

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Funkční poruchy hybnosti: klinický obraz, neurobiologické markery,
patofyziologické mechanismy**

MUDr. Zuzana Forejtová

2022

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: 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

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) známé také pod pojmy konverzní, psychogenní nebo disociativní motorické poruchy jsou komplexní a klinicky heterogenní jednotkou zahrnující řadu motorických fenotypů a přidružených non-motorických symptomů. I přes potenciální reverzibilitu mají často chronický průběh a nepříznivou prognózu. FPH byly odbornou společností léta opomíjeny a řazeny do jakési šedé zóny na neuropsychiatrickém pomezí. Navzdory významným pokrokům v posledních dvou desetiletích, zůstává tato problematika v mnoha ohledech nedostatečně objasněna a pochopena. Cílem zde prezentovaných studií bylo vyplnit některé mezery v poznání neurofyziologických a klinických korelátů u FPH. První studie se zaměřila na vyšetření robustního neurofyziologického fenoménu prepulzní inhibice (PPI). Nalezení alterací v PPI u pacientů s FPH současně s předchozími nálezy snížené PPI u jiných funkčních syndromů podpořilo současný neurobiologický model, který navrhuje, že se vzniku všech typů funkčních symptomů účastní jednotné neurální mechanismy. Narušená PPI dále zdůrazňuje odlišení funkčních poruch od faktivní poruchy nebo simulace. Druhá studie měla dva hlavní cíle: ozřejmit vztahy mezi motorickými, non-motorickými symptomy a kvalitou života a také prokázat existenci eventuálních klinických subtypů uvnitř této heterogenní jednotky na větším vzorku pacientů s FPH. Byla zjištěna vysoká míra korelace mezi hodnocenými doménami

a absence homogenních clusterů. Tyto výsledky přispívají k diskusi o sjednocení funkčních a somatických syndromů v klasifikačních schématech.

Klíčová slova: biomarkery, funkční poruchy hybnosti, neurofyzilogie, non-motorické příznaky, prepulzní inhibice

Abstract

Functional Movement Disorders (FMD), also known as conversion, psychogenic, or dissociative motor disorders, are complex and clinically heterogeneous group of diseases. In addition to motor symptoms, FMD are manifested by a number of comorbid non-motor symptoms. Despite the potential reversibility, these disorders still have an unfavourable prognosis and are associated with a low quality of life. Regardless of the growing interest of both clinical and research communities over the last two decades, this issue remains insufficiently understood in many aspects. The aim of the presented studies was to fill some gaps in the knowledge of neurophysiological and clinical correlates in FMD. The first of the presented studies explored the robust neurophysiological phenomenon of prepulse inhibition (PPI) in FMD. The alteration in PPI, along with previous findings of a reduced PPI in other functional syndromes, supported a possible unified pathophysiology across functional neurological and somatic syndromes with implications for diagnostic classification and development of novel biomarkers and treatments. These results are in line with the differentiation FMD from feigned or malingered phenomena. The aim of the second study was to explore the relationship between common motor, non-motor symptoms and health-related quality of life in a large cohort of patients with FMD. To understand the clinical heterogeneity, cluster analysis was used to

search for subgroups within the cohort. We interpreted the lack of evidence of clusters along with a high degree of correlation between domains. Our results support the unification of functional and somatic syndromes in classification schemes.

Key words: biomarkers, functional movement disorders, neurophysiology, non-motor symptoms, prepulse inhibition

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Cíle a hypotézy.....	9
3. Metodika.....	12
4. Výsledky.....	14
5. Diskuse.....	16
6. Závěry	19
7. Použitá literatura	21
8. Seznam publikací	23

1. Úvod

Funkční poruchy hybnosti (FPH) jsou součástí širšího spektra tzv. funkčních neurologických poruch (FNP). Hovoříme zde o jednom z nejčastějších neurologických onemocnění, se kterým se setkává v běžné klinické praxi každý neurolog, a které často představují pro mnoho lékařů diagnostickou i terapeutickou výzvu (Stephen et al., 2021; Gelauff et al., 2014). Základem této práce jsou dvě studie, jejichž cílem bylo vyplnit některé mezery v poznání neurofyziologických a klinických korelátů u funkčních poruch hybnosti.

