

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

MUDr. Matěj Slovák

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd,

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Školitel: MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

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 neurofyzilogických 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.

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.

Obsah

1	Úvod	6
2	Hypotézy a cíle práce	7
2.1	Stanovení prevalence RLS	7
2.2	Analýza očních pohybů	8
2.3	Hodnocení emočního arousalu	8
3	Metodika	9
3.1	Metodika stanovení prevalence RLS	9
3.2	Metodika analýzy očních pohybů	10
3.3	Metodika hodnocení emočního arousalu	10
4	Výsledky	12
4.1	Výsledky stanovení prevalence RLS	12
4.2	Výsledky analýzy očních pohybů	14
4.3	Výsledky hodnocení emočního arousalu	14
5	Diskuze	18
5.1	Prevalence RLS	18
5.2	Analýza očních pohybů	19
5.3	Hodnocení emočního arousalu	20
6	Závěry	21
7	Seznam literatury	23
8	Seznam publikací	26

1 Úvod

Funkční poruchy hybnosti (FPH) jsou 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) (Gupta A., Lang A.E., 2009). 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).

Současné označení „funkční“ nahradilo dřívější označení „psychogenní“, které předpokládalo, že abnormální pohyby vznikají z primárně psychologické či psychiatrické příčiny. Kauzální role psychických faktorů v rozvoji FPH však byla zpochybněna a v současnosti dochází k přechodu od psychologického modelu k modelu neurobiologickému, který 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).

FPH se řadí mezi tzv. funkční neurologické poruchy (FNP). FNP jsou součástí širokého spektra funkčních tělesných příznaků, které se vyskytují v řadě medicínských oborů (např. neurologie: psychogenní neepileptické záchvaty (PNES), funkční non-motorické příznaky, chronické bolesti; gastroenterologie: syndrom dráždivého tračníku, revmatologie: fibromyalgie, chronický únavový syndrom aj.). U pacientů bývá často přítomen překryv více funkčních syndromů (Wessely S. et al., 1999). FNP jsou v klinické praxi časté a jsou jedněmi z nejčastějších onemocnění, se kterými se setkávají ambulantní neurologové (Stone J. et al., 2010b). Kvalita života související se zdravím je u pacientů s FPH významně snižena a míra disability je srovnatelná s jinými organickými onemocněními (Anderson K.E. et al., 2007).

Diagnostika FPH je postavena na důkladné anamnéze a komplexním neurologickém vyšetření. Pomocná laboratorní, zobrazovací a neurofyziologická vyšetření mají v současné době v diagnostice FPH pouze omezenou roli. V řadě případů bývá stanovení diagnózy obtížné. Pacienti často podstupují i opakovaně řadu vyšetření, která jsou potenciálně riziková (např. lumbální punkce), zatěžují zdravotnický systém a prohlubují pacientovu nedůvěru a obavy z neznámého a závažného onemocnění.

I přes značný pokrok ve výzkumu patofyziologie a intenzivní snahu o hledání léčebných strategií zůstává prognóza pacientů závažná a FPH se řadí mezi nejobtížnější a nejméně populární diagnózy v neurologii (Gelauff J. et al., 2014; Album D., Westin S., 2008).

2 Hypotézy a cíle práce

Tato disertační práce zahrnuje tři studie, které se zaměřily na různé patofyziologické aspekty FPH směřující k identifikaci potenciálních neurofyziologických markerů a případných nových léčebných přístupů:

1. Stanovení prevalence komorbidního syndromu neklidných nohou (RLS) a periodických pohybů končetinami (PLM) 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.

2.1 Stanovení prevalence RLS

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 (Allen R.P. et al., 2014). Pacienti s RLS 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 nedagnostikován, a tudíž i neléčen (Garcia-Borreguero D. et al., 2011). Pacienti s FPH obvykle udávají řadu pestrých hybných a senzitivních příznaků v končetinách a často též poruchy spánku, prevalence RLS u pacientů s FPH je nicméně dosud neznámá.

Hlavním cílem studie bylo proto 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 (Allen R.P. et al. 2014; Plante D.T. et al., 2014; Kemlink D. et al., 2008). 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 nedagnostikován, 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. V klinicky významné formě se RLS vyskytuje u 5-10 % populace, prevalence je vyšší u žen, v těhotenství, u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a s nedostatkem železa, stoupá s věkem a celkovou polymorbiditou (Szentkiralyi A. et al., 2014). Dalším cílem proto byla analýza věku, pohlaví, motorického fenotypu, organických komorbidit, celkové polymorbidity 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 Analýza očních pohybů

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 okoohybná paréza n. abducens. V práci Feketeho et al. byl konvergenční spazmus 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.

