ($p < 0,05$) jsou označeny *. BDI-II = Beck Depression Inventory II (hodnoty 0-13: minimální deprese, 14-19: mírná deprese, 20-28: střední deprese, 29-63 = těžká deprese); FAB = Frontal Assessment Battery; SD = směrodatná odchylka; STAI-X1/2 = State-Trait Anxiety Inventory X1/2 (rozmezí 20 – 80 bodů, čím více bodů, tím větší úzkost / úzkostnost); VOG = videookulografie.

Obr. 5: Příklad videookulografického záznamu pacienta s FPH.

A) Prosakády



B) Antisakády



Legenda: A) Ukázka záznamu úlohy na prosakády u pacientky s FPH. Vedlejším nálezem je artefakt z funkčního třesu hlavy. B) Ukázka záznamu úlohy na antisakády u totožné pacientky. Je přítomno velké množství chybných sakád, které sama pacientka opravuje. Je patrné vymizení třesu hlavy v rámci distrakce při pozornostně náročné úloze. Červené svislé linie znázorňují momenty zobrazení středového bodu, resp. bodu vpravo/vlevo na periférii.

4.3. Výsledky hodnocení emočního arousalu

4.3.1. Pupilometrie

Demografické a klinické charakteristiky pacientek, které se zúčastnily pupilometrické studie, jsou uvedeny v tab. 13.

Tab. 13: Demografické a klinické charakteristiky pacientek s FPH, které se účastnily pupilometrické studie.

Pacientka č.	Věk (roky)	Doba trvání FPH (roky)	Hlavní funkční příznak	S-FMDRS
1	32	10	funkční slabost	13
2	26	14	dystonie	3
3	60	3	třes	5
4	28	7	dystonie	15
5	26	12	dystonie	7
6	47	12	dystonie	6
7	49	14	funkční slabost	9
8	39	5	funkční slabost	4
9	61	4	třes	7
10	44	9	třes	6
11	34	3	dystonie	6
12	41	6	třes	6
13	42	3	funkční slabost	14
14	23	8	funkční slabost	8
15	41	3	funkční slabost	9
16	33	1	funkční slabost	4
17	34	2	funkční slabost	9
18	38	1	funkční slabost	8
19	28	4	porucha chůze	12
20	31	4	funkční slabost	11
21	61	7	porucha řeči	0
22	30	5	třes	16
23	60	15	třes	3
24	65	3	porucha chůze	10
25	50	25	porucha chůze	9

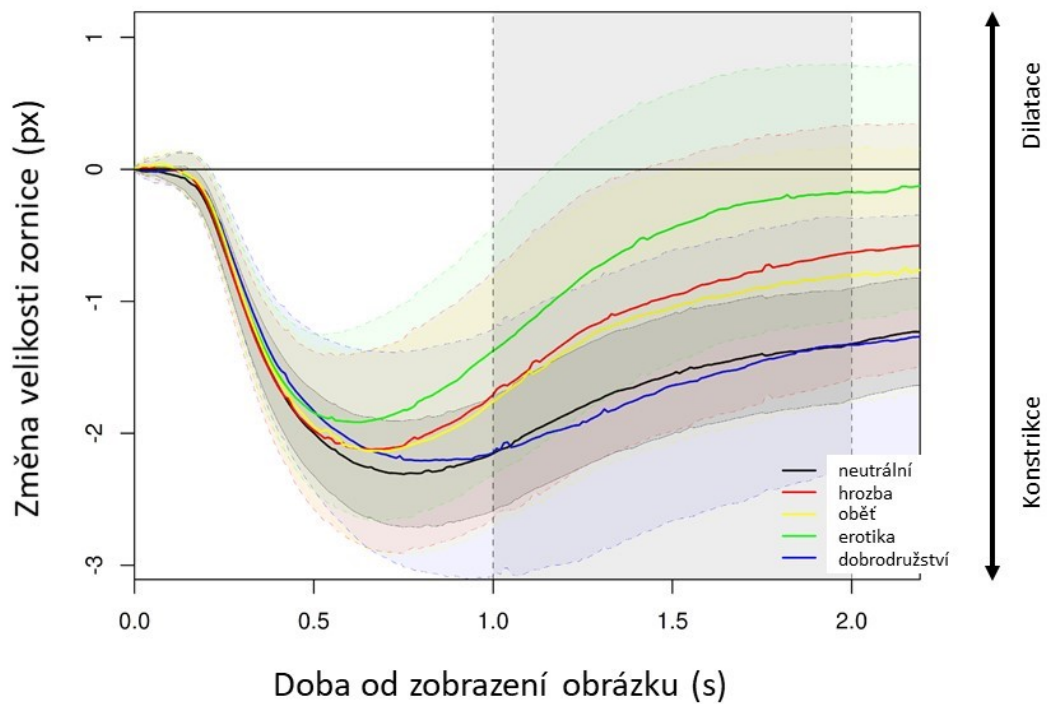
Legenda: FPH = funkční porucha hybnosti; S-FMDRS = Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (rozsah škály 0-54, vyšší hodnota znamená větší závažnost motorických obtíží). Všechny zdravé kontroly měly S-FMDRS skór 0.

Celkem bylo natočeno 1656 záznamů od kontrol (72 obrázkových trialů u 23 zdravých účastnic) a 1800 záznamů od pacientek (72 trialů u 25 pacientek s FPH). Po aplikování kritérií pro kvalitu dat (maximálně 25 % chybějících dat, minimálně 36 validních trialů) obsahoval datový soubor pro statistickou analýzu záznamy od 23 kontrol (1552 záznamů) a 24 pacientek (1684 záznamů). Chybějící data byla u obou skupin rovnoměrně rozložena napříč rozdílnými typy stimulů a v proporcí chybějících dat nebyl přítomen signifikantní meziskupinový rozdíl (neutrální: $p=0,0166$, erotika: $p=0,3120$, dobrodružství: $p=0,5871$, hrozba: $p=0,1418$, oběť: $p=0,3335$).

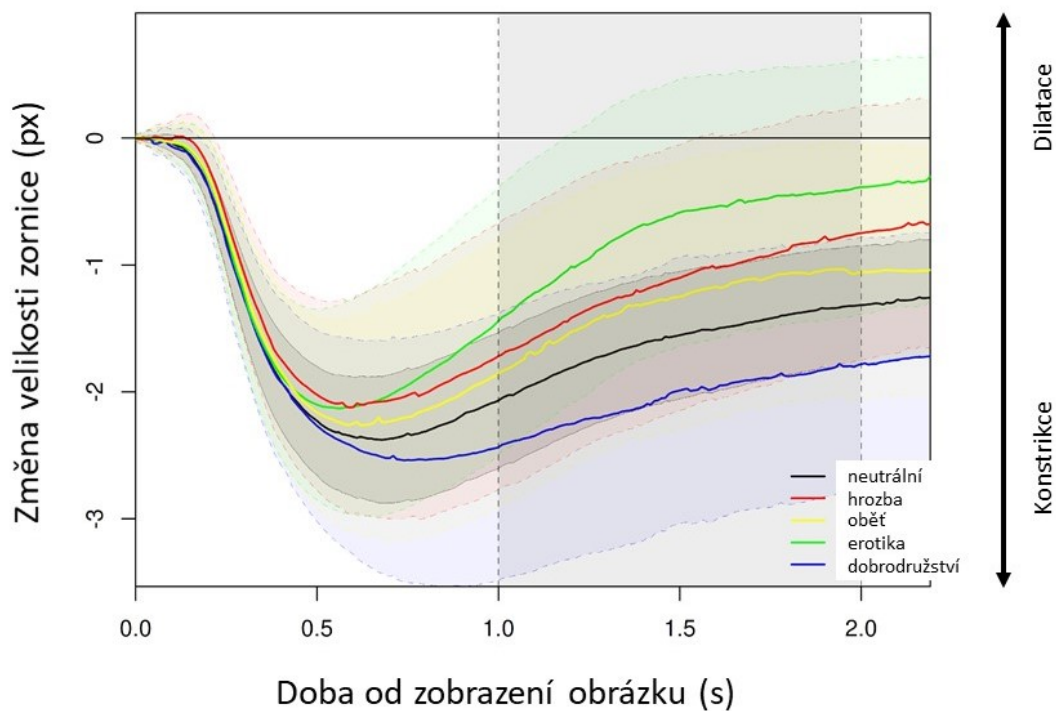
U kontrol byla přítomna signifikantně větší dilatace pupily v reakci na erotické obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními ($p=0,0009$, nekorig.). Obrázky s motivem hrozby a oběti u kontrol taktéž indukovaly větší dilataci pupily ve srovnání s neutrálními obrázky, avšak tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní, viz obr. 6A a tab. 14. U pacientek byly patrné obdobné vzorce pupilární reaktivity jako u kontrol, nicméně ani jeden z rozdílů nebyl statisticky signifikantní, viz obr. 6B a tab. 14. V meziskupinovém srovnání nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly ve velikosti pupily v reakci na emočně nabitě vs. neutrální obrázky, viz tab. 14.

Obr. 6: Průměrná změna velikosti pupily v reakci na neutrální a emočně nabitě obrázky.

A) Kontroly



B) Pacientky



Legenda: Na obrázcích jsou znázorněny časové průběhy průměrné změny velikosti pupily (průměru pupily v px) v reakci na prezentaci neutrálních a emočně nabitých obrázků. Čas 0 odpovídá momentu zobrazení obrázku, po němž se nejprve objevuje pupilární reflex s konstrikcí pupily. Následující šedá zóna znázorňuje časové okno (interval 1-2 s od zobrazení obrázku), ve kterém byla statisticky analyzována změna velikosti pupily. Světle barevné pásy kolem křivek odpovídají 95% konfidenčním intervalům. A) U kontrol byla přítomna signifikantně větší dilatace pupily v reakci na erotické obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními. Obrázky s motivem hrozby a oběti u kontrol taktéž indukovaly větší dilataci pupily ve srovnání s neutrálními obrázky, avšak tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Pupilární reakce na obrázky s motivem dobrodružství se u kontrol nelišila od obrázků neutrálních. B) U pacientek byly patrné obdobné vzorce pupilární reaktivity na obrázky s motivem erotiky, hrozby a oběti jako u kontrol, nicméně ani jeden z rozdílů nebyl statisticky signifikantní. Obrázky s motivem dobrodružství u pacientek indukovaly dokonce menší dilataci pupily než obrázky neutrální, avšak ani tento výsledek nebyl signifikantní. px = pixels.

Tab. 14: Průměrné změny velikosti pupily v reakci na neutrální vs. emočně nabitě obrázky - meziskupinové srovnání.

Kategorie obrázků	Kontroly		Pacientky		Meziskupinové srovnání (kontroly - pacientky)	
	Prům. změna průměru pupily (px)	p-hodnota	Prům. změna průměru pupily (px)	p-hodnota	Rozdíl v průměrné změně průměru pupily (px)	p-hodnota
Neutrální	-1,62	0,0573	-1,59	0,2125	0,03	0,9068
Erotika vs. neutrální	1,06	0,0009*	0,88	0,0084	-0,18	0,2228
Dobrodružství vs. neutrální	-0,06	0,8520	-0,46	0,1530	-0,40	0,0115
Hrozba vs. neutrální	0,60	0,0645	0,45	0,1657	-0,15	0,2999
Oběť vs. neutrální	0,50	0,1294	0,29	0,3727	-0,20	0,1690

Legenda: V meziskupinovém srovnání nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve změně velikosti pupily v reakci na jednotlivé kategorie obrázků. Průměrné změny velikosti průměru pupily jsou vypočítány pomocí lineárního modelu se smíšenými efekty. Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované a jsou stanovené metodou bootstrapu s 10000 simulacemi. Signifikantní rozdíly ($p < 0,005$) jsou označeny *.

4.3.2. Hodnocení scanpathu

Žádná z analýz parametrů scanpathu neprokázala signifikantní rozdíl v reakci na emočně nabitě vs. neutrální obrázky. Taktéž v meziskupinovém srovnání nebyl v parametrech scanpathu nalezen žádný signifikantní rozdíl, viz tab. 15.

Tab. 15: Výsledky analýzy parametrů scanpathu v reakci na neutrální vs. emočně nabitě obrázky.

A) Kontroly								
Kategorie obrázků	Počet fixací		Počet sakád		Celková délka trajektorie sakád		Prům. doba trvání fixace	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální	1,56	0,8602	1,64	0,8380	584,81	0,2562	0,55	0,2650
Dobrodružství - neutrální	0,23	0,0425	0,23	0,0510	-15,74	0,8292	-0,10	0,1133
Erotika - neutrální	0,00	0,9827	0,02	0,9010	-60,81	0,4168	0,02	0,7858
Hrozba - neutrální	0,24	0,0443	0,22	0,0557	-22,78	0,7524	-0,08	0,1825
Oběť - neutrální	0,02	0,8701	0,01	0,9520	-89,60	0,2400	0,04	0,5817
B) Pacientky								
Kategorie obrázků	Počet fixací		Počet sakád		Celková délka trajektorie sakád		Prům. doba trvání fixace	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální	1,42	0,5863	1,50	0,5777	454,46	0,6269	0,65	0,4511
Dobrodružství - neutrální	0,09	0,4188	0,09	0,4164	83,12	0,1808	-0,04	0,5530
Erotika - neutrální	-0,08	0,4821	-0,09	0,4214	-33,64	0,5701	0,04	0,4797
Hrozba - neutrální	0,15	0,1788	0,16	0,1495	73,45	0,2228	-0,07	0,2299
Oběť - neutrální	-0,03	0,7875	-0,03	0,8192	-8,50	0,8834	0,03	0,5997

C) Meziskupinové srovnání								
Kategorie obrázků	Počet fixací		Počet sakád		Celková délka trajektorie sakád		Prům. doba trvání fixace	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální (kontroly)	1,56	0,4299	1,64	0,4313	584,33	0,0941	0,55	0,7354
Dobrodružství - neutrální (kontroly)	0,23	0,0297	0,23	0,0411	-14,70	0,8098	-0,10	0,1002
Erotika - neutrální (kontroly)	0,00	0,9820	0,02	0,8922	-60,74	0,3431	0,02	0,7551
Hrozba - neutrální (kontroly)	0,24	0,0330	0,22	0,0453	-21,50	0,7274	-0,08	0,1656
Oběť - neutrální (kontroly)	0,02	0,8729	0,01	0,9544	-89,62	0,1701	0,04	0,5208
Neutrální (pacientky - kontroly)	-0,14	0,2885	-0,13	0,2964	-129,23	0,0565	0,10	0,1575
Dobrodružství - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,14	0,0167	-0,14	0,0243	97,12	0,0838	0,06	0,1320
Erotika - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,08	0,1817	-0,10	0,0873	27,10	0,5551	0,02	0,5552
Hrozba - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,09	0,1331	-0,06	0,2913	94,16	0,0953	0,01	0,8525
Oběť - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,05	0,4253	-0,03	0,6043	80,68	0,1372	-0,01	0,8336

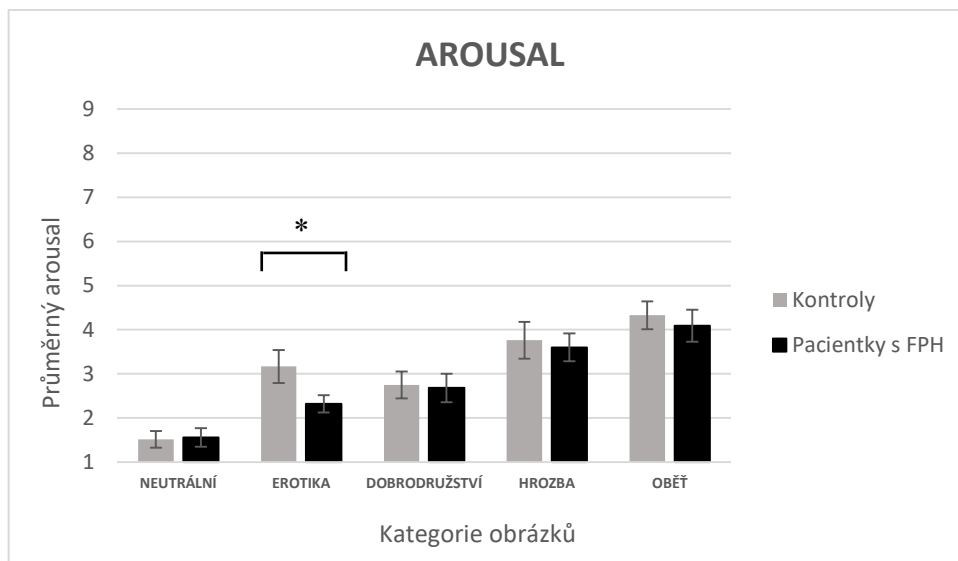
Legenda: A) Efekt kategorií obrázků na parametry scanpathu u kontrol. Žádný z parametrů scanpathu se významně nelišil v reakci na emočně nabitě obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními. B) Efekt kategorií obrázků na parametry scanpathu u pacientek. Žádný z parametrů scanpathu se významně nelišil v reakci na emočně nabitě obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními. C) Meziskupinové srovnání parametrů scanpathu. Mezi skupinami nebyl nalezen žádný významný rozdíl v parametrech scanpathu u jednotlivých kategorií obrázků. Koeficienty jsou vypočítány pomocí lineárního modelu se smíšenými efekty, ve fixní části efektu byl kombinován typ stimulu s indikátorem skupiny, zkřížený náhodný efekt byl strukturován jako náhodné intercepty pro každý obrázek a pro každý subjekt. Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované a jsou stanovené metodou bootstrapu s 10000 simulacemi.

