

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Zuzana Forejtová

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

Functional movement disorders: phenotypes, neurobiological markers, pathophysiological mechanism

Disertační práce

Školitel: MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení:

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

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

V Praze, 30.05.2022

ZUZANA FOREJTOVÁ

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat mé školitelce MUDr. Tereze Serranové, Ph.D. za vynikající odborné vedení, předání mnoha zkušeností a dovedností, za chápavý přístup v průběhu celého doktorského studia a také za přínosné rady při tvorbě disertační práce. Děkuji svým kolegům MUDr. Matěji Slovákovi, Mgr. Gabriele Věchetové, Ph.D. za perfektní spolupráci, praktické rady a inspiraci v průběhu celého studia. Dále děkuji Mgr. Tomáši Siegerovi, Ph.D. za spolehlivou pomoc při statistickém zpracování dat. Děkuji rovněž přednostovi Neurologické kliniky prof. Evženu Růžičkovi, PhD. za možnost osobního rozvoje v rámci oboru neurologie a za podporu našeho výzkumu. Mé poděkování rovněž patří i profesorovi Marku Edwardsovi ze St. George's University za poskytnutí mnoha inspirativních myšlenek při vedení mé odborné práce. V neposlední řadě patří poděkování mému manželovi Vojtěchu Forejtovi, mým rodičům, Janě a Lubomíru Hanzlíkovým, mému bratrovi Ondřeji Hanzlíkovi za podporu a poskytnutí zázemí při studiu.

Identifikační záznam:

FOREJTOVA, Zuzana. Funkční poruchy hybnosti: klinický obraz, neurobiologické markery, patofyziologické mechanismy. [Functional movement disorders: phenotypes, neurobiological markers, pathophysiological mechanism]. Praha, 2022. 110 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. Školitel MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

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 faktitivní 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, neurofyziologie, 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

Seznam zkratk

BDI-II	Beckova škála deprese
BP	Přípravný motorický potenciál (Bereitschaftspotencial)
BR	Blink reflex
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
EEG	Elektroencefalografie
EMG	Elektromyografie
EQ-5D-3L	5dimenzionální 3úrovňový dotazník EuroQoL
EQ-VAS	Vizuální analogová škála EuroQoL
FMD	Functional movement disorders
FNP	Funkční neurologická porucha
FPH	Funkční porucha hybnosti
FSS	Škála pro měření tíže únavy
HRQoL	Kvalita života vztažená ke zdraví
IF	Impakt faktor
KBT	Kognitivně-behaviorální terapie
MEP	Motorické evokované potenciály
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
NRS	Numerická škála bolesti
OCD	Obsedantně – kompulsivní porucha
OCI-R	Dotazník k posouzení míry OCD příznaků (Obsessive-Compulsive Inventory Revised)
OXTR	Gen kódující oxytocinový receptor
PHQ-15	Dotazník o zdraví pacientů (Patient-Health-Questionnaire)

PNES	Psychogenní neepileptické záchvaty
PPI	Prepulzní inhibice
QoL	Kvalita života (Quality of life)
QPC	Dotazník kognitivních stížností (Le questionnaire de plainte cognitive)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus
SD	Směrodatná odchylka
SF-12	12položkový dotazník kvality života (Short Form Health Survey)
S-FMDS	Zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti (The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale)
SMSS	Subjektivně hodnocená tíže motorických symptomů
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
STAI X-1	Dotazník úzkosti
STAI X-2	Dotazník úzkostlivosti
TMS	Transkraniální magnetická stimulace
TNFalfa	Tumor necrosis factor α
TRPA1	Gen kódující ankyrin 1 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1)
WHO	Světová zdravotnická organizace

Obsah

1. Úvod do problematiky.....	12
1.1. Definice	12
1.2. Terminologie a klasifikace.....	12
1.3. Epidemiologie	14
1.4. Patofyziologie.....	16
1.4.1. Rizikové faktory rozvoje FPH	16
1.4.1.1 Nepříznivé životní události, distres, osobnostní rysy	16
1.4.1.2. Fyzické precipitující faktory	17
1.4.1.3. Role genetiky a epigenetiky.....	17
1.4.2. Neurální mechanismy.....	18
1.4.2.1. Zobrazovací koreláty FPH	18
1.4.2.2. Neurofyziologické koreláty FPH	19
1.4.3. Neurobiologický model funkčních syndromů.....	20
1.5. Klinické charakteristiky fenotypů.....	21
1.5.1. Funkční abnormální pohyby	22
1.5.1.1. Funkční tremor	22
1.5.1.2. Funkční dystonie.....	23
1.5.1.3. Funkční porucha chůze.....	23
1.5.1.4. Ostatní fenotypy s abnormálními pohyby.....	24
1.5.2. Funkční slabost	25
1.6. Non-motorické příznaky a komorbidity s FPH	25
1.7. Diagnostika.....	26
1.7.1. Diagnostická kritéria	26
1.7.2. Pomocné metody a diagnostické markery	28
1.8. Terapeutické přístupy	29

1.9.	Disabilita a kvalita života.....	31
2.	Východiska, cíle a hypotézy.....	32
2.1.	Studie 1: Abnormální prepulzní inhibice u pacientů s FPH.....	32
2.2.	Studie 2: Komplexita funkčních neurologických poruch	35
3.	Metodika	38
3.1.	Studie 1	38
3.1.1.	Subjekty	38
3.1.2.	Neurofyziologické vyšetření	39
3.1.3.	Paradigma.....	39
3.1.4.	Analýza EMG záznamů.....	40
3.1.5.	Statistická analýza	41
3.2.	Studie 2	42
3.2.1.	Subjekty	42
3.2.2.	Objektivní posouzení závažnosti motorických symptomů	42
3.2.3.	Subjektivní posouzení závažnosti motorických a non-motorických symptomů.....	43
3.2.4.	Statistická analýza	45
4.	Výsledky.....	47
4.1.	Studie 1	47
4.2.	Studie 2	50
4.2.1.	Korelační analýza	53
4.2.2.	Prediktory kvality života vztažené ke zdraví.....	56
4.2.3.	Clusterová analýza	56
5.	Diskuse	57
5.1.	Studie 1	57
5.2.	Studie 2	60
5.2.1.	Vztah mezi motorickými a non-motorickými symptomy	60

5.2.2.	Vliv motorických a non-motorických příznaků na HRQoL.....	61
5.2.3.	Clusterová analýza.....	62
5.2.4.	Interpretace.....	63
5.2.5.	Klinické implikace a limitace.....	64
6.	Závěry, zhodnocení cílů a hypotéz.....	67
6.1.	Studie 1.....	67
6.2.	Studie 2.....	68
7.	Souhrn.....	70
8.	Literatura.....	72
	Příloha I – seznam publikací.....	90
	Příloha II – publikace in extenso, které jsou podkladem disertace.....	91

1. Úvod do problematiky

1.1. Definice

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 (Stone et al., 2010).

Základními charakteristikami FPH jsou inkonzistence, tj. nestálost, proměnlivost hybných projevů vlivem distrakce pozornosti či díky nefyziologickým manévřům (např. sugesce, placebo efekt) a inkongruence, tj. nesoulad hybných obtíží s klinickým obrazem jiného organického neurologického onemocnění (Gupta et Lang, 2009). Na těchto tzv. pozitivních příznacích jsou v současnosti založena diagnostická kritéria.

K této definici je zásadní dodat, že ačkoliv FPH mají charakter volných pohybů, pacienti je vnímají jako nevědomé, mimovolné, nemají je pod kontrolou (Edwards et al., 2013b). To je také odlišuje od tzv. faktivní poruchy, u níž jsou vědomě vytvořené symptomy zdrojem psychologického zisku či od simulace, kde jsou příznaky produkovány za účelem materiálního zisku či získání výhod (Sharpe, 2003).

1.2. Terminologie a klasifikace

V nedávné minulosti byl spojován rozvoj funkčních symptomů s prožitím emocionálního traumatu a byla zdůrazňována role psychologických faktorů, což se také odráží v celé řadě užívaných označení. Kromě tradičního označení „konverzní“ nebo „disociativní“ byl zaveden termín „psychogenní“ (Espay et al., 2009). Tato označení spolu s dalšími jako jsou „psychosomatické“, „hysterické“, „medicínsky nevysvětlené“ pak představují pro pacienty stigma spojené s „přeháněním, vymyšlením si či blázněním“. To může mít negativní dopad na sociální status nemocného, na oprávněnost případného zneschopnění, ale i na přijetí diagnózy či compliance k terapii (Edwards et al., 2013a; Stone et al., 2002; Stephen et al., 2021). Nověji zavedený termín „funkční“ je nejen snáze přijatelný pro pacienty, ale je také v souladu s novějšími poznatky o patofyziologii tohoto onemocnění, které shrnuje tzv. neurobiologický model.

Ten předpokládá vznik funkčních příznaků na podkladě změn v procesech spojených s očekáváním sensorických vjemů a jejich interakcí s pozornostními mechanismy a následným narušením normální percepce a volní motoriky.

Nejednotnost v označeních stejně jako v diagnosticko-terapeutickém přístupu k funkčním neurologickým poruchám se odráží také na poli klasifikace, ani zde není situace zcela přehledná. FPH nejsou oficiální diagnostickou jednotkou. V 10. revizi Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10), která je v našich podmínkách závaznou klasifikací od r. 1994 a je platná až do konce roku 2021 jsou vedeny jako disociativní motorické poruchy, které jsou součástí širšího spektra disociativních poruch. Konverzní porucha je v MKN-10 užívána jako synonymum, event. považována za podskupinu poruch disociativních (www.uzis.cz).

Definice uváděné v MKN-10 jsou vzhledem k současnému chápání funkčních neurologických poruch zastaralé, neboť stále zdůrazňují roli psychologických faktorů, které dnes nejsou považované ani za nezbytné, ani za dostatečné pro vznik FNP. Disociativní poruchy jsou podle MKN-10 definovány částečnou či úplnou ztrátou normální integrace mezi vzpomínkami na minulost, vědomím vlastní identity, bezprostředních pocitů a kontrolou pohybů těla. Jedná se tedy o duševní poruchy zahrnující zážitky rozpojení a chybění kontinuity mezi myšlenkami, vzpomínkami, okolím, činnostmi a identitou.

Současný pohled na problematiku funkčních neurologických poruch lépe vystihuje 5. revize amerického Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5), který je celý věnován pouze psychiatrické diagnostice a vyšel v platnost v roce 2013. V DSM-5 je konverzní porucha uvedena jako samostatné onemocnění prezentující se neurologickými příznaky (např. slabost, necitlivost, záchvaty připomínajících epilepsii či synkopu), které nejsou důsledkem rozpoznatého neurologického onemocnění.

V DSM-5 je uvedena kategorie poruch se somatickými příznaky, která mimo jiné zahrnuje právě konverzní poruchy a nahrazuje kategorii tzv. somatoformních poruch, jak ji uvádí MKN-10. Definice těchto diagnostických jednotek se v obou klasifikacích výrazně liší. MKN-10 definuje somatoformní poruchy prezentací somatických symptomů společně s perzistentním vyžadováním vyšetření i přes opakované negativní nálezy a ujištění lékařů, že příznaky nemají somatický podklad – tzn. jedná se v zásadě o diagnózu per exclusionem.

V DSM-5 je ekvivalentem somatoformní poruchy porucha se somatickými symptomy a související poruchy. Pro stanovení diagnózy musí být somatické příznaky spojeny s výraznou nepohodou a disabilitou, být provázené excesivními myšlenkami o příznacích, abnormálními pocity a chováním – tzn. lékař vyhodnocuje nepřiměřenost subjektivního prožívání příznaků pacientem. Je tedy kladen důraz na způsob prezentace a interpretace příznaku pacientem spíše než na samotný somatický příznak či jeho původ. Předností tohoto pojetí je oslabení významu „medicinské ne/vysvětlitelnosti“ somatického příznaku (Kosová et Serranová, 2020).

Americké klasifikaci DSM-5 se v definicích a v členění přibližuje 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11), která byla schválena v květnu 2019 na 72. Světovém zdravotnickém zasedání a vstupuje v platnost dne 1.1.2022. Dokončení příprav české verze je plánováno na konec roku 2022.

MKN-11 rozlišuje tzv. disociativní poruchy s neurologickými příznaky (Dissociative neurological symptom disorder) v sekci mentálních, behaviorálních a neurodevelopmentálních poruch a pouze tři čistě neurologické diagnózy: Funkční tremor, Funkční parkinsonismus, Funkční dystonie a spasmy řazené do neurologické sekce. Obdobou somatoformní poruchy uváděné v MKN-10 jsou tzv. poruchy s příznaky tělesné nepohody či tělesných zážitků (Disorders of bodily distress or bodily experience).

1.3. Epidemiologie

Nejasnosti v oblasti definice a změny diagnostických kritérií ztěžují provedení kvalitních epidemiologických studií a stanovení obecné populační incidence a prevalence FNP včetně FPH (Carson et al., 2016). Primární problém pro epidemiologii představuje původní psychodynamická definice vycházející přímo z freudovského modelu, která předpokládá vznik symptomů na podkladě potlačení psychického traumatu vyústěného v psychické vypětí, jež se manifestuje fyzikálními symptomy (Breuer et Freud, 1916). V tomto kontextu je problém se zařazováním pacientů, kteří produkují funkční symptomy, i bez předcházejících psychických traumat a stresorů.

Novější definice, založená na přítomnosti neurologických symptomů s přesně danými znaky, jež jsou testovatelné a reprodukovatelné, umožňuje koherentní přístup a celkově situaci

zjednodušuje. Pro epidemiologické studie může být problémem i nepřesné vymezení hranic mezi tím, kdy je již daný symptom natolik závažný, že už ho lze považovat za poruchu. Příkladem může být přechodná mírná kolabující slabost dolních končetin u pacienta se známou polyneuropatií dolních končetin a neuropatickými bolestmi. Zařadili bychom takového pacienta mezi sledované (Carson et al., 2016)?

Z dostupné literatury, která se liší různými metodologickými přístupy či geografickými podmínkami, však vyplývají poměrně konzistentní čísla. Podle dostupných údajů se incidence funkčních neurologických poruch pohybuje mezi 4 až 12 na 100 000 obyvatel za rok (Stone et al., 2010). Pokud se zaměříme na FPH tak např. studie zabývající se funkční slabostí ve Skotsku odhalila incidenci kolem 4-5 na 100 000 za rok (Stone et al., 2010), obdobné výsledky uvedla i studie ve Švédsku (Binzer et al., 1997).

Údaje o komunitní prevalenci se liší mnohem více, a to v závislosti na daném časovém období. Vyšší čísla byla získána nejspíše zahrnutím somatoformní poruchy/poruchy se somatickými příznaky. Odhadovaná nejnižší čísla vycházející z tzv. populačního registru případů se pohybují kolem 50 případů na 100 000 obyvatel, v kterémkoliv časovém okamžiku. Roční údaje o prevalenci jsou zhruba dvojnásobné.

Národní epidemiologická studie pacientů ve Skotsku zahrnuje konsektivní vzorek 3781 ambulantních pacientů, z nich 1144 mělo medicínsky nevysvětlitelné neurologické symptomy. Cca 25 % z těchto 1144 pacientů mělo komorbiditní organickou neurologickou poruchu, motorické FNP tvořily 18 % (tj. 5,4 % z celkového počtu) (Akagi et House, 2002).

Epidemiologické studie psychogenních neepileptických záchvatů (PNES) zaznamenané pomocí videoEEG monitorace zjistily průměrnou roční incidenci mezi 1,4-4,9 na 100 000 obyvatel (Duncan et al., 2011). Lze, ale předpokládat že skutečná incidence byla vyšší. Prevalence se pak pohybuje mezi 2-33 případy na 100 000 obyvatel (Benbadis et Hauser, 2000).

Literatura poměrně konzistentně udává častější výskyt FNP u ženského pohlaví. Odhady se pohybují kolem 60-75 % žen. Výjimečně některé zdroje udávají stejnou frekvenci u mužů i u žen, a to u PNES, funkčního myoklonu nebo parkinsonismu (Duncan et al., 2006).

Odhady průměrného věku nástupu příznaků se shodně pohybují kolem 35-50 let, nicméně je hlášen výskyt i u dětí do 10 let nebo seniorů (Batla et al., 2013; Lidstone et al., 2021).

Nástup příznaků je v 54-92 % popisován jako „náhlý“, tzn. v průběhu 10 až 60 minut (Stone et al., 2009).

1.4. Patofyziologie

1.4.1. Rizikové faktory rozvoje FPH

1.4.1.1 Nepříznivé životní události, distres, osobnostní rysy

Původní psychodynamický model předpokládá vznik konverzní poruchy vytěsněním či potlačením afektu s tzv. konverzí na somatické příznaky. Disociace byla vnímána jako patologický jev ztráty kontroly nad psychickými funkcemi. Tyto tradiční koncepty dávají funkční poruchy do přímé souvislosti se stresovými a traumatickými událostmi v životech pacientů.

Ze systematického review a metaanalýzy studií případů a kontrol z roku 2018 (Ludwig et al., 2018) vyplývá vyšší počet traumatických epizod u pacientů s FPH (včetně emocionálního a fyzického zanedbávání v dětství) ve srovnání se zdravými kontrolami. Zároveň ale poukazuje na to, že mnoho pacientů žádné psychické stresory ve svém předchozím životě neudává. Studie také ukazují, že frekvence sexuálního zneužívání a zanedbávání v dětství je u pacientů s FPH výrazně nižší oproti například pacientům s PNES (Stone et al., 2004). Nicméně psychická traumata v anamnéze jsou obecně častým jevem, a to i ve zdravé populaci nebo u organických onemocnění (Stone et al., 2013). Tyto výsledky ukazují, že psychologický distres není přítomen u všech pacientů a nepředstavuje tak nutnou podmínku ke vzniku funkční poruchy (Edwards et al., 2013a).

Z většiny studií vyplývá, že pacienti mají vyšší míru úzkosti a deprese oproti zdravým kontrolám (Gelauff et al., 2014). Ovšem často se spíše jedná o reaktivní stavy vázané na vlastní neurologické onemocnění než o psychiatrické diagnózy. Také nebyly nalezeny rozdíly v osobnostních rysech či v sociálním přizpůsobení mezi pacienty s FPH a zdravými subjekty nebo pacienty s organickou dystonií (Kranick et al., 2011; Věchetová et al 2018).

Mezi predisponující rizikové faktory vedoucí k rozvoji FPH se řadí např: ženské pohlaví, mladší

věk, porucha osobnosti či jiná psychopatologie, nižší socioekonomický status, expozice určitému symptomu v rodině a další (Carson et Lehn, 2016; Roelofs et al., 2002).

1.4.1.2. Fyzické precipitující faktory

Rozvoj FPH se objevuje často v souvislosti s fyzickými spouštěcími faktory (Parees et al., 2014b). Často se jedná o lehké, ale bolestivé poranění měkkých tkání vedoucí k imobilizaci končetiny, jež nejčastěji vidáme při vzniku fixní dystonie. Předchozí periferní poranění bylo popsáno až u 63 % pacientů s tímto typem dystonie (Schrag et al., 2004).

Rozsáhlá metaanalýza, ve které bylo studováno 869 pacientů, uvedla, že až u 37 % z nich předcházelo fyzické zranění rozvoji funkční neurologické poruchy a častěji předcházelo vzniku funkční slabosti ve srovnání s funkční poruchou hybnosti (Stone et al 2009). V jiné studii byl výskyt pozorován až u 80 % pacientů a to během 3 měsíců před rozvojem symptomů. Kromě fyzického zranění byly popsány také farmakologické či chirurgické intervence, exacerbace bolesti, infekce či jiné somatické onemocnění. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi typem precipitujícího faktoru a klinickým fenotypem onemocnění (Parees et al., 2014b).

Výše popsané faktory mohou být spojeny s abnormálními sensorickými vstupy a potenciálně mohou generovat abnormální očekávání stejně jako například pacientovo přesvědčení o nemoci, které vychází ze zkušeností s výskytem nemoci jak u samotného pacienta, tak v jeho okolí. Abnormálně zvýšená pozornost zaměřená na daný stav nebo určitou část těla tuto predikci zesílí, což převáží vlastní sensorické vstupy. Výsledkem je projev abnormálního vjemu nebo pohybu. Tyto hypotézy jsou ve shodě s neurobiologickým modelem vysvětlujícím vznik funkčních symptomů (Serranová et al., 2014).

1.4.1.3. Role genetiky a epigenetiky

Role genetiky či epigenetiky v rozvoji funkčních symptomů je obšírně spekulované a nedostatečně prozkoumané téma. Dodnes nebyl identifikován žádný specifický gen asociovaný s výskytem funkčních neurologických poruch, nicméně se předpokládá vliv interakce genů s prostředím během vývoje nervového systému či ovlivnění na úrovni

epigenetických mechanismů vedoucích k dlouhodobým změnám v genové expresi. Jediná studie u FPH prokázala zvýšenou metylaci genu pro oxytocinový receptor (OXTR), jež hraje důležitou roli v regulaci stresových reakcí a sociálního chování, nicméně u poměrně malého počtu pacientů s FNP (Apazoglou et al., 2017).

Recentní studie prokázala rozdíly v metylaci promotoru TRPA1 (ankyrin 1) u pacientek se somatoformní poruchou. Významně se lišily hladiny metylace mezi pacientkami s a bez historie traumatu v dětství, což nejspíše odpovídá vlivu traumatických zážitků na epigenetickou regulaci TRPA1, jejíž výsledkem je změna prahu vnímání bolesti (Achenbach et al., 2019).

Jedna z nejnovějších epigenetických studií u poruch s funkčními somatickými symptomy a fibromyalgií prokázala abnormální hladiny metylace promotoru leptinu. Methylace promotoru leptinu hraje regulační roli u závislosti a změněné hladiny leptinu byly také zjištěny v důsledku chronického stresu (Achenbach et al., 2022).

U somatoformních poruch byl také zkoumán výskyt cytokinových polymorfismů, které jsou asociovány s bolestí. Byl prokázán signifikantně častější výskyt alely G rs1800629 (TNF alfa) v kontrolní skupině, byla tudíž vyhodnocena jako protektivní. Naopak být nositelem alely A představuje rizikový faktor pro rozvoj somatoformní poruchy projevující se dominantně bolestí (Harms et al., 2013).