Oční pohyby nebyly dosud videookulograficky na populaci pacientů s FPH studovány. Cílem práce byla analýza reflexních a volních očních pohybů u pacientů s FPH a vázaných kontrol pomocí VOG. Předpokládali jsme, že vergenční paradigma (střídání konvergence a divergence sledováním blízkého a vzdálenějšího bodu) 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.

Při VOG jsou užívána dvě základní videookulografická 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 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).

Předpokládali jsme, že u pacientů s FPH bude přítomna vyšší chybovost antisakád 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 abnormality ve vergenci mohla být považována za nespecifický neurofyziologický marker FPH.

2.3 Hodnocení emočního arousalu

U pacientů s FPH byla v behaviorálních, psychofyziologických i zobrazovacích studiích nalezena řada abnormalit v emočním zpracování (Pick S. et al., 2019; Sojka P. et al., 2018). Obecně se v patofyziologii FPH předpokládá role zvýšeného emočního arousalu, přímé důkazy pro emoční hyperarousal u FPH však dosud chybí. Cílem práce proto bylo objektivní zhodnocení emočního arousalu metodou pupilometrie (Bradley M.M. et al., 2008). Předpokládali jsme, že u pacientek s FPH bude ve srovnání se zdravými kontrolami přítomen vyšší emoční arousal v reakci na emoční stimuly. 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.

S ohledem na předpokládanou vyšší emoční reaktivitu jsme očekávali, že v analýze očních pohybů (tzv. scanpath) 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 Metodika

3.1 Metodika stanovení prevalence RLS

Studie se zúčastnilo 115 pacientů s klinicky definitivní FPH (94 žen, prům. věk (směrodatná odchylka, SD) 44,8 (13) let) a 76 věkem a pohlavím vázaných nepřibuzných kontrol bez neurologického onemocnění (66 žen, průměrný věk 44,2 (11) let). Vylučujícími kritérii bylo známé onemocnění ledvin, nedostatek železa a těhotenství, tj. stavy asociované s RLS. RLS byl diagnostikován na základě strukturovaného pohovoru, jako RLS+ byl označen subjekt, který splnil všech 5 revidovaných kritérií pro RLS (Allen R.P., et al., 2014). U RLS+ subjektů byla zaznamenána doba vzniku RLS a intenzita RLS příznaků dle skóre International Restless Legs Scale (IRLS) (Walters A.S. et al., 2003). U pacientů s FPH byly zaznamenány všechny přítomné motorické příznaky. Byla vyčleněna podskupina RLS+ pacientů s FPH, u nichž byly senzitivní příznaky a bolesti v dolních končetinách přičitatelné výhradně jen RLS.

Aktigrafii absolvovalo 96 pacientů a všech 76 kontrol. Účastníci si v domácím prostředí na tři po sobě jdoucí noci připnuli na palce obou dolních končetin aktigrafy. Aktigrafické měření, PLM kritéria a analýza dat byla provedena dle dříve publikované metodiky (Kemlink D. et al., 2008). Byl zaznamenán celkový počet pohybů dolními končetinami a celkový počet PLM. PLM index (PLMi) 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+ (Haba-Rubio J. et al., 2016; Kemlink D. et al., 2008; Plante D.T. et al., 2014).

U všech subjektů byly do analýz zahrnuty další následující faktory: věk, organické komorbidity, celková polymorbidita, míra deprese, úzkostnosti, bolesti, únavy, denní spavosti a vliv medikace.

3.2 Metodika analýzy očních pohybů

Studie se zúčastnilo 20 pacientů (17 žen, prům. věk (SD) 44,1 (22-56) let) s klinicky definitivní FPH a 20 věkem a pohlavím vázaných zdravých kontrol (17 žen, prům. věk 45,6 (22-58) let). Všichni účastníci studie byli klinicky vyšetřeni se zaměřením na přítomnost konvergenčního spazmu. Do studie byly zařazeny pouze subjekty bez poruchy zraku, s normálním konjugovaným pohledem a optokinetickým nystagmem.