4.3.3. Afektivní hodnocení

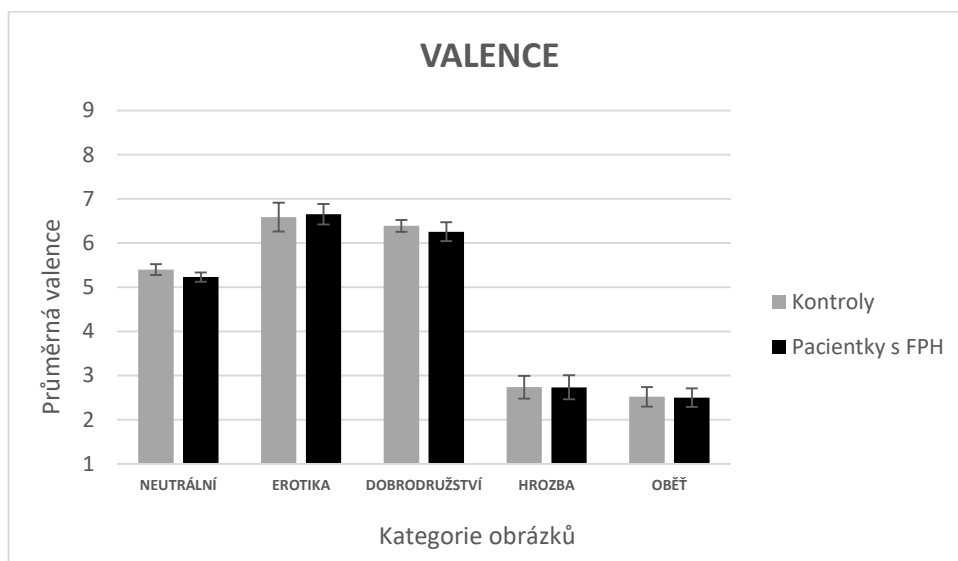
Obě skupiny hodnotily vyšší arousal u emočně nabitých obrázků ve srovnání s obrázky neutrálními, výjimkami byly erotické obrázky u pacientek a dobrodružné obrázky u obou skupin, v těchto případech se hodnoty arousalu signifikantně nelišily od obrázků neutrálních. Obě skupiny hodnotily nižší valenci u negativních kategorií obrázků (motivy hrozby a oběti) ve srovnání s obrázky neutrálními. Celkově pacientky hodnotily signifikantně nižší arousal ve srovnání s kontrolami ($p=0,0006$, nekorig.). Tento výsledek byl dán specificky nižším hodnocením arousalu erotických obrázků u pacientek ($p=0,0001$, nekorig.), hodnoty arousalu ostatních kategorií obrázků se mezi skupinami nelišily. V hodnocení valence nebyl zjištěn meziskupinový rozdíl. U obou skupin nebyl nalezen signifikantní vztah mezi velikostí pupily a afektivním hodnocením. Výsledky afektivních hodnocení blíže viz obr. 7 a tab. 16 a 17.

Obr. 7: Afektivní hodnocení arousalu a valence - grafické znázornění.

A)



B)



Legenda: Grafy znázorňují průměrné skóry subjektivního hodnocení arousalu a valence prezentovaných obrázků u kontrol a pacientek s FPH. Chybové úsečky zobrazují standardní chybu průměru (standard error of the mean, SEM). A) Hodnocení arousalu: Pacientky hodnotily arousal erotických obrázků jako signifikantně nižší ve srovnání s kontrolami (označeno *). V ostatních kategoriích obrázků se hodnoty arousalu mezi skupinami významně nelišily. B) Hodnocení valence: Mezi skupinami nebyl v žádné kategorii obrázků zjištěn signifikantní rozdíl v hodnocení valence. FPH = funkční porucha hybnosti.

Tab. 16: Afektivní hodnocení arousalu a valence - meziskupinové srovnání průměrných hodnot.

KATEGORIE OBRÁZKŮ	AROUSAL			VALENCE		
	Kontroly prům. skór (SEM)	Pacientky prům. skór (SEM)	Meziskup. srovnání (p-hodnota)	Kontroly prům. skór (SEM)	Pacientky prům. skór (SEM)	Meziskup. srovnání (p-hodnota)
Neutrální	1,51 (0,19)	1,55 (0,20)	0,9218	5,40 (0,13)	5,23 (0,11)	0,2067
Erotika	3,18 (0,35)	2,33 (0,22)	0,0001*	6,57 (0,33)	6,64 (0,26)	0,0856
Dobrodružství	2,75 (0,30)	2,64 (0,30)	0,3149	6,39 (0,18)	6,23 (0,24)	0,9377
Hrozba	3,79 (0,39)	3,58 (0,34)	0,1204	2,73 (0,30)	2,73 (0,27)	0,2295
Oběť	4,34 (0,33)	4,13 (0,34)	0,1011	2,52 (0,27)	2,49 (0,22)	0,3195

Legenda: Tabulka uvádí průměrné hodnoty skóru subjektivních hodnocení arousalu a valence kontrol, pacientek a meziskupinové srovnání pro jednotlivé kategorie obrázků. Uvedené průměrné hodnoty skóru a SEM odpovídají hodnotám v grafu na obr. 7. Meziskupinová srovnání byla vypočítána pomocí lineárního modelu se smíšenými efekty. Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované a jsou stanovené metodou bootstrapu s 10000 simulacemi. Signifikantní meziskupinový rozdíl ($p < 0,001$) je označen *. SEM = standardní chyba průměru (standard error of the mean).

Tab. 17: Afektivní hodnocení arousalu a valence - detailní výsledky.

A) Kontroly				
KATEGORIE OBRÁZKŮ	AROUSAL		VALENCE	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální	1.51	1.0000	0.40	0.2516
Dobrodružství - neutrální	1.24	0.0042*	1.00	0.1054
Erotika - neutrální	1.67	0.0002*	1.17	0.0553
Hrozba – neutrální	2.28	0.0001*	-2.66	0.0001*
Oběť - neutrální	2.83	0.0001*	-2.87	0.0001*

B) Pacientky				
KATEGORIE OBRÁZKŮ	AROUSAL		VALENCE	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální	1,55	1,0000	0,23	0,5741
Dobrodružství - neutrální	1,09	0,0058	1,01	0,0894
Erotika - neutrální	0,78	0,0435	1,41	0,0161
Hrozba - neutrální	2,03	0,0001*	-2,50	0,0002*
Oběť - neutrální	2,58	0,0001*	-2,73	0,0001*
C) Meziskupinové srovnání				
KATEGORIE OBRÁZKŮ	AROUSAL		VALENCE	
	Koeficient	p-hodnota	Koeficient	p-hodnota
Neutrální (kontroly)	1,51	1,0000	0,40	0,2750
Dobrodružství - neutrální (kontroly)	1,24	0,0017	0,99	0,1036
Erotika - neutrální (kontroly)	1,67	0,0002*	1,17	0,0510
Hrozba - neutrální (kontroly)	2,28	0,0001*	-2,66	0,0002*
Oběť - neutrální (kontroly)	2,82	0,0001*	-2,87	0,0001*
Neutrální (pacientky - kontroly)	0,04	0,9218	-0,17	0,2067
Dobrodružství - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,15	0,3149	0,01	0,9377
Erotika – neutrální (pacientky - kontroly)	-0,89	0,0001*	0,24	0,0856
Hrozba – neutrální (pacientky - kontroly)	-0,24	0,1204	0,16	0,2295
Oběť - neutrální (pacientky - kontroly)	-0,25	0,1011	0,13	0,3195

Legenda: A) Vliv kategorie obrázků na afektivní hodnocení arousalu a valence u kontrol. Kontroly skórovaly signifikantně vyšší arousal u obrázků s motivy dobrodružství, erotiky, hrozby a oběti ve srovnání s obrázky neutrálními. Kontroly hodnotily signifikantně nižší valenci u negativních obrázků (motivы hrozby a oběti) ve srovnání s neutrálními obrázky. B) Vliv kategorie obrázků na afektivní hodnocení arousalu a valence u pacientek. Pacientky skórovaly signifikantně vyšší arousal u obrázků s motivem hrozby a oběti ve srovnání s obrázky neutrálními. Pacientky hodnotily signifikantně nižší valenci u negativních obrázků (motivы hrozby a oběti) ve srovnání s neutrálními obrázky. C) Meziskupinové srovnání afektivních hodnocení. Mezi skupinami byl zjištěn signifikantní rozdíl v hodnocení arousalu erotických obrázků ($p=0,0001$), ostatní hodnocení se mezi skupinami signifikantně nelišily. Koeficienty jsou vypočítány pomocí lineárního modelu se smíšenými efekty, ve fixní části efektu byl kombinován typ stimulu s indikátorem skupiny, náhodný efekt byl strukturován jako náhodné intercepty pro každý obrázek a pro každý subjekt. Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované a jsou stanovené metodou bootstrapu s 10000 simulacemi. Signifikantní rozdíly ($p<0,005$) jsou označeny *.

4.3.4. Závažnost motorických příznaků

Průměrná hodnota S-FMDRS škály u 24 analyzovaných pacientek byla 8,0 (SD 4,1). U pacientek nebyl zjištěn žádný signifikantní vliv závažnosti motorických příznaků na velikost pupily, parametry scanpathu či na afektivní hodnocení.

4.3.5. Non-motorické příznaky

Ve srovnání s kontrolami byla u pacientek přítomna signifikantně větší bolest ($p < 0,0001$, nekorig.) a deprese ($p = 0,002$, nekorig.). Pacientky byly taktéž úzkostnější než kontroly, tento rozdíl však po korekci na mnohočetná testování nebyl statisticky signifikantní, viz tab. 18. Ani u jedné skupiny nebyl zjištěn signifikantní vliv non-motorických příznaků na velikost pupily ani na afektivní hodnocení.

Tab. 18: Meziskupinové srovnání úrovně deprese, úzkosti a bolesti.

Non-motorický parametr	Kontroly průměr (SD)	Pacientky průměr (SD)	p-hodnota
NRS (bolest)	0,27 (0,63)	4,39 (2,81)	<0,0001*
BDI-II (deprese)	5,50 (5,93)	12,17 (11,22)	0,0020*
STAI-X1 (úzkost)	34,55 (9,36)	40,04 (10,93)	0,0519

Legenda: Uvedené p-hodnoty jsou nekorigované. Signifikantní rozdíly mezi skupinami ($p < 0,005$) jsou označeny *. BDI-II = Beck Depression Inventory II (hodnoty 0-13 = minimální deprese, 14-19 = mírná deprese, 20-28 = střední deprese, 29-63 = těžká deprese); NRS = Numerical Rating Scale (0 = žádná bolest, 10 = nejhorší možná bolest); SD = směrodatná odchylka; STAI-X1 = State-Trait Anxiety Inventory X1 (rozmezí 20 - 80 bodů, čím více bodů, tím větší úzkost).

5. Diskuze

5.1. Prevalence RLS

Tato studie je první prací, která se zaměřila na prevalenci RLS u pacientů s FPH. 44 % pacientů s FPH z našeho souboru splnilo současná diagnostická kritéria pro RLS, zatímco u kontrol byl RLS diagnostikován pouze v 8 % případů, což odpovídá předešlým nálezům v populačních studiích (Koo B.B., 2015). Přítomnost RLS u pacientů s FPH nebyla asociována s věkem, pohlavím, medikací ani organickými komorbiditami.

21 % pacientů s FPH mělo RLS a současně aktigraficky detekované klinicky relevantní PLM, které diagnózu RLS podporují. Tento výsledek naznačuje, že část pacientů mohla být falešně RLS pozitivních buď z důvodu sugestibility, nebo z důvodu přítomnosti funkčních motorických a senzitivních symptomů, které příznaky RLS mimikovaly. Tyto známé „RLS mimics“, které jsou obsažené v recentních diagnostických kritériích, byly nicméně cíleně explorovány a event. vyřazeny. Současně nelze vyloučit podíl sugestibility během cílených otázek na příznaky RLS, které pacienti spontánně nereferovali a obecnou tendenci pacientů s FPH k agravaci symptomů.

Nicméně i pokud uvažujeme pouze případy RLS s klinicky relevantními PLM, prevalence RLS byla u pacientů s FPH více než dvojnásobně vyšší ve srovnání s běžnou populací. Současně také v kontrolní skupině byl RLS v kombinaci s klinicky relevantními PLM nalezen jen u malé části případů (2,6 % ze všech kontrol). Diagnóza RLS byla dále podpořena vyšším výskytem aktigraficky detekovaných PLM u RLS+ pacientů ve srovnání s RLS- pacienty a kontrolami. Průměrný PLMi byl vyšší u RLS- pacientů než u kontrol, což může naznačovat asociaci PLM s FPH nezávislou na výskytu RLS. Část RLS- pacientů mohla být falešně negativní a to zejména podskupina s PLMi $\geq 22,5/h$. Současně mohou být PLM asociovány s antidepresivní medikací, která byla častěji užívána u pacientů než u kontrol. Vliv medikace tudíž mohl přispět k vyšší prevalenci PLM u pacientů (Haba-Rubio J. et al., 2016).

Při srovnání RLS+ a RLS- pacientů s FPH nebyly zjištěny rozdíly v pohlaví, věku, v přítomnosti organických neurologických a/nebo somatických komorbidit ani v užívání medikace, což naznačuje, že tyto faktory neměly na výskyt RLS vliv.

Podíl případů RLS s pozitivní rodinnou anamnézou byl ve skupinách pacientů i kontrol nižší ve srovnání s předchozími studiemi (Allen R.P. et al., 2014; Montplaisir J. et al., 1997). Nutno však zmínit, že u významné části našich subjektů byla rodinná anamnéza RLS nejistá, resp. neznámá. Nízký počet familiárních případů RLS může naznačovat, že genetické faktory se na vzniku RLS podílejí pouze u menšiny pacientů s FPH.

V naší studii jsme nenalezli vztah mezi funkčním motorickým fenotypem a přítomností RLS či PLM. Tento výsledek je v souladu s aktuálním neurobiologickým modelem FPH, který předpokládá společné mechanismy působící u FPH neohledě na motorický fenotyp (Edwards M.J. et al., 2014). U dvou třetin RLS+ pacientů se objevil RLS současně nebo až následně po vzniku FPH. U těchto pacientů mohla celková zátěž funkčních příznaků (analogicky k organické polymorbiditě) přispět k vývoji RLS, spíše než *vice versa*. Doba trvání FPH se však neukázala jako signifikantní rizikový faktor rozvoje RLS.

Nález asociace FPH s RLS/PLM naznačuje možnost společných patofyziologických mechanismů u těchto onemocnění. Zatímco genetické a molekulární podklady FPH jsou dosud neznámé, u RLS byly popsány role zánětu, hypoxie, dysfunkce v metabolismu železa i interakce železa s dopaminem (Trenkwalder C. et al., 2016; Earley C.J. et al., 2014). U RLS a PLM je znám pozitivní vliv dopaminergní medikace nejen na klinické příznaky, ale i na některé neurofyziologické abnormality jako např. redukce SICI u RLS a nižší práh pro vybavení spinálních flexorových reflexů u PLM (Magalhaes S.C. et al., 2015; Bara-Jimenez W. et al., 2000). Redukce SICI byla pozorována taktéž u funkční dystonie (Espay A.J. et al., 2006). Dopaminergní léky ovlivňují alterovanou SICI u pacientů s Parkinsonovou nemocí (Cantello R. et al., 2002). Redukce inhibice, která je společná zmíněným onemocněním, by proto mohla být způsobena deficiencí dopaminu.

Organické neurologické komorbidity byly častější u pacientů s FPH než u kontrol. Nejčastější komorbiditou byla migréna. Bolesti hlavy jsou častým problémem pacientů s FPH a migréna může hrát roli jako precipitující faktor v rozvoji funkčních motorických symptomů (Stone J. et al., 2010a; Parees I. et al., 2014). U 25 % pacientů v našem souboru bylo diagnostikováno i jiné organické neurologické onemocnění. Současný výskyt organického onemocnění a funkční poruchy byl popsán jak u pacientů s diagnózou psychogenní poruchy, tak i u pacientů s organickým neurologickým onemocněním (Factor S.A. et al., 1995; Stone J. et al., 2010b; Onofrij M. et al., 2010; Feinstein A. et al., 2001).