1.4.2. Neurální mechanismy

1.4.2.1. Zobrazovací koreláty FPH

V posledních dvou desetiletích významně roste počet studií neurálních korelátů FPH pomocí neurozobrazovacích metod. Tyto studie se zaměřují na hledání patofyziologických mechanismů, diagnostických markerů a prediktorů odpovědi na léčbu.

Nicméně, řada dosavadních studií se potýká s četnými metodickými nedostatky či nízkou statistickou významností. Zajímavé výsledky ukazují například studie využívající tzv. task based fMRI (během vyšetření plní pacient motorický úkol nebo je vystaven emočnímu vjemu), které se zaměřují na hledání konkrétních neurálních mechanismů jako prediktorů odpovědi na léčbu.

Abnormity u FPH byly nalezeny v mnoha oblastech mozku (např: ventromediální a dorsolaterální prefrontální kortex, gyrus cingularis, amygdala, insula, suplementární motorická area, temporo-parietální junkce). Řada těchto struktur se podílí na multimodální integraci, kognitivních (včetně pozornostních) či emočních procesech, jsou součástí sensorimotorických, limbicko-motorických okruhů a jsou zapojeny do velkých neurálních sítí (především defaultní a saliency network).

Byly popsány funkční i strukturální abnormity oblastí tzv. self-agency network (např. pravá temporoparietální junkce). Self-agency je prožitkem autorství vlastního jednání a schopnost rozpoznat vlastní hybné akce. Zodpovědné oblasti tak detekují diskrepanci mezi predikovaným pohybem (feed-forward signál) a vlastním vnímaným pohybem (proprioceptivní feedback) (Voon et al., 2011; Nahab et al., 2017).

Novější studie prokázaly změny spojené s terapeutickými intervencemi. V jedné studii byli pacienti podrobeni intenzivní několikadenní multidisciplinární terapii nebo několikaměsíční kognitivně-behaviorální terapii (KBT), obojí vedlo ke zlepšení funkčních symptomů, zároveň došlo k reorganizaci aktivity a konektivity mezi amygdalou, motorickou primární oblastí (M1) a premotorickým kortexem, a to posunem amygdalární konektivity z posteriorních do prefrontálních areí (Faul et al 2020). KBT intervence byla spojena se změnami v aktivitě předního cingulátového/paracingulátového kortexu. Abnormální aktivita v těchto oblastech by tak mohla představovat marker emoční dysregulace u funkčních poruch a změny v aktivitě být prediktorem odpovědi na tento typ léčby (Espay et al 2019).

Výsledky jak funkčních, tak i strukturálních neurovizuálních studií představují funkční neurologické poruchy jako tzv. multinetwork brain disorder (Aybek et Vuilleumier, 2016; Baizabal-Car vallo et al., 2019; Conejero et al., 2018; Voon et al., 2016).

1.4.2.2. Neurofyziologické koreláty FPH

Neurofyziologické studie ukazují, že u FPH jsou aktivovány stejné sensorické a motorické dráhy jako při volní motorice (Hallett et al., 2010). FPH často vykazují některé charakteristiky typické právě pro volní pohyb jako je např. distraktibilita, která je projevem kompetice o pozornost alokované k volní motorice (např. při úloze vyžadující pozornost se buď potlačí motorické projevy FPH nebo se zhorší výkon v dané úloze) nebo přítomnost tzv. Bereitschaftspotencialu

(BP, přípravný motorický potenciál). BP je pomalý negativní potenciál získaný zpětným zpřůměrněním EEG signálu, který je spuštěn opakovaným volným pohybem a předchází ho o 1-2s (Libet, 1985). Přípravný motorický potenciál je generován premotorickými oblastmi kortexu (především suplementární motorická area) a může sloužit jako účinný nástroj k odlišení funkčního a organického myoklonu (Terada et al, 1995).

Další neurofyziologické studie prokázaly u pacientů s FPH narušenou tzv. kortikální inhibicí s krátkým intervalem (Espay et al., 2006, Benussi et al, 2020) nebo abnormální taktilní časovou diskriminací (tj. schopnost rozpoznat, že dva po sobě jdoucí stimuly jsou časově odděleny) (Morgante et al., 2011). Tyto abnormality jsou asociovány se širokou škálou neurologických onemocnění (včetně Parkinsonovi nemoci či dystonie), psychiatrických poruch nebo jiných somatických syndromů (Udupa et Chen, 2019). Tyto nálezy tak vlastně zpochybňují kategorické rozlišování mezi „organickou“ a „funkční“ poruchou.

1.4.3. Neurobiologický model funkčních syndromů

Do popředí zájmu se v posledních letech dostávají tzv. neurobiologické modely vysvětlující vznik funkčních neurologických syndromů (Friston, 2010). Jedná se o statistické teorie interpretující funkce mozku na podkladě aktivní inference, kterou v 18. století rozpracoval britský statistik a filozof Thomas Bayes.

Principem tzv. prediktivního kódování je schopnost mozku generovat probabilistický model světa, tedy predikovat pravděpodobný původ informací získaných ze vstupů vnějších i vnitřních, vyhodnocovat správnost předpokladu, opravit případné chyby predikcí a zpracovat vstupy do adekvátních výstupů (např. určitý pohyb či percepce) a to prostřednictvím víceúrovňové neuronální kaskády. Podle těchto modelů představuje nervový systém dynamickou hierarchickou kaskádu, kudy proudí informace o podnětech ze zevního a vnitřního prostředí směrem k vyšším etážím, tj. bottom-up a opačně proudí tok informací z kortexu do nižších úrovní, tj. top-down.

Každá hierarchická úroveň, kde se informace analyzují, získává data o predikcích, tj. priors z vyšších etáží (top-down). Predikce jsou získány na základě vyhodnocení předchozích sensorických, motorických či interoceptivních výstupů. Zároveň je zaslána zpět do vyšších kortikálních center (bottom-up) informace o úrovni tzv. predikční chyby (tj. rozdíl mezi

predikcí a výstupem). V průběhu zpracování informací dochází k vzájemnému ovlivňování predikcí a predikčních chyb. V případě, že se objeví chyba predikce, kterou nelze opravit, má mozek tendenci predikční chybu redukovat, tím že změní samotný výstup, výsledkem je abnormální pohyb nebo chybná percepce (Edwards et al., 2012; Van den Bergh et al., 2017; Friston, 2010).

Za normálních okolností je udržována dynamická rovnováha mezi vlastními vstupy a predikcemi o těchto vstupech. Vznik funkčního symptomu je pak vysvětlován narušením této rovnováhy na podkladě zesílené predikce neodpovídající reálným vstupům, v interakci s abnormální alokací pozornosti, která je směřovaná k místu manifestace chorobného symptomu, jenž je výstupem v souladu s chybnou predikcí (Perez et al., 2021b).

Alterace v očekávání může vést ke změně percepce bolesti, stejně tak může zahrnovat projev patologického pohybu (např. třes nebo porucha chůze), nebo ztrátu funkce (tj. paréza nebo anestezie) určité části těla. Tyto predikce typicky odpovídají spíše představě o symptomech samotných než reálným anatomicko-fyziologickým principům, a proto jsou projevy funkčních poruch inkompatibilní s organickými poruchami.

Neurální mechanismy zodpovědné za abnormální predikce dosud nebyly u FPH identifikovány. Předpokládá se, že výše popsané dynamické procesy prediktivního informačního zpracování jsou úzce spjaté se spontánní aktivitou mozku v průběhu aktivace tzv. defaultní neurální sítě, která stojí na pomyslném vrcholu hierarchie informačního processingu zahrnující nejkompexnější predikce a schémata související s vnímáním sebe sama a okolního prostředí (Yeshurun et al., 2021).

Z dalších popsaných patofyziologických mechanismů u FPH je také alterace v percepci volní kontroly hybnosti, tj. narušená self-agency. Tímto lze vysvětlit, proč i když mají funkční poruchy charakter volních pohybů, jsou pacienti vnímány jako zcela mimovolné (Stenner et Haggard, 2016).

1.5. Klinické charakteristiky fenotypů

Klinické projevy u funkčních poruch hybnosti jsou velmi heterogenní. Pacienti trpí celou škálou hybných obtíží, které se mezi sebou často kombinují, lze je rozlišovat na funkční poruchy s

dominantně abnormálními pohyby nebo s funkční slabostí. Z nejnovější metaanalýzy zahrnující téměř pět tisíc pacientů vyplývá, že nejčastějším fenotypem je ten smíšený (až 23 %), následuje funkční tremor (21,6 %), funkční slabost (18 %), dystonie (11,8 %) a porucha chůze (8,3 %). Mezi méně časté fenotypy lze řadit např. funkční myoklonické záškuby nebo funkční parkinsonismus (Lidstone et al., 2021).

1.5.1. Funkční abnormální pohyby

1.5.1.1. Funkční tremor

Třes (tj. tremor) je definován jako rytmická oscilační aktivita určité části těla a lze jej charakterizovat frekvencí, amplitudou nebo vazbou k aktivitě (tj. zda se objevuje v klidu nebo při činnosti) či tělesnou distribucí (tj. fokální, segmentální, hemidistribuce nebo generalizovaný) (Deuschl et al., 2001, Bhatia et al., 2017).

Funkční třes (FT) je oproti organickému specifický vysokou mírou variability ve všech popsaných charakteristikách. Může být klidový i akční (posturální či kinetický), mění v čase svou amplitudu, frekvenci či distribuci, má tendenci se generalizovat a mírní se odvedením pozornosti při kognitivní nebo kompetitivní motorické úloze. Dalším typickým znakem je tzv. přejímání frekvence rytmického volního pohybu postiženou částí těla při pohybovém manévru sloužícím k odvedení pozornosti. Může ale docházet i k přejímání rytmu funkčního tremoru na nepostiženou končetinu, popř. pacient není schopen správně vykonat motorický manévr (většinou se jedná o rychlý rytmický pohyb nepostiženou končetinou).

Při jiném specifickém manévru tzv. duálním interferenčním testu doprovází kompetitivní balistický pohyb nepostiženou končetinou přerušení funkčního tremoru na kontralaterální končetině (Kumru et al., 2007). Pokud pacient zaměří svou pozornost k postižené končetině, např. pokusí se vědomě třes omezit nebo při zatížení končetiny závažím dochází naopak k nárůstu amplitudy funkčního třesu (Deuschl et al., 1998). V diferenciální diagnostice může pomoci i vyšetření třesu akcelerometrem, díky němuž lze dokumentovat a kvantifikovat variabilitu amplitudy a frekvence či její přejímání (Zeuner et al., 2003).

1.5.1.2. Funkční dystonie

Dystonie je termín označující protrahované svalové kontrakce obvykle aktivované pohybem, jenž jsou podkladem pro abnormální kroutivé pohyby a postury jedné nebo více svalových skupin. Podle lokalizace se dystonie dělí na fokální, segmentální, multifokální a generalizované (Hallett et al., 2008).

Funkční dystonie je velmi obtížně odlišitelná od organicky podmíněné dystonie. Pro funkční etiologii svědčí fixní neměnný charakter již od počátku onemocnění, vyvolávajícím momentem bývá drobný (často bolestivý) úraz spíše měkkých tkání. Typicky se objevuje sevřená ruka v pěst nebo plantární flexe a inverze nohou na dolních končetinách. Častým doprovodným projevem bývá bolest (Popkirov et al., 2019). V rámci diferenciální diagnostiky při odlišení od organické dystonie zvažujeme také lokalizaci dystonických projevů, která není typická pro jednotlivé typy geneticky podmíněných dystonií pro určitý věk (Albanese et al., 2011).

Manévry vedoucí k distrakci pozornosti nejsou příliš nápomocné při diagnostice, můžeme však pozorovat mírné ustupování svalové aktivity (Frucht et al., 2020), naopak organicky podmíněná dystonie reaguje na např. kognitivní úlohu zhoršením příznaků. V současnosti neexistuje žádný diagnostický test, nicméně z poznatků klinické praxe vyplývá, že funkční dystonie bývá pro pacienty obvykle méně rušivá než jiné abnormální pohyby.

1.5.1.3. Funkční porucha chůze

Funkční porucha chůze se typicky jeví bizarně, bývá doprovázena subjektivně udávanou poruchou rovnováhy, která ale může neodpovídat tíži zjištěné objektivním vyšetřením a je inkongruentní se známými stereotypy chůze u různých neurologických organických poruch. Charakteristické jsou také neefektivní až kontraproduktivní kompenzační strategie poruchy rovnováhy a chůze.

Mezi známé vzorce funkční poruchy chůze řadíme např. pseudoparetický typ (tj. pacient táhne končetinu za sebou v externí rotaci), extrémně zpomalený stereotyp s bizarními posturami, hesitacemi a freezingy (tj. zamrzávání v ná kroku) při zahájení nebo během chůze, dále tzv. chůze po ledu (tj. zkrácena délka a výška kroku, ztuhlá kolena a kotníky v jedné pozici), chůze s náhlým podklesáváním kolen, dále chůze s překříženými končetinami a s náhlými bočnými kroky nebo chůze s poruchou stability a nepřiměřenou šířkou báze (tj. fobická chůze

s paradoxním zlepšením rovnováhy při tandemové zkoušce) (Jordbru et al., 2012). V rámci diagnostiky lze využívat specifické testy, jejichž cílem je prokázat zlepšení chůze a stability při změně stereotypu např. tandemová zkouška, běh, chůze pozadu, chůze se zavřenýma očima, tzv. bruslení nebo taneční krok (Nonnekes et al., 2020).

1.5.1.4. Ostatní fenotypy s abnormálními pohyby

Mezi méně časté funkční poruchy hybnosti můžeme řadit funkční myoklonus. Myoklonický záškub je definován jako náhlý, rychlý nepravidelný škubavý pohyb (Tinazzi et al., 2020). Pro funkční etiologii svědčí variabilita v trvání a distribuci, přítomnost vícečetných komponent a stahů delšího trvání. Mezi typy myoklonických záškubů podezřelých z funkční etiologie patří např. reflexní myoklonus s proměnlivou latencí odpovídající volní reakční době (Hallett, 2016), dále palatální nebo tzv. propriospinální myoklonus, charakterizovaný opakovanými arytmiickými flekčními záškuby trupu, břišní stěny, kyčlí a kolen (Van der Salm et al., 2014). Při diagnostické nejistotě lze využít neurofyziologické metody např. polyEMG nebo průkaz přípravného motorického potenciálu.

Mezi další možné fenotypy řadíme např. funkční parkinsonský syndrom, který je obvykle kombinací funkčního tremoru a stereotypu chůze s extrémní zpomaleností, bradykineze však nevykazuje dekrement (tj. postupné snižování amplitudy repetitivních pohybů) a není přítomna rigidita (tj. zvýšený odpor po celou dobu pasivního pohybu s končetinou). Při diagnostické nejistotě pomůže vyšetření hustoty dopaminových transportérů pomocí SPECT (tzv. DaTscan) (Benaderette et al., 2005).

Popisovány jsou také záchvaty různých typů mimovolných pohybů (např. choreatické, balistické), kde s diferenciativní diagnostikou pomůže především videoEEG monitoring. Dále se v klinické praxi objevují funkční faciální spasmy nebo okohybné poruchy, např. tzv. konvergenční spasmus (tj. hyperaktivní pohyb jednoho oka směrem nasálně způsobující záchvatovité dvojité vidění). Druhou nejčastější příčinou příchodu pacienta do specializované ambulance pro závrativé stavy představuje tzv. perzistentní posturálně-percepční závrať (PPPD). Tento termín označuje chronickou, subjektivní non-rotáčnou závrať často v kombinaci s funkčním fobickým stereotypem chůze (Staab et al., 2017).

1.5.2. Funkční slabost

Porucha motoriky (někdy doprovázená poruchou cití) funkční etiologie může představovat až 10 % tzv. stroke mimics ve specializovaných iktových centrech (B et al., 2021). Oproti organicky podmíněné je funkční slabost charakterizována variabilitou tíže a diskrepancí výkonu při plnění různých úkolů během jednoho vyšetření (Gelauff et al., 2019). Typicky bývá nepyramidální distribuce nebo tzv. kolabující slabost (tj. po krátké výdrží končetina naráz zcela ztrácí svalovou sílu), ke zlepšení síly stejné svalové skupiny vede distrakce pozornosti (např. při testování diskriminačního cití na předpažených končetinách).

Funkční slabost bývá doprovázená kokontrakcemi antagonistických svalů tzv. gegenhalten, kdy končetina klade odpor při pasivních pohybech (Daum et al., 2014). Na dolních končetinách lze vyšetřit tzv. Hooverovo znamení, při kterém lze prokázat přechodnou normalizaci síly v extenzi kyčle při vyšetření flexe druhostranného kyčelního kloubu, ke kterému je směřována pozornost pacienta během vyšetření (Ziv et al., 1998). Podobně se zlepší abdukce kyčelního kloubu při zatížení kontralaterálních abduktorů stehna proti odporu, hovoříme o tzv. abduktorovém znamení (Sonoo, 2004).

1.6. Non-motorické příznaky a komorbidity s FPH

Pacienti s funkčními poruchami hybnosti si téměř vždy stěžují i na jiné než jen motorické obtíže. Nejčastěji to bývá bolest, která se objevuje v různých distribucích a bývá různého charakteru, někdy doprovázená měnlivými sensorickými příznaky. Pacienti mívají těžkou únavu, kognitivní obtíže (především poruchy koncentrace a paměti), poruchy spánku, mikční či gastrointestinální symptomy. Běžné bývají i psychologické symptomy jako deprese, úzkosti, disociativní fenomény (Gelauff et al., 2014, Věchetová et al., 2018).

V běžné klinické praxi se může stát, že se lékař soustředí převážně na tíži hybných obtíží a dochází tak k zastínění non-motorických příznaků, které ale mohou mít závažný dopad na kvalitu života pacientů.

Většina pacientů s FPH splňuje zároveň diagnostická kritéria pro jiné funkční somatické syndromy (např: chronický únavový syndrom, fibromyalgie, syndrom dráždivého tračníku) (Wessely et al., 1999), překryv může být i s jinou funkční neurologickou (např. PNES) nebo

psychiatrickou poruchou (např: poruchy nálady, posttraumatická stresová porucha, poruchy osobnosti) (Gelauff et al., 2014).

Funkční poruchy se také běžně vyskytují současně s jinou neurologickou organickou poruchou (např: Parkinsonova nemoc, roztroušená skleróza, migréna). Některé zdroje uvádí, že až u 12 % pacientů s organickým neurologickým onemocněním nacházíme některé funkční symptomy (Stone et al., 2012; Wissel et al., 2018; Walzl et al., 2022).

1.7. Diagnostika

1.7.1. Diagnostická kritéria

Diagnóza funkční poruchy hybnosti je primárně klinická a měla by být založena na přítomnosti tzv. pozitivních příznaků, tj. inkonzistence a inkongruence (tzn. nesoulad) s organickým onemocněním, a to jak v průběhu neurologického vyšetření, tak v anamnéze. Nemělo by docházet k přístupu stanovení diagnózy per exclusionem (tj. diagnóza stanovena postupným vyloučením všech možných příčin obtíží), v běžné klinické praxi se přesto s tímto postupem setkáváme. Současná diagnostická kritéria podle Gupta a Langa jsou shrnuta v Tabulce 1 (Gupta et Lang, 2009).

Dle DSM-5 stanovení diagnózy již nevyžaduje identifikaci přidruženého psychologického stresoru (APA, 2013). Přítomnost psychologických faktorů tedy není pro stanovení diagnózy ani nezbytná ani dostačující. Psychiatrické komorbidity či psychologické faktory (traumatické životní události, akutní či chronický psychický stres atd.) by neměly mít vliv na vedení diagnostického procesu, neboť tyto faktory mohou být a také často jsou přítomny i u organických onemocnění (Stone et al., 2013).

Inkonzistence je charakterizována variabilitou symptomů v čase zahrnující změnu fenotypu, distribuce nebo intenzity vlivem distrakce pozornosti, anebo při použití tzv. nefyziologických manévřů s využitím sugesce a vlivu přesvědčení (např. přiložení ladičky na postiženou končetinu ovlivní intenzitu třesu).

Tabulka 1: Diagnostická klasifikace psychogenních poruch hybnosti

1. Dokumentovaná/prokázaná diagnóza <i>Vymizení projevů po psychoterapii, fyzioterapii, sugesci, placebo, nebo když pacient není pozorován</i>
2 a. Klinicky stanovená diagnóza s dalšími projevy <i>Inkonzistence v čase/inkongruence s organickým onemocněním + další projevy: jiné funkční příznaky, mnohočetné somatizace, zřejmá psychiatrická porucha</i>
2 b. Klinicky stanovená bez dalších projevů <i>Nesporné klinické projevy neslučitelné s organickým onemocněním bez projevů svědčících pro jiné neurologické nebo psychiatrické onemocnění</i>
Kategorie 1 + 2a + 2b = Klinicky definitivní diagnóza
3. Laboratorně podpořená – definitivní diagnóza <i>Elektrofyzilogické nálezy svědčící pro přítomnost funkční poruchy hybnosti (primárně platí pro psychogenní tremor a myoklonus)</i>

Převzato z původní verze dle Fahna a Wiliamse (1988) a doplněno o revizi kritérií dle Gupta a Langa (2009)

K odvedení pozornosti od postižené části těla se využívají různé fenotypově nespecifické kompetitivní, buď motorické, nebo kognitivní úlohy. Za pozitivní příznak je považováno zmírnění nebo úplné vymizení funkčních motorických příznaků, někdy dominuje neschopnost pacienta daný úkol provést s tím, že motorické symptomy přetrvávají, popř. se při dočasném odeznění příznaků na postižené končetině objeví abnormální aktivita na vzdálené části těla (Park et al., 2015). U některých fenotypů se nám však nemusí podařit zmírnění příznaků (např. dystonie nebo myoklonu). Pro pacienty s FPH je typické narušení explicitní motorické kontroly během vyšetření, avšak automatické pohyby např. při přesunu, při oblékání atd. narušeny nejsou, proto je vždy vhodné provádět déletrvající pozorování. Při vyšetření také používáme více než jeden distrakční manévr, lépe tak odhalíme známky inkonzistence.