Oční pohyby byly nahrávány binokulární infračervenou eye-trackingovou kamerou 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 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 periferii, jedna úloha na antisakády 16 bodů a jedna úloha na vergenci obsahovala 6x střídavý pohled na blízký a vzdálený bod. Po VOG vyšetření všichni účastníci absolvovali Frontal Assessment Battery (FAB) test ke skříninku exekutivní dysfunkce a dále vyplnili neuropsychologické dotazníky k hodnocení deprese, aktuální úzkosti a úzkostnosti.

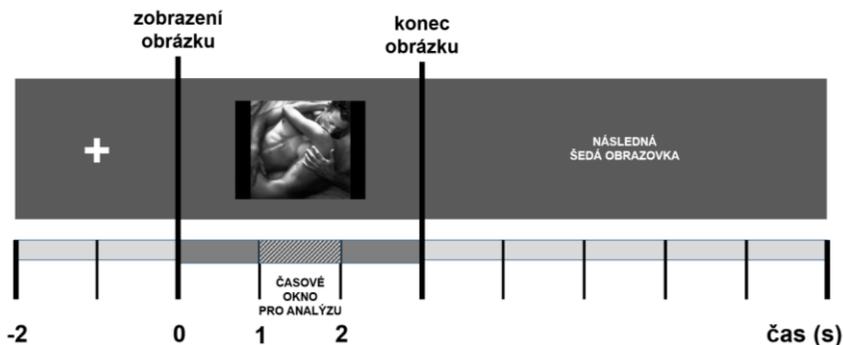
3.3 Metodika hodnocení emočního arousalu

Studie se zúčastnilo 25 patientek 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 nepřibuzných 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 antidepresiva ani jiné centrálně působící léky.

Celkem 72 neutrálních a emočně nabitých obrázků bylo vybráno z databáze International Affective Picture System (IAPS) (Lang M.J. et al., 2008). Byly použity neutrální obrázky a emočně nabitě 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. Obrázky byly převedeny do odstínů šedi a byly upraveny tak, aby měly stejnou průměrnou luminozitu. 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. 1. 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. 1. 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. Změna velikosti pupily byla analyzována v časovém okně 1,0 až 2,0 s od momentu zobrazení obrázku.

Účastnice byly usazeny v tmavé a odhlučněné místnosti naproti 27-palcovému monitoru (rozlišení 1920 x 1080 px). K nahrávání velikosti pupily a pozice pohledu (scanpathu) byla použita přenosná infračervená eye-trackingová kamera s vysokým rozlišením (rozlišení 2048 x 1088 px, frekvence 60 Hz), která byla umístěna pod monitorem. 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.

Okamžitě po nahrávání účastnice vyplnily online dotazníky ke zhodnocení deprese, aktuální úzkosti a bolesti. Na závěr všechny účastnice subjektivně hodnotily arousal a valenci 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 M.J. et al., 2008).

4 Výsledky

4.1 Výsledky stanovení prevalence RLS

Byla zjištěna významně vyšší prevalence RLS u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolami. 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 (23,6 vs. 7,0, $p = 0,00002$). Blíže viz tab. 1.

Tab. 1: 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*
Pozitivní rodinná anamnéza RLS u RLS+ subjektů	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: 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 byla signifikantně vyšší u pacientů ve srovnání s kontrolami (31,3 % vs. 11,8 %, $p = 0,003$). 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 ($p = 0,03$). Blíže viz tab. 2.

Tab. 2: 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 ≥ 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 ≥ 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.

Senzitivní obtíže i bolesti v dolních končetinách byly ve srovnání s kontrolami častější u pacientů s FPH (senzitivní příznaky: 83,3 % vs. 9,2 %, $p < 0,0001$; bolesti: 62,3 % vs. 11,8 %, $p < 0,0001$). 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). Ve srovnání s kontrolami byla u pacientů s FPH signifikantně vyšší prevalence migrény (35,4 % vs. 15,8 %, $p = 0,0039$) a deprese (56,3 % vs. 11,8 %, $p < 0,00001$). V ostatních organických komorbiditách ani v celkové polymorbiditě se pacienti a kontroly nelišily. Pacienti byli ve srovnání s kontrolami významně depresivnější, úzkostnější, unavenější a spavější ($p < 0,0001$).