Závažnost RLS hodnocená škálou IRLS byla významně vyšší u pacientů ve srovnání s kontrolami. Domníváme se proto, že RLS by měl být považován za závažnou komorbiditu u pacientů s FPH a to nehledě na obecné mínění, že pacienti mají tendenci zveličovat závažnost svých příznaků.

V souladu s předchozími studiemi byly senzitivní příznaky a bolest přítomny u naprosté většiny pacientů s FNP (Stone J. et al., 2010a; Schrag A. et al., 2004). RLS+ pacienti udávali více senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách než RLS- pacienti. U většiny pacientů byly senzitivní příznaky v rámci RLS součástí širšího spektra senzitivních obtíží. Obdobně byl u většiny pacientů pozorován překryv v anatomické distribuci funkčních motorických příznaků a motorických příznaků na podkladě RLS. Nicméně v případě motorických obtíží byly u většiny pacientů přítomny abnormální vzorce chůze a slabost v dolních končetinách, což jsou symptomy, které lze klinicky od motorických projevů RLS snadno odlišit.

Vztah mezi RLS a bolestí v dolních končetinách je obtížné interpretovat. V naší studii jsme neuvažovali etiologii ani detailní charakteristiky bolesti. Až 30-50 % osob trpících RLS popisuje nepříjemné příznaky v končetinách jako bolest (Allen R.P. et al., 2014). Proto předpokládáme, že minimálně u části pacientů s FPH se RLS může významně podílet na chronické bolesti.

Stejně jako v předchozích studiích, které se zaměřovaly na FPH a ostatní somatoformní poruchy, byl i u našich pacientů vyšší výskyt deprese, úzkosti, únavy a denní spavosti ve srovnání s kontrolami (Gelauff J. et al., 2014). Epidemiologické studie poukazují na vztah mezi poruchami nálady a RLS i funkčními symptomy (Gelauff J. et al., 2014; Becker P.M. et al., 2014; Feinstein A. et al., 2001). Stanovení kauzality mezi těmito faktory je však prakticky nemožné.

Tato práce má své limity. V současné době je zlatým standardem pro diagnostiku a kvantifikaci PLM metoda polysomnografie (Plante D.T., 2014). V naší studii jsme místo polysomnografie z důvodu logistiky a omezených kapacit při relativně velkém rozsahu studijního souboru použili metodu aktigrafie. Aktigrafická metodologie byla již validována naší laboratoří ve srovnávací studii s polysomnografií, což zvyšuje spolehlivost této metody (Kemlink D. et al., 2008). Další limitací je fakt, že v průběhu studie byla publikována nová doporučená polysomnografická kritéria pro PLM (Ferri R. et al., 2016). Tato nová kritéria však

nemohla být aplikována na tuto aktigrafickou studii, protože naše validovaná metodologie byla založena na starších kritériích pro detekci PLM (Kemlink D. et al., 2008). S ohledem na nízký absolutní počet RLS+ kontrolních subjektů mají srovnání parametrů vztahujících se k RLS (např. pozitivní rodinná anamnéza či délka trvání RLS) nízkou statistickou sílu. Kvalita spánku byla hodnocena pouze pomocí ESS. Poruchy spánku nebo jeho restriktce často zhoršují či spouští RLS. RLS+ pacienti s FPH by proto mohli mít méně kvalitní spánek než RLS- pacienti. V tom případě by pak byl RLS asociován spíše se spánkovou poruchou vázanou na určité psychobehaviorální profily pacientů než přímo na přítomnost FPH. Pacienti s FPH a se spánkovou poruchou predisponující k rozvoji RLS by pak mohli mít nižší práh pro rozvoj klinických příznaků RLS.

RLS je častou příčinou poruch spánku a snížené kvality života (Kushida C. et al., 2007). Naše výsledky naznačují, že u pacientů s FPH může být RLS v klinické praxi poddiagnostikován, a tudíž neléčen. V budoucnu budou potřebné další studie, které se zaměří na prevalenci RLS a PLM u pacientů s FPH. Stanovení diagnózy RLS se jeví jako náročné. Kontroly konzistence referovaných příznaků RLS v čase by mohly pomoci odlišit RLS od funkčních symptomů. Efekt dopaminergních agonistů by dále mohl podpořit diagnózu RLS a měl by být ověřen v klinických studiích. S ohledem na možnost silného placebo efektu u pacientů s FPH by měla být event. dopaminergní odpovědávost testována výhradně v zaslepených randomizovaných studiích. Současně by na základě našich nálezů mohly být funkční motorické a senzitivní příznaky považovány za další skupinu „RLS mimics“.

5.2. Analýza očních pohybů

V této studii jsme se zaměřili na detekci konvergenčního spazmu a analyzovali jsme reflexní a volní oční pohyby metodou VOG u heterogenní skupiny pacientů s FPH a u zdravých kontrol. Na rozdíl od práce Fekete et al. byl v našem souboru klinicky zřejmý konvergenční spasmus přítomen pouze u 10 % pacientů s FPH (vs. 69 %) (Fekete R. et al., 2012). Současně ani naše VOG vergenční paradigma konvergenční spasmus u pacientů nevyvolalo. Zmíněná Fekete studie byla provedena na malém vzorku pouhých 13 pacientů. V roce 2018, tj. 2 roky po naší publikované VOG studii, byla publikována Teodoro et al. práce, v níž byla pozorovaná významně nižší prevalence konvergenčního spazmu (8 %) u 101 pacientů s FPH. Tato práce se zaměřila na podrobné zmapování neurooftalmologických projevů s relevantní observací, že řada fenoménů byla spouštěná klinickým vyšetřením (Teodoro T. et al., 2018). Tato nižší prevalence konvergenčního spazmu odpovídá i našemu celkovému souboru pacientů

s klinicky stanovenou FPH. V rámci prospektivního sledování 209 konsekutivních pacientů jsme zaznamenali konvergenční spasmus při klinickém vyšetření pouze u 7,6 % pacientů (95 % CI 3,9-13,3) (dosud nepublikováno). Nehledě na nízkou prevalenci klinicky zřejmého konvergenčního spazmu však naše VOG studie odhalila u pacientů subklinické abnormality ve vergenci (prodlouženou latenci divergence při pohledu na vzdálený bod). Tento nálezn by mohl být vysvětlen popisovanou poruchou explicitní motorické kontroly u pacientů s FPH, spíše než specifickou dysfunkcí v konkrétním neurálním okruhu (Pareés I. et al., 2013a). Celkově má dle těchto výsledků konvergenční spasmus jako klinický marker při stanovení diagnózy FPH pouze omezenou hodnotu.

Výsledky VOG vyšetření očních pohybů byly analogické k typickému klinickému obrazu FPH: u pacientů byly narušeny volní pohyby (antisakády a vergence), zatímco reflexní či automatické pohyby v reakci na „exogenní“ podněty (prosakády) byly normální (Parees I. et al., 2013). V úloze na antisakády byla u pacientů patrná významně vyšší chybovost (38 % vs. 23 % u kontrol). Paradigma na antisakády vyžaduje potlačení reflexní sakády, která je přirozeně vyvolána v reakci na nový vizuální podnět, a naopak generování volní sakády opačným (zrcadlovým) směrem. Současné modely antisakád zdůrazňují podíl kognitivních složek jako je pracovní paměť, fokusace pozornosti a plánování provedení správné antisakády současně s potlačením automatické odpovědi (Hutton S.B., Ettinger U., 2006). Předchozí studie u pacientů s FPH prokázaly abnormality v pozornosti a narušení schopnosti inhibice odpovědi pomocí Posnerova paradigmatu a go/no go paradigmatu (Voon V. et al. 2013; Roelofs K. et al., 2003). PET studie u funkční dystonie demonstrovala abnormální aktivaci dorzolaterálního prefrontálního kortexu, který je kritickým regionem pro kontrolu antisakád a je taktéž spojen s pracovní pamětí (Schrag A.E. et al., 2013; Müri R.M. et al., 1998).

Vyšší chybovost v antisakádách byla konzistentně popsána u některých psychiatrických onemocnění asociovaných s poruchami pozornosti a exekutivní dysfunkcí jako např. schizofrenie, porucha pozornosti s hyperaktivitou či afektivní poruchy jako depresivní porucha a bipolární afektivní porucha (Broerse A. et al., 2001; Hakvoort Schwerdtfeger R.M. et al., 2012). Ve shodě s výsledky předchozích studií byli i v této práci pacienti s FPH depresivnější a úzkostnější ve srovnání s kontrolami (Feinstein A. et al., 2001; Kranick S. et al., 2011). Nicméně chybovost v antisakádách s intenzitou deprese a úzkosti nekorelovala.

Předchozí práce u pacientů s FPH prokázaly normální exekutivní funkce úlohami na plánování a verbální inhibici (Edwards M.J. et al., 2012). V souladu s těmito nálezy nebyla ani v naší skupině pacientů nalezena exekutivní dysfunkce pomocí FAB skříninkového testu. Navíc byli všichni pacienti schopni ve všech antisakádách opravit svoje chyby, což naznačuje normální schopnost generování odpovědi (Hutton S.B., Ettinger U., 2006). Podkladem narušené inhibice odpovědi u FPH by mohly být také abnormity ve schopnosti filtrování distrahujících stimulů, tj. sensorického vstupu vztaženého k příznakům FPH. Data z naší práce neumožňují rozlišit mezi výše uvedenými možnostmi. Mechanismy, které jsou zodpovědné za narušenou motorickou kontrolu u FPH zůstávají zatím nejasné.

Limitací studie byl relativně malý počet subjektů. Dále jsme se nezaměřili na roli ostatních kognitivních domén (např. pracovní paměť) a na možný vliv medikace, která by mohla interferovat s kontrolou sakadických očních pohybů.

5.3. Hodnocení emočního arousalu

V této práci jsme se zaměřili na hodnocení emočního arousalu u pacientek s FPH a zdravých kontrol objektivně měřením autonomní pupilární reaktivity a subjektivně afektivním hodnocením emočních obrázků. Signifikantně větší dilatace pupily v reakci na emočně nabitě obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními byla zjištěna pouze u kontrol a to v kategorii erotických obrázků, u pacientek signifikantní rozdíly v dilataci pupily nebyly nalezeny. V meziskupinovém srovnání nebyly zjištěny žádné rozdíly v pupilární reaktivitě na emoční podněty ani v parametrech scanpathu. Celkově pacientky hodnotily signifikantně nižší arousal ve srovnání s kontrolami, tento výsledek byl dán specificky nižším hodnocením arousalu erotických obrázků. Autonomní měření ani subjektivní hodnocení tudíž neprokázaly přítomnost předpokládaného emočního hyperarousalu u pacientek s FPH.

Nedostatek důkazů pro emoční hyperarousal v naší studii je v souladu s několika publikovaným pracemi, které se zaměřovaly na pacienty s FNP. U pacientů s PNES byla zkoumána kožní vodivost, variabilita tepové frekvence a respirační sinusová arytmie v reakci na emočně nabitě obrázky, přičemž tyto práce neprokázaly meziskupinové rozdíly (Roberts N.A., et al., 2012; Pick S. et al., 2016). Vyšší kožní vodivost v reakci na emoční podněty, která by mohla znamenat vyšší emoční arousal, byla dosud nalezena pouze v jedné studii u podskupiny pacientů s PNES (Pick S. et al., 2018). U pacientů s FPH byl emoční arousal dosud hodnocen pouze v jedné studii u dětí a adolescentů s akutní FPH pomocí kardiálních parametrů.

Nález proporčně vyššího autonomního arousalu u pacientů v klidu i během afektivních úloh byl konzistentní s vyšším fyziologickým (základním) arousalem, nicméně nepodpořil teorii o vyšším arousalu emočním (Kozłowska K. et al., 2015).

Interpretace dosud publikovaných důkazů o emočním hyperarousalu u FPH z neurofyziologických a neurozobrazovacích studií je problematická. Např. v práci Seignourel et al. byla u pacientů s FPH zjištěna absence fyziologické inhibice startle reakce při sledování apetitivních stimulů (Seignourel P.J. et al., 2007). Tento náález byl později dalšími autory interpretován jako důkaz pro hyperarousal u FPH (Pick S. et al., 2019). Nicméně v tomto případě by se měl vyšší emoční arousal v reakci na apetitivní stimuly projevit opačným způsobem, tj. jako zvýšená inhibice startle reakce (Bradley M.M. et al., 2006; Bernat E. et al., 2006). Za další důkaz vyššího arousalu byla považována neurozobrazovací studie Voon et al., která popsala u pravostranné amygdaly abnormální aktivitu a sníženou habituaci na pozitivní emoční stimuly (Voon V. et al., 2010a). Avšak důkazy pro přímou asociaci lidské amygdaly s emočním arousalem jsou nekonzistentní (Kensinger E.A. et al., 2006; Lane R.D. et al., 1999; Garavan H. et al., 2001). Studie, které byly kontrolovány na vliv arousalu, poukázaly na aktivaci amygdaly v závislosti na valenci stimulu, resp. v závislosti jak na valenci, tak na emočním arousalu nebo na jejich interakci (Anders S. et al., 2004; Anders S. et al., 2008; Styliadis C. et al., 2014; Winston J.S. et al., 2005).

Ačkoli byl u obou skupin patrný fyziologický vzorec větší pupilární dilatace na emočně salientní stimuly (obrázky s motivem erotiky, hrozby a oběti), s výjimkou erotických obrázků u kontrol tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Nepodařilo se nám tudíž replikovat dříve publikované výsledky (Bradley M.M. et al., 2008). Tato absence signifikantního rozdílu v reakci na emočně nabitě vs. neutrální stimuly u našeho souboru mohla být způsobena neindividualizovaným výběrem emočních obrázků, což mohlo vést ke značné variabilitě pupilární reakce, která byla patrná zejména ve skupině pacientek. Dilatace pupily na emoční stimuly má taktéž pozornostní a kognitivní komponentu (Van der Wel P., Van Steenbergen H., 2018). Je možné, že konkrétní obsah může mít pro některé jedince nejednoznačnou motivační hodnotu (např. dobrodružné obrázky zobrazující fyzicky riskantní činnosti jiných lidí) a může tak zapojovat menší míru pozornosti a být spojen s menším vzrušením souvisejícím s emocemi (Bernat E. et al., 2006). Absence rozdílů mezi skupinami, malý studijní vzorek a přirozená variabilita v měřeních emočního zpracování u zdravých a klinických populací neumožňují vyvodit silnější závěry o změnách fyziologické reaktivity na různé podněty u FPH.

Ve srovnání s kontrolami pacientky přisoudily erotickým obrázkům nižší emoční arousal. Na rozdíl od kontrol nebyl u pacientek přítomen rozdíl v hodnocení arousalu pozitivních vs. neutrálních obrázků. Předchozí práce u pacientů s FNP, které se zaměřovaly na afektivní hodnocení emočních obrázků, poskytují nekonzistentní výsledky. Také několik předchozích studií na pacientech s PNES a FPH nenalezlo rozdíly v afektivních hodnoceních ve srovnání se zdravými kontrolami (Pick S. et al., 2018; Seignourel P.J. et al., 2007; Blakemore R.L. et al., 2016). Snížená emoční reaktivita na stimuly s pozitivní valencí a v menší míře i s valencí negativní byla konzistentně prokázána u depresivní poruchy (Bylsma L.M. et al., 2008; Jin A.B. et al., 2015). V naší studii meziskupinový rozdíl v hodnocení arousalu erotických obrázků zůstal signifikantní i po kontrole na míru deprese, úzkosti a bolesti, které mohly interferovat s afektivním hodnocením. Nižší hodnocení arousalu erotických obrázků u pacientek mohlo být částečně dáno i relativně častější zkušeností pacientek se sexuálním zneužitím nebo napadením ve srovnání s kontrolami. Malý studijní vzorek nicméně neumožňuje validně vliv těchto zkušeností hodnotit.

V současné době se předpokládá, že identické modely prediktivního kódování hrají roli jak ve vzniku funkčních příznaků (a příznaků obecně), tak v tvorbě emoční zkušenosti (Edwards M.J. et al., 2012; Barrett L.F., Simmons W.K., 2015; Van den Bergh O. et al., 2017). Tyto modely jsou založeny na principu, že fyzické příznaky i emoce, tak jak jsou vnímány a vyjadřovány člověkem, nejsou pouhým odrazem tělesné aktivity, ale jsou současně ovlivněny implicitními predikcemi o interoceptivních informacích, které vychází z předchozí zkušenosti. Důležitým dopadem této teorie je, že ve stavu zdraví by měl být přítomný soulad mezi subjektivními příznaky nebo emocemi a objektivním fyziologickým stavem. Může však docházet i k situacím, kdy jsou subjektivní prožitky s objektivním stavem v nesouladu a tento mismatch může být zdrojem příznaků. V naší práci jsme neprokázali vztah mezi objektivním a subjektivním hodnocením arousalu ani u jedné skupiny.