Inkongruence je definována nesouladem symptomů s anatomickeo-fyziologickými zákonitostmi a se symptomatologií širokého spektra organických onemocnění. Pro funkční

poruchy jsou typické bizarní, komplexní a obtížně klasifikovatelné vzorce pohybů. Nicméně správné posouzení inkongruence však vyžaduje rozsáhlé znalosti v oblasti známých především pohybových poruch (Espay et Lang, 2015).

Demonstrace zmírnění příznaků při distrakci pozornosti je znakem nejen inkonzistence, ale i inkongruence. Tento fenomén můžeme vzácně pozorovat i u některých organicky podmíněných stavů např. u tiků, jejichž charakter se také může měnit v čase a jsou potlačitelné prováděním komplexních úloh případně u slabosti vzniklé na podkladě algického projevu, kterou také lze ovlivnit distrakcí (Espay et Lang, 2015; Stone et Aybek, 2016).

1.7.2. Pomocné metody a diagnostické markery

Pomocné metody mají v diagnostice FPH jen omezené využití. Přistupujeme k nim tehdy, pokud existují pochyby o definitivní diagnóze např. pokud neprokážeme vliv distrakce u některých fenotypů, pokud se pacient svému deficitu již přizpůsobil a dochází tedy k výrazným změnám charakteru obtíží nebo pokud předpokládáme lepší compliance pacienta k terapii při existenci objektivního důkazu z testu, a především pokud uvažujeme o koexistenci funkčních symptomů s organickým onemocněním.

Pokud uvažujeme o přítomnosti organické komorbidity, tak volíme standartní a odpovídající diagnostický postup. Nikdy bychom neměli pacienta opakovaně a extenzivně přešetřovat, podporujeme tím nejistotu, nedůvěru a frustraci pacienta a oddalujeme tím stanovení definitivní diagnózy (Serranová et al., 2014).

V běžné klinické praxi má význam vyšetření třesu pomocí povrchových EMG elektrod z agonistických a antagonistických svalových skupin nebo registrace pohybu akcelerometrem. Tímto vyšetřením lze kvantifikovat variabilitu frekvence a amplitudy v návaznosti na provedení specifických diagnostických manévrů nebo po zatížení končetiny závažím. Prokážeme také koaktivaci extenzorů a flexorů typickou pro funkční tremor, dále koherenci oscilací na různých částech těla nebo přerušení tremoru na postižené končetině při duálním interferenčním testu. Těmito neurofyziologickými nálezy lze odlišit funkční tres od organicky podmíněného (Deuschl et al., 1998; McAuley et al., 2004; Kumru et al., 2007).

U neurofyziologického vyšetření myoklonu se používá současná EMG registrace z více svalů (tzv. poly-EMG). U funkčního myoklonu bývá delší trvání a typický je variabilní nábor svalů

v jednotlivých záškubech. Dále se u myoklonu využívá průkaz přípravného motorického potenciálu, který se u organicky podmíněného nevyskytuje.

Neurofyzilogické nálezy nám přináší řadu cenných informací, proto byla do nových diagnostických kritérií zařazena kategorie „laboratorně podpořená definitivní diagnóza“ (Gupta et Lang, 2009). V současnosti existuje řada studií zabývajících se hledáním diagnostických a prognostických biomarkerů, které by usnadnily diagnostiku nebo pomohly s určováním individuálního terapeutického přístupu.

Studie na menším počtu pacientů zaměřená na funkční slabost prokázala synkinetickou (tj. souhlasnou) pohybovou aktivitu detekovanou pomocí EMG na postižené končetině při abdukci prstu na nepostižené končetině, tato aktivita byla nalezena u všech pacientů s funkční slabostí, ale u žádného pacienta s organicky podmíněnou parézou (Tinazzi et al., 2008).

V jiné studii hodnotící parametry motorických evokovaných potenciálů (MEP) indukovaných transkraniální magnetickou stimulací u pacientů s funkční parézou byl zjištěn např. signifikantní rozdíl mezi amplitudou MEP při kognitivně-motorickém úkolu (subjekt dostal za úkol představit si pohyb), kdy u zdravých kontrol došlo v průměru k navýšení amplitudy o 200 %, zatímco u pacientů s funkční slabostí v průměru o pouze 37 % pokud si pohyb představili na postižené končetině (Liepert et al., 2009).

1.8. Terapeutické přístupy

S rostoucím zájmem odborné veřejnosti o funkční poruchy se v posledních letech změnil i management terapeutického přístupu k těmto pacientům. Klíčovou roli v diagnostice, dispenzarizaci a navržení terapeutického postupu, tak hraje spíše neurolog než psychiatr nebo psycholog. Neurolog navrhne individuální postup, rozhoduje o farmakoterapii komorbidit a non-motorických projevů a dle potřeby odešle pacienta k dalším odborníkům (např. fyzioterapeut, psychiatr, klinický psycholog, ergoterapeut atd.). V současnosti dominuje snaha o multidisciplinární přístup, na rozdíl od běžného postupu v předchozích letech, kdy byl pacient diagnostikujícím lékařem obvykle rovnou odeslán vyhledat psychologickou a psychoterapeutickou péči.

V současnosti jsme si vědomi toho, že prvním krokem k úspěšné léčbě je pochopení a přijetí diagnózy samotným pacientem. Lékař tedy musí pacientovi danou problematiku srozumitelně vysvětlit. Pacient by měl pochopit, že se jedná o skutečnou poruchu, která je potenciálně reverzibilní. Vysvětlení by mělo zahrnovat poučení o tom, že se jedná o poruchu funkce (ne struktury) mozku multifaktoriální etiologie. Užitečné je také demonstrovat pacientovi vliv odvedení pozornosti na příznaky (Carson et al., 2016). Poskytnutí dalších zdrojů informací např. odkázat pacienta či jeho rodinu na webové stránky věnované funkčním poruchám (www.neurosymptoms.org) sice nenahrazuje terapeutickou intervenci (Gelauff et al., 2020a), nicméně může k pochopení a přijetí diagnózy pacientem dopomoci (Cope et al., 2020).

Terapeutickou intervencí první volby je v současnosti fyzioterapie. Podle novější randomizované studie, a i některých observačních studií měla fyzioterapie příznivý efekt u 50-70 % pacientů. Nejlépe odpovídají na tento typ léčby pacienti, u kterých nedominuje bolest, únava nebo psychiatrická komorbidita (Jordbru et al., 2014; Nielsen et al., 2017b; Nielsen et al., 2019). Základem specializované fyzioterapie je tzv. motorický re-trénink s využitím odvádění pozornosti. Tím je umožněno automatické provádění pohybu a jeho normalizace. Další klíčovou složkou je změna kontraproduktivních kompenzačních stereotypů a maladaptivního chování vzhledem k symptomům (Perez et al., 2021b). Nedávno byla také publikována doporučení pro ergoterapii funkčních neurologických poruch (Nicholson et al., 2020).

Psychologická intervence se může zvolit jako doplňková metoda k fyzioterapii nebo i jako metoda první volby, zejména u pacientů, kteří jsou tomuto postupu nakloněni. Kognitivně behaviorální terapie (KBT) se zaměřuje zejména na maladaptivní přesvědčení a chování (např. vyhýbání se aktivitě), které mohou udržovat symptomy. Psychodynamické psychoterapie se zaměřují na emoční procesy a regulaci a maladaptivní mezilidské vztahové vzorce včetně těch které vznikají s lékaři a dalšími zdravotníky (Gutkin et al., 2021; Dallochio et al., 2016).

Historicky bývá spojována s funkčními poruchami hypnóza. Randomizovaná kontrolovaná studie zahrnující 44 pacientů prokázala efekt hypnózy na subjektivní i objektivní úrovni (Moene et al., 2003). Dalšími metodami s možným efektem je např. transkraniální magnetická stimulace (TMS) (Oriuwa et al., 2022). Nicméně předpokládá se, že s využitím jednotlivých TMS pulzů je efekt více kognitivně-behaviorální (tzn. působení pomocí ovlivnění přesvědčení o nemoci) než neuromodulační.

Další metodou využívanou zejména u pacientů s fixní dystonií je terapeutická sedace (tj. navození stavu snížené úrovně vědomí) s předvedením možnosti relaxace postižené části těla (Stone et al., 2014). V budoucnosti by mohly zajímavé výsledky přinést studie s využitím virtuální reality (Bullock et al., 2019). Farmakoterapie se u FPH využívá v terapii komorbidit (např. úzkost, deprese, migrény, nespavost) (Perez et al., 2021a).

1.9. Disabilita a kvalita života

Funkční poruchy hybnosti jsou invalidizujícím onemocněním s tendencí k chronifikaci a mají významný dopad na kvalitu života podobně jako jiné organicky podmíněné neurologické poruchy (Gendre et al., 2019). Přidružené non-motorické symptomy jako je únava, úzkosti a kognitivní obtíže jsou důležitými prediktory zhoršené kvality života (Věchetová et al., 2018).

Ačkoliv se jedná o potenciálně reverzibilní onemocnění, prognóza není příznivá. Systematické review, ve kterém bylo hodnoceno 23 studií uvádí, že průměrně 40 % pacientů je po 7.4 letech ve stejném nebo horším stavu. Jen 21.5 % pacientů dosáhlo kompletní remise. Za prediktory lepší prognózy jsou považovány časně stanovená diagnóza, kratší trvání a důvěra v rozhodnutí lékaře. Naopak mezi negativní prediktory se řadí dlouhé trvání poruchy před stanovením diagnózy a přítomnost poruchy osobnosti (Gelauff et al., 2014).

2. Východiska, cíle a hypotézy

Základem této práce jsou dvě studie, jejichž cílem bylo vyplnit některé mezery v poznání neurofyziologických a klinických korelátů u funkčních poruch hybnosti.

2.1. Studie 1: Abnormální prepulzní inhibice u pacientů s FPH

Téměř všichni pacienti s FPH mimo hybné obtíže referují i non-motorické příznaky (např. bolest, únava nebo sensorické symptomy), které se často mezi sebou kombinují a mají významný dopad na kvalitu života těchto pacientů (Věchetová et al., 2018). Obdobné obtíže udávají i pacienti s jinými funkčními somatickými syndromy (např. fibromyalgie, chronický únavový syndrom, komplexní regionální bolestivý syndrom I. typu, syndrom dráždivého tračníku, syndrom bolestivého močového měchýře atd.), zároveň je z literatury patrný komorbiditní překryv funkčních syndromů obecně, např. pacienti s komplexním regionálním bolestivým syndromem vykazují často funkční motorické obtíže, stejně tak i pacienti s fibromyalgií (Popkirov et al., 2019; Watson et al., 2009).

Současné neurobiologické modely vysvětlují vznik funkčních symptomů narušením dynamické rovnováhy v komplexních, víceúrovňových procesech informačního zpracování, a to bez ohledu na typ symptomu napříč motorickými, sensorickými i interoceptivními doménami.

Důkazy poskytují některé neurofyziologické studie dokumentující abnormity v různých neurálních procesech, jež zároveň svědčí pro nesimulovaný původ symptomů (Edwards et al., 2012).

Je tedy pravděpodobné, že lze nalézt společné neurofyziologické abnormity pro pacienty, jak s funkčními motorickými, tak i somatickými symptomy.

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

Literatura uvádí alterace v subkortikálních procesech u jiných poruch ze spektra funkčních somatických syndromů např. abnormity v excitačních i inhibičních interneuronálních okruzích na úrovni mozkového kmene u pacientů s fibromyalgií (Kofler et al., 2014).

Tyto změny jsou odrazem narušení tzv. somatosenzorické integrace/somatosenzorického gatingu na subkortikální úrovni. Selhání obdobných procesů bylo prokázáno i u pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře (tj. funkční intersticiální cystitida) (Kilpatrick et al., 2010).

Jedním z markerů abnormálního processingu sensorických vstupů u těchto poruch by mohl být objektivně měřitelný neurofyziologický fenomén tzv. prepulzní inhibice úlekové reakce. Úlekovou reakci lze definovat jako rychlou kontrakci příčně pruhovaných svalů v reakci na neočekávaný intenzivní sensorický podnět (např. akustický, vizuální nebo taktilní) (Hallett et al., 2012).

Prepulzní inhibice je zcela automatickým mechanismem odrážejícím ranou fází subkortikální somatosenzorické informační integrace. Podkladem tohoto procesu je alokace časné nevědomé pozornosti k právě zpracovávanému podnětu. Během krátkého časového úseku 30-300 ms mozek „chrání“ právě procesované vstupy před vyrušením jiným podnětem. Pokud v tomto časovém intervalu po stimulu (tj. prepulzu), který sám nevyvolává reflexní odpověď následuje silný, ale v tu chvíli „nepodstatný“ podnět vyvolávající reflexní motorickou odpověď, dojde k inhibici této reflexní odpovědi. PPI tak představuje jeden ze základních mechanismů tzv. somatosenzorického gatingu, pomocí něhož se nervový systém vyrovnává s přebytečnými sensorickými informacemi.

V literatuře je popisována redukce alespoň o 60 % oproti původní velikosti reflexní odpovědi u zdravé populace (Blumenthal et al., 1987; Graham, 1974). K objektivizaci prepulzní inhibice se nejčastěji využívá vyšetření blink reflexu (tj. mrkacího reflexu).

Samotný blink reflex lze vyvolat akusticky, ale také elektrickou stimulací supraorbitálního nervu s elektromyografickou registrací motorické odpovědi (tj. mrknutí) z musculus orbicularis oculi. Jedná se o trigeminofaciální reflex, který má dvě hlavní komponenty, první je časná tzv. R1 komponenta, na podkladě oligosynaptického okruhu zprostředkovaná pouze ipsilaterálně, zatímco pozdní R2 komponenta (elektrofyziologická obdoba vlastní motorické odpovědi – mrknutí) je již daná polysynaptickým okruhem zprostředkovaným i kontralaterálně (Pearce et al., 2008).

Anatomický podklad prepulzní inhibice je složitější a zahrnuje řadu jader na úrovni mozkového kmene (např: pedunkulopontinní tegmentální jádro, kaudální pontinní retikulární jádro) a

mnoho modulačních struktur (např: ventrální tegmentální area, nucleus accumbens/ventrální striatum, amygdala, hippocampus, thalamus, corpus striatum a globus pallidus atd.).

Tento robustní fenomén byl obšírně prozkoumán u pacientů se schizofrenií a postupně byly zjištěny abnormality i u jiných neuropsychiatrických onemocnění (např. obsedantně – kompulsivní porucha – OCD nebo panická porucha) (Ahmari et al., 2012; Ludewig et al., 2002; Braff et al., 1978).

Jak již bylo uvedeno výše, u funkčních syndromů byly provedeny dosud jen dvě studie, jedna odhalila útlum prepulzní inhibice u pacientů s fibromyalgií (tj. chronické, nezánetlivé muskuloskeletální onemocnění charakterizované plošnými bolestmi a ztuhlostí), jenž nejspíše souvisí s narušenou senzoryckou percepcí a informačním processingem (Kofler et al., 2014). Druhá studie popsala narušení somatosenzoryckého gatingu u pacientů se syndromem bolestivého močového měchýře (Kilpatrick et al., 2010).

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 neurofyziologického fenoménu slouží k posouzení somatosenzorycké integrace na subkortikální úrovni. Následně byla provedena korelační analýza vztahu mezi mírou inhibice a klinickými charakteristikami pacientů

Hypotézy

- I. Blink reflex bude vykazovat normální parametry u pacientů s FPH.
- II. Pacienti s FPH budou vykazovat menší míru prepulzní inhibice blink reflexu oproti zdravým subjektům.
- III. Míra prepulzní inhibice blink reflexu bude negativně korelovat s intenzitou vnímané bolesti.
- IV. Míra prepulzní inhibice blink reflexu bude korelovat s některou z dalších sledovaných klinických charakteristik.

2.2. Studie 2: Komplexita funkčních neurologických poruch

Funkční symptomy jsou všeobecně spojovány s označením „lékařsky nevysvětlené“. Jsou běžnou součástí klinické praxe lékařů všech odborností a představují zátěž pro pacienty, kteří mohou uvíznout v „bludném kruhu“ opakovaného „převyšetřování“, přeposílání k různým odbornostem, ne zřídka bývají vystaveni „nevěřícímu“ či banalizujícímu přístupu ze strany zdravotníků, což je spojeno s jejich frustrací, nedůvěrou v lékařské postupy a celkovou nejistotou.

Na druhou stranu představují i zátěž pro zdravotníky, obecně patří mezi „nechtěný“ typ pacientů zatěžující provoz ambulancí i pohotovostí a ve výsledku je péče o tyto pacienty spojena s vysokými náklady. K diagnostice se obecně přistupuje jako k per exclusionem tedy vylučovací metodou, jestliže jsou všechna vyšetření v pořádku. Etiologicky jsou dávány do souvislosti s psychologickými aspekty, jako jsou somatické projevy úzkosti nebo deprese. Terapeutický přístup se opírá o opakované ujišťování o nepřítomnosti „organického“ nebo „fyzického“ problému, o psychoterapeutické techniky či farmakologickou terapii úzkosti/deprese.

V neurologické klinické praxi se setkáváme s funkčními neurologickými poruchami, ať už s motorickými projevy (FPH) nebo bez nich. I pro ně platí vysoká míra diagnostické chybovosti, těžká stigmatizace a negativní společenský status, a zároveň mají závažný dopad na kvalitu života pacientů a obecně špatnou prognózu podobně jako u organických neurologických onemocnění např. roztroušené sklerózy nebo Parkinsonovy nemoci (Anderson et al., 2007; Gendre et al., 2019).

V akademickém i klinickém prostředí bylo vynaloženo značné úsilí s cílem překonat zaběhlé stereotypy a původní přístup, které vedlo k zásadní změně v diagnostických postupech, směrem od per exclusionem ke stanovení diagnózy FPH na podkladě pozitivních příznaků. Současnou snahou je oslabit význam „medicinské ne/vysvětlitelnosti“ somatického příznaku a naopak zvýraznit, že se jedná o onemocnění se specifickými neurálními mechanismy. K tomu jistě přispívají práce zdůrazňující neurobiologický pohled vysvětlující patofyziologické procesy stojící za vznikem funkčních poruch (Baizabal-Car vallo et al., 2019; Edwards et al., 2012). Tento přístup se nesnaží podcenit účast psychologických aspektů, nicméně zdůrazňuje, že

mohou, ale nemusí být relevantní pro rozvoj obtíží (Ludwig et al., 2018). To umožňuje vývoj směrem k více individualizovaným terapeutickým přístupům tzv. „na míru“ pacientovi.

Současné vědecké důkazy vysvětlující vznik funkčních symptomů zůstávají nadále v nesouladu s používanými klasifikačními schémata. V našich podmínkách nejpoužívanější klasifikací je MKN-10 (až do konce roku 2022, kdy by měla být dokončena česká verze MKN-11), která rozlišuje disociativní motorické poruchy (součástí je konverzní porucha) a somatoformní poruchy, v americké klasifikaci DSM-5 věnované pouze psychiatrickým diagnózám je definována porucha se somatickými příznaky a související poruchy, v rámci této jednotky se odděluje konverzní porucha s funkčními neurologickými příznaky (zahrnuje motorické i sensorické symptomy) od poruch se somatickými příznaky, u kterých dominuje bolest (APA, 2013). Připravovaná MKN-11 zase rozlišuje disociativní poruchy s neurologickými příznaky v sekci mentálních/behaviorálních poruch, poté několik čistě neurologických diagnóz a následně odděluje poruchy s příznaky tělesné nepohody či tělesných zážitků.

Žádná z uvedených klasifikací nepohlíží na funkční poruchy jako na komplexní syndrom, který kromě motorických obtíží téměř vždy zahrnuje non-motorické (psychologické i somatické) příznaky, ale nadále se striktně oddělují motorické poruchy od somatických.

Nicméně vztahy mezi jednotlivými příznaky a existence eventuálních klinických podtypů uvnitř této rozmanité jednotky dosud nebyly detailně popsány na větším vzorku pacientů a jsou nadále předmětem diskuse. Průkaz existence klinických clusterů by podpořil současný diagnosticko-klasifikačního přístup založený na převládajících symptomech.

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 vztahované ke zdraví. Byla provedena detailní korelační analýza všech hodnocených domén. Posledním cílem bylo provedení hierarchické clusterové analýzy k nalezení eventuálních klinických subtypů.

Hypotézy

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

3. Metodika

3.1. Studie 1

3.1.1. Subjekty

Do studie 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), průměrného trvání onemocnění $6,5 \pm 6$ let, kteří pravidelně navštěvují specializované centrum pro extrapyramidová onemocnění, Neurologické kliniky ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Do studie bylo zařazeno také 22 pohlavím a věkem vázaných kontrolních subjektů (18 žen, 4 muži, průměrný věk $44,8 \pm 13$ let), podmínkou přijetí byla nepřítomnost neurologického onemocnění.

Od všech pacientů byla zjištěna podrobná anamnéza vztahující se k onemocnění a byli podrobeni detailnímu klinickému vyšetření neurologem – specialistou v oblasti poruch hybnosti. U každého pacienta byl určen dominantní motorický fenotyp a další přidružené hybné symptomy. Pacienti byli na základě této fenotypizace řazeni do 6 skupin s dominantním hybným příznakem (tj. tremor, porucha chůze, dystonie a spasmy, slabost, myoklonus, parkinsonismus), zároveň byl určen počet pacientů s daným motorickým fenotypem figurujícím jako přidružený k dominantnímu.

K evaluaci závažnosti jednotlivých příznaků byla využívána validovaná zjednodušená škála hodnotící tíži funkčních poruch hybnosti (tj. The Simplified Functional Movement Disorder Rating Scale, S-FMDRS) (Nielsen et al., 2017a). Mimo hybné obtíže byla zjišťována i přítomnost senzitivní symptomatiky (tj. hypestezie, parestezie, dysestezie). 17 pacientů uvedlo obtíže tohoto charakteru, nicméně žádný z pacientů je neudával v oblastech těla, kde byly aplikovány stimuly (oblast m. orbicularis oculi vpravo, akrum pravé horní končetiny).