Studie 1: Žádná z dosud provedených studií se u pacientů s FPH nezabývala časným zpracováním somatosenzorických podnětů na subkortikální úrovni. Tedy ještě před tím, než jsou vědomě detekovány.

Literatura uvádí alterace v subkortikálních procesech u jiných poruch ze spektra funkčních somatických syndromů např. u pacientů s fibromyálií nebo u pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře (tj. funkční intersticiální cystitida) (Kofler et al., 2014).

Tyto změny jsou odrazem narušení tzv. somatosenzorické integrace/somatosenzorického gatingu na subkortikální úrovni a jsou měřeny pomocí prepulzní inhibice (PPI), tj. redukce reflexní motorické odpovědi vyvolané silným ale „nechtěným“ podnětem, který následuje

v intervalu 100ms po slabém stimulu tzv. prepulzu, který sám o sobě reflexní odpověď nevyvolává.

Vzhledem k tomu, že se u těchto funkčních somatických syndromů vyskytují často obdobné non-motorické symptomy jako u FPH např. bolest, únava nebo senzorycké symptomy a předpokládají se jednotné mechanismy vzniku těchto symptomů napříč různými doménami (Edwards et al., 2012), lze předpokládat abnormality v somatosenzoryckém processingu měřitelného pomocí PPI také u FPH pacientů.

Studie 2: Funkční neurologické poruchy jsou klinicky heterogenní skupinou onemocnění projevující se mnoha motorickými, senzitivními, psychologickými i kognitivními symptomy. Vztahy mezi jednotlivými příznaky a existence podskupin uvnitř této klinicky rozmanité jednotky dosud nebyly detailně popsány na větším vzorku pacientů a jsou nadále předmětem diskuse.

2. Cíle a hypotézy

Cílem studie 1 bylo provést u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolními zdravými subjekty elektrofyziologické vyšetření blink reflexu tedy mrkacího reflexu a jeho prepulzní inhibice. Blink reflex byl vyvolán elektrickou stimulací supraorbitálního nervu s elektromyografickou registrací motorické odpovědi (tj. mrknutí) z musculus orbicularis oculi.

Prepulz byl aplikován pomocí kroužkových elektrod k pravému ukazováku. Vyšetření tohoto neurofyzilogického fenoménu slouží k posouzení somatosenzorické integrace na subkortikální úrovni. Následně byla provedena korelační analýza vztahu mezi mírou inhibice a klinickými charakteristikami pacientů.

Základní hypotézy studie 1:

1. Blink reflex bude vykazovat normální parametry u pacientů s FPH.
2. Pacienti s FPH budou vykazovat menší míru prepulzní inhibice blink reflexu oproti zdravým subjektům.
3. Míra prepulzní inhibice blink reflexu bude negativně korelovat s intenzitou vnímané bolesti.
4. Míra prepulzní inhibice blink reflexu bude korelovat s některou z dalších sledovaných klinických charakteristik.

Cílem studie 2 bylo provést detailní klinickou charakteristiku pacientů s definitivní diagnózou FPH (tj. motorickou funkční neurologickou poruchou) s objektivním zhodnocením závažnosti motorických příznaků pomocí validované škály pro funkční poruchy, podrobným zaznamenáním fenotypů, disability a také s hodnocením tíže příznaků samotným pacientem. Součástí studie byla evidence věku a délky trvání obtíží, nejčastěji popisovaných non-motorických příznaků se zhodnocením jejich závažnosti pomocí validovaných dotazníků, a

nakonec evidence hodnocení kvality života vztažené ke zdraví. Byla provedena detailní korelační analýza všech hodnocených domén. Posledním cílem bylo provedení hierarchické clusterové analýzy k nalezení eventuálních klinických subtypů.

Základní hypotézy studie 2:

1. Závažnost motorických symptomů vyplývajících z objektivního vyšetření nebude korelovat se subjektivním hodnocením tíže symptomů pacientem. Pacienti s FPH „nadhodnocují“ závažnost příznaků.
2. Subjektivně reportovaná tíže somatických i psychologických symptomů bude korelovat se subjektivním hodnocením závažnosti motorických příznaků. Např. pacient vykazující známky deprese či referující těžkou únavu bude hodnotit své hybné obtíže jako závažnější.
3. Kvalita života související se zdravím bude korelovat lépe s non-motorickými symptomy než s těmi motorickými.
4. Lze identifikovat clustery tedy klinické subtypy s dominantně motorickými, somatickými nebo psychologickými charakteristikami.