Naše výsledky naznačují, že u pacientek s FPH může být přítomen mismatch mezi objektivním měřením arousalu a jeho subjektivním hodnocením (normální pupilární reaktivita vs. nízké hodnocení arousalu erotických obrázků), což může svědčit pro porušení integrace bottom-up (autonomních změn) a top-down (pocitových predikcí) signálů. Tyto nálezy mají oporu v předchozích studiích, které u pacientů s FPH popsaly zhoršenou interoceptci pomocí a vyšší výskyt alexithymie, tj. problematického vnímání vnitřních tělesných signálů a

neschopnosti identifikovat a popsat vlastní emoce (Ricciardi L. et al., 2016; Demartini B. et al., 2014).

Mismatch mezi normálním autonomním arousalem a jeho abnormálním hodnocením u pozitivních stimulů by mohl částečně vysvětlit, proč je v některých případech patrná špatná odpovídavost na léčbu psychofarmaky, zatímco psychoterapeutické intervence cílené na kognitivní komponentu mohou být efektivní. Tento klinický problém vysvětluje tzv. dvojsystémový model strachu a úzkosti (LeDoux J.E., Pine D.S., 2016). Model rozlišuje dva odlišné typy okruhů, které reagují na hrozbu: 1. subkortikální obranné okruhy, které jsou odpovědné za obranné chování a odpovídající fyziologické změny v mozku a v těle, a které mohou být modulovány anxiolytiky a antidepresivy, 2. kortikální kognitivní okruhy, které generují vědomé pocitové stavy měřitelné afektivními hodnoceními, a které mohou být cílem psychoterapeutických intervencí (LeDoux J.E., Pine D.S., 2016).

V parametrech scanpathu nebyl nalezen meziskupinový rozdíl, což naznačuje zachovanou motivaci a zaujetí podnětem a schopnost přeměrování pozornosti u FPH. Tento výsledek je v souladu s recentně publikovanou studií zaměřenou na vizuální pozornost u FPH. V této práci byly u pacientů s FPH zachovány orientační a bdělostní domény pozornosti, zatímco byla prokázána dysfunkce v exekutivní komponentě pozornosti, která má za cíl detekci chyb a řešení konfliktů potlačením automatických reakcí (Huys A.M.L. et al., 2020). Současně absence rozdílů ve scanpathu mezi skupinami vylučuje významnější vliv očních pohybů na velikost pupily (ovlivněním autonomních drah v oblasti mezencefalického colliculus superior) (Wang C.A. et al., 2018).

U obou skupin i v meziskupinovém srovnání nebyl zjištěn signifikantní vliv závažnosti motorických a non-motorických příznaků na pupilární reaktivitu ani na subjektivní hodnocení arousalu. Neprokázali jsme tudíž případnou patofyziologickou spojitost mezi uvedenými klinickými parametry a emočním arousalem.

Kromě relativně malého počtu subjektů má naše práce i další limitace. Studie se zúčastnily pouze ženy, výsledky proto nemohou být aplikovány na celou populaci pacientů s FPH. Pacientky, které se zúčastnily této studie, měly obecně relativně mírnější klinické obtíže, výsledky u skupiny pacientů s těžším funkčním postižením by se proto mohly lišit. V našem souboru jsme nicméně neprokázali vliv závažnosti motorických příznaků na objektivní ani subjektivní hodnoty emočního arousalu. U účastnic nebyla provedena detailní analýza

komorbidit, které by mohly ovlivňovat fyziologii stresu a arousal. Časté komorbidity jako jsou chronická bolest, depresivní porucha a úzkost byly v předchozích studiích asociovány se zvýšeným emočním arousalem (Franklin Z.C. et al., 2018; Hepsomali P. et al., 2017; Burkhouse K.L. et al., 2017). Absence hyperarousalu u našich pacientek však naznačuje, že by tyto komorbidity neměly mít na výsledky vliv.

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

6.1. Prevalence RLS

Hypotéza č. 1: Prevalence RLS a PLM u pacientů s FPH bude vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou bez neurologického onemocnění. - Hypotéza byla potvrzena.

Studie prokázala výrazně vyšší prevalenci RLS u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolní skupinou. Diagnostická kritéria pro RLS byla splněna u 43,8 % pacientů a u 7,9 % kontrol ($p < 0,00001$). Klinická diagnóza RLS byla současně podpořena aktigrafickou detekcí klinicky relevantních PLM u významné části pacientů. Nález asociace RLS/PLM s FPH naznačuje možnou společnou patofyziologii těchto onemocnění a současně má klinické implikace pro management pacientů s FPH.

Při hodnocení časové posloupnosti nástupu FPH a RLS se u většiny RLS+ pacientů objevily příznaky RLS současně nebo až následně po vzniku FPH. RLS se tedy nejeví jako rizikový faktor pro FPH. Spíše naopak soubor funkčních příznaků v rámci FPH může pro pacienta představovat kumulativní zátěž, která může být rizikovým faktorem rozvoje RLS.

V rámci analýzy funkčních motorických fenotypů nebyl nalezen vztah mezi konkrétním fenotypem FPH a přítomností RLS či PLM. RLS+ pacienti měli vyšší prevalenci senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách ve srovnání s RLS- pacienty. Mezi RLS+ a RLS- pacienty naopak nebyl zjištěn rozdíl ve věku, pohlaví, užívání medikace, prevalenci organických komorbidit, průměrné intenzitě bolesti, depresivitě, úzkostnosti, únavě ani spavosti.

6.2. Analýza očních pohybů

Hypotéza č. 2: VOG vyšetření pacientů s FPH odhalí neurofyziologické koreláty konvergenčního spazmu. - Hypotéza byla potvrzena.

Prevalence klinicky zřejmého konvergenčního spazmu byla u naší skupiny pacientů s FPH nízká a klinicky patrný konvergenční spasmus nebyl u žádného subjektu úlohou na vergenci vyvolán. VOG paradigma na vergenci nicméně u pacientů prokázalo signifikantně delší latenci (tj. opožděný nástup) divergence při zaostření na vzdálenější bod ($p < 0,01$). Tento nález může představovat subklinický neurofyziologický korelát konvergenčního spazmu a je v

souladu s předpokládanou poruchou explicitní motorické kontroly u FPH. V případě potvrzení prodloužené latence divergence na větším vzorku pacientů by mohl průkaz této neurofyziologické abnormality sloužit jako pomocný diagnostický marker pro FPH.

Hypotéza č. 3: Při VOG vyšetření bude u pacientů s FPH přítomna vyšší chybovost v antisakádách ve srovnání se zdravými kontrolami. - Hypotéza byla potvrzena.

Pacienti s FPH ve srovnání se zdravými kontrolami významně častěji chybovali v úloze na antisakády ($p < 0,001$). U testované skupiny pacientů nebyla skríninkově prokázána exekutivní dysfunkce. Vyšší chybovost v antisakádách tak může být patofyziologicky vysvětlena omezenou schopností inhibice reflexní odpovědi a poruchou pozornosti, což je v souladu s výsledky dříve publikovaných studií (Voon V. et al., 2013; Roelofs K. et al., 2003). Nález vyšší chybovosti u antisakád může být považován za nespecifický podpůrný marker pro diagnózu FPH.

6.3. Hodnocení emočního arousalu

Hypotéza č. 4: U pacientek s FPH bude prokázán vyšší emoční arousal v reakci na emočně nabitě obrázky. - Hypotéza nebyla potvrzena.

U pacientek s FPH nebyly prokázány objektivní ani subjektivní známky emočního hyperarousalu. Pupilární reaktivita na emoční podněty se mezi pacientkami a zdravými kontrolami nelišila a nejeví se proto jako potenciální neurofyziologický marker FPH. Subjektivně pacientky překvapivě hodnotily arousal erotických obrázků signifikantně nižší ve srovnání s kontrolami ($p < 0,0001$). Nebyl prokázán vliv závažnosti motorických a non-motorických příznaků na pupilární reaktivitu ani na afektivní hodnocení.

Hypotéza č. 5: U pacientek s FPH bude při sledování emočně nabitých obrázků patrný odlišný vzorec očních pohybů (scanpathu) ve srovnání se zdravými kontrolami. - Hypotéza nebyla potvrzena.

V žádném z parametrů scanpathu nebyl mezi pacientkami s FPH a zdravými kontrolami zjištěn signifikantní rozdíl. Závažnost motorických ani non-motorických příznaků neměla na scanpath vliv. Obdobně jako pupilární reaktivita se tedy ani parametry scanpathu v reakci na emoční podněty nejeví být potenciálními neurofyziologickými markery FPH.

7. Souhrn

Tato disertační práce předkládá výsledky tří studií, které se zaměřily na výzkum klinických behaviorálních a neurofyziologických aspektů FPH v několika hlavních doménách lidského působení: sensorimotorické, kognitivní a regulační (arousal) (Spagnolo P.A. et al., 2021). Cílem bylo identifikovat klinické a neurofyziologické charakteristiky, které jsou výsledkem abnormálních neurálních procesů spojených s FPH a jejich častými komorbiditami. U pacientů s FPH a zdravých kontrol byly provedeny studie: 1. na stanovení prevalence RLS a PLM, 2. na analýzu reflexních a volných očních pohybů a 3. na hodnocení emočního arousalu.

V sensorimotorické doméně jsme se pomocí klinické analýzy behaviorálních projevů a neurofyziologického aktigrafického vyšetření zaměřili na určení prevalence RLS a PLM. V našem souboru pacientů s FPH byla zjištěna významně vyšší prevalence RLS ve srovnání s kontrolami i s frekvencí RLS v běžné populaci. Přítomnost RLS byla asociována s vyšším podílem klinicky relevantních PLM jakožto podpůrného kritéria pro diagnózu RLS a taktéž s vyšším výskytem senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách. Ačkoli funkční motorické a senzitivní příznaky mohou napodobovat symptomy RLS, naše výsledky naznačují, že RLS může být u řady pacientů s FPH nediodagnostikován, a tudíž neléčen. V budoucnu budou nutné další studie, které potvrdí tyto nálezy a stanoví frekvenci falešně pozitivních případů. Výsledky naší studie mohou mít klinický dopad na management pacientů s FPH. Správné stanovení diagnózy a nastavení adekvátní léčby komorbidního RLS může být pro pacienty významným přínosem a může vést ke zlepšení spánku i kvality života. Současně může být nález asociace FPH s RLS/PLM možným východiskem pro budoucí výzkum patofyziologie FPH. RLS představuje z hlediska pochopení neurobiologie FPH zajímavý model interakce různých patofyziologických faktorů. U RLS byla identifikována řada kandidátních genů účastnících se zejména vývojových procesů mozku (např. synaptogeneze, navádění axonů atp). Předpokládá se interakce genetických dispozic a vlivů zevního prostředí (např. deficitu železa) a také různých komorbidit a polymorbidity na rozvoj tohoto onemocnění. Výsledkem těchto interakcí je dysregulace řady neurotransmiterových systémů na různých úrovních CNS (Trenkwalder C. et al., 2016). Analogicky k RLS by mohly být v budoucnu identifikovány dosud neznámé molekulární a genetické faktory i v patofyziologii FPH.

Ve studii zaměřené na abnormity očních pohybů jsme hodnotili okohybné projevy a také kognitivní aspekty FPH. U našich pacientů jsme zaznamenali relativně nízkou prevalenci

klinicky zřejmého konvergenčního spazmu a potvrdili jsme recentní nález zpochybňující starší výsledky na malém souboru, které navrhovaly využití konvergenčního spasmu jako potenciálního klinického diagnostického markeru FPH. Nález normálních reflexních očních pohybů spolu se subklinicky abnormální vergencí při VOG je v souladu s předpokládanou poruchou explicitní motorické kontroly, která je jednou z klinických manifestací FPH. V kognitivní doméně jsme pomocí vyšetření antisakád zjistili vyšší chybovost pacientů. V souladu se současným neurobiologickým modelem FPH může být tento nález považován za neurofyziologický marker abnormálních pozornostních mechanismů a narušené schopnosti inhibice odpovědí. Vzhledem k tomu, že abnormální pozornostní mechanismy jsou využívány v diagnostickém i léčebném procesu (zejména volní přesměrovávání pozornosti ke konkurenční úloze), by tyto měřitelné neurofyziologické koreláty pozornostních funkcí mohly být v budoucích studiích identifikovány jako potenciální diagnostické a prognostické markery FPH.

V poslední práci jsme se zaměřili na doménu regulačních systémů CNS. V hodnocení emočního arousalu jsme objektivně metodou pupilometrie neprokázali předpokládaný vyšší emoční arousal u pacientek s FPH ve srovnání se zdravými kontrolami. Obě skupiny se též nelišily v parametrech scanpathu, což poukazuje na zachovanou motivaci a zaujetí podnětem a schopnost přesměrování pozornosti u FPH. Současně pacientky hodnotily subjektivně arousal erotických obrázků jako nižší ve srovnání s kontrolami. Mismatch mezi objektivním měřením arousalu a jeho subjektivním hodnocením u pacientek má patofyziologický význam a je v souladu s recentními nálezy poruchy interocepce u FPH. Výsledky naší práce nepotvrzují obecně uznávanou hypotézu o přítomnosti zvýšeného emočního arousalu u FPH a v souladu s nekonzistentními důkazy z předchozích studií naznačují, že by teoretická role emočního hyperarousalu v patofyziologii FPH měla být přehodnocena. Naše výsledky mají i obecnější dopad. Historicky byly excesivní emoce považovány za klíčový prvek hysterie a na pacienty s funkčními neurologickými obtížemi bylo pohlíženo jako na „hysterky a hysteriky“. Toto stigma, které zlidovělo a dosud je zakořeněno i u významné části odborné veřejnosti, negativně ovlivňuje management pacientů s funkčními obtížemi a může být zdrojem předpojatosti studií zaměřených na emoční abnormality u FPH s obvyklým nadhodnocováním rozdílů, nedostatečnou kontrolou jiných komorbidit a omezeným zvěřejňováním negativních výsledků.

Summary

This thesis presents the results of three studies that focused on the research of clinical behavioral and neurophysiological aspects of functional movement disorders (FMD) in several major domains of human activity: sensorimotor, cognitive and regulatory (arousal) domains (Spagnolo P.A. et al., 2021). The aim was to identify clinical and neurophysiological characteristics that result from abnormal neural processes associated with FMD and their frequent comorbidities. Following studies have been performed in patients with FMD and healthy controls: 1. to determine the prevalence of restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements (PLM), 2. to analyze reflexive and volitional eye movements, and 3. to evaluate emotional arousal.

In the sensorimotor domain, we focused on determining the prevalence of RLS and PLM using clinical analysis of behavioral manifestations and neurophysiological actigraphic examination. In our group of FMD patients, a significantly higher prevalence of RLS was found in comparison with controls and with the frequency of RLS in the general population. The presence of RLS was associated with a higher proportion of clinically relevant PLM as a supportive criterion for the diagnosis of RLS and also with a higher incidence of sensory symptoms and pain in lower limbs. Although functional motor and sensory symptoms may mimic RLS symptoms, our results suggest that RLS may be undiagnosed and therefore untreated in many FMD patients. Further studies will be needed in the future to confirm these findings and determine the rate of false positive cases. The results of our study may have a clinical impact on the management of FMD patients. Proper diagnosis and appropriate treatment of comorbid RLS can be of significant benefit to patients and can lead to improved sleep and quality of life. Additionally, an association between FMD and RLS/PLM might be potentially relevant for future research of pathophysiology of FMD. In terms of understanding the neurobiology of FMD, RLS represents an interesting model of an interaction of various pathophysiological factors. In RLS, a number of candidate genes have been identified, mainly involved in brain developmental processes (eg synaptogenesis, axon guidance, etc.). The interaction of genetic dispositions and environmental influences (eg iron deficiency) as well as various comorbidities and multimorbidity on the development of this disease is assumed. The result of these interactions is dysregulation of various neurotransmitter systems at different levels of the CNS (Trenkwalder C. et al., 2016). Analogically to RLS, unknown molecular and genetic pathophysiological factors in FMD may be identified in the future.

In the study focused on eye movements abnormalities, we evaluated the oculomotor manifestations as well as the cognitive aspects of FMD. We observed a relatively low prevalence of clinically evident convergence spasm in our patients and confirmed a recent findings questioning older results in a small cohort that suggested the use of convergence spasm as a potential clinical diagnostic marker of FMD. The finding of normal reflexive eye movements together with subclinically abnormal vergence assessed by videooculography is consistent with a presumed disorder of explicit motor control, which is one of the clinical manifestations of FMD. In the cognitive domain, we found the higher error rate of antisaccades in FMD patients. In line with the current neurobiological model of FMD, this finding may be considered a neurophysiological marker of abnormal attentional mechanisms and impaired ability to inhibit responses. Due to the fact that abnormal attention mechanisms are used in the diagnostic and treatment processes (especially volitional redirection of attention to the competitive task), these measurable neurophysiological correlates of attention functions may be identified as potential diagnostic and prognostic markers of FMD in future studies.