Mezi vyřazující kritéria byla řazena přítomnost stanovené nebo suspektní diagnózy spojované s narušenou PPI, např. poruchy schizofrenního spektra, Tourettův syndrom, epilepsie temporálního laloku, OCD (Hoenig et al., 2005), panická porucha (Ludewig et al., 2002), fibromyalgie. Dále pozitivní farmakologická anamnéza na léky s popsáním vlivem na PPI, např: agonisté a antagonisté dopaminových receptorů či benzodiazepiny (Kofler et al., 2013; Braff et al., 2001).

Zaznamenan byl i abusus návykových látek, anamnéza nikotinu a četnost konzumace kofeinových nápojů. Všichni zúčastnění byli požádáni, aby se zdrželi minimálně 3-4 hodiny před provedením vyšetření, jak užívání návykových látek včetně nikotinu, tak pití kofeinových nápojů. Dále byla u všech subjektů evidována lateralita, u žen zařazených do studie i informace o menstruačním cyklu, menopauze či užívání hormonální antikoncepce (Swerdlow et al., 1997).

Čtyři pacienti s FPH a dva kontrolní subjekty uvedli, že užívají inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu. Šest pacientů a čtyři zdraví dobrovolníci uvedli, že užívají další medikaci, která neovlivňuje míru prepulzní inhibice, např: antihypertenziva, statiny, antihistaminika, levothyroxin, inhibitory protonové pumpy. Jeden pacient užíval dlouhodobě kortikosteroidy.

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.

3.1.2. Neurofyziologické vyšetření

Samotné neurofyziologické vyšetření probíhalo za standardních podmínek ve středně osvětlené a tiché místnosti. Vyšetřovaný subjekt byl posazen v pohodlné pozici, tak aby elektromyografický přístroj nebyl v jeho zorném poli, tento manévr sloužil k zamezení subjektu v předvídání aplikace stimulů. O jednotlivých typech stimulů byl subjekt předem informován. Záznam byl proveden rutinně používaným elektrodiagnostickým přístrojem (Synergy, CareFusion, Londýn, UK). Pásmové frekvenční filtry byly nastaveny na hodnoty od 30 Hz do 30 000 Hz. Vzorkovací frekvence byla nastavena na 2 000 Hz.

3.1.3. Paradigma

Základem vyšetření bylo provedení elektromyografického záznamu aktivity svalů mm. Orbiculari oculi pomocí povrchových zlatých elektrod o velikosti 10 mm s použitím vodivého

elektrodového gelu. Aktivní elektroda byla přikládána v mediální čáře (dělící tento sval na dvě symetrické části) pod okem a referenční elektroda byla umístěna 2 cm laterálně od aktivní elektrody směrem k vnějšímu koutku každého oka. Elektrický impuls k vyvolání blink reflexu (tj. pravoúhlý impuls konstantního proudu s délkou 0,5 ms) byl směřován do oblasti výstupu pravého supraorbitálního nervu, katoda byla umístěna nad supraorbitální incisuru a anoda 3 cm laterálně podél průběhu nervu nad obočím.

Aplikovaná stimulační intenzita byla 10násobkem individuálně stanoveného tzv. senzorického prahu. Ten lze definovat jako nejmenší intenzitu stimulu vnímanou subjektem v alespoň 4 z 8 aplikací.

Prepulzní stimulus (tj. pravoúhlý impuls konstantního proudu s délkou 0,2 ms) byl aplikován 100 ms před stimulací supraorbitálního nervu, a to prostřednictvím kroužkových elektrod přiložených k pravému ukazováku nad proximálním a mediálním falangeálním článkem. Aplikovaná stimulační intenzita byla 2násobkem individuálně stanoveného senzorického prahu subjektu. U každého subjektu byla provedena 8x stimulace samotného supraorbitálního nervu (tj. baseline blink reflexu) a 8x prepulzní stimulace předcházející stimulaci n. supraorbitalis (tj. blink reflex s prepulzem). Jednotlivé stimulace byly odděleny cca 10 s pauzami.

Součástí vyšetření bylo i zhodnocení míry diskomfortu či bolesti, které subjekt vnímal v průběhu vyšetřování, a to pomocí numerické škály bolesti (NRS; 0 = žádné nepohodlí, 10 = nesnesitelné).

3.1.4. Analýza EMG záznamů

Elektromyografické záznamy byly rektifikovány a analyzovány offline. Vyloučili jsme všechny záznamy s artefakty nebo se spontánním mrknutím (tj. cca 1 % ze všech pokusů). 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). 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. R1 komponenta byla sledována jako marker úspěšnosti pokusu, (Valls-Sole et al., 1999) v případě nepřítomnosti R1 komponenty byl daný záznam vyřazen z analýzy. V některých

převážně počátečních záznamech se objevila také komponenta R3, tato pozdní polyfázická komponenta blink reflexu nebyla zařazena do analýzy.

U každého subjektu byla počítána průměrná hodnota tzv. 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).

$$\%PPI = \frac{\text{průměrná velikost BR s prepulzem}}{\text{průměrná velikost baseline BR}} * 100$$

Obr. 1: Vzorec výpočtu procentuální změny velikosti blink reflexu (%PPI)

BR= blink reflex

Hodnota PPIsize představuje primární výsledek a odráží 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.

3.1.5. Statistická analýza

K analýze skupinových rozdílů mezi pacienty a kontrolními subjekty byl použit Studentův t-test pro numerické hodnoty a Fisherův exaktní test pro kategorické proměnné. Lineární model byl použit k adjustaci skupinového srovnání na skóre BDI-II, STAI X-1 a PainDETECT (k odstranění vlivu kovariát vzhledem k omezené velikosti vzorku).

Holmova – Bonferroniho korekce pro mnohonásobná porovnání byla použita pro kontrolu chyby I.druhu (Family-wise error) ve dvanácti meziskupinových srovnáních neurofyziologických i dotazníkových dat, ve čtyřech intraskupinových srovnáních neurofyziologických a NRS dat a v šesti korelačních testech. V textu uvedené P – hodnoty jsou automaticky signifikantní. Statistické výpočty byly provedeny pomocí statistického softwaru R

(R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko) (R Core Team. R, 2018).

3.2. Studie 2

3.2.1. Subjekty

Do studie bylo zařazeno 195 pacientů (141 žen, průměrný věk $46,3 \pm 12$ let, věkové rozmezí 19-81 let) s klinicky stanovenou diagnózou funkční poruchy hybnosti dle Gupta a Langa (Gupta et Lang, 2009), průměrného trvání onemocnění $7,3 \pm 7$ let, kteří navštěvovali specializované centrum pro extrapyramidová onemocnění, Neurologické kliniky ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v období od ledna 2017 do března 2020 (do začátku SARS-CoV-2 pandemie, tj. duben/2020). Pacienti, kteří navštívili ambulanci po začátku covidové pandemie nebyli do studie zahrnuti, pro možnost vícečetné bias. Dalšími vylučujícími kritérii byl věk <18 let, abnormity na MRI mozku, mentální postižení, přítomnost poruchy schizofrenního spektra, bipolární porucha, přítomnost komorbidního neurologického onemocnění centrální nervové soustavy (např: roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, cévní mozková příhoda) nebo užívání návykových látek.

Od všech pacientů byla zjištěna podrobná anamnéza vztahující se k onemocnění a byli podrobeni detailnímu klinickému vyšetření neurologem – specialistou v oblasti poruch hybnosti. Všichni participující podepsali písemný souhlas s účastí ve studii, která byla schválena etickou komisí.

3.2.2. Objektivní posouzení závažnosti motorických symptomů

U každého pacienta byl určen dominantní motorický fenotyp (tj. nejzávažnější, nejčastější, nejvíce limitující pro pacienta) a další přidružené hybné symptomy. V Tabulce 5 jsou uvedena procenta pacientů s dominantním hybným příznakem, tj. porucha chůze, slabost, tremor, dystonie, myoklonus, porucha řeči, a zároveň procenta pacientů s daným motorickým fenotypem figurujícím jako přidružený k dominantnímu. Jako „měřítko“ komplexity hybných obtíží byl použit počet motorických fenotypů (zkr. $N_{\text{motor phen.}}$). K evaluaci závažnosti jednotlivých příznaků byla využívána zjednodušená škála hodnotící tíži funkčních poruch

hybnosti (tj. The Simplified Functional Movement Disorder Rating Scale, S-FMDRS) (Nielsen et al., 2017).

S-FMDRS hodnotí přítomnost/nepřítomnost abnormálního pohybu/slabosti, jeho závažnost (škála 0-3; 0=není přítomen, 1= lehký, 2=středně závažný, 3=závažný) a trvání (škála 0-3; 0=není přítomen, 1=příležitostně, 2=často, 3=kontinuálně) v sedmi oblastech těla (obličej a jazyk, hlava a krk, levá horní končetina a pletenec ramenní, pravá horní končetina a pletenec ramenní, trup a břicho, levá dolní končetina, pravá dolní končetina), maximální skóre je 54.

K objektivnímu posouzení závažnosti poruchy chůze bylo použito S-FMDRS podskóre pro poruchu chůze (součet bodů získaných za závažnost a trvání v S-FMDRS, rozsah 0-6), dále skóre vyhodnocující nutnost použití kompenzačních pomůcek (zkr. Gait aid score), které bylo hodnoceno na základě pozorování pacienta při chůzi na minimálně 10 metrů (rozsah škály 0-3; 0= normální chůze, 1= abnormální chůze bez nutnosti použití kompenzačních pomůcek, 2= potřeba asistence či nutnost použití kompenzačních pomůcek, 3= závislost na invalidním vozíku). Hodnocení závislosti na invalidním vozíku bylo provedeno na základě klinického pozorování, tedy pouze pacienti zcela neschopni stoje ani chůze byly zařazeni do skupiny s nejvyšším počtem bodů. Pacienti používající invalidní vozík příležitostně (např. pro nadměrnou bolest, únavu nebo nízkou toleranci fyzické zátěže), tedy schopni stoje a chůze na krátkou vzdálenost byly zařazeni do jiných kategorií.

Dalším objektivním parametrem vyhodnoceným na základě klinického vyšetření byla přítomnost instability. Posturální instabilita (rozsah 0-1; 0= nepřítomna, 1= přítomna) byla klasifikována jako „přítomna“, v případech, že pacient nebyl schopen stoje/chůze bez opory, dále v případě pozitivivity Rombergova testu (resp. funkčního Rombergova testu, tj. v případě, že dojde ke zlepšení poruchy stability při distrakci např. kognitivní úlohou) nebo při pozitivitě zkoušky zvrácení trupu vstoje (tzv. pull test, tj. narušení rovnováhy náhlým prudkým tahem za obě pacientova ramena zezadu stojícím vyšetřujícím). Anamnéza pádů a nestabilita udávaná pacientem nebyly pro objektivní hodnocení stability relevantní.

3.2.3. Subjektivní posouzení závažnosti motorických a non-motorických symptomů

Všichni pacienti hodnotili závažnost svých hybných obtíží v posledních 4 týdnech pomocí tzv. Likertovy škály (rozsah 0-2; 0= netrápí mě, 1= vadí jen trochu, 2=vadí mi hodně) v 5 kategoriích

hodnotících motorické funkce (1= slabost, 2= porucha koordinace, 3= porucha chůze, 4= třes a myoklonické záškuby, 5= abnormální postury, křeče), a to na podkladě dotazníku PHQ-15 (tj. Patient-Health-Questionnaire). Celkové skóre bylo stanoveno jako Subjektivně hodnocená tíže motorických symptomů (zkr. SMSS) s bodovým rozsahem 0-10. Všichni pacienti byli požádáni o vyplnění sady dotazníků zaměřené na depresivní, úzkostnou symptomatiku, únavu, kognitivní stížnosti, bolesti, a nakonec kvalitu života vztaženou ke zdraví.

Beck Depression Inventory (BDI-II) je dotazník hodnotící míru depresivní symptomatiky, obsahuje 21 položek, bodový rozsah se pohybuje mezi 0-63 (Beck et al., 1961).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI X-1, STAI X-2) hodnotí míru momentální úzkosti (STAI X-1, 20 položek) a úzkostlivosti (STAI X-2, 20 položek), v každé části lze dosáhnout maximálně 80 bodů (Spielberger, 1983).

Únava byla hodnocena pomocí Fatigue Severity Scale (FSS), tj. 9položková škála s rozsahem 1–7. Dotazník se zaměřuje na míru fyzické a mentální únavy a její dopad na běžné denní aktivity (Krupp et al., 1989).

K posouzení intenzity momentální, průměrné a maximální bolesti v posledních 4 týdnech před vyšetřením byla použita vizuální analogová škála PainDETECT s bodovým rozsahem 0-10 (0= žádná bolest, 10= nejsilnější bolest). Z praktických důvodů byla pro analýzu použita průměrná hodnota z těchto tří udávaných skóre, tj. momentální, průměrná a maximální bolest = celkové skóre bolesti (zkr. Pain), bodový rozsah 0-30 (Freyenhagen et al., 2006).

Míra kognitivních obtíží byla měřena pomocí české validované verze dotazníku kognitivních obtíží (Le dotazník de plainte cognitive, QPC), 10položkové dichotomické (Ano/Ne) škály, o bodovém rozsahu 0-10, která se zaměřuje na kognitivní obtíže v posledních 6 měsících. Dotazník zahrnuje otázky týkající se paměťových schopností, prostorové orientace, jazykových dovedností, exekutivních funkcí nebo změn v osobnosti (Marková et al., 2017).

Kvalita života vztažená ke zdraví (HRQoL) byla hodnocena pomocí 12položkové škály Zdraví a spokojenosti (Short Form (SF-12) (Ware et al., 1996). Dotazník zahrnuje položky týkající se fyzických funkcí, sociálního fungování a omezení rolí (na fyzické i emoční úrovni) nebo otázky se zaměřením na bolest, mentální zdraví, vitalitu či všeobecné zdraví. Bodový rozsah je mezi 12-44, vyšší skóre označuje lepší HRQoL. Vzhledem k možné autokorelační bias pro překryv

otázek týkající se bolesti, únavy, úzkosti a deprese bylo vytvořeno SF-12 podskóre zahrnující pouze položky týkající se celkového zdraví (skóre 7-25).

K ozřejmění kvality života byl doplnkově použit také 5dimenzionální 3úrovňový dotazník EuroQoL (EQ-5D-3L), zahrnující deskriptivní část (EQ-5D, bodový rozsah 5-15) a vizuální analogovou škálu (EQ-VAS, rozsah 0–100 %, přičemž 100 % je nejlepší představitelný stav zdraví). V EQ-5D se odráží pět dimenzí: mobilita, péče o sebe, obvyklé činnosti, bolest/nepohodlí a úzkost/deprese, každou se třemi možnými stupni ohodnocení (žádné obtíže, mírné obtíže a závažné obtíže) (Rabin et al., 2014).

3.2.4. Statistická analýza

Vztahy mezi proměnnými byly charakterizovány Pearsonovým korelačním koeficientem. Lasso regrese s 10násobnou křížovou validací byla použita k identifikaci proměnných ovlivňujících měření HRQoL (Friedman et al., 2010).

Kandidátní proměnné vstupující do Lasso modelu byly: věk, pohlaví, délka trvání onemocnění, SMSS, S-FMDRS, S-FMDRS podskóre pro poruchu chůze, počet motorických fenotypů, Gait aid skóre, přítomnost instability, STAI X-2, BDI-II, QPC, FSS a celkové skóre bolesti.

Hierarchické shlukování využívající euklidovskou vzdálenost a kompletní slučování bylo použito k nalezení potenciálních shluků v datech. Cílem bylo identifikovat podskupiny pacientů, jejichž hodnoty proměnných by se podobaly uvnitř skupin, ale lišily meziskupinově. Při hledání shluků byly zvažovány tři soubory dat: (I) všechny proměnné vstupující do Lasso modelu, (II) všechny proměnné vstupující do Lasso modelu a k tomu indikátory dominantních a přidružených motorických symptomů, (III) pouze non-motorické proměnné.

Data byla standardizována pomocí Z-skóre k vyrovnání vlivu jednotlivých proměnných, jejichž měřítka se někdy i řádově lišila. Vysoce korelované proměnné STAI X-1, STAI X-2 a BDI-II byly dekorelovány a nahrazeny hlavními komponentami. Významnost domnělých shluků byla posouzena pomocí Gap statistiky (Tibshirani et al., 2001). Statistické výpočty byly provedeny pomocí statistického softwaru R (R Core Team. R, 2018) s balíčkem glmnet pro Lasso modelování (Friedman et al., 2010), cluster balíčkem pro výpočet gap statistiky (Maechler et al., 2021) a balíčkem idendro pro interaktivní testování dendrogramů (Sieger et al., 2017).

Korekce na mnohonásobná porovnání záměrně nebyla provedena, aby bylo možno studovat původní p-hodnoty ve vztazích mezi vybranými proměnnými.

4. Výsledky

4.1. Studie 1

Pacienti s FPH a zdravé kontrolní subjekty se významně nelišily v abusu nikotinu (tj. 11 pacientů vs. 8 kontrolních subjektů) a v konzumaci kofeinových nápojů (tj. 18 pacientů vs. 19 kontrolních subjektů).

Charakteristiky motorických fenotypů jsou shrnuty v Tabulce 2. U pacientů dominoval smíšený fenotyp. Průměrná hodnota závažnosti tíže hybných funkčních symptomů skórována ve škále s-FMRS byla 9 ± 5 (rozsah škály 0-54).

Výsledky neurofyziologického měření jsou shrnuty v Tabulce 3. Základní charakteristiky blink reflexu se mezi skupinami významně nelišily. Prepulz předcházející stimulaci supraorbitálního nervu signifikantně redukoval velikost baseline blink reflexu v obou skupinách ($t_{21} = -4.768$; $P = 0.0001$ korig. u FPH pacientů; $t_{21} = -6.13$; $P < 0.0001$ korig. u kontrolních subjektů). Míra inhibice se statisticky významně lišila mezi skupinami ($t_{35,7} = 4,78$; $P = 0,0003$ korig.; obr. 2)., u pacientů s FPH došlo k redukcí blink reflexu (PPsize) průměrně o $36,4 \% \pm 26 \%$, u kontrolních subjektů v průměru o $67,3 \% \pm 16 \%$.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi hodnotami sensorických prahů pro stimulaci supraorbitálního nervu ani pro prepulzní stimulaci aplikovanou na ukazováku mezi patientskou a kontrolní skupinou. Míra diskomfortu během vyšetření hodnocena pomocí škály NRS byla redukována aplikací prepulzu v obou skupinách, rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní.

Výsledky dotazníkové části jsou shrnuty v Tabulce 4. 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 statisticky významné rozdíly ve fázích menstruačního cyklu, menopauzy nebo užívání hormonální antikoncepce mezi pacientkami a kontrolními subjekty ženského pohlaví. Nebyly nalezeny žádné korelace mezi mírou inhibice a závažností motorických symptomů, délkou trvání onemocnění, mírou udávané deprese, úzkosti, bolesti nebo obsedantně-kompulsivních symptomů.

Tabulka 2: Charakteristika motorických fenotypů

Motorický symptom	Dominantní (n)	Přidružený (n)
Třes	7	4
Porucha chůze	7	6
Dystonie a spasmy	4	1
Slabost	4	12
Myoklonus	0	2
Parkinsonismus	0	1

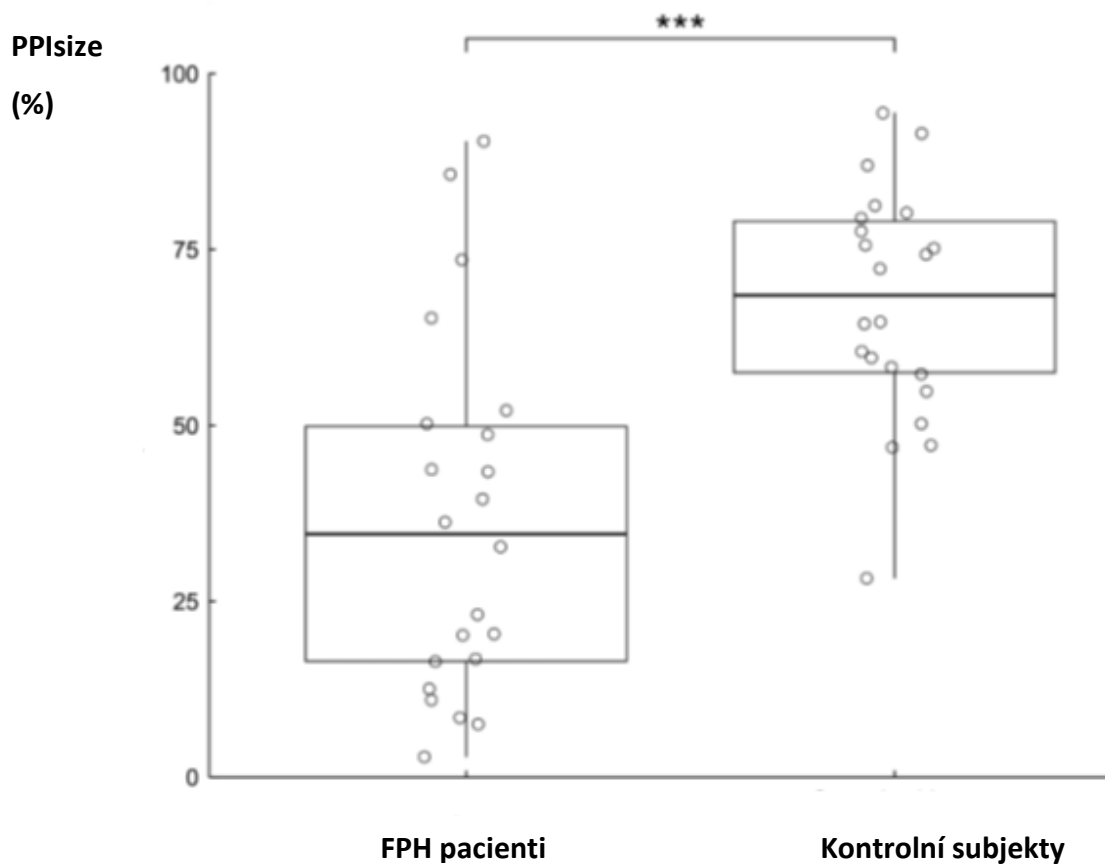
„Dominantní“ udává počet pacientů (n), u kterých byl daný motorický symptom přítomen jako převládající. „Přidružený“ udává počet pacientů (n), u kterých byl daný motorický symptom přítomen jako sekundární k dominantnímu.