3. Metodika

Do studie 1 bylo zařazeno 22 pacientů (18 žen, 4 muži, průměrný věk $44,7 \pm 12$ let) s klinicky stanovenou diagnózou funkční poruchy hybnosti dle Gupta a Langa (Gupta et Lang, 2009). Dále bylo zařazeno také 22 pohlavím a věkem vázaných kontrolních subjektů (18 žen, 4 muži, průměrný věk $44,8 \pm 13$ let).

Od všech pacientů byla zjištěna podrobná anamnéza vztahující se k onemocnění, komorbiditám a okolnostem s možným vlivem na výsledek vyšetření (např: medikace, abusus návykových látek, fáze hormonálního cyklu atd.), dále byli podrobeni detailnímu klinickému vyšetření neurologem s cílem určit příslušný dominantní i sekundární fenotyp (tj. tremor, porucha chůze, dystonie a spasmy, slabost, myoklonus, parkinsonismus) a jeho závažnost. Mimo hybné obtíže byla zjišťována i přítomnost senzitivní symptomatiky (tj. hypestezie, parestezie, dysestezie).

Pacienti i dobrovolníci byli požádáni o vyplnění následujících dotazníků: State-Trait Anxiety Inventory (STAI X-1) hodnotící míru momentální úzkosti; Beck Depression Inventory (BDI-II) hodnotící míru depresivní symptomatiky; PainDETECT k posouzení intenzity současné, průměrné a maximální bolesti v posledních 4 týdnech před vyšetřením a nakonec Obsessive-Compulsive Inventory Revised (OCI-R) dotazník s vysokou specificitou k symptomům OCD.

Základem vyšetření bylo provedení elektromyografického záznamu aktivity svalů mm. Orbiculari oculi pomocí povrchových elektrod, kdy elektrický impuls k vyvolání blink byl směřován do oblasti výstupu pravého supraorbitálního nervu. Prepulzní stimulus byl aplikován 100 ms před stimulací supraorbitálního nervu, a to prostřednictvím kroužkových elektrod přiložených k pravému ukazováku.

U každého subjektu byla provedena 16x stimulace (8x blink reflex a 8x blink reflex s prepulzem), v každém ipsilaterálním EMG záznamu blink reflexu byla rozlišena časná R1 a pozdní R2 komponenta (R2, R2c). R2 komponenta byla zaznamenána také kontralaterálně (R2c). Velikost R2 a R2c blink reflexu byla měřena jako plocha pod křivkou (ms/mV), výsledné hodnoty byly průměrovány.

U každého subjektu byla počítána průměrná hodnota Baseline blink reflexu ze všech 8 zprůměrovaných hodnot R2 a R2c, obdobně i průměrná velikost blink reflexu s prepulzem. K normalizaci dat mezi subjekty byla vyjádřena procentuální změna velikosti průměrného blink reflexu s prepulzem vzhledem k průměrné hodnotě baseline blink reflexu (%PPI).

Hodnota PPIsize představovala primární výsledek a odrážela míru prepulzní inhibice u daného subjektu. Tato hodnota byla vypočtena pro každého jednotlivce jako rozdíl velikosti blink reflexu s prepulzem oproti výchozí hodnotě, tj. $PPIsize = 100 \% - \%PPI$.

Do studie 2 bylo zařazeno 195 pacientů (141 žen, průměrný věk $46,3 \pm 12$ let, věkové rozmezí 19-81 let). Kompletní data byla získána pouze od 152 pacientů s klinicky stanovenou FPH (109 žen, průměrný věk 46 ± 12 let), průměrného trvání onemocnění $6,6 \pm 5$ let.