In the last work, we focused on the regulatory domain of CNS. In the evaluation of emotional arousal, we did not objectively find the expected increased emotional arousal in FMD patients compared to healthy controls using pupillometry. The groups also did not differ in the parameters of the scanpath, which indicates preserved visual attentional engagement and the ability to redirect attention in FMD. Furthermore, patients rated lower subjective emotional arousal of erotic pictures compared to controls. This mismatch between objective measurement of arousal and its subjective evaluation in patients is of pathophysiological interest and is consistent with recent findings of impaired interoception in FMD. The results of our work do not support the generally accepted hypothesis of the presence of emotional hyperarousal in FMD and, in line with inconsistent evidence from previous studies, suggest that the theoretical role of emotional hyperarousal in the pathophysiology of FMD should be revised. Our results also have more general implications. Historically, excessive emotion has become a key element of hysteria and patients with functional neurological symptoms have been viewed as “hysterics”. This stigma, which has become popular and may still be rooted in a significant part of the professional community, negatively affects the management of patients with functional symptoms and might be a possible source for bias of the studies focusing on emotional abnormalities in FMD with the usual overestimation of differences, insufficient control of other comorbidities and limited reporting of negative results.

8. Seznam literatury

- Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA, et al. Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1216-1223.
- Album D, Westin S. Do diseases have a prestige hierarchy? A survey among physicians and medical students. *Soc Sci Med* 2008;66(1):182-8.
- Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
- Anders S, Lotze M, Erb M, et al. Brain activity underlying emotional valence and arousal: a response-related fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2004;23:200-209.
- Anders S, Eippert F, Weiskopf N, et al. The human amygdala is sensitive to the valence of pictures and sounds irrespective of arousal: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008;3:233-243.
- Anderson KE, Gruber-Baldini AL, Vaughan CG, et al. Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Mov Disord* 2007;22(15):2204-2209.
- Apazoglou K, Adouan W, Aubry JM, et al. Increased methylation of the oxytocin receptor gene in motor functional neurological disorder: a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:552-554.
- Armagan E, Almacioglu ML, Yakut T, et al. Catechol-O-methyl transferase Val158Met genotype is not a risk factor for conversion disorder. *Genet Mol Res* 2013;12(1):852-858.
- Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, et al. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an FMRI study. *PLoS One* 2015;10:e0123273.
- Aybek S, Nicholson TR, Zelaya F, et al. Neural correlates of recall of life events in conversion disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71(1):52-60.
- Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ* 2022;376:o64.
- Baik JS, Lang AE. Gait abnormalities in psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2007;22(3):395-9.
- Baizabal-Carvallo JF, Hallett M, Jankovic J. Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiol Dis* 2019;127:32-44.
- Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, et al. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-1616.
- Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:419-429.

- Bates D, Mächler M, Bolker D, et al. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw* 2015;67(1):1-48.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- Becker PM, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Clin Psychiatry* 2014;75:e679-694.
- Bègue I, Adams C, Stone J, et al. Structural alterations in functional neurological disorder and related conditions: a software and hardware problem? *Neuroimage Clin* 2019;22:101798.
- Bernat E, Patrick CJ, Benning SJ, et al. Effects of picture content and intensity on affective physiological response. *Psychophysiology* 2006;43(1):93-103.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *AJ Psychiatry* 1994;151(8):1132-1136.
- Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:390-392.
- Blakemore RL, Sinanaj I, Galli S, et al. Aversive stimuli exacerbate defensive motor behaviour in motor conversion disorder. *Neuropsychologia* 2016;93(Pt A):229-241.
- Bradley MM, Lang PJ. The self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25(1):49-59.
- Bradley MM, Codispoti M, Lang PJ. A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology* 2006;43(5):486-497.
- Bradley MM, Miccoli L, Escrig MA, et al. The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology* 2008;45:602-607.
- Bradley MM, Houbova P, Laura Miccoli, et al. Scan patterns when viewing natural scenes: Emotion, complexity, and repetition. *Psychophysiology* 2011;48(11):1544-1553.
- Braff D, Stone C, Callaway E, et al. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978;15:339-343.
- Breuer J., Freud, S. *Studies on hysteria*. Hogarth, London. 1895.
- Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia* 2001;39(7):742-756.
- Burkhouse KL, Owens M, Feurer C, et al. Increased neural and pupillary reactivity to emotional faces in adolescents with current and remitted major depressive disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017;12:783-792.
- Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 2008;28(4):676-691.
- Byrne R, Sinha S, Ray Chaudhuri K. Restless legs syndrome: diagnosis and review of management options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2(2):155-164.
- Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;38:309-327.

- Carson A, Stone J, Hibberd C, et al. Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms 'unexplained by organic disease'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):810-813.
- Carson A, Lehn A. Epidemiology. *Functional Neurologic Disorders. Handb Clin Neurol.* 2016; 139: 47-60.
- Carson A, Lehn A, Ludwig L, et al. Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Pract Neurol* 2016;16:56-61.
- Carton S, Thompson PJ, Duncan JS. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure* 2003; 12(5):287-294.
- Cascardi M, Armstrong D, Chung L, et al. Pupil Response to Hrozba in Trauma-Exposed Individuals With or Without PTSD. *J Trauma Stress* 2015;28:370-374.
- Dalocchio C, Arbasino C, Klersy C, et al. The effects of physical activity on psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2010;25(4):421-425.
- Daum C, Aybek S. Validity of the "Drift without pronation" sign in conversion disorder. *BMC Neurol* 2013;13:31.
- Daum C, Hubschmid M, Aybek S. The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:180-190.
- Demartini B, Petrochilos P, Ricciardi L, et al. The role of alexithymia in the development of functional motor symptoms (conversion disorder). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1132-1137.
- Deuschl G, Koster B, Lucking CH, et al. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998;13(2):294-302.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001;24(6):716-735.
- Diez I, Larson AG, Nakhate V., et al. Early-life trauma endophenotypes and brain circuit-gene expression relationships in functional neurological (conversion) disorder. *Mol Psychiatry* 2021;26(8):3817-3828.
- Dreissen YEM, Cath DC, Tijssen MAJ. Functional jerks, tics, and paroxysmal movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2016;139:247-258.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11):1621-1626.
- Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med* 2014;15:1288-1301.
- Edwards MJ, Adams RA, Brown H, et al. A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain* 2012;135:3495-3512.
- Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol* 2012;11:250-260.
- Edwards MJ, Fotopoulou A, Pareés I. Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013;26(4):442-447.

- Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name. *Mov Disord* 2014;29(7):849-852.
- Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statist Sci* 1996;11(2):89-121.
- Espay AJ, Morgante F, Purzner J, et al. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol* 2006;59:825-834.
- Espay AJ, Lang AE. Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:32.
- Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1132-1141.
- Espay AJ, Ries S, Maloney T, et al. Clinical and neural responses to cognitive behavioral therapy for functional tremor. *Neurology* 2019;93(19):e1787-e1798.
- Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:406-412.
- Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH. Definition and classification of myoclonus. *Adv Neurol* 1986;43:1-5.
- Fahn MC, Calne B. Classification and investigation of dystonia. In: *Movement disorders*. London: Butterworth 1987;332-358.
- Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:431-455.
- Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, et al. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:169-176.
- Fekete R, Baizabal-Carvallo JF, Ha AD, et al. Convergence spasm in conversion disorders: prevalence in psychogenic and other movement disorders compared with kontrolly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(2):202-204.
- Ferri R, Fulda S, Allen RP, et al. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Med* 2016;26:86-95.
- Fialová D, Serranová T. Fyzioterapie u funkčních poruch hybnosti. *Neurol praxi* 2016;17(2):87-91.
- Forejtová Z, Serranová T, Sieger T, et al. The Complex Syndrome of Functional Neurological Disorder. *Psychol Med* 2022;1-11.
- Franklin ZC, Holmes PS, Fowler NE. Eye Gaze Markers Indicate Visual Attention to Hrozbaening Images in Individuals with Chronic Back Pain. *J Clin Med* 2018;8(1):31.
- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.
- Friston K. The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn Sci* 2009;13:293-301.
- Frodl T. Do (epi)genetics impact the brain in functional neurologic disorders? *Handb Clin Neurol* 2016;139:157-165.

- Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, et al. Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport* 2001;12:2779-2783.
- Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, et al.: Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* 2011;11:28.
- Gelauff J, Stone J, Edwards M, et al. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:220-226.
- Graham CD, Kyle SD. A preliminary investigation of sleep quality in functional neurological disorders: Poor sleep appears common, and is associated with functional impairment, *J Neurol Sci* 2017;378:163-166.
- Graham FK. Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975;12:238-248.
- Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:430-436.
- Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol* 2016;79:464-474.
- Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(12):934-46.
- Hakvoort Schwerdtfeger RM, Alahyane N, Brien DC, et al. Preparatory neural networks are impaired in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during the antisaccade task. *NeuroImage Clin* 2012;2:63-78.
- Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(4):269-271.
- Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders. *J Clin Neurosci* 2010;17(8):959-965.
- Hanzlíková Z, Kofler M, Slovák M, et al. Prepulse Inhibition of the Blink Reflex Is Abnormal in Functional Movement Disorders. *Mov Disord* 2019;34(7):1022-1030.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Heintz CE, van Tricht MJ, van der Salm SM, et al. Neuropsychological profile of psychogenic jerky movement disorders: importance of evaluating non-credible cognitive performance and psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):862-867.
- Henderson RR, Bradley MM, Lang PJ. Emotional imagery and pupil diameter. *Psychophysiology* 2018;55:e13050.
- Hepsomali P, Hadwin JA, Liversedge SP, et al. Pupillometric and saccadic measures of affective and executive processing in anxiety. *Biol Psychol* 2017;127:173-179.
- Hinson VK, Weinstein S, Bernard B, et al. Single-blind clinical trial of psychotherapy for treatment of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(3):177-180.

- Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(1):79-83.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3):181-184.
- Hurlemann R, Arndt S, Schlaepfer TE, et al. Diminished appetitive startle modulation following targeted inhibition of prefrontal cortex. *Sci Rep* 2015;5:8954.
- Hutton SB, Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 2006;43(3):302-313.
- Huys AML, Bhatia KP, Edwards MJ, et al. The Flip Side of Distractibility-Executive Dysfunction in Functional Movement Disorders. *Front Neurol* 2020;11:969.
- Janet, P. The major symptoms of hysteria; fifteen lectures given in the Medical School of Harvard University. Macmillan, New York 1907.
- Jankovic J. Diagnosis and treatment of psychogenic parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(12):1300-1303.
- Jin AB, Steding LH, Webb AK. Reduced emotional and cardiovascular reactivity to emotionally evocative stimuli in major depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2015;97:66-74.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- Kaptein AA. Emma Bovary, Hedda Gabler, and Harold Brodkey would not have lived without Charcot: hysteria in novels. *Front Neurol Neurosci* 2014;35:90-98.
- Kemlink D, Pretl M, Šonka K, et al. A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep. *Neurol Res* 2008;30:234-238.
- Kemlink D. Je syndrom neklidných nohou samostatné onemocnění nebo symptom jiných chorob? *Neurol praxi* 2015;16(2):113-114.
- Kensinger EA, Schacter DL. Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *J Neurosci* 2006;26:2564-2570.
- Khoja LA, Coebergh J, Nicholson TR. 28 The link between functional neurological disorder (FND) & migraine: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:e19.
- Kim YJ, Pakiam AS, Lang AE. Historical and clinical features of psychogenic tremor: a review of 70 cases. *Can J Neurol Sci* 1999;26(3):190-195.
- Kleberg JL, Hanqvist C, Serlachius E, et al. Pupil dilation to emotional expressions in adolescent social anxiety disorder is related to treatment outcome. *J Anxiety Disord* 2019;65:26-33.
- Kofler M, Halder W. Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia: evidence of brainstem dysfunction. *Clin Neurophysiol* 2014;125:593-601.

- Koo BB. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin* 2015;10:189-205.
- Kozłowska K, Palmer DM, Brown KJ, et al. Reduction of autonomic regulation in children and adolescents with conversion disorders. *Psychosom Med* 2015;77:356-370.
- Kranick SM, Ekanayake V, Martinez V, et al. Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2011;26(10):1844-1850.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123.
- Kucewicz MT, Dolezal J, Kremen V, et al. Pupil size reflects successful encoding and recall of memory in humans. *Sci Rep* 2018;8:4949.
- Kushida C, Martin M, Nikam P, et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res* 2007;16:617-624.
- Lane RD, Chua PM, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 1999;37:989-997.
- Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, et al. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993;30:261-273.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8 University of Florida, Florida, Gainesville, FL 2008.
- Lang PJ, Bradley MM. Emotion and the motivational brain. *Biol Psychol* 2010;84:437-450.
- Ledoux J.E., Pine D.S. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry* 2016;173(11):1083-1093.
- Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, et al. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:55-60.
- Ludwig L, Pasmán JA, Nicholson T, et al. Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(4):307-320.
- Magalhaes SC, Kaelin-Lang A, Sterr A, et al. Transcranial magnetic stimulation for evaluation of motor cortical excitability in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 2015;16:1265-1273.
- Mathôt S, Fabius J, Van Heusden H, et al. Safe and sensible preprocessing and baseline correction of pupil-size data. *Behavior Research Methods* 2018;50:94-106.
- Maurer CW, LaFaver K, Ameli R, et al. Impaired self-agency in functional movement disorders: a resting-state fMRI study. *Neurology*. 2016;87(6):564-570.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- Müri RM, Heid O, Nirkko AC, et al. Functional organisation of saccades and antisaccades in the frontal lobe in humans: A study with echo planar functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 374-377.

- Nahab FB, Kundu P, Gallea C, et al. The neural processes underlying self-agency. *Cereb Cortex* 2011;21(1):48-55.
- Nahab FB, Kundu P, Maurer C, et al. Impaired sense of agency in functional movement disorders: An fMRI study. *PLoS One* 2017;12(4):e0172502.
- Nielsen G, Stone J, Matthews A, et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(10):1113-1119.
- Nielsen G, Ricciardi L, Meppelink AM, et al. A simplified version of the psychogenic movement disorders rating scale: the simplified functional movement disorders rating scale (S-FMDRS). *Mov Disord Clin Prac* 2017a; 4(5):710-716.
- Nielsen G, Buszewicz M, Stevenson F, et al. Randomised feasibility study of physiotherapy for patients with functional motor symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017b;88(6):484-490.
- Nonnekes J, Růžička E, Serranová T, et al. Functional gait disorders: A sign-based approach. *Neurology* 2020;94(24):1093-1099.
- Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, et al. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010;74:1598-606.
- Onofrj M, Russo M, Carrarini C, et al. Functional neurological disorder and somatic symptom disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2022;433:120017.
- Pareés I, Saifee TA, Kassavetis P, et al. Believing is perceiving: mismatch between self-report and actigraphy in psychogenic tremor. *Brain* 2012;135(1):117-123.
- Pareés I, Kassavetis P, Saifee TA, et al. Failure of explicit movement control in patients with functional motor symptoms. *Mov Disord* 2013a; 28(4): 517-523.
- Pareés I, Saifee TA, Kojovic M, et al. Functional (psychogenic) symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013b;28(12):1622-1627.
- Pareés I, Kojovic M, Pires C, et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci* 2014;338:174-177.
- Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya, at al. Neuroimaging in Functional Neurological Disorder: State of the Field and Research Agenda. *Neuroimage Clin* 2021a;30:102623.
- Perez DL, Aybek S, Popkirov S, et al. A Review and Expert Opinion on the Neuropsychiatric Assessment of Motor Functional Neurological Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021b;33(1):14-26.
- Peron J, Dondaine T, Le Jeune F, et al. Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2012;27:186-199.
- Pick S, Mellers JD, Goldstein LH. Explicit Facial Emotion Processing in Patients With Dissociative Seizures. *Psychosom Med* 2016;78:874-885.
- Pick S, Mellers JDC, Goldstein LH. Autonomic and subjective responsivity to emotional images in people with dissociative seizures. *J Neuropsychol* 2018;12:341-355.
- Pick S, Goldstein LH, Perez DL, et al. Emotional processing in functional neurological disorder: a review, biopsychosocial model and research agenda. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:704-711.