Tabulka 3: Výsledky neurofyzilogického měření (R1 komponenta, R2 komponenta, baseline blink reflexu [Baseline], blink reflex s prepulzem [Prepulz]) u pacientů s FPH a kontrolních subjektů

	R1 komponenta-amplituda (mV)			R2 komponenta-velikost (ms x mV)		
	FPH	Kontroly	p-hodnoty	FPH	Kontroly	p-hodnoty
Baseline	440,4	423,4	0,751	4,74	3,73	0,175
Prepulz	535,0	484,9	0,444	2,91	1,12	0,0005**

Všechna meziskupinová srovnání byla provedena za pomoci Studentova t-testu.

** signifikantní po korekci na mnohočetné testování (**P <0.01)



Obr. 2: Hodnoty PPIsize u pacientů s FPH a u kontrolních subjektů.

PPIsize (tj. rozdíl průměrné velikosti blink reflexu s prepulzem oproti výchozí hodnotě, vyjádřeno v %) byla signifikantně nižší u pacientů s FPH ve srovnání s kontrolními subjekty ($P = 0,0003$ korig.).

*** $P < 0,001$

Tabulka 4: Výsledky dotazníkové části – měření závažnosti depresivních příznaků, úzkosti, obsedantně-kompulsivních symptomů a bolesti

	FPH pacienti	Kontrolní subjekty	p-hodnoty
BDI – II	15.5 (9.7)	5.1 (5.7)	0.0001**
STAI X-1	43.2 (9.4)	36.5 (10.4)	0.0296
OCI-R	13.8 (12.9)	13.0 (11.0)	0.8171
Bolest – aktuální	5.0 (2.9)	0.1 (0.3)	<0.0001**
Bolest – maximální	7.6 (2.4)	1.9 (2.0)	<0.0001***
Bolest – průměrná	6.3 (2.4)	1.0 (1.1)	<0.0001***

Bolest aktuální/maximální/průměrná= PainDETECT k posouzení intenzity bolesti; BDI-II= Beckova škála deprese; OCI-R= Obsessive-Compulsive Inventory Revised k posouzení míry OCD příznaků; STAI X-1= Dotazník úzkosti

Všechna meziskupinová srovnání byla provedena za pomoci Studentova t-testu.

*** signifikantní po korekci na mnohočetné testování (**P <0.01; ***P <0.001)*

Obdobná analýza byla provedena i pro podskupinu subjektů zcela bez medikace a podskupinu těch, kteří nevykazovali žádné (ani motorické) příznaky na pravé horní končetině, kam byl aplikován prepulz, výsledky se významně nelišily.

4.2. Studie 2

Z konsektivního vzorku 195 pacientů inkludovaných do studie, kteří absolvovali vstupní pohovor, klinické vyšetření a splnili diagnostická kritéria pro motorickou funkční neurologickou poruchu bez významných komorbidit, však 17 pacientů neodevzdalo dotazníky a 26 pacientů je vyplnilo pouze částečně. Subjekty s chybějícími údaji byly z analýzy vyřazeny.

Kompletní data byla získána od 152 pacientů s klinicky stanovenou FPH (109 žen, průměrný věk 46 ± 12 let), průměrného trvání onemocnění $6,6 \pm 5$ let. Z analýzy bylo celkem vyloučeno 43 pacientů (32 žen, průměrného věku $47,5 \pm 12$ let, průměrné doby trvání onemocnění: $10,0 \pm 7$ let, medián 8 let). Vyřazení pacienti se signifikantně lišili od analyzovaného vzorku pouze v časnějším nástupu a delším trvání onemocnění. Možným vysvětlením nižší compliance by mohl být fakt, že začátek FPH u těchto pacientů byl datován před rokem 2015, tedy před vznikem specializované ambulance pro funkční poruchy. Možná frustrace z chronicity onemocnění, nejednotným přístupům a nedostatečným léčebným postupům, se mohla odrazit na další spolupráci se zdravotnickým personálem.

V Tabulce 5 jsou uvedeny počty/procenta pacientů s jednotlivými fenotypy. V našem souboru prezentovalo 41 % pacientů dva fenotypy současně, 3 % pacientů vykazovalo čtyři a více motorických symptomů a 29 % mělo monosymptomatický fenotyp. Průměrná hodnota S-FMDRS byla $11,3 \pm 8$ (rozsah 0–39). S-FMDRS podskóre pro poruchu chůze bylo $2,8 \pm 2$ (rozsah 0–6). Instabilita byla zjištěna z klinického vyšetření u 33 % pacientů.

Potřeba asistence nebo použití kompenzačních pomůcek (francouzské hole, berle nebo chodítko) při chůzi byla evidována u 16 % subjektů a u 4 % kompletní závislost na invalidním vozíku, 44 % pacientů vykazovalo poruchu chůze bez nutnosti pomoci a u 36 % nebyla porucha chůze přítomna.

Domény včetně věku a věku při počátku onemocnění, dále údaje z dotazníků o non-motorických symptomech, subjektivně udávané závažnosti motorických symptomů a HRQoL ve vztahu k motorickým fenotypům jsou zobrazeny na obrázku 3.

Tabulka 5: Charakteristika motorických fenotypů

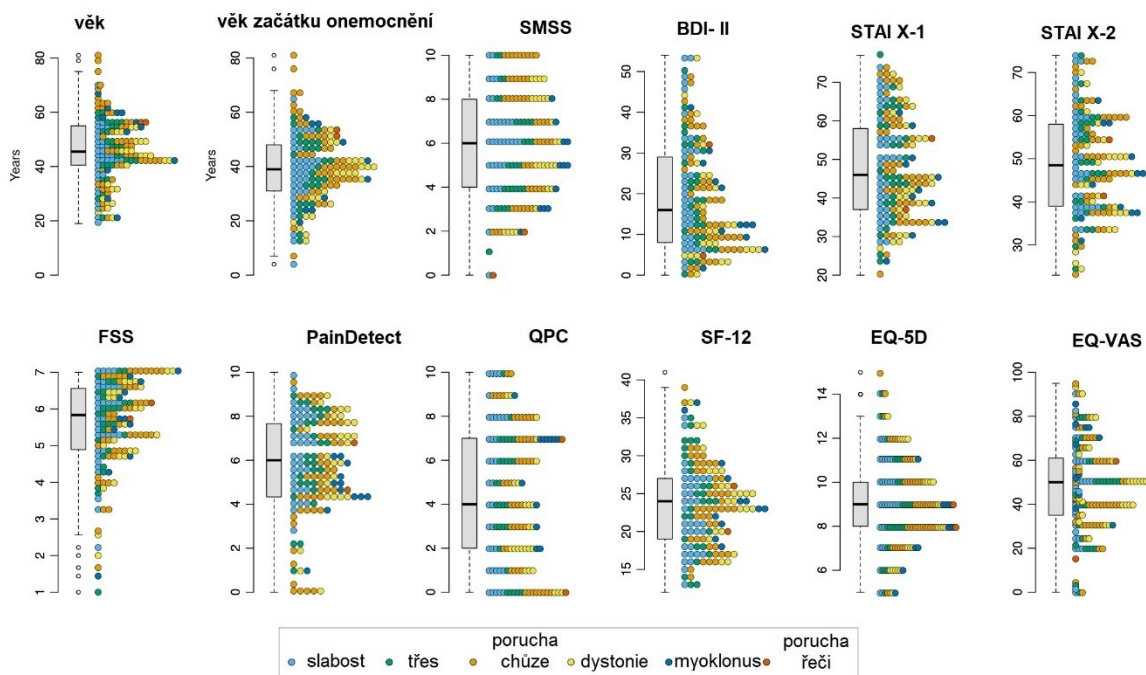
		Procento pacientů, u kterých byl daný motorický symptom přítomen jako sekundární k dominantnímu (%) c						
n (152) a	Dominantní motorický symptom (%) b	Porucha chůze	Slabost	Tremor	Dystonie	Myoklonus	Porucha řeči	Posturální instabilita (%) d
Porucha chůze	32	-	62	42	0	4	17	67
Slabost	24	72	-	22	6	0	11	31
Třes	19	31	34	-	0	7	7	10
Dystonie	16	64	36	48	-	12	12	8
Myoklonus	8	33	17	17	8	-	0	17
Porucha řeči	1	0	0	0	0	0	-	0

a Celkový počet pacientů

b Procento pacientů, u kterých byl daný motorický symptom přítomen jako dominantní/převládající.

c Např. 42 % pacientů s primárně poruchou chůze, má zároveň třes.

d Procento pacientů udávající posturální instabilitu jako přidružený příznak k dominantnímu symptomu, např. 67 % pacientů s poruchou chůze má zároveň i posturální instabilitu.



Obr.3: Krabicové grafy a histogramy zobrazují věk pacientů, věk začátku onemocnění, údaje z dotazníků o non-motorických symptomech, subjektivně udávané tíže motorických symptomů a HRQoL. Barevné body reprezentují pacienty s daným motorickým fenotypem.

n = 152, celkový počet pacientů

BDI-II = Beckova škála deprese; *EQ-5D* popisná část *EQ-5D-3L*; *EQ-VAS* = EQ vizuální analogová škála *EQ-5D-3L*; *FSS* = škála pro měření tíže únavy; *PainDetect* škála bolesti – průměr ze 3 hodnot aktuální/průměrné/maximální intenzity bolesti v posledních 4 týdnech; *QPC* = Dotazník kognitivních stížností; *SF-12* = 12položkový dotazník kvality života; *SMSS* = subjektivní hodnocení tíže motorických symptomů, *STAI X-1/STAI X-2* = Dotazník úzkosti a úzkostlivosti

4.2.1. Korelační analýza

Byly analyzovány vztahy mezi následujícími doménami: Věk, Věk při počátku onemocnění, Trvání onemocnění, Subjektivně hodnocená tíže motorických symptomů (*SMSS*), Počet motorických fenotypů (*N_Q* motor phen.) *S-FMDRS*, *S-FMDRS* podskóre pro poruchu chůze (*S-FMDRS* gait), použití kompenzačních pomůcek (Gait aid score), Non-motorické domény (*BDI-II*, *STAI X-1,2*, *FSS*, *QPC*, Pain skóre) a naposledy domény *HRQoL* (*SF-12*, *SF-12* podskóre, *EQ-*

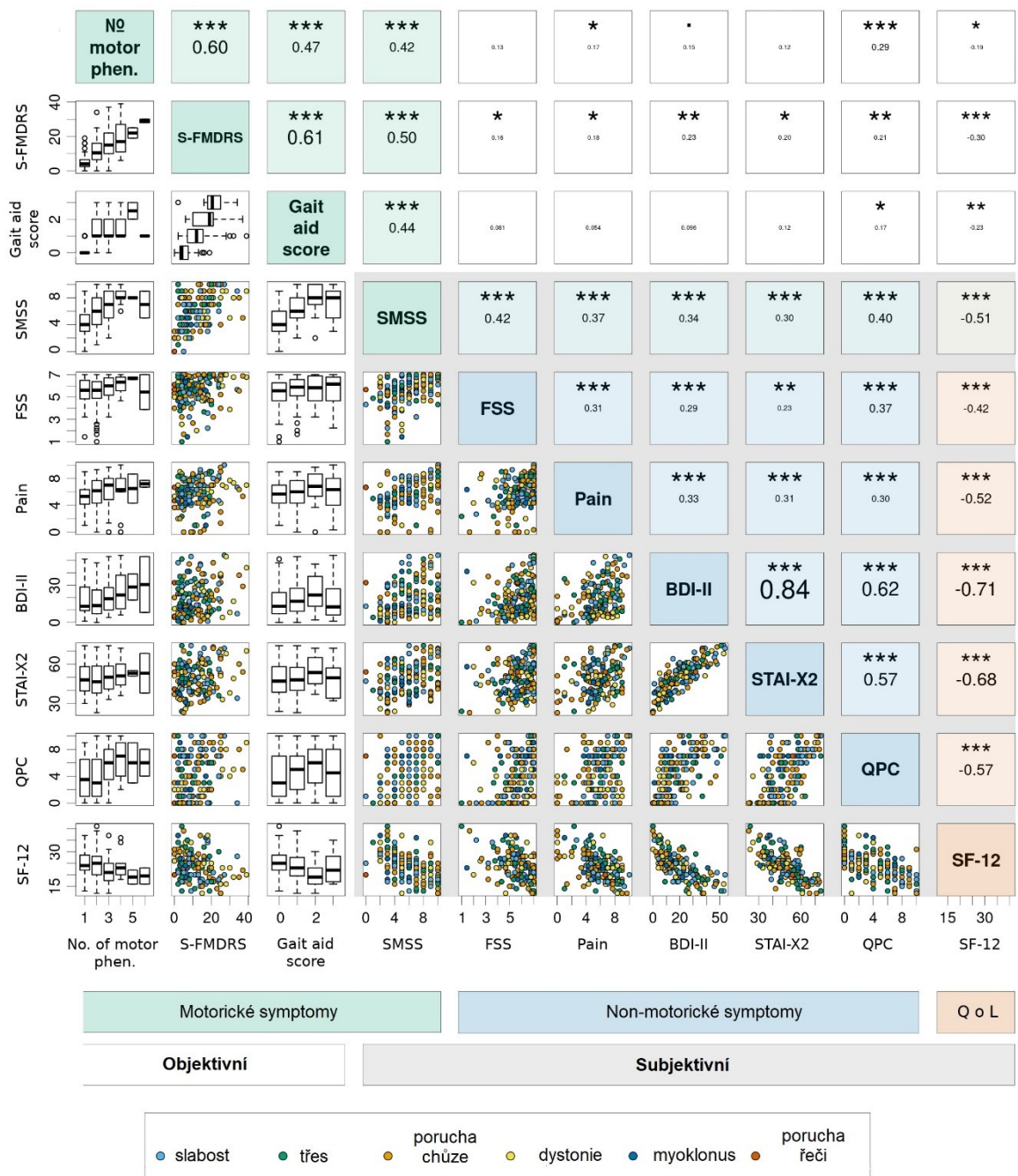
5D, EQ-VAS). Hlavní výsledky korelační analýzy jsou zobrazeny na obrázku 4. Doplňkové analýzy budou shrnuty v následujícím textu.

Vyšší věk byl spojen s vyšší mírou kognitivních obtíží (QPC, $p < 0,001$), úzkostlivostí (STAI X-2, $p < 0,01$) a zhoršenou kvalitou života (konkrétně SF-12 podskóre, $p < 0,01$; EQ-VAS, $p < 0,01$), méně i s aktuální úzkostí, depresivitou a poruchou chůze dle S-FMDRS ($p < 0,05$).

Delší trvání onemocnění koreluje se zvýšenou únavou (FSS, $p < 0,001$) a je spojeno s větší potřebou podpory při chůzi (Gait aid score, $p < 0,01$), slabě i s poruchou chůze dle S-FMDRS ($p < 0,05$).

Všechny parametry objektivního měření závažnosti motorických symptomů korelovaly mezi sebou (No motor phen., S-FMDRS, S-FMDRS podskóre chůze, Gait aid score, $p < 0,001$). Všechny non-motorické domény silně korelovaly mezi sebou (BDI-II, STAI X-1,2, QPC, FSS, Pain skóre, $p < 0,001$), se SMSS ($p < 0,001$) a s HRQoL (SF-12 a EQ-5D-3L, $p < 0,001$). Nejsilnější korelace byla pozorována mezi depresí, úzkostí a kognitivními stížnostmi. Hodnoty S-FMDRS silně korelovaly se všemi non-motorickými doménami (BDI-II, STAI X-1,2, QPC, FSS, Pain skóre, $p < 0,001$). Vyšší počet fenotypů koreloval se zhoršenou kognicí (QPC, $p < 0,001$), slabě s bolestí (Pain skóre, $p < 0,05$) a kvalitou života (SF-12, $p < 0,05$).

Subjektivně závažnější tíže hybných obtíží (SMSS) byla spojena s objektivně horším klinickým stavem, tedy vyšším počtem motorických symptomů (No motor phen.), vyššími hodnotami S-FMDRS, větší potřebou použití kompenzačních pomůcek (Gait aid score) a zároveň se zhoršením ve všech non-motorických doménách (BDI-II, STAI X-1,2, QPC, FSS, Pain skóre) včetně kvality života (SF-12 a EQ-5D-3L), ($p < 0,001$), viz. Obr. 4.



Obr. 4: Bivariační bodové a krabicové grafy jsou uvedeny pod diagonálou. Nad diagonálou jsou uvedeny Pearsonovy korelační koeficienty a jejich významnost.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Zeleně jsou označeny domény motorických symptomů, modře domény non-motorických symptomů a oranžově parametr kvality života (QoL).

Jednotlivá měření domén u pacientů se promítají na osu X (horizontální) a na osu Y (vertikální).

BDI-II = Beckova škála deprese; FSS = škála pro měření tíže únavy; Gait aid score = skóre nutnosti použití kompenzačních pomůcek; N_o motor phen. = počet motorických fenotypů; Pain = The PainDetect škála bolesti -průměr ze 3 hodnot aktuální/průměrné/maximální intenzity bolesti v posledních 4 týdnech; QoL = kvalita života; QPC = Dotazník kognitivních stížností; SF-12 = 12položkový dotazník kvality života; S-FMDRS= zjednodušená škála funkčních poruch hybnosti; SMSS = subjektivní hodnocení tíže motorických symptomů; STAI X-2 = Dotazník úzkostlivosti

Nebyly nalezeny žádné podstatné rozdíly ve skóre SF-12 a EQ-5D-3L mezi pacienty s dominantním fenotypem poruchy chůze a mezi pacienty s ostatními fenotypy. Přítomnost posturální instability byla spojena s horší kvalitou života (SF-12 a EQ-5D-3L, $p < 0,001$). Překvapivě pacienti, kteří jsou plně závislí na invalidním vozíku, neudávali významně horší hodnoty SF-12 nebo EQ-VAS oproti pacientům bez poruchy chůze, významný rozdíl byl pouze v EQ-5D ($p < 0,001$).

4.2.2. Prediktory kvality života vztahované ke zdraví

Vícenásobná lineární regrese odhalila faktory, které významně ovlivňují HRQoL, pro SF-12 jsou to: BDI-II, Pain skóre, SMSS, STAI X-2, FSS. Obdobná analýza byla provedena i pro SF-12 podskóre: BDI-II, Pain skóre, SMSS, FSS, věk.

Aktuální zdravotní stav, měřený pomocí EQ-5D silně ovlivňovaly následující domény: BDI-II, Gait aid skóre, Pain-aktuální a S-FMDRS. Aktuální zdravotní stav, měřený pomocí EQ-VAS je ovlivněn Pain skóre, STAI X-2, SMSS a věkem.

4.2.3. Clusterová analýza

Shluková analýza doplněná o gap statistiku odhalila, že vzorek vytváří zcela homogenní shluk a pacienti tedy nemohou být rozdělení do více podskupin. Tento výsledek platí pro výše uvedené tři soubory dat.

5. Diskuse

5.1. Studie 1

Jedná se o první studii v dosavadní literatuře, ve které byl popsán fenomén PPI u pacientů s funkčními poruchami hybnosti. Primárním zjištěním je, že u pacientů s FPH dochází k významné redukci PPI oproti kontrolním subjektům. Základním předpokladem je, že PPI odráží funkci senzomotorického gatingu. Za běžných okolností může množství podnětů přebírat úlohu prepulzů a zabraňovat nežádoucím motorickým reakcím, které by mohly interferovat s právě probíhajícím zpracováním relevantních vstupů (Swerdlow et al., 2016). Do jaké míry dojde k pozornostní reorientaci vůči danému podnětu a jak moc silná bude inhibice okolních rušivých podnětů závisí na tzv. salienci (tj. míra významnosti) daného podnětu.

Zpracování informačních vstupů mozkiem je výsledkem dynamické víceúrovňové interakce top-down signálů se senzoryckými /bottom-up signály a PPI je „vedlejším produktem“ těchto komplexních procesů odrážející somatosenzorickou integraci na subkortikální úrovni (Corbetta et al., 2008). Jak již bylo uvedeno výše, velikost PPI je modulována prostřednictvím řady anatomických struktur, kdy pravděpodobně stěžejní roli hraje ventrální striatum/nucleus accumbens (Ma et Leung, 2016).

Vzhledem k tomu, že jsme nezjistili rozdíly v parametrech samotných blink reflexů mezi pacienty s a kontrolními subjekty, lze předpokládat normální integritu obvodů na úrovni mozkového kmene. Nejpravděpodobnějším podkladem abnormit PPI u FPH je tedy narušení top-down signalizace ze struktur předního mozku projikujících se do pontinního reflexního okruhu blink reflexu. PPI je zcela automatický fenomén předcházející vědomému zpracování podnětu, abnormity tohoto objektivně měřitelného jevu, tedy podporují rozdílný podklad funkčních poruch a faktitivní poruchy nebo simulace (Edwards et al., 2012).

Z předchozích studií je známo, že PPI může být modulováno vyššími kognitivními funkcemi, např: pozornostní modulací nebo podmíněnou modulací (Swerdlow et al., 2016). Pozornostní procesy jistě ovlivňují inhibici při použití delších interstimulačních intervalů, tj. interval mezi prepulzem a následným stimulačním podnětem, nicméně existují důkazy i o vlivu pozornosti při použití krátkých interstimulačních intervalů např. 120ms (Heekeren et al., 2004; Filion et al., 1993).

Na základě všech výše uvedených poznatků můžeme usuzovat, že redukce prepulzní inhibice může odrážet zhoršenou neselektivní alokaci pozornosti či obtíže s jejím přeorientováním, dále narušení ochrany právě zpracovávaného somatosenzorického podnětu v časné úrovni informačního processingu, ale také narušení časného vyhodnocení salience příslušející danému prepulznímu stimulu.