Při srovnání RLS+ a RLS- pacientů s FPH nebyly nalezeny žádné rozdíly v demografických či klinických parametrech. Nebyla též pozorována žádná asociace mezi specifickým motorickým fenotypem a přítomností či absencí RLS. Při aktigrafii měli RLS+ proti RLS- pacientům s FPH vyšší průměrný PLMi a větší poměrné zastoupení klinicky relevantních PLM, viz tab. 2. Senzitivní příznaky a/nebo bolesti v dolních končetinách byly častější u RLS+ než u RLS- pacientů (senzitivní příznaky: 97,6% vs. 72,2 %, $p = 0,0005$; bolesti: 75,0 % vs. 48,2 %, $p = 0,009$). V hodnocení průměrné intenzity bolesti nebyl mezi podskupinami pacientů rozdíl. Podskupiny se taktéž nelišily v hodnocení deprese, úzkostnosti, únavy a spavosti. 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

Klinicky patrný konvergenční spazmus byl pozorován u dvou pacientů s FPH (10 %). U ostatních subjektů klinické vyšetření neodhalilo žádnou abnormitu v očních pohybech a úloha na vergenci klinicky patrný konvergenční spazmus neindukovala. Výsledky analýzy VOG jsou shrnuty v tab. 3. Pacienti 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 ($p < 0,01$).

Tab. 3: Výsledky videookulografie.

Úloha	Parametr	Kontroly	Pacienti	p-hodnota
Prosakády	latence [ms]	168 (9)	193 (11)	0,12
	prům. rychlost [$^{\circ}$ /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 [$^{\circ}$ /s]	85 (18)	66 (15)	0,99
Divergence	latence [ms]	226 (15)	318 (22)	$<0,01^*$
	prům. rychlost [$^{\circ}$ /s]	57 (13)	53 (13)	1

Legenda: Výsledky jsou uvedené jako průměrné hodnoty (SD). Signifikantní výsledky ($p < 0,05$) jsou označeny *.

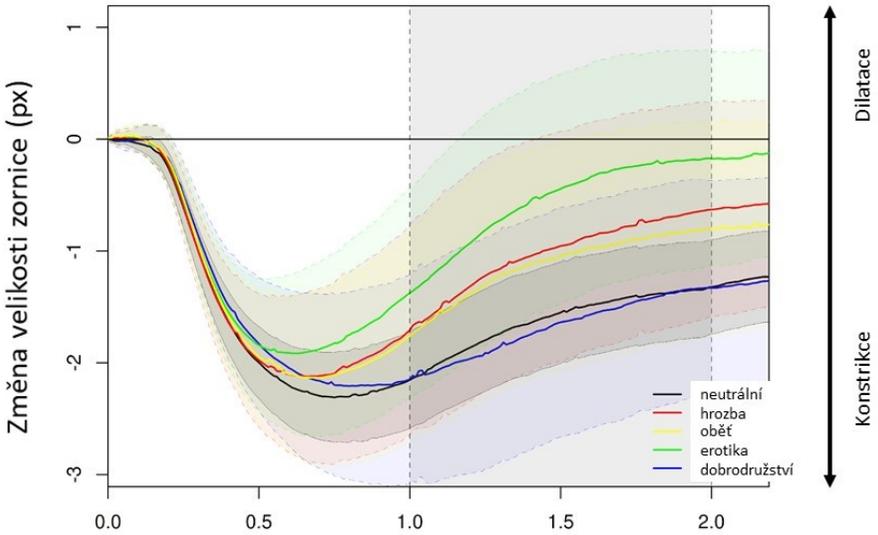
Obě skupiny měly normální hodnoty FAB testu. Ve srovnání s kontrolami měli pacienti s FPH vyšší skóry v hodnocení deprese ($p = 0,01$) a aktuální úzkosti ($p < 0,05$). Chybovost v antisakádách u pacientů nicméně nekorelovala ani s depresivitou, ani s úzkostí.