- Pick S, Anderson DG, Asadi-Pooya AA, et al. Outcome measurement in functional neurological disorder: a systematic review and recommendations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):638-649.
- Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:425-434.
- Popkirov S, Hoeritzauer I, Colvin L, et al. Complex regional pain syndrome and functional neurological disorders - time for reconciliation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(5):608-614.
- Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: A Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke* 2020;51(5):1629-1635.
- Praško J, Herman E, Razska M, et al. Disociativní poruchy a jejich léčba. *Med Pro Praxi* 2007;4(9):471-476.
- Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, et al. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain* 2009;132(Pt 10):2871-2877.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2013.
- Ricciardi L, Demartini B, Crucianelli L, et al. Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms. *Biol Psychol* 2016;113:68-74.
- Roberts NA, Burlison MH, Weber DJ, et al. Emotion in psychogenic nonepileptic seizures: responses to affective pictures. *Epilepsy Behav* 2012;24:107-115.
- Roelofs K, van Galen GP, Eling P, et al. Endogenous and exogenous attention in patients with conversion paresis. *Cogn Neuropsychol* 2003;20(8): 733-745.
- Roelofs K, Spinhoven P, Sandijck P, et al. The impact of early trauma and recent life-events on symptom severity in patients with conversion disorder. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:508-514.
- Roelofs JJ, Teodoro T, Edwards MJ. Neuroimaging in Functional Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(3):12.
- Růžička E, Serranová T. Psychogenní poruchy chůze. *Neurol Prax* 2013;14(4):182-184.
- Sara SJ, Bouret S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron* 2012;76:130-141.
- Seignourel PJ, Miller K, Kellison I, et al. Abnormal affective startle modulation in individuals with psychogenic [corrected] movement disorder. *Mov Disord* 2007;22:1265-1271.
- Serranová T, Růžička E, Roth J. Funkční poruchy hybnosti. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110(3):270-286.
- Shin GI, Goldstein LH, Pick S. Evidence for subjective emotional numbing following induced acute dissociation. *Behav Res Ther* 2019;119:103407.
- Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004;127:2360-2372.
- Schrag AE, Mehta AR, Bhatia KP, et al. The functional neuroimaging correlates of psychogenic versus organic dystonia. *Brain* 2013;136(Pt 3):770-781.
- Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol* 2015;25:R1051-R1056.

- Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology* 2011a;76(7):610-614.
- Schwingenschuh P, Katschnig P, Seiler S, et al. Moving toward "laboratory-supported" criteria for psychogenic tremor. *Mov Disord* 2011b;26(14):2509-15.
- Snowden RJ, O'Farrell KR, Burley D, et al. The pupil's response to affective pictures: Role of image duration, habituation, and viewing mode. *Psychophysiology* 2016;53:1217-1223.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al. *STAI: Manual for the Stait-Trait Anxiety Inventory.*: Palo Alto: Consulting Psychologists Press 1983.
- Styliadis C, Ioannides AA, Bamidis PD, et al. Amygdala responses to Valence and its interaction by arousal revealed by MEG. *Int J Psychophysiol* 2014;93:121-133.
- Sojka P, Bares M, Kasperek T, et al. Processing of Emotion in Functional Neurological Disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:479.
- Spagnolo PA, Norato G, Maurer CW, et al. Effects of TPH2 gene variation and childhood trauma on the clinical and circuit-level phenotype of functional movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(8):814-821.
- Spagnolo PA, Garvey M, Hallett M. A dimensional approach to functional movement disorders: Heresy or opportunity. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:25-36.
- Stephen CD, Fung V, Lungu CI, et al. Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol* 2021;78(1):88-101.
- Stone J, Zeman A, Sharpe M. Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(3):241-245.
- Stone J, Carson A, Sharpe M. Functional symptoms and signs in neurology: assessment and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 1(Suppl 1):i2-12.
- Stone J, Zeman A, Simonotto E, et al. fMRI in patients with motor conversion symptoms and controls with simulated weakness. *Psychosom Med* 2007;69(9):961-969.
- Stone J, Carson A, Aditya H, et al. The role of physical injury in motor and sensory conversion symptoms: a systematic and narrative review. *J Psychosom Res* 2009; 66:383-390.
- Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 2010a;133:1537-1551.
- Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Who is referred to neurology clinics? - the diagnoses made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010b;112:747-751.
- Stone J, Edwards MJ. How 'psychogenic' are psychogenic movement disorders? *Mov Disord* 2011;26:1787-1788.
- Stone J, Edwards MJ. Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology* 2012;79(3):282.
- Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Which neurological diseases are most likely to be associated with "symptoms unexplained by organic disease". *J Neurol* 2012;259(1):33-38.
- Stone J, Hallett M, Carson A, et al. Functional disorders in the Neurology section of ICD-11: A landmark opportunity. *Neurology* 2014;83(24):2299-301.

- Stone J, Aybek S. Functional limb weakness and paralysis. *Handb Clin Neurol* 2016;139:213-228.
- Szentkiralyi A, Volzke H, Hoffmann W, et al. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology* 2014;82:2026-2033.
- Teodoro T, Cunha JM, Abreu LF, et al. Abnormal Eye and Cranial Movements Triggered by Examination in People with Functional Neurological Disorder. *Neuroophthalmology* 2018;43(4):240-243.
- Terada K, Ikeda A, Van Ness PC, et al. Presence of Bereitschaftspotential preceding psychogenic myoclonus: clinical application of jerk-locked back averaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(6):745-747.
- Thomsen BLC, Teodoro T, Edwards MJ. Biomarkers in functional movement disorders: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(12):1261-1269.
- Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 7):S28-33.
- Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336-43.
- Van Beilen M, De Jong BM, Gieteling EW, et al. Abnormal parietal function in conversion paresis. *PLoS One* 2011; 6(10):e25918.
- Van den Bergh O, Witthoft M, Petersen S., et al. Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:185-203.
- Van der Wel P, Van Steenbergen H. Pupil dilation as an index of effort in cognitive control tasks: A review. *Psychon Bull Rev* 2018;25(6):2005-2015.
- Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol* 2012;123:13-20.
- Věchetová G, Slovák M, Kemlink D, et al. The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *J Psychosom Res* 2018;115:32-37.
- Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(12):1529-1534.
- Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 2010a; 133(5): 1526-1536.
- Voon V, Gallea C, Hattori N, et al. The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*. 2010b;74(3):223-228.
- Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2011; 26(13):2396-2403.
- Voon V, Ekanayake V, Wiggs E, et al. Response inhibition in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2013; 28(5): 612-618.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
- Wang CA, Baird T, Huang J, et al. Arousal Effects on Pupil Size, Heart Rate, and Skin Conductance in an Emotional Face Task. *Front Neurol* 2018;9:1029.

- Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999;354(9182):936-939.
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87(24):2585-2593.
- Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, et al. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci* 2005;25:8903-8907.
- Wissel BD, Dwivedi AK, Merola A, et al. Functional neurological disorders in Parkinson Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):566-571.
- Ziv I, Djaldetti R, Zoldan Y, et al. Diagnosis of “non-organic” limb paresis by a novel objective motor assessment: the quantitative Hoover’s test. *J Neurol* 1998;245(12):797-802.

9. Seznam publikací

Seznam impaktovaných publikací, které jsou přímým podkladem disertační práce:

1. Serranová T*, Slovák M*, Kemlink D, Šonka K, Hallett M, Růžička E. Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open* 2019;9(1):e024236. **IF**=2,496. (* Sdílené prvoautorství)
2. Slovák M, Sieger T, Bonnet C, Ulmanová O, Hanuška J, Růžička E, Serranová T. Antisaccades and Vergence Abnormalities in Functional Movement Disorders: A Video-Oculographic Study. *Mov Disord* 2016;31(7):1072-3. **IF**=7,072. (Letter: new observation)

Seznam impaktovaných publikací, které souvisí s tématem disertační práce:

3. Hanzlíková Z, Kofler M, Slovák M, Věchetová G, Fečíková A, Kemlink D, Sieger T, Růžička E, Valls-Solé J, Edwards MJ, Serranová T. Prepulse Inhibition of the Blink Reflex Is Abnormal in Functional Movement Disorders. *Mov Disord* 2019;34(7):1022-1030. **IF**=8,679.
4. Věchetová G, Slovák M, Kemlink D, Hanzlíková Z, Dušek P, Nikolai T, Růžička E, Edwards MJ, Serranová T. The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *J Psychosom Res* 2018;115:32–37. **IF**=2,722.
5. Forejtová Z, Serranová T, Sieger T, Slovák M, Nováková L, Věchetová G, Růžička E, Edwards MJ. The Complex Syndrome of Functional Neurological Disorder. *Psychol Med* 2022;1-11. **IF**=7,723 (v r. 2020).
6. Mueller K, Růžička F, Slovák M, Forejtová Z, Dušek P, Dušek P. Symptom-severity-related brain connectivity alterations in functional movement disorders. *Neuroimage Clin* 2022 (přijato k publikaci). **IF**=4,881 (v r. 2020).

Seznam impaktovaných publikací, které nesouvisí s tématem disertační práce:

7. Mašková J, Školoudík D, Burgetová A, Fiala O, Brůha R, Záhoráková D, Serranová T, Slovák M, Ulmanová O, Růžička E, Dušek P. Comparison of transcranial sonography-magnetic resonance fusion imaging in Wilson's and early-onset Parkinson's diseases. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;28:87-93. **IF**=4,484.

10. Přílohy

Příloha 1.

Open access

Research

BMJ Open Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic

Tereza Serranová,¹ Matěj Slovák,¹ David Kemlink,¹ Karel Šonka,¹ Mark Hallett,² Evžen Růžicka¹

To cite: Serranová T, Slovák M, Kemlink D, *et al.* Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open* 2019;9:e024236. doi:10.1136/bmjopen-2018-024236

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024236>).

TS and MS contributed equally.

Received 16 May 2018

Revised 24 November 2018

Accepted 27 November 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

²Human Motor Control Section, Medical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Correspondence to
Dr Tereza Serranová;
tereza.serranova@vfn.cz

ABSTRACT

Objectives The prevalence of restless legs syndrome (RLS) in functional movement disorders (FMD) is not known. Patients with FMD often present with multiple motor and sensory symptoms. Some of these symptoms might be due to comorbid RLS. Therefore, our objective was to evaluate possible association between FMD and RLS.

Design Case-control study.

Setting Movement Disorders Center, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Czech Republic.

Participants 96 consecutive patients with clinically established FMD (80 females, mean age (SD) 45.0 (13) years), and 76 matched controls.

Primary and secondary outcome measures The primary outcome measure was prevalence of RLS based on updated International RLS Study Group criteria.

Secondary outcome measures included prevalence of periodic limb movements (PLM) using actigraphy; pain, motor and sensory symptoms in lower limbs; organic comorbidities and medication affecting RLS.

Results RLS criteria were fulfilled in 43.8% of patients (95% CI 34 to 54) and in 7.9% of controls (95% CI 3 to 17, $p < 0.00001$). Both RLS and PLM indices (PLMi) ≥ 22.5 /hour were found in 21.2% of patients with FMD and 2.6% of controls. Patients with FMD with RLS had a higher mean PLMi ($p < 0.001$) and a higher proportion of PLMi ≥ 22.5 /hour ($p < 0.01$) than RLS-negative patients. Patients with RLS had higher prevalence of pain and sensory symptoms in lower limbs, no difference was found in medication and prevalence of organic comorbidities in patients with FMD with and without RLS.

Conclusions We found an increased prevalence of RLS in patients with FMD. Clinical diagnosis of RLS was supported by actigraphic measurement of clinically relevant PLM in a significant proportion of patients with FMD. Although functional motor and sensory symptoms may mimic RLS, RLS may be unrecognised in patients with FMD. This finding may have clinical implications in management of FMD, and it raises the possibility of common pathophysiological mechanisms of FMD and RLS/PLM.

INTRODUCTION

Functional (psychogenic) movement disorders (FMD) are common neurological

Strengths and limitations of this study

- This is the first study to assess prevalence of restless legs syndrome (RLS) in patients with clinically established diagnosis of functional movement disorders (FMD) based on positive diagnostic signs of inconsistency and incongruence.
- Case-control study design with relatively large sample of patients with FMD and matched controls was used.
- Updated International RLS Study Group criteria for the diagnosis of RLS were applied.
- Objective actigraphic assessment of PLM was performed using validated methodology to control for false-positive RLS cases.
- The main limitation of the study results from introduction of new polysomnographic criteria for PLM in the course of the study which could not be implemented in this actigraphic study.

manifestations, clinically defined by abnormal movement control that is significantly altered by distraction or non-physiological manoeuvres and that is clinically incongruent with movement disorders known to be caused by neurological disease.¹

Patients with FMD frequently present with a complex and variable motor phenotype. In addition, they often report sensory symptoms and pain in multiple body regions, mood disorders, fatigue and sleep problems.^{2,3} Restless legs syndrome (RLS) is defined by an urge to move a body part (usually the lower limbs) typically accompanied by a wide range of sensory symptoms.⁴ Higher prevalence of RLS has been reported in numerous and pathophysiologically heterogeneous conditions. However, a recent systematic review of evidence confirmed higher prevalence of RLS only in kidney disease and iron deficiency and possible association in some cardiovascular diseases in women, diabetes (and neuropathy), migraine and dopaminergic treatment in Parkinson's disease.⁵ RLS prevalence in patients with FMD has not been



studied thus far. We hypothesised that patients with FMD may have a higher prevalence of RLS than is reported in the general population, and some of the sensory and motor phenomena observed in patients with FMD may be due to unrecognised RLS.

The main objective of this study was to assess the prevalence of RLS in a group of patients with FMD and/or functional weakness, compared with a matched control group. RLS was defined according to the current diagnostic criteria.⁴ In addition, the presence of periodic limb movements (PLM) that are considered as an objective biomarker of RLS was assessed by actigraphy.^{4,6}

Illness beliefs and unexplained somatosensory input may play an important role in the development of functional neurological symptoms.⁷ To find out whether RLS could contribute to the later development of FMD, we also aimed to analyse the time relationship between the onset of FMD and RLS.

Additionally, factors that can affect RLS prevalence (age, organic comorbidities including migraine, depression, anxiety and medication) were also considered in the analysis.^{8–10} Furthermore, we studied the relationship between the FMD phenotype, the prevalence of RLS/PLM and non-motor symptoms such as daytime sleepiness, fatigue and sensory symptoms and pain in lower limbs.

METHODS

Subjects

We recruited 115 consecutive patients (94 females, mean age (SD) 44.8 (13) years) diagnosed with clinically definite FMD according to the diagnostic criteria of Gupta and Lang between October 2014–December 2016.¹¹ The diagnosis of FMD was based on detailed clinical interviews and examination by an experienced movement disorders specialist (TS) finding positive signs of functional weakness and/or abnormal movements inconsistent in time and incongruent with known movement disorders.^{1,12,13} FMD duration was recorded.

During the same time period, 76 unrelated sex-matched and age-matched control subjects were recruited (66 females, mean age (SD) 44.2 (11) years) from database of healthy subjects willing to participate in clinical studies. In all controls, a complete medical history was recorded, and full neurological examination was performed by TS or MS. Only controls without neurological symptoms or signs of nervous system disorder affecting motor function (except for those corresponding to RLS) were included in the study. Both patients and controls with known kidney disease, iron deficiency or pregnancy were not included in the study.⁵

Motor symptoms

All motor symptoms present during the examination in each patient with FMD were recorded and phenomenologically classified as functional weakness, tremor, dystonia, myoclonus, gait disorder, parkinsonism, speech disturbance or eye movement abnormalities. The frequency of each phenotype was calculated. The presence or absence of any

motor symptoms in lower limbs was recorded from face to face interview and physical examination.

Organic multimorbidity and medication

To evaluate the cumulative effect of organic comorbidities on RLS frequency, we used a Comorbidity Index by Szentkiralyi *et al* which was calculated as a sum of the following conditions: diabetes, hypertension, myocardial infarction, obesity, stroke, cancer, renal disease, anaemia, thyroid disease, migraine and depression. One point was assigned for each present condition.⁹ Obesity was defined as current body mass index $>30\text{ kg/m}^2$. The presence of general medical conditions included in the Modified Comorbidity Index was based on patients' medical reports and clinical interview. Migraine was diagnosed from clinical interview according to current diagnostic criteria.¹⁴

The subjects were considered to have depression either if they scored in Beck Depression Inventory (BDI-II) ≥ 14 or scored lower with a proven history of depression treated with antidepressants.¹⁵ In each subject, we recorded presence or absence of medication possibly interfering with RLS and PLM prevalence. Use of any antidepressants, for example, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), trazodone, mirtazapine or tricyclics in monotherapy or combination, was scored 1 if present, 0 if absent. Similarly, use of medication that may reduce RLS and PLM symptoms, for example, gabapentinoids (pregabalin and gabapentin), dopaminergic drugs (dopamine agonists and levodopa) and opioids, was scored as 1 if the medication was present, 0 if absent. Additionally, we also recorded the use of betablockers that have been reported as related to RLS and PLM.¹⁰ The history of antidepressants administration initiated prior to RLS onset was taken into account for evaluation of RLS prevalence while the use of antidepressants in the time of actigraphy was considered for PLM prevalence analysis.