Dosavadní funkčně zobrazovací studie u FPH již prokázaly dysfunkci některých struktur zapojených do salientní neurální sítě, např. nucleus accumbens nebo amygdaly (Voon et al., 2011; Aybek et al., 2014). Dále abnormality v oblasti temporoparietální junkce, která je dáována do souvislosti nejen se schopností self-agency (Nahab et al., 2017), ale i pozornostní reorientací, tj. přesměrováním pozornosti z jednoho objektu na druhý nebo s přepínáním jednotlivých neurálních sítí (Krall et al., 2014). Všechny tyto alterace mohou hrát důležitou roli v dysregulaci prepulzní inhibice u funkčních poruch.

Abnormální PPI je považováno za velmi robustní a vysoce reprodukovatelný neurofyziologický marker vyšetřovaný u subjektů s poruchou ze schizofrenního spektra. Útlum PPI je v souladu s jednou ze základních hypotéz vysvětlujících vznik schizofrenie, kterou je teorie „narušené salience“ (Fletcher et Frith, 2008). Narušené rozpoznávání významnosti podnětů vede k obtížnému filtrování informací přicházejících z okolí s výsledným informačním přehlcním nervového systému a chybným percepčním inferencím, tj. odvozování souvislostí z informací získaných smyslovou percepcí, vedoucích k rozvoji halucinací či bludů (Maia et al., 2017).

U pacientů se schizofrenií byla demonstrována neschopnost rozpoznat významnost podnětu pomocí tzv. mismatch negativity, která je definována jako negativní složka evokovaných potenciálů odrážející pochody spojené s automatickou detekcí změny (Garrido et al., 2009).

Můžeme tedy předpokládat, že u schizofrenie nedochází k rozlišení pro organismus významných prepulzních stimulů od jiných podnětů z důvodů neomezeného somatosenzorického gatingu, a proto selhává mechanismus rušící sensorimotorickou aktivitu (tj. blink reflex).

Naopak u funkčních poruch se předpokládá spíše nedostatečná senzitivita k vysoce prioritním exteroceptivním či interoceptivním inputům, která taktéž zapříčiní snížení vlivu prepulzu na danou sensorimotorickou aktivitu.

V předchozích studiích byl u pacientů s FPH popsán jev tzv. sensorické atenuace odrážející sníženou schopnost rozpoznat vlastní hybnou akci (Parees et al., 2014a). Tento jev byl popsán také u schizofrenie, nicméně opět lze předpokládat odlišné patofyziologické mechanismy vedoucí k narušení self-agency u těchto dvou poruch (Brown et al., 2013).

Předpokládané patofyziologické mechanismy, které vedou k dysregulaci PPI se u schizofrenie a u funkčních symptomů významně liší, nicméně přímé srovnávací studie různých mechanismů zatím chybí a výskyt stejných abnormalit u obou onemocnění je obtížné spolehlivě interpretovat.

Alterace v PPI byly nalezeny i u jiných pohybových poruch, např.: Huntingtonova choroba (Bollen et al., 1986), Parkinsonova nemoc (Nakashima et al., 1993) nebo dystonie (Gomez-Wong et al., 1998). Z řad studií nicméně vyplývá, že snížení PPI nemusí být vždy spojeno se strukturální nebo regulační neurální poruchou, např. existují významné rozdíly mezi pohlavím a míra inhibice může kolísat v rámci menstruačního cyklu u zdravých žen (Swerdlow et al., 1993). Důležitou informací představuje nález intaktního PPI u některých závažných organických onemocnění, např. bipolární porucha, depresivní porucha a jiné (Ludewig et al., 2003; Perry et al., 2004). Výsledky této studie podporují zpochybnění základního kategorického dělení poruch na funkční a organické/nefunkční.

Vzhledem k velkému počtu poruch spojených s abnormalitami v PPI, kdy některé ovlivňují pohyb, jiný mentální stav nebo vnímání bolesti, lze předpokládat, že existuje více možných cest vedoucích k narušení PPI. Absence korelace mezi velikostí inhibice a závažností motorických symptomů nebo trváním onemocnění nám neumožňuje uvažovat o stěžejní roli narušené PPI v rozvoji hybných projevů u FPH. Zajímavostí je, že u pacientů s dystonií, kteří používají sensorické triky, byla PPI méně narušena. Tento nálezn byl vysvětlen tak, že dysfunkce ve zpracování sensorických inputů hraje roli při udržování dystonických spasmů (Gomez-Wong et al., 1998).

V budoucnosti by měl být dále studován především vztah velikosti prepulzní inhibice k perzistenci motorických symptomů. Abnormální PPI by mohla představovat premorbidní rys, který činí pacienty náchylnější k rozvoji onemocnění, jak se předpokládá u schizofrenie (Ettinger et al., 2017) nebo může představovat důsledek či kompenzační fenomén spojený s poruchou.

V naší studii jsme nezjistili rozdíl v účinku prepulzu na míru diskomfortu během vyšetření, u obou skupin došlo k redukci intenzity nepohodlí po aplikaci prepulzního stimulu, což kontrastuje s výsledky obdobné studie u pacientů s fibromyalgií, u kterých prepulz bolest či diskomfort neredukoval na rozdíl od kontrolních subjektů (Kofler et al., 2014).

V souladu s předchozími studiemi udávali pacienti s FPH vyšší míru deprese a bolesti než kontrolní subjekty (Gelauff et al., 2014). Nicméně přítomnost těchto faktorů neovlivňovala významně míru narušení PPI, po statistické adjustaci zůstaly rozdíly v inhibici mezi skupinami vysoce signifikantní.

Deficit v PPI byl přítomen bez ohledu na motorický fenotyp, velikost PPI nekorelovala ani s uváděnou mírou bolesti. Souvislost s bolestí by se nabízela vzhledem k dosavadně popsaným abnormitám v PPI dominantně u bolestivých funkčních syndromů.

Jednotné neurální mechanismy stojící za rozvojem funkčních motorických, sensorických, interoceptivních či kognitivních symptomů, tak jak byly navrženy v neurobiologických modelech, jsou v souladu s překrýváním klinických domén a rizikových faktorů. Nicméně i přes nálezy podporující tyto hypotézy (včetně narušené PPI) současné klasifikační systémy nadále vytvářejí propast mezi funkčními a somatickými syndromy.

Tato studie má svá omezení, např. se subjekty nebyl proveden strukturovaný psychiatrický rozhovor s vyšší senzitivitou k detekci psychiatrických komorbidit, než zachytí dotazníky. Sice nebyla nalezena souvislost mezi velikostí inhibice a přítomností nebo nepřítomností abnormálního pohybu na končetině, kde byl aplikován prepulz, avšak možná interakce mezi místem motorického symptomu a PPI, která by mohla poskytnout důležité poznatky o sensorimotorickém gatingu a patofyziologii FPH, nemusela být detekována vzhledem k malé velikosti vzorku.

5.2. Studie 2

5.2.1. Vztah mezi motorickými a non-motorickými symptomy

V souladu s předchozími studiemi jsme našli vysokou míru vzájemné korelace mezi non-motorickými příznaky (Gelauff et al., 2018; Gendre et al., 2019; Věchetová et al., 2018).

Dále jsme odhalili vztah mezi subjektivním a objektivním hodnocením tíže motorických symptomů.

Závažnost hybného stavu hodnocená na škále S-FMDRS korelovala s depresí, úzkostí, únavou, bolestí nebo kognitivními obtížemi. Spíše proti očekávání nebyla nalezena korelace mezi závažností poruchy chůze a bolestí.

Zajímavé je, že stížnosti na kognitivní funkce jsou jediným non-motorickým parametrem, který koreloval se všemi zkoumanými doménami. Toto zjištění jistě zdůrazňuje význam kognitivních procesů (včetně role pozornosti) v rozvoji a udržování funkční poruchy (Sadnicka et al., 2020; Teodoro et al., 2018).

Významná korelace mezi závažností motorických symptomů a psychologickými doménami (např: deprese, anxieta) byla dokumentována ve studii zabývající se funkčním myoklonem, zatímco v kontrolní skupině s organicky podmíněným myoklonem signifikantní korelace nebyla přítomna (Zutt et al., 2017).

K objasnění, zdali je vysoká míra korelace mezi motorickými a non-motorickými symptomy společně s významnou homogenitou vzorku a nedostatkem jednoznačných klinických subtypů, typická nejen pro FPH, ale i pro jiné funkční poruchy, bude zapotřebí více studií.

Navzdory obecnému předpokladu, že se motorické symptomy vždy pojí s psychologickými a somatickými příznaky, je literatura v tomto směru nekonzistentní. Řada studií významné korelace nepotvrdila, a to u relabujících i progresivních neurologických onemocnění jako je např. roztroušená skleróza (Braga et al., 2016; Arnett et al., 2002; Bakshi et al., 2003; Brassington et Marsh, 1998; Schreurs et al., 2002), myastenie gravis (Bartel et Lotz, 1995; Chen et al., 2011), Parkinsonova nemoc (Park et al., 2018) nebo spinální muskulární atrofie (Gunther et al., 2019).

5.2.2. Vliv motorických a non-motorických příznaků na HRQoL

Analýza vlivu motorických a non-motorických symptomů na kvalitu života vztaženou ke zdraví odhalila negativní korelace mezi všemi subjektivními i objektivními parametry motorických i non-motorických příznaků a kvalitou života. Přesto prediktorem HRQoL je spíše subjektivně hodnocená tíže motorických příznaků než S-FMDRS, společně s depresí, bolestí, úzkostlivostí

nebo únavou. Tyto výsledky rozšiřují naše zjištění z předchozí studie na menším počtu pacientů s FPH, kde ale nebyla hodnocena subjektivně udávaná míra závažnosti hybných příznaků, a tím byl zvýrazněn vliv non-motorických příznaků na kvalitu života (Věchetová et al., 2018).

Vzhledem k možnému překryvu položek ve specifických dotaznících zaměřených na hodnocení non-motorických příznaků (především bolest, únava, deprese, anxieta) s některými položkami uváděnými v dotaznících hodnotících kvalitu života, bylo vytvořeno SF-12 podskóre zahrnující pouze položky vztažené k obecnému zdraví, tímto se předešlo možnému autokorelačnímu zkreslení. Výsledky korelační analýzy pro SF-12 podskóre se významně nelišily od výsledků pro celkové skóre odrážející kvalitu života (SF-12).

Žádný z uvedených dominantních motorických fenotypů nebyl spojen s horší kvalitou života. Nicméně pacienti, u kterých byla zjištěna instabilita stoje a chůze při klinickém vyšetření, vykazovali horší kvalitu života oproti pacientům, kteří problémy se stabilitou neměli. Obdobné výsledky ukazují i studie zaměřené např. na Parkinsonovu chorobu (Muslimovic et al., 2008).

Zajímavé je, že delší trvání onemocnění bylo spojeno pouze s větší nutností použití kompenzačních pomůcek při chůzi a větší únavou, ale nekorelovalo s tíží ostatních motorických a non-motorických příznaků. Toto zjištění je proti obecnému očekávání, neboť tento vzorec vidáme u progresivních neurodegenerativních onemocnění, u kterých se déletrvající onemocnění projevuje celkově zhoršeným klinickým stavem, a tedy zhoršením všech příznaků napříč různými doménami, jak bylo dokumentováno např. u onemocnění motoneuronu (Gunther et al., 2016) nebo Parkinsonovy nemoci (Antonini et al., 2012).

5.2.3. Clusterová analýza

V klinické praxi jsou obvykle pacienti s FPH posuzováni dle převládajícího motorického fenotypu. Tato klasifikace napomáhá diferenciální diagnostice a určení cíleného terapeutického přístupu. Motorické fenotypy jsou také stěžejní např. při výběru specifických fyzioterapeutických technik (Nielsen et al., 2015), nicméně i non-motorické (psychologické i somatické) příznaky by měly být součástí diagnostiky a terapie (Gelauff et al., 2014; Maggio et al., 2020; Nielsen et al., 2016; Nielsen et al., 2019). Předpokládali jsme, že by analýza různých

kombinací non-motorických symptomů mohla definovat homogennější podskupiny pacientů nebo mohla ozřejmit specifické asociace s motorickými charakteristikami.

Jedna z recentních studií nenašla žádné významné rozdíly mezi skupinami s různými dominantními fenotypy, a to v demografických údajích, charakteru počátku rozvoje onemocnění, v závažnosti deprese, úzkosti nebo únavy (Gelauff et al., 2020b).

V naší studii jsme zvolili bezhypotézový přístup založený na datech pro hledání podtypů pomocí shlukové analýzy založené na předem nezaujatých technikách. Pomocí těchto vysoce spolehlivých technik a navzdory relativně velkému vzorku pacientů se nám nepodařilo relevantní shluky identifikovat.

Předchozí vysoce kvalitní studie využívající obdobnou metodiku (tj. gap statistika) našly u některých jiných onemocnění konkrétní clusteru např. u drug-naive parkinsonismu (Jain et al., 2015), komorbidit spojených s obezitou (Reategui et al., 2019) nebo v datech o progresi karcinomu prsu (Alexe et al., 2007). To naznačuje, že nedostatek shluků jistě není všeobecný jev nalézáný napříč různými patologickými stavy. Nicméně k implementaci závěrů o specifitě k funkčním poruchám jsou zapotřebí další studie.

5.2.4. Interpretace

Nelze vyloučit, že nález homogenity vzorku společně s vysokou mírou vzájemné korelace mezi doménami může být i přes snahu zamezit autokorelační chybě ovlivněn vzájemným překrýváním položek tázajících se na obdobnou problematiku napříč dotazníky. Především se jedná o dotazníky HRQoL, ale i např. dotazník BDI-II zahrnuje několik položek týkajících se somatických symptomů. Nicméně homogenita a vysoká míra korelací mezi doménami je zcela ve shodě se závěry současného neurobiologického modelu, který předpokládá společnou patofyziologii všech funkčních symptomů bez ohledu na typ příznaku. Identická dysfunkce na úrovni neuronálních sítí postihuje motorickou, interoceptivní a exteroceptivní kontrolu a vysoká míra korelace mezi symptomy může být právě odrazem této společné dysfunkce.

Tento pohled potvrzují i zkušenosti z běžné klinické praxe, kdy pacienti s primárně funkční motorickou poruchou referují i mnoho somatických obtíží. U některých pacientů si lze všimnout, že se v průběhu onemocnění mění tíže a dominance příznaků např. zhorší se bolesti, ale zároveň se mírně zlepší motorická porucha, někteří pacienti přichází s únavovým a

bolestivým syndromem a teprve později se u nich rozvinou i hybné obtíže atd. Specificita těchto výsledků pro různé funkční syndromy je ale pouze hypotetická a musí být v budoucnosti podpořena dalšími studiemi.

Recentní studie navrhuje aktivní inferenční model jako stěžejní v rozvoji chronické bolesti také zrcadlí obdobné patofyziologické mechanismy jako u funkčních neurologických poruch. Široce používaný koncept „centrální senzitivace“ je kompatibilní s modelem funkčních neurologických příznaků založeném na prediktivním kódování. Podle tohoto modelu dochází vlivem abnormálních predikcí ke zkreslení vnímání bolesti.

I když termín senzitivace naznačuje abnormální citlivost k sensorickému/nociceptivnímu inputu, současné výpočetní modely a experimentální data ukazují, že samotný percept je spíše než vlastním sensorickým vstupem ovlivněn predikcí o vstupu. To dokládá např. nález vyšších prahů bolesti k elektricky indukovaným periferním stimulům u pacientů s chronickou bolestí, kdy dochází k systematickému snižování významnosti periferního podnětu, až je nakonec převážen abnormální predikcí (Hechler et al., 2016).

Role aktivní inference a prediktivního kódování byla navržena také v percepci emocí a deprese (Barrett et al., 2016; Lindquist et Barrett, 2012). Podle teorie duálního systému strachu a úzkosti lze farmakologicky (antidepresivy a anxiolytiky) modulovat různé subkortikální změny mozku a fyziologické změny v těle, zatímco kortikální síť generující vědomý stav reflektující vlastní pocit strachu a úzkosti mohou být ovlivněny psychoterapeutickými přístupy (LeDoux et Pine, 2016).

5.2.5. Klinické implikace a limitace

Současné poznatky o FNP, chronické bolesti a dalších somatických syndromech lze vzájemně propojovat, využívat k pochopení mechanismu vzniku příznaků u různých funkčních poruch či k nastavení terapeutických přístupů, které by mohly být účinné napříč funkčními syndromy. Budoucí revize klasifikačních systémů onemocnění by mohly jednotně obsahovat pouze jednu širší diagnostickou kategorii pokrývající celé spektrum funkčních symptomů včetně bolesti, únavy nebo kognitivních obtíží.

MKN 11 rozlišuje kategorie disociativních poruch s neurologickými příznaky a poruch s příznaky tělesné nepohody či tělesných zážitků, obojí zahrnuté v sekci mentálních,

behaviorálních a neurodevelopmentálních poruch, dále pouze 3 čistě neurologické diagnózy zahrnuté současně v neurologické sekci poruch hybnosti (funkční tremor, funkční parkinsonismus, funkční dystonie a spasmy).

Je otázkou, v jaké sekci by tato nová diagnostická kategorie měla být zahrnuta. Vzhledem k tomu, že současný pohled na činnost nervového systému, který nezůstává u vědecky i klinicky neobhájitelného dualismu striktně odlišujícího „mozek“ a „mysl“, by bylo nejvhodnější zavést jednu společnou tzv. „brain“ sekci, a ne proto že by neurologická a psychiatrická onemocnění bylo možno chápat pouze z neurobiologického pohledu, ale z prostého důvodu, a to že nervový systém bude vždy představovat bazální biologický substrát neurologických, kognitivních, emočních nebo behaviorálních dysfunkcí.

Ambulantní služby poskytované pacientům by mohly těžit z určitého stupně sjednocení funkčních syndromů. V současnosti se pracuje s těmito pacienty izolovaně v rámci různých odborností. Např. pacienti s poruchami hybnosti jsou nejčastěji dispenzarizováni neurologem (event. i psychiatrem), pacienti s chronickým únavovým syndromem jsou často sledováni imunologem, pacienti s fibromyálií revmatologem, s dráždivým tračníkem gastroenterologem a pacienti se syndromem bolestivého močového měchýře urologem.

Rozdělení péče o pacienty v rámci orgánově specifických specializací má svou nezastupitelnou úlohu v některých aspektech léčby a v diferenciální diagnostice i pro vysokou míru překryvu funkčních poruch s organickými komorbiditami.

I přesto existují oblasti překryvu mezi jednotlivými funkčními syndromy, kde lze propojovat současné vědecké a klinické poznatky. Základním cílem by měla být integrace služeb, ze kterých by profitovala většina pacientů s různými funkčními diagnózami (včetně např. psychologických, psychoterapeutických intervencí) do běžné klinické praxe všech odborností. Tato studie by měla být považována za předběžnou. Přesnější závěry o klinických podtypech by přinesla mezinárodní multicentrická studie s dobře charakterizovanou kohortou pacientů.

Omezením studie je deficit validované škály Subjektivního hodnocení tíže motorických symptomů. Ve studii byl použit nevalidovaný jednoduchý nástroj pro dotazování (tj. Likertova škála), který mohl vést k mírnému nadhodnocování subjektivní závažnosti v případě přítomnosti více lehkých symptomů (podobně jako S-FMDRS), a naopak podhodnocování u závažnější, ale monosymptomatické manifestace. Další limitací je, že ve studii nebyly

mapovány všechny důležité symptomy nebo aspekty funkčních poruch (např. alexithymie, disociativní příznaky, poruchy spánku, inkontinence a jiné).

6. Závěry, zhodnocení cílů a hypotéz

6.1. Studie 1

Vyšetření neurofyziologického fenoménu prepulzní inhibice k posouzení somatosenzorické subkortikální integrace a provedení korelační analýzy vztahu mezi mírou inhibice a klinickými charakteristikami pacientů s FPH vedlo k následujícím závěrům:

- (I) Základní parametry blink reflexu se zásadně nelišily mezi pacienty s FPH a kontrolními subjekty. Lze předpokládat normální integritu obvodů na úrovni mozkového kmene.
- (II) 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.
- (III) Míra redukce PPI nekorelovala s intenzitou udávané bolesti. Tato souvislost se nabízela vzhledem k dosavadně popsaným abnormitám v PPI dominantně u bolestivých funkčních syndromů.
- (IV) Nebyl nalezen významný vztah mezi velikostí PPI a závažností nebo typem motorických symptomů, délkou trvání onemocnění nebo uváděnými non-motorickými příznaky.

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.

Narušená PPI může souviset se zhoršenou neselektivní alokací pozornosti či obtížemi 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 sensorimotorickou 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 jistě 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 PPI k perzistenci motorických symptomů. Longitudinální sledování (tedy opakovaná vyšetření PPI v časových intervalech u stejné skupiny pacientů) by bylo vhodné k posouzení, zdali jsou abnormality v 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.

6.2. Studie 2

Korelační a clusterová analýza komplexu dat zahrnujících objektivně měřené i subjektivně udávané parametry závažnosti motorických i non-motorických symptomů u pacientů s FPH poskytla následující zjištění:

- (I) Závažnost motorických symptomů vyplývající z objektivního vyšetření korelovala se subjektivním hodnocením tíže symptomů pacientem. Pacienti s FPH „nenadhodnocují“ závažnost příznaků.
- (II) Tíže somatických a psychologických (tj. non-motorických) symptomů významně korelovala se subjektivním hodnocením závažnosti motorických příznaků.
- (III) Závažnost non-motorických symptomů, ale i motorických významně korelovala s kvalitou života. Významnými prediktory ovlivňující 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.
- (IV) Clusterová analýza neodhalila existenci homogenních shluků, pacienti nemohli být rozděleni na základě klinických charakteristik do více podskupin.

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 nebo že delší trvání onemocnění nekorelovalo se závažností většiny motorických a non-motorických příznaků.

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.

7. Souhrn

Disertační práce představuje současný pohled na problematiku FPH, které jsou součástí širšího spektra tzv. funkčních neurologických poruch. I přes zvyšující se klinický a akademický zájem o tato onemocnění a řadu významných pokroků v porozumění jejich patofyziologii i novinkám v diagnostických a léčebných postupech, představují nadále významný zdroj invalidity a vysokou zátěž pro zdravotnický systém.