4.3 Výsledky hodnocení emočního arousalu

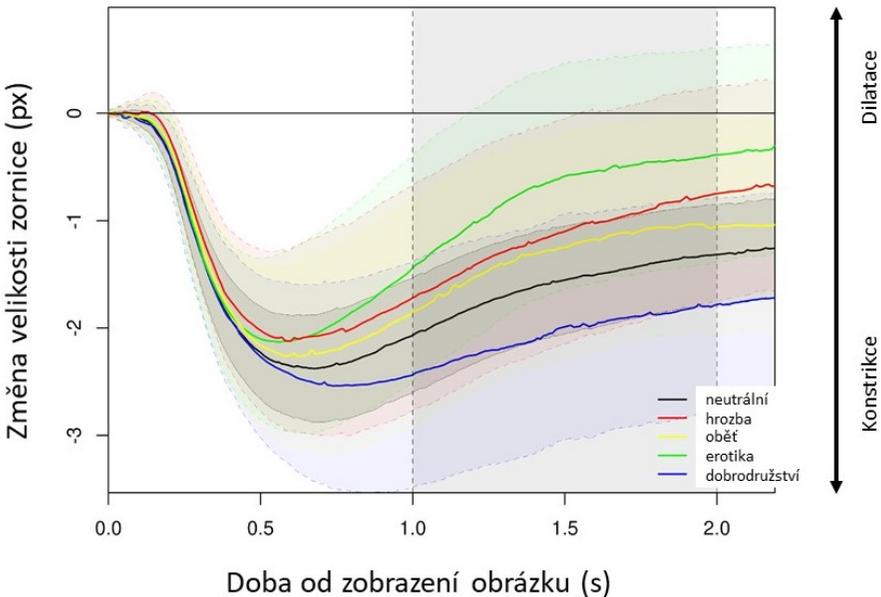
U kontrol byla přítomna signifikantně větší dilatace pupily v reakci na erotické obrázky ve srovnání s obrázky neutrálními ($p = 0,0009$). Obrázky s motivem hrozby a oběti u kontrol taktéž indukovaly větší dilataci pupily ve srovnání s neutrálními obrázky, avšak tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní. U pacientek byly patrné obdobné vzorce pupilární reaktivity jako u kontrol, nicméně ani jeden z rozdílů nebyl statisticky signifikantní. V meziskupinovém srovnání nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly ve velikosti pupily v reakci na emočně nabitě vs. neutrální obrázky. Blíže viz obr. 2 a tab. 3.

Obr. 2: 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. px = pixely.

Tab. 3: Průměrné změny velikosti pupily v reakci na neutrální vs. emočně nabitě obrázky - meziskupinové srovnání.

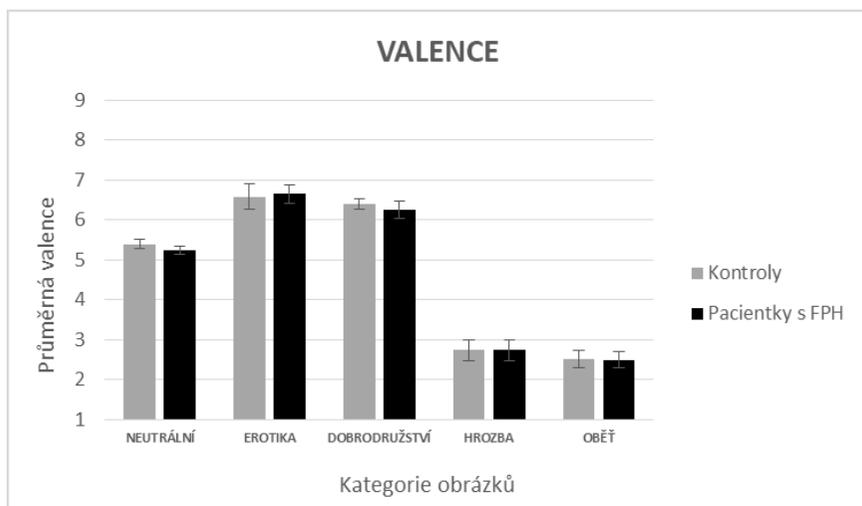
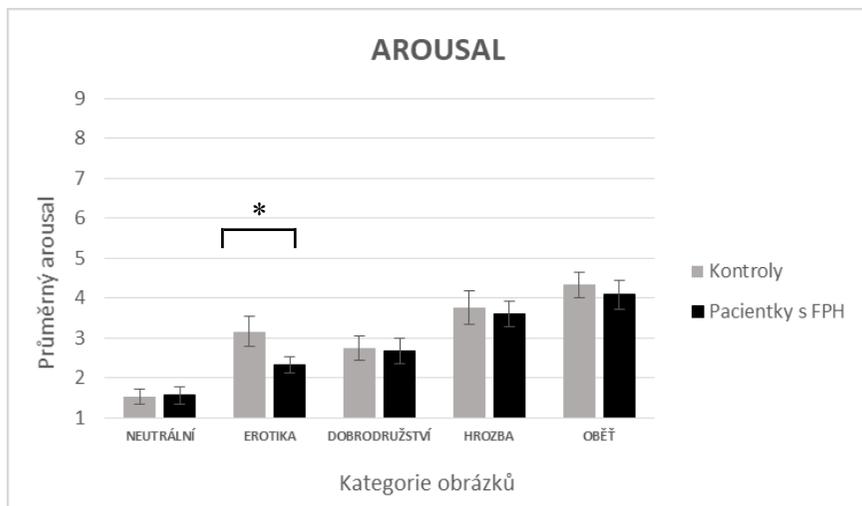
Kategorie obrázků	Kontroly		Pacientky		Meziskupinové srovnání (kontroly-pacientky)	
	Prům. změna průměru pupily (px)	p-hodnota	Prům. změna průměru pupily (px)	p-hodnota	Rozdíl v průměrné změně průměru pupily (px)	p-hodnota
Neutrální	-1,62	0,0573	-1,59	0,2125	0,03	0,9068
Erotika vs. neutrální	1,06	0,0009*	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: 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 *.