U každého pacienta byl určen dominantní/přidružený motorický fenotyp a jeho závažnost dle objektivní škály, disabilita byla hodnocena mírou potřeby kompenzačních pomůcek. Všichni pacienti hodnotili závažnost svých hybných obtíží v posledních 4 týdnech pomocí tzv. Likertovy škály a dále byli požádáni o vyplnění sady dotazníků zaměřené na depresivní (BDI-II), úzkostnou symptomatiku (STAI X-1, STAI X-2), únavu (FSS), kognitivní stížnosti (QPC), bolest (PainDETECT) a nakonec kvalitu života vztaženou ke zdraví (SF-12, EQ-5D-3L).

Následně byla provedena rozsáhlá korelační analýza mezidoménových vztahů. Hierarchická metoda shlukování byla použita k nalezení potenciálních shluků v datech. Cílem bylo identifikovat podskupiny pacientů s podobnými charakteristikami, které se ale liší meziskupinově.

4. Výsledky

Ve studii 1 se základní charakteristiky blink reflexu mezi skupinami významně nelišily. Míra inhibice se statisticky významně lišila mezi skupinami, u pacientů s FPH došlo k redukci blink reflexu (PPIsize)

průměrně o 36,4 % ± 26 %, u kontrolních subjektů v průměru o 67,3 % ± 16 %. Pacienti udávali vyšší míru bolesti a deprese ve srovnání s kontrolními subjekty. Naopak nebyl významný rozdíl v míře udávané úzkosti a obsedantně-kompulsivních příznaků mezi skupinami.

Nebyly nalezeny žádné korelace mezi mírou inhibice a závažností motorických symptomů, délkou trvání onemocnění, mírou udávané deprese, úzkosti, bolesti nebo obsedantně-kompulsivních symptomů.

V souboru studie 2 prezentovalo 71 % pacientů kombinovaný fenotyp. Průměrná hodnota S-FMDRS (zjednodušená škála hodnotící tíži funkčních poruch hybnosti) byla 11,3 ± 8 (rozsah 0–39). Instabilita byla zjištěna z klinického vyšetření u 33 % pacientů.

Potřeba asistence nebo použití kompenzačních pomůcek (francouzské hole, berle nebo chodítka) při chůzi byla evidována u 16 % subjektů a u 4 % kompletní závislost na invalidním vozíku.

Všechny parametry objektivního měření závažnosti motorických symptomů korelovaly mezi sebou ($p < 0,001$). Všechny non-motorické domény silně korelovaly mezi sebou ($p < 0,001$), se Subjektivním hodnocením tíže motorických symptomů ($p < 0,001$) a s kvalitou života vztaženou ke zdraví ($p < 0,001$). Nejsilnější korelace byla pozorována mezi depresí, úzkostí a kognitivními stížnostmi. Hodnoty S-FMDRS silně korelovaly se všemi non-motorickými doménami ($p < 0,001$).

Subjektivně závažnější tíže hybných obtíží (SMSS) byla spojena s objektivně horším klinickým stavem, tedy vyšším počtem motorických symptomů, vyššími hodnotami S-FMDRS, větší potřebou použití kompenzačních pomůcek a zároveň se zhoršením ve všech non-motorických doménách včetně kvality života ($p < 0,001$)

Přítomnost posturální instability byla spojena s horší kvalitou života ($p < 0,001$). Shluková analýza doplněna o gap statistiku odhalila, že vzorek vytváří zcela homogenní shluk a pacienti tedy nemohou být zařazeni do více podskupin.

5. **Diskuse**

Studie 1: PPI je velmi robustní a vysoce reprodukovatelný neurofyziologický marker a zcela automatický fenomén předcházející vědomému zpracování podnětu, představuje „vedlejší produkt“ komplexních procesů odrážející somatosenzorickou integraci na subkortikální úrovni (Corbetta et al., 2008).

Narušená PPI může znamenat zhoršenou neselektivní alokaci pozornosti či obtíže s jejím přeorientováním, narušení ochrany právě zpracovávaného somatosenzorického podnětu v časně úrovni informačního processingu nebo narušení včasného vyhodnocení salience příslušející danému prepulznímu stimulu. U FPH se předpokládá nedostatečná senzitivita k vysoce prioritním

exteroceptivním či interoceptivním inputům, která taktéž zapříčiní snížení vlivu prepulzu na danou senzomotorickou aktivitu.