Nedostatečná osvěta odborné společnosti, přetrvávající předsudky a převažující psychodynamické teorie ovlivňují často negativně přístup k této skupině pacientů. Klíčovým problémem je nedostatek odborníků a pracovišť nabízejících specializovanou péči a multidisciplinární přístup. Všechny tyto problémy dále zhoršují i nejednotnosti v terminologii, dosud nastavených klasifikačních schématech či v dosud ne zcela ozřejmené patofyziologii, spojené s nedostatkem specifických, v klinické a vědecké praxi využitelných biomarkerů.

Významným cílem současného výzkumu FPH je tedy identifikace neurobiologických markerů, které by mohly usnadnit diagnostiku a pomoci individualizovat léčebný postup. Výzvu představuje také pochopení klinické heterogenity a vztahů mezi jednotlivými symptomy i vzhledem k vysokému překryvu s komorbiditami. Vše se odráží v nejednotné terminologii a klasifikačních schématech.

První z prezentovaných studií zjistila, že pacienti s FPH mají významně sníženou PPI oproti kontrolním subjektům. Vzhledem k obdobným nálezům i u jiných funkčních syndromů byl tímto nálezem podpořen současný jednotný neurobiologický model funkčních symptomů a zároveň byl poskytnut další důkaz k odlišení funkčních poruch od faktitivní poruchy nebo simulace.

Druhá studie prokázala významnou míru korelace mezi objektivně i subjektivně hodnocenou tíží vybraných non-motorických i motorických symptomů spolu s absencí homogenních clusterů. Výsledky rovněž podporují jednotný neurobiologický model funkčních symptomů, zpochybňují současná diagnostická klasifikační schémata založená na jednotlivých funkčních symptomech a poskytují evidenci pro potřebné změny v budoucích revizích diagnostických klasifikací nemocí.

Summary

The theoretical part of the dissertation presents a current view of functional movement disorders (part of a wide range of functional neurological disorders), which has undergone significant development in the last two decades. Despite of the increasing clinical and academic interest, substantial advances in pathophysiological understanding, and innovations in diagnostic and treatment procedures, FMD are associated with disability, impaired quality of life and high health and social care expenditure.

The diagnosis is heavily stigmatized with many healthcare professionals viewing such patients as not genuinely ill, alongside general negative societal attitudes to this group of patients. The key problem is a lack of professionals and workplaces providing specialized care, and an absent multidisciplinary approach. All problems are exacerbated by inconsistencies in terminology, classification schemes, and incompletely understood pathophysiology of FMD. Furthermore, FMD are associated with a lack of specific biomarkers that can be used for clinical or research purposes.

The current FMD research goals are therefore the identification of neurobiological markers and understanding the clinical heterogeneity and relationships between common symptoms.

In the first of the presented studies, we found that patients with FMD have reduced PPI compared to control subjects. Integration of this novel finding with previous PPI data in patients with chronic pain gives support for a trans-syndromic view of all functional symptoms, which has been proposed by current neurobiological model.

In the second study, we found a lack of distinctive subtypes along with a high degree of correlation between all subjective and objective measures of motor, non-motor symptoms and quality of life. These results could be interpreted within the current neurobiological model suggesting unified pathophysiology of the full range of functional symptoms. Our results supported the unification of functional and somatic syndromes in classification schemes.

8. Literatura

- Ahmari, S. E., Risbrough, V. B., Geyer, M. A., & Simpson, H. B. (2012). Impaired Sensorimotor Gating in Unmedicated Adults with Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *37*(5), 1216–1223. doi:10.1038/npp.2011.308
- Achenbach, J., Rhein, M., Gombert, S., Meyer-Bockenamp, F., Buhck, M., Eberhardt, M., ... Karst, M. (2019). Childhood traumatization is associated with differences in TRPA1 promoter methylation in female patients with multisomatoform disorder with pain as the leading bodily symptom. *Clinical Epigenetics*, *11*(1). doi:10.1186/s13148-019-0731-0
- Achenbach, J., Rhein, M., Glahn, A. *et al.* (2022). Leptin promoter methylation in female patients with painful multisomatoform disorder and chronic widespread pain. *Clinical Epigenetics*, *14* (13). doi.org/10.1186/s13148-022-01235-5
- Akagi, H., & House, A. (2002). The clinical epidemiology of hysteria: vanishingly rare, or just vanishing? *Psychological Medicine*, *32*(02), 191–194. doi:10.1017/s0033291701004962
- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G *et al.* (2011). EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*; *18*(1): 5–18
- Alexe, G., Dalgin, G. S., Ganesan, S., Delisi, C., & Bhanot, G. (2007). Analysis of breast cancer progression using principal component analysis and clustering. *Journal of Biosciences*, *32*(5), 1027–1039. doi:10.1007/ s12038-007-0102-4
- Anderson, K. E., Gruber-Baldini, A. L., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., Weiner, W. J., ... Shulman, L. M. (2007). Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson’s on disability, quality of life, and psychopathology. *Movement Disorders*, *22*(15), 2204–2209. doi:10.1002/mds.2168
- 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
- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Apazoglou, K., Adouan, W., Aubry, J. M., Dayer, A., & Aybek, S. (2018). Increased methylation of the oxytocin receptor gene in motor functional neurological disorder: a preliminary

- study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(5), 552–554. doi:10.1136/jnnp-2017-316469
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 341–355. doi:10.1076/clin.16.3.341.13852
- Aybek, S., Nicholson, T. R., Zelaya, F., O’Daly, O. G., Craig, T. J., David, A. S., & Kanaan, R. A. (2014). Neural Correlates of Recall of Life Events in Conversion Disorder. *JAMA Psychiatry*, 71(1), 52. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2842. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2842
- Aybek, S., & Vuilleumier, P. (2016). Imaging studies of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 73-84. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00007-2
- B HB, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaib A. (2021). Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Annals of Medicine*, 53(1): 420-36.
- Baizabal-Carvalho, J. F., Hallett, M., & Jankovic, J. (2019). Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiology of Disease*, 127, 32- 44. doi:10.1016/j.nbd.2019.02.01
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 219–227. doi:10.1191/ 1352458503ms904oa
- Barrett, L. F., Quigley, K. S., & Hamilton, P. (2016). An active inference theory of allostasis and interoception in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 371(1708). doi:10.1098/rstb.2016.0011
- Bartel, P. R., & Lotz, B. P. (1995). Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 266– 270. doi:10.1111/j.1600-0404.1995.tb07002.x
- Batla, A., Stamelou, M., Edwards, M. J., Pareés, I., Saifee, T. A., Fox, Z., & Bhatia, K. P. (2013). Functional movement disorders are not uncommon in the elderly. *Movement Disorders*, 28(4), 540–543. doi:10.1002/mds.25350
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561– 571.
- Benaderette, S., Fregonara, P. Z., Apartis, E., Nguyen, C., Trocetto, J.-M., Remy, P., ... Vidailhet, M. (2005). Psychogenic parkinsonism: A combination of clinical, electrophysiological, and

- [123I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Movement Disorders*, 21(3), 310–317. doi:10.1002/mds.20720
- Benbadis, S. R., & Allen Hauser, W. (2000). An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 9(4), 280–281. doi:10.1053/seiz.2000.0409
- Benussi, A., Premi, E., Cantoni, V., Compostella, S., Magni, E., Gilberti, N., ... Magoni, M. (2020). Cortical Inhibitory Imbalance in Functional Paralysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14. doi:10.3389/fnhum.2020.00153
- Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., ... Louis, E. D. (2017). Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*, 33(1), 75–87. doi:10.1002/mds.27121
- Binzer, M.; Andersen, P. M; Kullgren, G. (1997). Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: a prospective control group study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(1), 83–88
- Blumenthal, T. D., & Gescheider, G. A. (1987). Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: The effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology*, 24(3), 320–327. doi: 10.1111/j.1469-8986.1987.tb00302.x
- Bollen, E., Arts, R. J., Roos, R. A., van der Velde, E. A., & Buruma, O. J. (1986). Brainstem reflexes and brainstem auditory evoked responses in Huntington's chorea. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49(3), 313–315. doi:10.1136/jnnp.49.3.313
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., & Bali, L. (1978). Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*, 15(4), 339–343. doi:10.1111/j.1469-8986.1978.tb01390.x
- Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 234–258. doi:10.1007/s002130100810
- Braga, D. M., Prado, G. F., Bichueti, D. B., & Oliveira, E. M. (2016). Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(6), 433–438. doi:10.1590/0004-282X20160069

- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8(2), 43–77. doi:10.1023/ a:1025621700003
- Breuer, J., & Freud, S. (1916). *Studien über Hysterie* (3rd ed.). Leipzig, Germany & Wien, Austria: Franz Deuticke.
- Brown, H., Adams, R. A., Parees, I., Edwards, M., & Friston, K. (2013). Active inference, sensory attenuation and illusions. *Cognitive Processing*, 14(4), 411–427. doi:10.1007/s10339-013-0571-3
- Bullock, K., Won, A. S., Bailenson, J., & Friedman, R. (2019). Virtual Reality-Delivered Mirror Visual Feedback and Exposure Therapy for FND: A Midpoint Report of a Randomized Controlled Feasibility Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, appi.neuropsych. doi:10.1176/appi.neuropsych.19030071
- Carson, A., & Lehn, A. (2016). Epidemiology. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 47-60. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00005-9
- Carson, A., Lehn, A., Ludwig, L., & Stone, J. (2016). Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Practical Neurology*, 16(1), 56-61. doi:10.1136/practneurol-2015-001242
- Conejero, I., Thouvenot, E., Abbar, M., Mouchabac, S., Courtet, P., & Olie, E. (2018). Neuroanatomy of conversion disorder: towards a network approach. *Reviews in the Neurosciences*, 29(4), 355-368. doi:10.1515/revneuro-2017-0041
- Cope, S. R., Smith, J. G., Edwards, M. J., Holt, K., & Agrawal, N. (2020). Enhancing the communication of functional neurological disorder diagnosis: a multidisciplinary education session. *European Journal of Neurology*, 28(1), 40–47. doi:10.1111/ene.14525.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58:306–324.
- Dalocchio, C., Tinazzi, M., Bombieri, F., Arno, N., & Erro, R. (2016). Cognitive Behavioural Therapy and Adjunctive Physical Activity for Functional Movement Disorders (Conversion Disorder): A Pilot, Single-Blinded, Randomized Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(6), 381-383. doi:10.1159/000446660
- Daum, C., Gheorghita, F., Spatola, M., Stojanova, V., Medlin, F., Vingerhoets, F., ... Aybek, S. (2014). Interobserver agreement and validity of bedside “positive signs” for functional weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(4), 425–430. doi:10.1136/jnnp-2013-307381

- Deuschl, G., Köster, B., Lüking, C. H., & Scheidt, C. (1998). Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Movement Disorders*, 13(2), 294–302. doi:10.1002/mds.870130216
- Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., & Krack, P. (2001). The pathophysiology of tremor. *Muscle & Nerve*, 24(6), 716–735. doi:10.1002/mus.1063
- Duncan, R.; Oto, M.; Martin, E.; Pelosi, A. (2006). Late onset psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology*, 66(11), 1644–1647.
- Duncan, R., Razvi, S., & Mulhern, S. (2011). Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: Incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy & Behavior*, 20(2), 308–311. doi:10.1016/j.yebeh.2010.10.022
- Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Parees I, Friston KJ. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain.*, 135(Pt 11): 3495–3512.
- Edwards, M. J., & Bhatia, K. P. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *The Lancet Neurology*, 11(3), 250-260.
- Edwards, M. J., Stone, J., & Lang, A. E. (2013a). From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: It's time to change the name. *Movement Disorders*, 29(7), 849–852. doi:10.1002/mds.25562
- Edwards, M. J., Fotopoulou, A., & Parees, I. (2013b). Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(4), 442-447. doi:10.1097/WCO.0b013e3283633953
- Espay, A. J., Morgante, F., Purzner, J., Gunraj, C. A., Lang, A. E., & Chen, R. (2006). Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Annals of Neurology*, 59(5), 825-834. doi:10.1002/ana.20837
- Espay, A. J., Goldenhar, L. M., Voon, V., Schrag, A., Burton, N., & Lang, A. E. (2009). Opinions and clinical practices related to diagnosing and managing patients with psychogenic movement disorders: An international survey of movement disorder society members. *Movement Disorders*, 24(9), 1366–1374. doi:10.1002/mds.22618
- Espay, A. J., & Lang, A. E. (2015). Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 32. doi:10.1007/s11910-015-0556-y

- Espay, A.J., Ries, S., Maloney, T., Vannest, J., Neefus, E., Dwivedi, A.K., Allendorfer, J.B., Wulsin, L.R., LaFrance, W.C., Lang, A.E., Szaflarski, J.P. (2019). Clinical and neural responses to cognitive behavioral therapy for functional tremor. *Neurology* 93, e1787–e1798.
- Ettinger, U., Aichert, D. S., Wöstmann, N., Dehning, S., Riedel, M., & Kumari, V. (2017). Response inhibition and interference control: Effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *Journal of Neuropsychology*. doi:10.1111/jnp.12126
- Faul, L., Knight, L.K., Espay, A.J., Depue, B.E., LaFaver, K. (2020). Neural activity in functional movement disorders after inpatient rehabilitation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 303, 111125.
- Filion, D. L., Dawson, M. E., & Schell, A. M. (1993). Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: A tool for investigating early and late attentional processes. *Biological Psychology*, 35(3), 185–200. doi:10.1016/0301-0511(93)90001-o
- Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2008). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 48–58. doi:10.1038/nrn2536
- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tolle, T. R. (2006). painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1911–1920. doi:10.1185/030079906X132488
- Friedman, J. H., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2010). Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*, 33(1), 1–22. doi:10.18637/jss.v033.i01
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127-138. doi:10.1038/nrn2787
- Frucht L, Perez DL, Callahan J, MacLean J, Song PC, Sharma N, et al. (2020). Functional Dystonia: Differentiation From Primary Dystonia and Multidisciplinary Treatments. *Frontiers in Neurology*, 11: 605262.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 453–463. doi:10.1016/j.clinph.2008.11.029
- Gelauff, J., Stone, J., Edwards, M., & Carson, A. (2014). The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(2), 220–226. doi:10.1136/jnnp-2013-305321

- Gelauff, J. M., Kingma, E. M., Kalkman, J. S., Bezemer, R., van Engelen, B. G. M., Stone, J., ... Rosmalen, J. G. M. (2018). Fatigue, not self-rated motor symptom severity, affects quality of life in functional motor disorders. *Journal of Neurology*, 265(8), 1803–1809. doi:10.1007/s00415-018-8915-7
- Gelauff JM, Carson A, Ludwig L, Tijssen MAJ, Stone J. (2019). The prognosis of functional limb weakness: a 14-year case-control study. *Brain*, 142(7): 2137-48.
- Gelauff, J. M., Rosmalen, J. G., Carson, A., Dijk, J. M., Ekel, M., Nielsen, G., ... Tijssen, M. A. J. (2020a). Internet based self-help randomized trial for motor Functional Neurological Disorder (SHIFT). *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000010381. doi:10.1212/wnl.0000000000010381
- Gelauff, J. M., Rosmalen, J. G. M., Gardien, J., Stone, J., & Tijssen, M. A. J. (2020b). Shared demographics and comorbidities in different functional motor disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, 70, 1–6. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.018
- Gendre, T., Carle, G., Mesrati, F., Hubsch, C., Mauras, T., Roze, E., ... Garcin, B. (2019). Quality of life in functional movement disorders is as altered as in organic movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 116, 10–16. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.11.006
- Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, Valls-Sole J. (1998). Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Archives of Neurology*, 55:1233–1237
- Graham FK. Presidential Address. (1974). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12:238–248
- 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
- Gunther, R., Wurster, C. D., Cordts, I., Koch, J. C., Kamm, C., Petzold, D., ... Hermann, A. (2019). Patient-reported prevalence of non-motor symptoms is low in adult patients suffering from 5q spinal muscular atrophy. *Frontiers in Neurology*, 10, 1098. doi:10.3389/fneur.2019.01098
- Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 430-436. doi:10.1097/WCO.0b013e32832dc169
- Gutkin, M., McLean, L., Brown, R., & Kanaan, R. A. (2021). Systematic review of psychotherapy for adults with functional neurological disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 92, 36-44. doi:10.1136/jnnp-2019-321926

- Hallett M. Pathophysiology of dystonia. (2008). In: Hallett M, Poewe W (eds): Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders. *Wiley-Blackwell*, 205–216.
- Hallett, M. (2010). Physiology of psychogenic movement disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(8), 959-965. doi:10.1016/j.jocn.2009.11.021
- Hallett, M. (2012). Electrophysiologic Evaluation of Movement Disorders. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 437–453. doi:10.1016/b978-1-4557-0308-1.00020-0
- Hallett, M. (2016). Functional (psychogenic) movement disorders – Clinical presentations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S149-S152. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.036
- Harms, K. C., Kapitzka, K. P., Pahl, L., Tran, A. T., Volkmann, L., Buers, D., Karst, M., Stuhmann, M., & Bernateck, M. (2013). Association of TNF- α polymorphism rs1800629 with multisomatoform disorder in a group of German patients and healthy controls: an explorative study. *Cytokine*, 61(2), 389–393. doi:10.1016/j.cyto.2012.12.004
- Heekeren, K., Meincke, U., Geyer, M. A., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Attentional Modulation of Prepulse Inhibition: A New Startle Paradigm. *Neuropsychobiology*, 49(2), 88–93. doi:10.1159/000076416
- Hechler, T., Endres, D., & Thorwart, A. (2016). Why harmless sensations might hurt in individuals with chronic pain: About heightened prediction and perception of pain in the mind. *Frontiers in Psychology*, 7, 1638. doi:10.3389/fpsyg.2016.01638
- Chen, Y. T., Chang, Y., Chiu, H. C., & Yeh, J. H. (2011). Psychosocial aspects in myasthenic patients treated by plasmapheresis. *Journal of Neurology*, 258 (7), 1240–1246. doi:10.1007/s00415-011-5913-4
- Jain, S., Park, S. Y., & Comer, D. (2015). Patterns of motor and non-motor features in medication-naive parkinsonism. *Neuroepidemiology*, 45(1), 59–69. doi:10.1159/000437228
- Jordbru, A., Smedstad, L., Moen, V., & Martinsen, E. (2012). Identifying patterns of psychogenic gait by video-recording. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 44(1), 31–35. doi:10.2340/16501977-0888
- Jordbru, A., Smedstad, L., Klungsj yr, O., & Martinsen, E. (2014). Psychogenic gait disorder: A randomized controlled trial of physical rehabilitation with one-year follow-up. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46(2), 181–187. doi:10.2340/16501977-1246

- Kilpatrick, L. A., Ornitz, E., Ibrahimovic, H., Hubbard, C. S., Rodríguez, L. V., Mayer, E. A., & Naliboff, B. D. (2010). Gating of Sensory Information Differs in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *The Journal of Urology*, 184(3), 958–963. doi:10.1016/j.juro.2010.04.083
- Kofler, M., Kumru, H., Schaller, J., & Saltuari, L. (2013). Blink reflex prepulse inhibition and excitability recovery: Influence of age and sex. *Clinical Neurophysiology*, 124(1), 126–135. doi:10.1016/j.clinph.2012.07.001
- Kofler M, Halder W. (2014). Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia: evidence of brainstem dysfunction. *Clinical Neurophysiology*, 125:593–601.
- Kosová, J., & Serranová, T. (2020). Disociativní (konverzní) poruchy. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie* (pp. 450-461). Praha: Maxdorf
- Krall, S. C., Rottschy, C., Oberwelland, E., Bzdok, D., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., ... Konrad, K. (2014). The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 220(2), 587–604. doi:10.1007/s00429-014-0803-z
- Kranick, S., Ekanayake, V., Martinez, V., Ameli, R., Hallett, M., Voon, V. (2011). Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Movement Disorders*, 26, 1844–1850.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123.
- Kumru, H., Begeman, M., Tolosa, E., & Valls-Sole, J. (2007). Dual task interference in psychogenic tremor. *Movement Disorders*, 22(14), 2077–2082. doi:10.1002/mds.21670
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173 (11), 1083–1093. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030353
- Libet, B. (1985). Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behavioral and Brain Science*, 8(4), 529-539. doi:10.1017/S0140525X00044903
- Lidstone, S., Costa-Parke, M., Ercoli, T., Robinson, E. J., & Stone, J. (2021). Functional Movement Disorder Gender, Age and Phenotype (FMD GAP) study: A systematic review and meta-analysis of 4905 individual cases. *Lancet Neurology*

- Liepert, J., Hassa, T., Tüscher, O., & Schmidt, R. (2009). Abnormal motor excitability in patients with psychogenic paresis. *Journal of Neurology*, 256(1), 121–126. doi:10.1007/s00415-009-0090-4
- Lindquist, K. A., & Barrett, L. F. (2012). A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 533–540. doi:10.1016/j.tics.2012.09.005
- Ludewig, S., & Ludewig, K. (2003). No prepulse inhibition deficits in patients with unipolar depression. *Depression and Anxiety*, 17(4), 224–225. doi:10.1002/da.10109
- Ludewig, S., Ludewig, K., Geyer, M. A., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2002). Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety*, 15(2), 55–60. doi:10.1002/da.10026
- Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., ... Stone, J. (2018). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Lancet Psychiatry*, 5(4), 307–320. doi:10.1016/S2215-0366(18)30051-8
- Ma, J., & Leung, L. S. (2016). Dual Effects of Limbic Seizures on Psychosis-Relevant Behaviors Shown by Nucleus Accumbens Kindling in Rats. *Brain Stimulation*, 9(5), 762–769. doi:10.1016/j.brs.2016.05.006leung
- Maechler, M., Rousseeuw, P., Struyf, A., Hubert, M., & Hornik, K. (2021). cluster: Cluster Analysis Basics and Extensions. *R package version 2.1.1*.
- Maggio, J. B., Ospina, J. P., Callahan, J., Hunt, A. L., Stephen, C. D., & Perez, D. L. (2020). Outpatient physical therapy for functional neurological disorder: A preliminary feasibility and naturalistic outcome study in a U.S. cohort. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(1), 85–89. doi:10.1176/appi.neuropsych.19030068
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 81(1), 52–66. doi:10.1016/j.biopsych.2016.05.021
- Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., . . . Vyhnaek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 871-881. doi:10.3233/JAD-160970