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.

Výsledky afektivního hodnocení jsou graficky znázorněny na obr. 3. 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 ($p=0,0006$). Tento výsledek byl dán specificky nižším hodnocením arousalu erotických obrázků u pacientek (2,33 vs. 3,18 u kontrol, $p=0,0001$), hodnoty arousalu ostatních kategorií obrázků se mezi skupinami nelišily. V hodnocení valence nebyl zjištěn meziskupinový rozdíl.

Obr. 3: Afektivní hodnocení arousalu a valence prezentovaných obrázků.



Legenda: Grafy znázorňují průměrné skóry subjektivního hodnocení arousalu a valence prezentovaných obrázků u kontrol a pacientek s FPH. Chybové úsečky zobrazují standardní chybu průměru (SEM). Pacientky hodnotily arousal erotických obrázků jako signifikantně nižší ve srovnání s kontrolami (označeno *).

U pacientek nebyl zjištěn žádný signifikantní vliv závažnosti motorických příznaků na velikost pupily, parametry scanpathu či na afektivní hodnocení. Ve srovnání s kontrolami byla u pacientek přítomna signifikantně větší bolest ($p < 0,0001$) a deprese ($p = 0,002$). Pacientky byly taktéž úzkostnější než kontroly, tento rozdíl však po

korekci na mnohočetná testování nebyl statisticky signifikantní. Ani u jedné skupiny nebyl zjištěn signifikantní vliv non-motorických příznaků na velikost pupily ani na afektivní hodnocení.

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. 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. 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. PLM mohou být 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 v této skupině pacientů vliv. Nenalezli jsme vztah mezi motorickým fenotypem a přítomností RLS či PLM. 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* (Szentkiralyi A. et al., 2014). Doba trvání FPH se však neukázala jako signifikantní rizikový faktor rozvoje RLS.

Nálež 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 a byly identifikovány i genetické faktory (Trenkwalder C. et al., 2016; Earley C.J. et al., 2014).

Závažnost RLS hodnocená škálou IRLS byla významně vyšší u pacientů ve srovnání s kontrolami. V souladu s předchozími studiemi byly senzitivní příznaky a bolest přítomny u naprosté většiny pacientů s FPH (Stone J. et al., 2010a; Schrag A. et al., 2004). RLS+ pacienti udávali více senzitivních příznaků a bolesti v dolních končetinách než RLS- pacienti. Vztah mezi RLS a bolestí v dolních končetinách je obtížné interpretovat. V naší studii jsme neuvážovali 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 podílet na chronické bolesti.

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. Stanovení diagnózy RLS u FPH může být náročné a může vyžadovat kontrolu konzistence referovaných příznaků RLS a efektu agonistů dopaminu se zohledněním možného placebo efektu. Současně by na základě našich nálezů mohly být funkční motorické a senzitivní příznaky považovány za další skupinu „RLS mimics“.