Vzhledem k velkému počtu poruch spojených s abnormitami v PPI, lze předpokládat, že existuje více možných cest vedoucích k narušení PPI. Abnormální PPI by mohlo představovat premorbidní rys, který činí pacienty náchylnější k rozvoji onemocnění nebo může představovat důsledek či kompenzační fenomén spojený s poruchou.

Výsledky této studie podporují zpochybnění základního kategorického dělení poruch na funkční a organické/nefunkční a podporují odlišení funkčních poruch od faktivní poruchy nebo simulace.

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na vyhledávání dalších plošných transsyndromových biomarkerů funkčních symptomů, s vyloučením možného vlivu sdílených komorbidit, např. deprese nebo úzkost. Ve vztahu k PPI by bylo vhodné se v budoucnosti zaměřit i na kognitivní a pozornostní faktory nebo vztah velikosti prepulzní inhibice k perzistenci motorických symptomů. Longitudinální sledování (tedy opakovaná vyšetření PPI v časových intervalech u stejné skupiny pacientů) by bylo vhodné k posouzení, zdali jsou abnormity PPI u FPH stabilním nálezem nebo se v čase mění. Zajímavé by byly srovnávací studie zaměřené na PPI u schizofrenie a u funkčních poruch, poskytující další důkazy předpokládaných mechanismů.

Studie 2: Pacienti, kteří přiznávají méně závažné motorické symptomy (bez ohledu na fenotyp), tak i jejich celkový klinický stav je

z objektivního vyšetření hodnocen jako méně závažný, zároveň trpí méně na doprovodné psychologické a somatické obtíže a celková kvalita života je lepší. Opačná situace nastává u pacientů, kteří udávají větší závažnost motorických příznaků. Tyto závěry tak stojí v opozici proti všeobecnému přesvědčení, že pacienti často nadhodnocují míru svých obtíží a na škálách závažnosti volí vždy maximální hodnoty.

Dalšími překvapivými nálezy jsou např. nenalezení korelace mezi závažností poruchy chůze a bolestí, kognitivní funkce jsou jediným non-motorickým parametrem korelujícím se všemi zkoumanými doménami, což jistě zdůrazňuje význam kognitivních procesů v rozvoji a udržování funkční poruchy (Sadnicka et al., 2020), nebo že delší trvání onemocnění nekorelovalo se závažností většiny motorických a non-motorických příznaků, jak bychom očekávali, neboť tento vzorec lze vyzorovat u některých progresivních neurologických onemocnění např. onemocnění motoneuronu, PN (Gunther et al., 2016; Antonini et al., 2012).

Nenalezení relevantních shluků v datech a homogenita vzorku je ve shodě se závěry současného neurobiologického modelu, který předpokládá společnou patofyziologii všech funkčních symptomů bez ohledu na typ příznaku. Stejná dysfunkce se promítne do motorické, interoceptivní či exteroceptivní kontroly a vysoká míra korelace mezi symptomy je jejím odrazem.

Výsledky naznačují, že současné poznatky o FNP, chronické bolesti a dalších somatických syndromech lze vzájemně propojovat, využívat k pochopení mechanismu vzniku funkčních příznaků a k nastavení terapeutických přístupů, které by mohly být účinné napříč různými funkčními syndromy. Změny by se měly odrazit v klasifikačních schématech nebo managementu ambulantní péče o pacienty.

Budoucí výzkum by měl odhalit, zdali je vysoká míra korelace mezi motorickými a non-motorickými symptomy společně s nedostatkem jednoznačných klinických subtypů, specifickým nálezem pro funkční poruchy obecně. Přesnější závěry o klinických podtypech by jistě přinesla mezinárodní multicentrická studie s dobře charakterizovanou kohortou pacientů.

6. Závěry

Studie 1:

1. Základní parametry blink reflexu se zásadně nelišily mezi pacienty s FPH a kontrolními subjekty. Lze předpokládat normální integritu obvodů na úrovni mozkového kmene.
2. U pacientů s FPH docházelo k významné redukci inhibice blink reflexu oproti zdravým subjektům. Nejpravděpodobnějším podkladem abnormit PPI u FPH bylo narušení top-down signalizace ze struktur předního mozku projikujících se do pontinního reflexního okruhu zodpovědného za inhibici.