Neurological comorbidities other than migraine were recorded and stratified according to their possible association with RLS and Neurological Comorbidity Index was calculated as follows⁵: the presence of a condition that has been associated with an increased frequency of RLS regardless of the level of evidence (ataxia, multiple system atrophy, multiple sclerosis, Parkinson's disease, peripheral neuropathy, polyneuropathy and radiculopathy, muscle disorder and stroke)—1 point; neurological comorbidity without association with RLS or no known neurological comorbidity (pure FMD)—0 points.

RLS and PLM evaluation

All the patients and control subjects were interviewed for the presence of RLS. Subjects were classified as RLS positive (RLS+) if they met all five revised criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group: (1) an urge to move the legs usually accompanied by uncomfortable and unpleasant sensations, (2) symptoms beginning or worsening during periods of rest or inactivity, (3) partial or total relief by movement, (4) occurrence or



worsening in the evening or night and (5) occurrence of the above features is not solely accounted for as symptoms primary to another medical or a behavioural condition. All known RLS mimics were considered and excluded.⁴ Subjects with inconsistent reports on RLS symptoms and evident suggestibility during interview were classified as functional mimics and labelled as RLS negative (RLS-). Cases with atypical presentation of RLS symptoms and/or with possible confounds were additionally interviewed by an experienced sleep disorder specialist (KŠ, DK) and if there were any diagnostic doubts, the case was labelled as RLS-. In RLS+ subjects, the duration of their RLS symptoms, a family history of RLS in first-degree relatives and the severity of their RLS according to the International Restless Legs Scale (IRLS) were recorded.¹⁶

We determined the number of RLS+ patients in whom motor symptoms localised in lower limbs were attributable exclusively to RLS, that is, were characterised by an urge to move the legs, beginning or worsening during periods of rest or inactivity, relieved by movement, with occurrence or worsening in the evening or night.

For detection of PLM, all control subjects and 96 patients with FMD, regardless of RLS status, underwent actigraphy from big toes for three consecutive nights at home. In 19 patients with FMD, actigraphic assessment was not available because of their refusal to participate or due to complicated logistics. The actigraphic measurement and assessment were performed as published previously.¹⁷ We have evaluated the total number of limb movements and the total number of PLM. The PLM index (PLMi, number of individual movements per hour) was calculated by dividing the total number of PLM by number of hours in bed according to the subjects' diary. For statistical analysis, we considered the highest PLMi value out of three nights in each subject. A cut-off PLMi ≥ 22.5 /hour (corresponding to PLMi ≥ 15 /hour in polysomnography) consistent with the International Classification of Sleep Disorders 3rd edition criteria was used for clinically relevant PLM positivity.^{6,10,17}

Sensory symptoms and pain in lower limbs

The presence or absence of sensory disturbances (ie, paresthesias or dysaesthesias) in lower limbs was recorded from face to face interview and physical examination in each subject. We also determined the number of RLS+ subjects with sensory symptoms in lower limbs exclusively attributable to RLS, that is, accompanying the urge to move the legs, beginning or worsening during periods of rest or inactivity, relieved by movement, with occurrence or worsening in the evening or night.

The presence of pain in lower limbs was recorded if subjects marked lower limb region on a PainDetect body figure as location of an important pain.¹⁸ Additionally, the mean pain intensity in relation to the body parts marked on the body figure within the last 4 weeks was evaluated using a Visual Analogue Scale (0=no pain, 10=maximum pain).

Questionnaires for non-motor symptoms

Along with the BDI-II, the subjects also completed self-administered questionnaires to determine the prevalence of anxiety traits (State-Trait Anxiety Inventory, STAI X2), chronic fatigue (Fatigue Severity Scale) and daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale, ESS).¹⁹⁻²¹

Statistics

Statistical analyses were performed using Dell Statistica V.13 (Software.dell.com, Dell, 2016). Testing for normality was performed using the Shapiro-Wilks W test. For descriptive statistics, continuous variables were summarised as mean \pm SD or median \pm IQR, whereas categorical variables were summarised as number of subjects and percentage. Continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U test as appropriate, while categorical variables were compared using χ^2 statistics. We used logistic regression models to assess the association between demographic, clinical and actigraphic variables and PLMi ≥ 22.5 /hour. Statistical significance was defined as alpha 0.05, and the Bonferroni correction for multiple testing was used where necessary.

Patient and public involvement

No participants were involved with the study design.

RESULTS

Clinical characteristics

Demographic and clinical characteristics from 96 patients with FMD and 76 control subjects who completed the study including actigraphy are summarised in [table 1](#). Nineteen patients did not complete actigraphy due to personal, technical or logistical reasons and were not included in the statistical analysis.

There was a difference between the two groups in the Comorbidity Index which was higher in the patients group. This difference in the Comorbidity Index was due to significantly higher prevalence of migraine and depression in patients with FMD. Therefore, to control for somatic comorbidities we calculated a Modified Comorbidity Index (without including migraine and depression). No difference between patients with FMD and controls was found for the Modified Comorbidity Index, as well as for the rates of each of the somatic organic comorbidities (ie, diabetes, hypertension, myocardial infarction, obesity, stroke, cancer, anaemia and thyroid disease), and for the Neurological Comorbidity Index. Without considering migraine, 72 out of 96 patients had pure FMD, while in 24 patients (25.0%) we observed a comorbid organic neurological condition. Two control subjects had incidental peripheral neuropathy without an impact on motor function. See [table 1](#) and online supplementary material for details. Higher percentage of patients than controls was taking both antidepressants and drugs suppressing RLS/PLM. No difference was found in the use of betablockers.

RLS and PLM

Results from the clinical RLS assessment and actigraphy are shown in detail in [tables 2 and 3](#). RLS was diagnosed

Table 1 Demographic and clinical characteristics

	FMD patients vs controls			RLS+ vs RLS- FMD patients		
	FMD patients (N=96)	Controls (N=76)	P value	FMD/RLS+ (N=42)	FMD/RLS- (N=54)	P value
Subjects						
Age (years) (SD)	45.0 (13)	44.2 (11)	0.36	47.7 (11)	42.9 (14)	0.17
Females	83.3%	86.8%	0.52	88.1%	79.6%	0.27
Mean FMD duration (years) (SD)	6.0 (5)	-	-	7.0 (6)	5.1 (5)	0.03
Motor symptom (present/present as predominant)						
Weakness	51.0%/31.3%	-	-	52.4%/28.6%	50.0%/33.3%	0.98/0.17
Gait disorder	53.1%/32.3%	-	-	76.2%/42.9%	59.3%/24.1%	
Tremor	41.7%/22.9%	-	-	45.2%/19.0%	38.9%/25.9%	
Dystonia	29.2%/9.4%	-	-	23.8%/9.5%	33.3%/9.3%	
Myoclonus	10.4%/4.1%	-	-	4.8%/0.0%	14.8%/7.4%	
Speech disturbance	9.4%/0.0%	-	-	11.9%/0.0%	7.4%/0.0%	-
Convergence spasm	5.1%/0.0%	-	-	8.2%/0.0%	2.9%/0.0%	-
Comorbidities						
Comorbidity Index						
0	17.7%	44.7%	0.0008*	9.5%	24.1%	0.33
1	35.4%	35.5%		42.9%	29.6%	
2	33.3%	15.8%		35.7%	31.5%	
3	7.3%	4.0%		7.1%	7.4%	
>3	6.3%	0.0%		4.8%	7.4%	
Mean score (SD)	1.50 (1.1)	0.79 (0.9)	0.000009*	1.55 (0.9)	1.48 (1.3)	0.56
Migraine	35.4%	15.8%	0.0039*	45.2%	28.8%	0.08
Depression	56.3%	11.8%	P<0.00001*	61.9%	51.9%	0.32
Modified Comorbidity Index						
0	61.5%	60.5%	0.82	69.1%	55.5%	0.48
1	25.0%	27.6%		19.0%	29.6%	
2	9.4%	10.5%		9.5%	9.3%	
3	3.1%	1.4%		2.4%	3.7%	
>3	1.0%	0.0%		0.0%	1.9%	
Mean score (SD)	0.57 (0.9)	0.53 (0.7)	0.93	0.45 (0.8)	0.67 (0.9)	0.27
Neurological Comorbidity Index						
0	87.5%	97.4%	0.019	85.7%	88.9%	0.64
1	12.5%	2.6%		14.3%	11.1%	
Medication						
Antidepressants	50.0%	6.7%	P<0.00001*	54.8%	46.3%	0.41
Medication suppressing RLS/PLM	39.6%	0.0%	P<0.00001*	47.6%	33.3%	0.16
Betablockers	13.5%	5.3%	0.07	9.5%	16.7%	0.31

All intergroup comparisons were performed using Mann-Whitney U test for quantitative parameters and χ^2 for qualitative ones, p values stand for nominal uncorrected results.

*Significant results after correcting for three comparisons among demographics and for seven comparisons among comorbidities and medication (p<0.05).

FMD, functional movement disorder; PLM, periodic limb movements; RLS, restless legs syndrome.

Table 2 RLS assessment

	FMD patients vs controls		
	FMD patients (N=96)	Controls (N=76)	P value
RLS+ (N)	42	6	<0.00001*
% (95% CI)	43.8 (34 to 54)	7.9 (3 to 17)	
Mean IRLS score in RLS+ (SD)	23.6 (7)	7.0 (6)	0.00002*
Frequency of RLS (number of days in 1 week)			
≤1	12.5%	60%	0.03
2–3	27.5%	40%	
4–5	30%	0%	
6–7	30%	0%	
Duration of RLS symptoms (number of hours per 24 hours)			
<1	20%	80%	0.04
1–3	42.5%	20%	
3–8	25%	0%	
≥8	12.5%	0%	
Positive family history of RLS in RLS+†	30.4%	33.3%	0.92
Mean RLS duration (years) (SD)	7.5 (8)	5.8 (6)	0.64
Mean age at RLS onset (years) (SD)	40.2 (13)	34.5 (9)	0.30
RLS vs FMD onset			
RLS before FMD	26.8%	–	–
Concurrent onset	26.8%	–	–
RLS after FMD	46.3%	–	–

*Significant results ($p < 0.05$) after correcting for seven comparisons.

†During interview, 22 patients did not know if RLS was present in their family history, and 18 patients had no family history of RLS. P values stand for nominal uncorrected results.

FMD, functional movement disorder; IRLS, International Restless Legs Scale; RLS, restless legs syndrome.

in 43.8% of patients and in 7.9% of controls ($p < 0.0001$, corrected). The mean IRLS score was higher in the patients group. Sixty per cent of patients but no control subject had RLS symptoms present for more than 4 days in a week, 37.5% of patients but no control subjects had RLS symptoms duration longer than 3 hours per 24 hours. The prevalence of RLS, clinically relevant PLM (PLMi ≥ 22.5 /hour) and combination of both were all significantly higher in patients with FMD than in controls. Patients with FMD had higher mean PLMi than controls ($p = 0.0003$). RLS– controls had lower PLMi than RLS– patients with FMD ($p = 0.03$ uncorrected, Mann-Whitney U test). There

was no significant difference in the proportion of subjects with PLMi ≥ 22.5 /hour between all controls and RLS– patients with FMD.

The duration of FMD symptoms did not significantly differ between the RLS+ and RLS– subgroup, although there was a trend towards longer FMD duration in the RLS+ group. In 2 out of 10 patients with positive family history, RLS preceded FMD onset.

Regarding the motor phenomena present in lower limbs in 42 RLS+ patients, 27 patients (64.3%) presented with functional gait disorder and/or functional weakness but no abnormal movements in lower limbs; 11 patients (26.2%) presented with abnormal movements, that is, functional tremor, dystonia or myoclonus in the lower limbs; 4 patients (9.5%) had no functional motor symptoms in lower limbs and their motor symptoms in the lower limbs were exclusively related to RLS.

Sensory symptoms and pain in lower limbs

Results of the assessment of sensory symptoms and pain in lower limbs are shown in table 4. Both sensory symptoms and pain were more frequently found in patients with FMD than in controls. Sensory symptoms related exclusively to RLS were present in 12.9% of all patients with FMD (ie, in 30.4% of RLS+ patients).

Questionnaires for non-motor symptoms

Patients with FMD suffered from significantly more severe depression, anxiety, fatigue and daytime sleepiness than control subjects. The scores are shown in table 5.

Comparison between RLS+ and RLS– patients with FMD

In the FMD group, no differences in demographic or clinical parameters were found between RLS+ and RLS– groups. No significant association between a specific motor phenotype and RLS status was observed (table 1).

On actigraphy, the RLS+ group showed a higher mean PLMi and a higher proportion of PLMi ≥ 22.5 /hour than the RLS– group showed. Out of 96 patients with FMD who underwent actigraphy, 20 patients had both RLS and a PLMi ≥ 22.5 /hour.

Both sensory symptoms and/or pain in lower limbs were more frequent in RLS+ than in RLS– patients. No difference in mean pain intensity in last 4 weeks was found in RLS+ and RLS– groups.

No difference between the RLS+ and RLS– patients group was found in scales rating depression, anxiety and sleepiness and fatigue.

Additional analysis

Logistic regression among assessed clinical motor and non-motor parameters did not find any significant predictors of RLS+ status in patients with FMD ($p = 0.5$). All above presented results remained unchanged after patients with FMD and organic neurological comorbidities were excluded.



Table 3 Actigraphy

	FMD patients vs controls			RLS+ vs RLS- FMD patients		
	FMD patients (N=96)	Controls (N=76)	P value	FMD/RLS+ (N=42)	FMD/RLS- (N=54)	P value
Mean PLMi (PLM/hour) (SD)	21.2 (19)	11.8 (14)	0.00005*	28.3 (19)	15.7 (17)	0.00004*
PLMi \geq 22.5/hour (N)	30	9	0.003*	20	10	0.002*
% (95% CI)	31.3 (23 to 41)	11.8 (8 to 21)		47.6 (33 to 62)	18.5 (10 to 31)	
RLS+/PLMi \geq 22.5/hour (N)	20	2	0.0002*	–	–	–
% (95% CI)	20.8 (14 to 30)	2.6 (1 to 9)		–	–	–

*Significant results after correction for five comparisons ($p < 0.05$).

All intergroup comparisons were performed using Mann-Whitney U test for quantitative parameters and χ^2 for qualitative one. P values shown are nominal uncorrected results.

FMD, functional movement disorder; PLM, periodic limb movements; PLMi, periodic limb movement index; RLS, restless legs syndrome.

DISCUSSION

This is the first case-control study to assess the prevalence of RLS in patients with FMD. Forty-three per cent of patients with FMD met the diagnostic criteria for RLS while in the control group RLS was found in 8%, similarly to previous findings in population studies.²² The RLS presence was not associated with medication or organic comorbidities in patients with FMD.

However, only 21% of patients with FMD had both RLS and clinically relevant PLM detected by actigraphy. This result suggests there might be false-positive cases either due to suggestibility or due to functional symptoms mimicking RLS.

Known mimics included in the new RLS criteria were carefully excluded. Nevertheless, suggestibility inherent in an interview on symptoms that are not reported spontaneously and/or general tendency of patients with FMD

to over-report symptoms might be a source of a diagnostic bias. Additionally, and perhaps more importantly, functional motor and sensory phenomena may mimic RLS symptoms in this group of patients.

However, even if we take into account only RLS cases with comorbid clinically relevant PLM, our findings still suggest FMD is associated with a twofold higher prevalence of RLS compared with general population. Also in healthy controls, we detected both RLS and clinically relevant PLM only in a small proportion (2.6%) of cases.

RLS diagnosis was further supported by a higher occurrence of actigraphically detected PLM in RLS+ patients in comparison to both RLS- patients and controls.

The mean PLMi was higher in RLS- patients than in the control group, suggesting an association of PLM and FMD independent of RLS occurrence. Alternatively, some false-RLS- cases could be also included in

Table 4 Sensory symptoms and pain

	FMD patients vs controls			RLS+ vs RLS- FMD patients		
	FMD patients	Controls	P value	FMD/RLS+	FMD/RLS-	P value
Sensory symptoms						
Number of subjects	96	76	–	42	54	–
Lower limbs	83.3%	9.2%	<0.0001*	97.6%†	72.2%	0.0005*
Exclusively to RLS	12.9%	7.9%	0.087	30.4%	–	–
Pain						
Number of subjects	90	76	–	38	52	–
Lower limbs	62.3%	11.8%	<0.0001*	75.0%	48.2%	0.009*
Mean VAS in 4 weeks (SD)	5.6 (3)	1.4 (2)	<0.00001*	6.1 (2)	5.3 (3)	0.40

All intergroup comparisons were performed using Mann-Whitney U test for quantitative parameters and χ^2 for qualitative ones, p values shown are nominal uncorrected results.

*Significant results after correction for multiple testing for four comparisons ($p < 0.05$).