5.2 Analýza očních pohybů

Na rozdíl od práce Fekete et al. byl v našem souboru klinicky zřejmý konvergenční spasmus přítomen pouze u 10 % pacientů s FPH. 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 byla publikována Teodorem et al. práce, v níž byla pozorovaná významně nižší prevalence konvergenčního spasmu (8 %) u 101 pacientů s FPH, což odpovídá našim výsledkům (Teodoro T. et al., 2018). VOG nicméně 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., 2013). 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 (Pareés 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. 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. Nicméně chybovost v antisakádách s intenzitou deprese a úzkosti nekorelovala. Všichni pacienti byli schopni ve všech antisakádách opravit svoje chyby, což naznačuje normální schopnost generování odpovědi. 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). Tyto výsledky tak jsou v souladu s předchozími pracemi, které 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).

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.

Nedostatek důkazů pro emoční hyperarousal v naší studii je v souladu s několika publikovaným pracemi, které se zaměřovaly na pacienty s FNP. S využitím měření kožní vodivosti v reakci na emočně nabitě obrázky u pacientů s PNES většina prací neprokázala meziskupinové rozdíly (Roberts N.A., et al., 2012; Pick S. et al., 2016, Kozłowska K. et al., 2015). 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).

Interpretace dosud publikovaných důkazů u 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 nálezn 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., 2010). Avšak důkazy pro přímou asociaci lidské amygdaly s emočním arousalem jsou nekonzistentní a tyto výsledky mohly souviset i s jinými emočními nebo kognitivními procesy (valence, salience) (Kensinger E.A. et al., 2006; Lane R.D. et al., 1999; Garavan H. et al., 2001).

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 nejspíše kvůli malému počtu subjektů a neindividualizovanému výběru emočních obrázků s vyšší variabilitou odpovědí, 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). 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 (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 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.

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 interocepci a vyšší výskyt alexithymie (Ricciardi L. et al., 2016; Demartini B. et al., 2014).

V parametrech scanpathu nebyl nalezen meziskupinový rozdíl, což naznačuje zachovanou motivaci a zaujetí podnětem a schopnost přesměrování pozornosti u FPH. Tento výsledek je v souladu s recentně publikovanou studií, která zjistila zachovanou orientační a bdělostní doménu vizuální pozornosti u FPH (Huys A.M.L. et al., 2020).

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.

6 Závěry

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 celkové polymorbidity na rozvoj tohoto onemocnění. Výsledkem těchto interakcí je dysregulace na úrovni řady neurotransmiterových systémů na různých úrovních CNS (Trenkwalder C. et al., 2016). Analogicky k RLS mohou 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 spazmu 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 odpovědi. Vzhledem k tomu, že abnormální pozornostní mechanismy jsou využívány v diagnostickém i léčebném procesu (zejména volní přesměřování 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

abnormity u FPH s obvyklým nadhodnocováním rozdílů, nedostatečnou kontrolou jiných komorbidit a omezeným zveřejňováním negativních výsledků.

7 Seznam literatury

- 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, 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.
- 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.
- Bernat E, Patrick CJ, Benning SJ, et al. Effects of picture content and intensity on affective physiological response. *Psychophysiology* 2006;43(1):93-103.
- 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, 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.
- Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia* 2001;39(7):742-756.
- 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.
- 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.
- 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, Fotopoulou A, Pareés I. Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013;26(4):442-447.
- 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.
- Fekete R, Baizabal-Carvallo JF, Ha AD, et al. Convergence spasm in conversion disorders: prevalence in psychogenic and other movement disorders compared with kontroly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(2):202-204.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pareés I, Kassavetis P, Saifee TA, et al. Failure of explicit movement control in patients with functional motor symptoms. *Mov Disord* 2013; 28(4): 517-523.
- 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.
- Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:425-434.
- Ricciardi L, Demartini B, Crucianelli L, et al. Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms. *Biol Psychol* 2016;113:68-74.
- Roberts NA, Burleson 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.
- 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.
- Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004;127:2360-2372.
- Sojka P, Bares M, Kasperek T, et al. Processing of Emotion in Functional Neurological Disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:479.
- Spagnolo PA, Garvey M, Hallett M. A dimensional approach to functional movement disorders: Heresy or opportunity. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:25-36.
- 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.
- 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.
- Trenkwalder C, Allen R, Hogg B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336-43.
- 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.
- Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 2010; 133(5): 1526-1536.
- 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.
- Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999;354(9182):936-939.

8 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.