3. Míra redukce PPI nekorelovala s intenzitou udávané bolesti. Tato souvislost se nabízela vzhledem k dosavadně popsaným abnormitám v PPI dominantně u bolestivých funkčních syndromů.
4. Nebyl nalezen významný vztah mezi velikostí PPI a závažností nebo typem motorických symptomů, délkou trvání onemocnění nebo uváděnými non-motorickými příznaky.

Studie 2:

1. Závažnost motorických symptomů vyplývající z objektivního vyšetření korelovala se subjektivním hodnocením tíže symptomů pacientem. Pacienti s FPH „nenadhodnocují“ závažnost příznaků.
2. Tíže somatických a psychologických (tj. non-motorických) symptomů významně korelovala se subjektivním hodnocením závažnosti motorických příznaků.
3. Závažnost non-motorických symptomů, ale i motorických významně korelovala s kvalitou života. Významnými prediktory ovlivňujícími kvalitu života byly deprese, bolest, úzkostlivost, únava a subjektivní hodnocení tíže motorických příznaků. Aktuální zdravotní stav byl jen částečně ovlivněn tíží hybných symptomů hodnocených škálou S-FMDRS.

4. Clusterová analýza neodhalila existenci homogenních shluků, pacienti nemohli být rozděleni na základě klinických charakteristik do více podskupin.

7. Použitá literatura

- Antonini, A., Barone, P., Marconi, R., Morgante, L., Zappulla, S., Pontieri, F. E., ... Colosimo, C. (2012). The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *Journal of Neurology*, 259(12), 2621–2631. doi:10.1007/s00415-012-6557-8
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58:306–324.
- Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Parees I, Friston KJ. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain.*, 135(Pt 11): 3495–3512.
- Gelauff, J., Stone, J., Edwards, M., & Carson, A. (2014). The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(2), 220–226. doi:10.1136/jnnp-2013-305321
- Gunther, R., Richter, N., Sauerbier, A., Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Storch, A., ... Hermann, A. (2016). Non-motor symptoms in patients suffering from motor neuron diseases. *Frontiers in Neurology*, 7, 117. doi:10.3389/fneur.2016.00117

Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders.

Current Opinion in Neurology, 22(4), 430-436.

doi:10.1097/WCO.0b013e32832dc169

Kofler M, Halder W. (2014). Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia: evidence of brainstem dysfunction. Clinical Neurophysiology, 125:593–601.

Sadnicka, A., Daum, C., Meppelink, A. M., Manohar, S., & Edwards, M. (2020). Reduced drift rate: A biomarker of impaired information processing in functional movement disorders. Brain, 143(2), 674–683. doi:10.1093/brain/awz

Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. (2021). Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. JAMA Neurology, 78(1): 88-101.

8. Seznam publikací

Publikace, které jsou podkladem disertační práce:

Hanzlíková Z, Kofler M, Slovák M, Věchetová G, Fečíková A, Kemlink D, Sieger T, Růžička E, Valls-Solé J, Edwards MJ, Serranová, T. (2019). Prepulse inhibition of the blink reflex is abnormal in functional movement disorders. *Movement Disorders*, 34(7),1022-1030. doi:10.1002/mds.27706

IF2019 8.679

Forejtová Z, Serranová T, Sieger T, Slovák M, Nováková L, Věchetová G, Růžička E, Edwards MJ. (2022). The complex syndrome of functional neurological disorder. *Psychological Medicine*, 7,1-11. doi: 10.1017/S0033291721005225

IF2022 7.723

Ostatní publikované práce:

Věchetová G, Slovák M, Kemlink D, Hanzlíková Z, Dušek P, Nikolai T, Růžička E, Edwards MJ, Serranová T. (2018). The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 115,32-37. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.10.001

IF2018 2.827

Mueller, K., Růžička, F., Slovák, M., Forejtová, Z., Dušek, P., Dušek, P., Jech, R., & Serranová, T. (2022). Symptom-severity-related brain

connectivity alterations in functional movement disorders. *NeuroImage. Clinical*, 34, 102981.

doi:10.1016/j.nicl.2022.102981

IF2022 4.881