†Only one RLS+ patient did not report sensory symptoms as part of the RLS symptomatology, nevertheless he fulfilled the RLS criteria and his maximum PLMi was 33.

FMD, functional movement disorder; PLMi, periodic limb movement index; RLS, restless legs syndrome; VAS, Visual Analogue Scale.



Table 5 Non-motor symptoms subjective questionnaires

	FMD patients vs controls			RLS+ vs RLS- FMD patients		
	FMD patients	Controls	P value	FMD/RLS+	FMD/RLS-	P value
BDI-II (depression)						
Total (N)	91	76		39	52	
≥14	53.9%	10.5%	<0.0001*	(64.1%)	(46.1%)	0.044
Mean score (SD)	18.3 (14)	6.0 (6)	<0.00001*	22.1 (14)	15.8 (13)	0.047
STAI-X2 (anxiety trait)						
Total (N)	90	76		40	50	
Mean score (SD)	47.0 (12)	37.8 (10)	<0.00001*	49.8 (12)	44.7 (12)	0.044
FSS (fatigue)						
Total (N)	90	76		38	52	
Mean score (SD)	5.5 (1)	3.0 (1)	<0.00001*	5.8 (1)	5.2 (2)	0.17
ESS (daytime sleepiness)						
Total (N)	88	76		37	51	
Mean score (SD)	10.6 (5)	6.5 (4)	<0.00001*	11.8 (5)	9.7 (5)	0.07

All intergroup comparisons were performed using Mann-Whitney U test for quantitative parameters and χ^2 for qualitative ones, p values shown are nominal uncorrected results.

*Significant results after correction for multiple testing for four comparisons ($p < 0.05$).

BDI-II, Beck Depression Inventory II; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FMD, functional movement disorder; FSS, Fatigue Severity Scale; RLS, restless legs syndrome; STAI-X2, State/Trait Anxiety Inventory X2.

this group, especially in the subgroup with PLMi ≥ 22.5 /hour. However, PLM may be associated with antidepressants intake which was higher in the FMD group and thus could contribute to PLM expression.¹⁰

Notably, no differences between RLS+ and RLS- patients were found in organic neurological and/or somatic comorbidities, medication use or gender, suggesting that these factors do not affect RLS expression in patients with FMD.

The rate of familial RLS in our patients with FMD and control subjects was rather low compared with previous reports; however, in majority of cases the family history could not be reliably established. Low rate of familial cases would suggest stronger role of genetic factors in the development of RLS can be supposed only in a minority of patients with FMD.^{4,23}

We did not find a relationship between the FMD phenotype and the presence of RLS or PLM. This result is in line with the current neurobiological model of FMD which suggests there may be common mechanisms acting in FMD, regardless of motor phenotype.⁷

To our surprise, in two-thirds of the RLS+ patients, RLS started concurrently with or after the FMD onset. In these patients, the burden resulting from a functional disorder might have contributed to RLS development rather than vice versa. However, FMD duration did not appear as a significant risk factor for RLS development.

The finding of the association between FMD and RLS/PLM suggests these conditions might share some common pathophysiological mechanisms. The genetic and molecular basis of FMD is still largely unknown. In RLS some pathophysiological genetic and molecular

factors including dysfunction in iron homeostasis and iron-dopamine interaction, role of inflammation and hypoxia have been already elucidated.^{5,24} In RLS and PLM, clinical symptoms and also some neurophysiological abnormalities, such as short intracortical inhibition (SICI) in RLS and lower threshold for the production of spinal flexor reflexes in PLM, can be improved with dopaminergic drugs.^{25,26} A loss of SICI has also been demonstrated at least in functional dystonia.²⁷ In Parkinson's disease, where there is also loss of SICI, the deficit can be improved with dopaminergic drugs.²⁸ Hence, a common state of reduced inhibition might be postulated due to dopamine deficiency.

Additionally, we may assume, similar environmental factors that trigger the manifestation of RLS symptoms, for example, cumulative number of diseases in a single individual, could also increase the risk of FMD in vulnerable individuals.⁵ Indeed, organic neurological comorbidity was higher in patients with FMD than in controls. Migraine was the most frequent comorbidity. Headache seems to be a common problem in patients with FMD, and migraine can even play a role as precipitating factor in functional motor symptoms development.^{29,30}

Twenty-five per cent of patients were also diagnosed with other organic neurological condition. The co-occurrence of organic and functional disorders has been previously detected in patients diagnosed with psychogenic movement disorders and also in cohorts of patients with organic neurological disorders including movement disorders.^{2,31-33}

RLS severity according to the IRLS scale including reported weekly frequency and daily duration of the



symptoms was high in the patients group. Therefore, we believe RLS should be taken into account as a serious comorbid condition, despite the general assumption that patients with FMD tend to over-report symptoms severity. In line with previous studies, sensory symptoms and pain were present in the vast majority of patients with functional neurological disorders.^{29,34} Patients with RLS reported more sensory symptoms and pain in lower limbs than patients without RLS. Sensations in lower limbs clinically attributable exclusively to RLS were only found in a minority of RLS+ patients. RLS sensory symptoms thus constituted a part of a wider spectrum of sensory disturbances in majority of patients. Similarly, in the vast majority of patients there was an anatomical overlap in distribution of the functional motor symptoms and motor symptoms related to RLS. However, the majority of patients with FMD presented with abnormal patterns of gait and weakness in lower limbs which are easily distinguishable from motor phenomena related to RLS.

Association between RLS and pain in the lower limbs is difficult to interpret. In this study, we did not consider the aetiology and detailed characteristics of pain. The uncomfortable sensations are described as painful in up to 30%–50% patients with RLS.⁴ Therefore, at least a part of what has been previously considered as chronic pain actually could be attributable to RLS in patients with FMD.

In accordance with the previous studies on FMD and other somatoform disorders, patients with FMD had higher scores of depression, anxiety, fatigue and daytime sleepiness than controls.³ Epidemiological evidence also suggests that there is an association between mood disorders and both RLS and functional symptoms.^{3,8,33} The causality of these factors is, however, impossible to determine.

Our study has limitations. Currently, polysomnography is the gold standard and only clinically acceptable means of quantifying periodic limb movements in sleep.⁶ We used a big toe-worn actigraphy to objectively assess nocturnal leg movements because of the logistic limitations of polysomnography use in this cohort size. However, the same actigraphic methodology was previously validated against polysomnography on the same night in our own laboratory which increases the reliability of this method.¹⁷ Another limitation is that new polysomnographic criteria for PLM have been recommended in the course of the study.³⁵ However, these new criteria could not be implemented in this actigraphic study using validated methodology based on older criteria for PLM detection.¹⁷ Additionally, considering the low absolute number of RLS+ subjects in the control group, comparisons of parameters related to RLS (such as positive family history or RLS duration) suffer from low statistical power. Finally, apart from the ESS, we did not measure sleep quality using other subjective or objective measures. Sleep disturbance or restriction often exacerbates or triggers RLS, and so it may be that FMD RLS+ patients have poorer sleep than RLS- patients. RLS would be then

associated with poor sleep related to psychobehavioural profiles rather than being directly associated with FMD, and those with an underlying predisposition to RLS reach the threshold of clinical RLS.

Further studies are needed to determine the RLS and PLM prevalence in FMD. The diagnosis of RLS seems to be challenging. Controlling for inner consistency in reporting RLS symptoms over time may help to differentiate RLS from functional symptoms. The efficacy of dopamine agonists would represent a supportive feature for the diagnosis and should be tested in clinical practice. However, evidence for dopamine agonists efficacy in this group should be studied in randomised control trials given the possible strong placebo effect in this group of patients.

On the other hand, based on these findings, functional motor and sensory symptoms could be considered as additional RLS mimics.

CONCLUSIONS

In conclusion, we found increased prevalence of RLS in patients with FMD. The presence of RLS was associated with a higher proportion of clinically relevant PLM and more frequent sensory symptoms and pain in lower limbs. However, further studies are needed to confirm these findings and determine the rate of false-positive diagnosis, that is, RLS mimics in this group of patients.

This finding could have several implications. RLS may be under-recognised in patients with FMD. Correct diagnosis and appropriate treatment of comorbid RLS may be important in patients with FMD as RLS is a common medical reason for sleep disturbance and impaired quality of life.⁹⁶ Additionally, association between FMD and RLS/PLM might be potentially relevant for future research of molecular and genetic factors in the pathophysiology of FMD which is still largely unknown.

Acknowledgements We thank Dana Fialová, Irena Stárková and Dana Suchá for administrative support.

Contributors All authors meet the ICMJE criteria for authorship. TS was responsible for the concept and design of the study, clinical data acquisition, data analysis and interpretation, and drafting of the original report which was reviewed and revised by all co-authors. MS was responsible for actigraphic data collection, all actigraphic analysis, data interpretation and drafting of the original report. DK was responsible for study design, clinical data acquisition, data analysis including statistics and interpretation and drafting of the original report. KS was responsible for clinical data acquisition, data analysis and interpretation. MH was responsible for data analysis and interpretation. ER was responsible for data analysis and interpretation. Funding was obtained by TS and ER.

Funding This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant AZV ČR 16-29651. MH is supported by the NINDS Intramural Program.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (approval number 26/15 Grant).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement There are no additional unpublished data from the study.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which



permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

1. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol* 2012;11:250–60.
2. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:406–12.
3. Gelauff J, Stone J, Edwards M, et al. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:220–6.
4. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73.
5. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336–43.
6. Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:425–34.
7. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, et al. A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain* 2012;135:3495–512.
8. Becker PM, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Clin Psychiatry* 2014;75:e679–e694.
9. Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, et al. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology* 2014;82:2026–33.
10. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol* 2016;79:464–74.
11. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:430–6.
12. Daum C, Hubschmid M, Aybek S. The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:180–90.
13. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:32.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
16. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121–32.
17. Kemlink D, Preti M, Sonka K, et al. A comparison of polysomnographic and actigraphic evaluation of periodic limb movements in sleep. *Neuro Res* 2008;30:234–8.
18. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
19. Spielberger CD. *STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1983.
20. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
21. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
22. Koo BB. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin* 2015;10:189–205.
23. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.
24. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med* 2014;15:1288–301.
25. Magalhães SC, Kaelin-Lang A, Sterr A, et al. Transcranial magnetic stimulation for evaluation of motor cortical excitability in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 2015;16:1265–73.
26. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, et al. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609–16.
27. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, et al. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol* 2006;59:825–34.
28. Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;38:309–27.
29. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 2010;133:1537–51.
30. Pareés I, Kojovic M, Pires C, et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci* 2014;338:174–7.
31. Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Who is referred to neurology clinics?—the diagnoses made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:747–51.
32. Onofri M, Bonanni L, Manzoli L, et al. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010;74:1598–606.
33. Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, et al. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:169–76.
34. Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004;127:2360–72.
35. Ferri R, Fulda S, Allen RP, et al. World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Med* 2016;26:86–95.
36. Kushida C, Martin M, Nikam P, et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res* 2007;16:617–24.

Antisaccades and Vergence Abnormalities in Functional Movement Disorders: A Video-Oculographic Study

Convergence spasm (transient ocular convergence, miosis, and accommodation associated with disconjugate gaze) has been reported as common eye movement (EM) abnormality in patients with functional movement disorders (FMD).¹ Our aim was to analyze reflexive prosaccades (EM toward a peripheral sudden-onset target), volitional antisaccades (EM toward the opposite side to a peripheral sudden-onset target), and vergence EM (alternation of convergence and divergence tracking proximal and distal targets) in a heterogeneous group of FMD patients without subjective visual disturbances and healthy controls using video-oculography (VOG).

We examined EM in 20 patients (17 women, mean age 44.1 [SD 22-56] years) with clinically established FMD according to the criteria of Gupta and Lang, and 20 matched controls (17 women, mean age 45.6 [SD 22-58] years) clinically and using VOG.² The main FMD phenotype was gait disorder in 12, tremor in 4, and dystonia in 4 patients. All of the participants gave their written consent to take part in the study, which was approved by the local ethics committee. Only participants presenting normal conjugate gaze and optokinetic nystagmus were included in the study. The Frontal Assessment Battery (FAB) was used for executive dysfunction screening. The detailed descriptions of the experimental set-up, including prosaccades, antisaccades, and vergence paradigms, was previously provided.^{3,4}

Mean latency and velocity were analyzed in prosaccades and vergence. In antisaccades, error rate (ER, percentage of errors from total number of saccades) was evaluated. For the between-group comparisons of EM latencies and velocities, mixed-effects linear models of log-transformed responses were used. Antisaccades ERs were compared using logistic regression, and FAB scores were compared using

the Wilcoxon exact test. Holm-Bonferroni correction was applied in each paradigm.

A clinical examination revealed convergence spasms in 2 patients. In VOG analysis, FMD patients showed significantly longer vergence EM latencies (in 18 FMD patients without convergence spasm) and higher antisaccade ERs when compared with controls (Table 1).

The results were analogous to the typical clinical findings in FMD, with disturbed volitional movements (antisaccades and vergence), and reflexive prosaccades were normal. The subclinical abnormalities in vergence could reflect the failure of explicit motor control, which has been demonstrated in FMD patients, rather than a specific dysfunction of the underlying neural circuit.⁵ Recent models involve attentional focus, working memory, and planning along with automatic response inhibition to carry out a correct antisaccade.⁶ In line with previous studies in FMD patients, the higher antisaccade ERs may thus reflect disturbances in attention selectivity and response inhibition.^{7,8} In fact, all of the patients had normal performance in FAB and were able to correct all of the antisaccade errors, suggesting normal response generation.⁶ However, we did not study the role of affect or more specific cognitive (ie, working memory) domains or the effects of medication that could interfere with the saccadic EM control. Moreover, because only 2 patients had convergence spasms, it is not possible to draw firm conclusions about antisaccades and vergence in functional EM.

In conclusion, contrary to previous reports, we found a rather low incidence of clinically overt convergence spasms in FMD patients. Normal reflexive EM along with subclinical vergence abnormalities suggested explicit motor control

TABLE 1. Video-oculography and Frontal Assessment Battery results from functional movement disorder (FMD) patients and controls

	Controls	FMD	P value
Video-oculography			
Prosaccades			
Latency, ms	168 (9)	193 (11)	.12
Mean velocity, °/s	210 (10)	215 (11)	.73
Antisaccades			
Error rate, %	23 (15)	38 (20)	<.001
Convergence			
Latency, ms	270 (18)	336 (24)	<.05
Mean velocity, °/s	85 (18)	66 (15)	.33
Divergence			
Latency, ms	226 (15)	318 (22)	<.01
Mean velocity, °/s	57 (13)	53 (13)	.82
Neuropsychology			
Frontal Assessment Battery	18 (0)	17.8 (0.56)	.21

Data are shown as mean values (SD). Significant results are shown in bold.

*Corresponding author: Dr. Tereza Serranova, Department of Neurology, General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic; tereza.serranova@vfn.cz

Funding agencies: All authors received grant support from the Charles University in Prague, PRVOUK P26/1LF/4.

Relevant conflicts of interests/financial disclosures: The authors report no conflicts of interest.

Received: 22 January 2016; Revised: 8 March 2016; Accepted: 13 March 2016

Published online 00 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.26641

failure, and high antisaccade ERs may reflect disorders of attentional selectivity and response inhibition as common neural mechanisms in FMD. ■

Matěj Slovák, MD,¹ Tomáš Sieger, PhD,^{1,2}
Cecilia Bonnet, MD,³ Olga Ulmanová, MD, PhD,¹
Jaromír Hanuska, MD,^{1,4} Evžen Růžička, MD, PhD,¹
Tereza Serranová, MD, PhD^{1*}

¹Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic

²Dept. of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University, Prague, Czech Republic

³Département des Maladies du Système Nerveux, Centre Inter-Régional de Coordination de la Maladie de Parkinson, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

⁴Department of Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

References

1. Kaski D, Bronstein AM, Edwards MJ, Stone J. Cranial functional (psychogenic) movement disorders. *Lancet Neurol* 2015;14:1196-1205.
2. Gupta A, Lang A. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:430-436.
3. Bonnet C, Hanuska J, Ruzs J, et al. Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? *Clin Neurophysiol* 2013;124:2216-2229.
4. Hanuska J, Bonnet C, Ruzs J, et al. Fast vergence eye movements are disrupted in Parkinson's disease: a video-oculography study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:797-799.
5. Pareas I, Kassavetis P, Saifee TA, et al. Failure of explicit movement control in patients with functional motor symptoms. *Mov Disord* 2013;28:517-523.
6. Hutton SB, Ertinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 2006;43:302-313.
7. Roelofs K, van Galen GP, Eling P, Keijsers GP, Hoogduin CA. Endogenous and exogenous attention in patients with conversion paresis. *Cogn Neuropsychol* 2003;20:733-745.
8. Voon V, Ekanayake V, Wiggs E, et al. Response inhibition in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2013;28:612-618.