- McAuley, J., & Rothwell, J. (2004). Identification of psychogenic, dystonic, and other organic tremors by a coherence entrainment test. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *19*(3), 253–267. doi:10.1002/mds.10707
- Moene, F. C., Spinhoven, P., Hoogduin, K. A., & van Dyck, R. (2003). A randomized controlled clinical trial of a hypnosis-based treatment for patients with conversion disorder, motor type. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, *51*(1), 29-50. doi:10.1076/iceh.51.1.29.14067
- Morgante, F., Tinazzi, M., Squintani, G., Martino, D., Defazio, G., Romito, L., Albanese, A., Di Matteo, A., Quartarone, A., Girlanda, P., Fiorio, M., & Berardelli, A. (2011). Abnormal tactile temporal discrimination in psychogenic dystonia. *Neurology*, *77*(12), 1191–1197. doi:10.1212/WNL.0b013e31822f0449
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B., de Haan, R. J., & Group, C. S. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, *70*(23), 2241–2247. doi:10.1212/01.wnl.0000313835.33830.80
- Nahab, F. B., Kundu, P., Maurer, C., Shen, Q., & Hallett, M. (2017). Impaired sense of agency in functional movement disorders: An fMRI study. *PLoS One*, *12*(4), e0172502. doi:10.1371/journal.pone.0172502
- Nakashima, K., Shimoyama, R., Yokoyama, Y., & Takahashi, K. (1993). Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *89*(2), 108–112. doi:10.1016/0168-5597(93)90092-4
- Nielsen, G., Stone, J., Matthews, A., Brown, M., Sparkes, C., Farmer, R., ... Edwards, M. (2015). Physiotherapy for functional motor disorders: A consensus recommendation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *86*(10), 1113–1119. doi:10.1136/jnnp-2014-309255
- Nielsen, G. (2016). Physical treatment of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, *139*, 555–569. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00045-X
- Nielsen, G., Ricciardi, L., Meppelink, A. M., Holt, K., Teodoro, T., & Edwards, M. (2017a). A Simplified Version of the Psychogenic Movement Disorders Rating Scale: The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (S-FMDRS). *Movement disorders clinical practice*, *4*(5), 710–716. doi:10.1002/mdc3.12475

- Nielsen, G., Buszewicz, M., Stevenson, F., Hunter, R., Holt, K., Dudzic, M., Ricciardi, L., Marsden, J., Joyce, E., & Edwards, M. J. (2017b). Randomised feasibility study of physiotherapy for patients with functional motor symptoms. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *88*(6), 484–490. doi: 10.1136/jnnp-2016-314408
- Nielsen, G., Stone, J., Buszewicz, M., Carson, A., Goldstein, L. H., Holt, K., Hunter, R., Marsden, J., Marston, L., Noble, H., Reuber, M., Edwards, M. J., & Physio4FMD Collaborative Group (2019). Physio4FMD: protocol for a multicentre randomised controlled trial of specialist physiotherapy for functional motor disorder. *BMC neurology*, *19*(1), 242. doi: 10.1186/s12883-019-1461-9
- Nicholson, C., Edwards, M. J., Carson, A. J., Gardiner, P., Golder, D., Hayward, K., Humblestone, S., Jinadu, H., Lumsden, C., MacLean, J., Main, L., Macgregor, L., Nielsen, G., Oakley, L., Price, J., Ranford, J., Ranu, J., Sum, E., & Stone, J. (2020). Occupational therapy consensus recommendations for functional neurological disorder. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *91*(10), 1037–1045. doi:10.1136/jnnp-2019-322281
- Nonnekes, J., Růžička, E., Serranová, T., Reich, S. G., Bloem, B. R., & Hallett, M. (2020). Functional gait disorders: A sign-based approach. *Neurology*, *94*(24), 1093–1099. doi: 10.1212/WNL.00000000000009649
- Oriuwa, C., Mollica, A., Feinstein, A., Giacobbe, P., Lipsman, N., Perez, D. L., & Burke, M. J. (2022). Neuromodulation for the treatment of functional neurological disorder and somatic symptom disorder: a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *93*(3), 280–290. doi:10.1136/jnnp-2021-327025
- Parees, I., Brown, H., Nuruki, A., Adams, R. A., Davare, M., Bhatia, K. P., Friston, K., & Edwards, M. J. (2014a). Loss of sensory attenuation in patients with functional (psychogenic) movement disorders. *Brain : a journal of neurology*, *137*(Pt 11), 2916–2921. doi:10.1093/brain/awu237
- Parees, I., Kojovic, M., Pires, C., Rubio-Agusti, I., Saifee, T. A., Sadnicka, A., Kassavetis, P., Macerollo, A., Bhatia, K. P., Carson, A., Stone, J., & Edwards, M. J. (2014b). Physical precipitating factors in functional movement disorders. *Journal of the neurological sciences*, *338*(1-2), 174–177. doi:10.1016/j.jns.2013.12.046
- Park, J. E., Maurer, C. W., & Hallett, M. (2015). The "Whack-a-Mole" Sign in Functional Movement Disorders. *Movement disorders clinical practice*, *2*(3), 286–288. doi:10.1002/mdc3.12177

- Park, H. R., Youn, J., Cho, J. W., Oh, E. S., Kim, J. S., Park, S., ... Park, J. S. (2018). Characteristic motor and nonmotor symptoms related to quality of life in drug-naive patients with late-onset Parkinson disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 18(1), 19–25. doi:10.1159/000484249
- Pearce J. M. (2008). Observations on the blink reflex. *European neurology*, 59(3-4), 221–223. doi:10.1159/000114053
- Perez, D. L., Aybek, S., Popkirov, S., Kozłowska, K., Stephen, C. D., Anderson, J., Shura, R., Ducharne, S., Carson, A., Hallett, M., Nicholson, T. R., Stone, J., LaFrance, W. C., Jr, Voon, V., & (On behalf of the American Neuropsychiatric Association Committee for Research (2021a). A Review and Expert Opinion on the Neuropsychiatric Assessment of Motor Functional Neurological Disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 33(1), 14–26. doi:10.1176/appi.neuropsych.19120357
- Perez, D. L., Edwards, M. J., Nielsen, G., Kozłowska, K., Hallett, M., & LaFrance, W. C. (2021b). Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 92(6), 668-677. doi:10.1136/jnnp-2020-323953
- Perry, W., Minassian, A., & Feifel, D. (2004). Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 81(2), 179–184. doi:10.1016/S0165-0327(03)00157-5
- Popkirov, S., Hoeritzauer, I., Colvin, L., Carson, A. J., & Stone, J. (2019). Complex regional pain syndrome and functional neurological disorders - time for reconciliation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(5), 608–614. doi:10.1136/jnnp-2018-318298
- R Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna.
- Rabin, R., Gudex, C., Selai, C., & Herdman, M. (2014). From translation to version management: A history and review of methods for the cultural adaptation of the EuroQol five-dimensional questionnaire. *Value in Health*, 17(1), 70–76. doi:10.1016/j.jval.2013.10.006
- Reategui, R., Ratte, S., Bautista-Valarezo, E., & Duque, V. (2019). Cluster analysis of obesity disease based on comorbidities extracted from clinical notes. *Journal of Medical Systems*, 43(3), 52. doi:10.1007/s10916-019-1172-1

- Roelofs, K., Keijsers, G. P., Hoogduin, K. A., Näring, G. W., & Moene, F. C. (2002). Childhood abuse in patients with conversion disorder. *The American journal of psychiatry*, 159(11), 1908–1913. doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1908
- 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
- Serranová, T., Růžička, E., & Roth, J. (2014). Funkční poruchy hybnosti. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(3), 270-286.
- Sharpe M. (2003). Distinguishing malingering from psychiatric disorders. In: Halligan PW, Bass C, Oakley DA (eds). *Malingering and Illness Deception*. Oxford, UK: Oxford University Press, 156–170.
- Schrag, A., Trimble, M., Quinn, N., Bhatia, K. (2004). The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 127, 2360–2372.
- Schreurs, K. M., de Ridder, D. T., & Bensing, J. M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(3), 775–781. doi:10.1016/s0022-3999(02)00326-4
- Sieger, T., Hurley, C. B., Fišer, K., & Beleites, C. (2017). Interactive dendrograms: The R packages idendro and idendr0. *Journal of Statistical Software*, 76(10), 1–22. doi:10.18637/jss.v076.i10
- Sonoo M. (2004). Abductor sign: a reliable new sign to detect unilateral non-organic paresis of the lower limb. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(1), 121–125.
- Spielberger, C. D. (1983). STAI: Manual for the stait-trait anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Staab, J. P., Eckhardt-Henn, A., Horii, A., Jacob, R., Strupp, M., Brandt, T., & Bronstein, A. (2017). Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 27(4), 191–208. doi:10.3233/VES-170622
- Stenner, M. P., & Haggard, P. (2016). Voluntary or involuntary? A neurophysiologic approach to functional movement disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 121-129. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00011-4

- 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.
- Stone, J., Wojcik, W., Durrance, D., Carson, A., Lewis, S., MacKenzie, L., Warlow, C. P., & Sharpe, M. (2002). What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The "number needed to offend". *BMJ (Clinical research ed.)*, 325(7378), 1449–1450. doi:10.1136/bmj.325.7378.1449
- Stone, J., Carson, A., Aditya, H., Prescott, R., Zaubi, M., Warlow, C., & Sharpe, M. (2009). The role of physical injury in motor and sensory conversion symptoms: a systematic and narrative review. *Journal of psychosomatic research*, 66(5), 383–390. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.07.010
- Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Warlow, C., Hibberd, C., Coleman, R., Cull, R., Murray, G., Pelosi, A., Cavanagh, J., Matthews, K., Goldbeck, R., Smyth, R., Walker, J., & Sharpe, M. (2010). Who is referred to neurology clinics?--the diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(9), 747–751. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011
- Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Coleman, R., Warlow, C., Murray, G., Pelosi, A., Cavanagh, J., Matthews, K., Goldbeck, R., & Sharpe, M. (2012). Which neurological diseases are most likely to be associated with "symptoms unexplained by organic disease". *Journal of neurology*, 259(1), 33–38. doi:10.1007/s00415-011-6111-0
- Stone, J., Reuber, M., & Carson, A. (2013). Functional symptoms in neurology: mimics and chameleons. *Practical neurology*, 13(2), 104–113. doi:10.1136/practneurol-2012-000422
- Stone, J., Hoeritzauer, I., Brown, K., & Carson, A. (2014). Therapeutic sedation for functional (psychogenic) neurological symptoms. *Journal of psychosomatic research*, 76(2), 165–168. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.10.003
- Stone, J., & Aybek, S. (2016). Functional limb weakness and paralysis. *Handbook of clinical neurology*, 139, 213–228. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00018-7
- Swerdlow, N. R., Auerbach, P., Monroe, S. M., Hartston, H., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological psychiatry*, 34(4), 253–260. doi:10.1016/0006-3223(93)90079-s

- Swerdlow, N. R., Hartman, P. L., & Auerbach, P. P. (1997). Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 41(4), 452–460. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00065-0
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., & Geyer, M. A. (2016). Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(11), 1072–1081. doi:10.1177/0269881116661075
- Teodoro, T., Edwards, M. J., & Isaacs, J. D. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(12), 1308–1319. doi:10.1136/jnnp-2017-317823
- Terada, K., Ikeda, A., Van Ness, P. C., Nagamine, T., Kaji, R., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1995). Presence of Bereitschaftspotential preceding psychogenic myoclonus: clinical application of jerk-locked back averaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(6), 745–747. doi:10.1136/jnnp.58.6.745
- Tinazzi, M., Simonetto, S., Franco, L., Bhatia, K. P., Moretto, G., Fiaschi, A., & Deluca, C. (2008). Abduction finger sign: a new sign to detect unilateral functional paralysis of the upper limb. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2415–2419. doi:10.1002/mds.22268
- Tinazzi, M., Morgante, F., Marcuzzo, E., Erro, R., Barone, P., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L. M., Eleopra, R., Zappia, M., Nicoletti, A., Dallochio, C., Arbasino, C., Bono, F., Pascarella, A., Demartini, B., Gambini, O., Modugno, N., ... Geroin, C. (2020). Clinical Correlates of Functional Motor Disorders: An Italian Multicenter Study. *Movement disorders clinical practice*, 7(8), 920–929. doi:10.1002/mdc3.13077
- Udupa, K., & Chen, R. (2019). Motor cortical circuits in Parkinson disease and dystonia. *Handbook of clinical neurology*, 161, 167–186. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00047-3
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2022). 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11). Dostupné z <https://www.uzis.cz/index.php>
- Valls-Solé, J., Valdeoriola, F., Molinuevo, J. L., Cossu, G., & Nobbe, F. (1999). Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. *Experimental brain research*, 129(1), 49–56. doi:10.1007/s002210050935

- Van den Bergh, O., Witthöft, M., Petersen, S., & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *74*(Pt A), 185–203. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015
- Van der Salm, S. M., Erro, R., Cordivari, C., Edwards, M. J., Koelman, J. H., van den Ende, T., Bhatia, K. P., van Rootselaar, A. F., Brown, P., & Tijssen, M. A. (2014). Propriospinal myoclonus: clinical reappraisal and review of literature. *Neurology*, *83*(20), 1862–1870. doi:10.1212/WNL.0000000000000982
- Věchetová, G., Slovák, M., Kemlink, D., Hanzlíková, Z., Dušek, P., Nikolai, T., ... 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*. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.10
- Voon, V., Brezing, C., Gallea, C., & Hallett, M. (2011). Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *26*(13), 2396–2403. doi:10.1002/mds.23890
- Voon, V., Cavanna, A. E., Coburn, K., Sampson, S., Reeve, A., & LaFrance, W. C. (2016). Functional Neuroanatomy and Neurophysiology of Functional Neurological Disorders (Conversion Disorder). *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(3), 168–190. doi:10.1176/appi.neuropsych.14090
- Walzl, D., Solomon, A. J., & Stone, J. (2022). Functional neurological disorder and multiple sclerosis: a systematic review of misdiagnosis and clinical overlap. *Journal of neurology*, *269*(2), 654–663. doi:10.1007/s00415-021-10436-6
- Ware, J., Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, *34*(3), 220–233.
- Watson, N. F., Buchwald, D., Goldberg, J., Noonan, C., & Ellenbogen, R. G. (2009). Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, *60*(9), 2839–2844. doi:10.1002/art.24772
- Wessely, S., Nimnuan, C., & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: one or many?. *Lancet (London, England)*, *354*(9182), 936–939. doi:10.1016/S0140-6736(98)08320-2

- Wissel, B. D., Dwivedi, A. K., Merola, A., Chin, D., Jacob, C., Duker, A. P., Vaughan, J. E., Lovera, L., LaFaver, K., Levy, A., Lang, A. E., Morgante, F., Nirenberg, M. J., Stephen, C., Sharma, N., Romagnolo, A., Lopiano, L., Balint, B., Yu, X. X., Bhatia, K. P., ... Espay, A. J. (2018). Functional neurological disorders in Parkinson disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *89*(6), 566–571. doi:10.1136/jnnp-2017-317378
- Yeshurun, Y., Nguyen, M., & Hasson, U. (2021). The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nature reviews. Neuroscience*, *22*(3), 181–192. doi: 10.1038/s41583-020-00420-w
- Zeuner, K. E., Shoge, R. O., Goldstein, S. R., Dambrosia, J. M., & Hallett, M. (2003). Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor. *Neurology*, *61*(4), 548–550. doi:10.1212/01.wnl.0000076183.34915.cd
- Ziv, I., Djaldetti, R., Zoldan, Y., Avraham, M., & Melamed, E. (1998). Diagnosis of "non-organic" limb paresis by a novel objective motor assessment: the quantitative Hoover's test. *Journal of neurology*, *245*(12), 797–802. doi:10.1007/s004150050289
- Zutt, R., Gelauff, J. M., Smit, M., van Zijl, J. C., Stone, J., & Tijssen, M. A. J. (2017). The presence of depression and anxiety do not distinguish between functional jerks and cortical myoclonus. *Parkinsonism & Related Disorders*, *45*, 90–93. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.09.023

Příloha I – seznam publikací

Publikace, které jsou podkladem disertační práce:

- 1) 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
- 2) 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:

- 1) 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
- 2) 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 4.350



RESEARCH ARTICLE

Prepulse Inhibition of the Blink Reflex Is Abnormal in Functional Movement Disorders

Zuzana Hanzliková, MD,¹ Markus Kofler, MD, PD Dr,² Matěj Slovák, MD,¹ Gabriela Věchetová, MS,¹ Anna Fečíková, MD,¹ David Kemlink, MD, PhD,¹ Tomáš Sieger, PhD,^{1,3} Evžen Růžička, MD, DSc,¹ Josep Valls-Solé, MD, PhD,⁴ Mark J. Edwards, MD, PhD,⁵ and 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

²Department of Neurology, Hochzirl Hospital, Hochzirl, Austria

³Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

⁴Neurology Service, Hospital Clinic, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Neuroscience Research Centre, Institute of Molecular and Clinical Sciences, St George's University of London, London, United Kingdom

ABSTRACT: Background: Patients with functional movement disorders also typically have functional somatic symptoms, including pain, fatigue, and sensory disturbance. A potentially unifying mechanism for such symptoms is a failure in processing of sensory inputs. Prepulse inhibition is a neurophysiological method that allows for the study of preconscious somatosensory processing.

Objective: The objective of this study was to assess prepulse inhibition in patients with functional movement disorders and healthy control subjects.

Methods: We analyzed the effect of a weak electrical stimulus to the index finger (prepulse) on the magnitude of the R2 response of the blink reflex induced by electrical stimuli delivered to the supraorbital nerve in 22 patients with clinically established functional movement disorders and 22 matched controls. Pain, depression, anxiety, and obsessive-compulsive symptoms were assessed using self-rated questionnaires. In addition, in patients we assessed motor symptom severity.

Results: Prepulses suppressed the R2 response of the blink reflex in both groups, by 36.4% (standard deviation: 25.6) in patients and by 67.3% (standard deviation: 16.4) in controls. This difference was significant ($P < 0.001$). There was no significant correlation between motor and non-motor symptom measures and prepulse inhibition size.

Conclusions: Impaired prepulse inhibition of the blink reflex suggests an abnormal preconscious processing of somatosensory inputs, which can be interpreted within predictive coding accounts of both functional movement disorders and functional somatic syndromes. Our results, along with previous findings of a reduced prepulse inhibition in fibromyalgia syndrome, support a possible unified pathophysiology across functional neurological and somatic syndromes with noteworthy implications for diagnostic classification and development of novel biomarkers and treatments. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: attention; blink reflex; functional movement disorders; prepulse inhibition; sensory integration

*Correspondence to: Dr. Tereza Serranová, Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2, Czech Republic; E-mail: tereza.serranova@vfn.cz

Funding agencies: The study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 16-29651.

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report.

Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received: 3 December 2018; **Revised:** 3 April 2019; **Accepted:** 7 April 2019

Published online 00 Month 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.27706

Functional movement disorders (FMDs) are commonly observed in neurological practice. Clinically, FMDs are characterized by variability of signs (e.g., changes in character or fluctuation in their form of presentation), alleviation by distraction, and incongruence with movement disorders caused by a known neurological disease.¹ The positive diagnostic features of FMD indicate the ability for normal function to occur (e.g., cessation of functional tremor with distraction), but the apparent inability of the person to access this normal function when they wish to.

In patients who present primarily with FMDs, multiple other functional somatic symptoms are almost always

present, especially pain, fatigue, and cognitive difficulties.² Likewise, patients presenting primarily with chronic pain syndromes, such as complex regional pain syndrome type I, commonly also have functional motor symptoms.³ Patients with fibromyalgia present with a high rate of motor symptoms in the absence of another condition that could explain the symptoms.⁴ Recently, neurobiological models of functional symptoms based on, or strongly influenced by, predictive coding accounts of perception and movement control have been proposed.^{5,6} These models suggest that functional symptoms arise from the development of abnormal “priors” or predictions, the expression of which is driven by an abnormal allocation of attention. A key feature of this proposed mechanism is that the same basic computational phenomenon can account for functional symptoms across motor, sensory, and interoceptive domains. It is therefore likely that there could be biomarkers of this proposed underlying dysfunction which would be common across functional motor and somatic syndromes.

Prepulse Inhibition (PPI) is a neurophysiological phenomenon in which a weak sensory event, subthreshold for eliciting any reflex response (prepulse), leads to reduction in magnitude of the reflex response that would be otherwise elicited by a reflex-eliciting stimulus presented 30 to 500 ms later. The inhibitory effect of a prepulse is considered to be related to the attentional shift toward the sensory input brought about by the prepulse.^{7,8} PPI reflects an early stage of attentional processes involved in information selection processing that operates at the subcortical level,^{9–11} outside of conscious awareness. Reduction in PPI is one of the most robust biomarkers of schizophrenia and has also been found to be abnormal in numerous other neuropsychiatric conditions, including obsessive-compulsive disorder (OCD) and panic disorder.^{12–14} In a recent study, patients with fibromyalgia syndrome, which is one of the most common causes of chronic widespread pain, showed reduced PPI, which was interpreted as indicating altered sensory perception and processing in fibromyalgia.¹⁵

Our aim was to evaluate PPI of the R2 response of the blink reflex in patients with clinically established FMD and sex-/age-matched healthy control subjects. Furthermore, we assessed the relationship of PPI with self-reported measures of pain. We also assessed the influence of factors previously associated with PPI, such as anxiety, and obsessive-compulsive features.^{12,13}

Subjects and Methods

We studied 22 patients (18 females; mean age: 44.7 [standard deviation {SD} 12.1] years; mean disease duration: 6.5 [SD, 5.7] years) with clinically definite FMD from the specialized outpatient service for FMD at the Neurology Department of Charles University in

Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital.

Twenty-two unrelated sex- and age-matched control subjects (18 females; mean age: 44.8 [SD, 12.8] years) were recruited. The diagnosis of FMD, according to Gupta and Lang criteria,¹⁷ was established following detailed clinical interview and examination by an experienced movement disorders specialist (T.S.) based on positive signs of functional weakness and/or abnormal movements inconsistent and incongruent with known movement disorders. In all controls, a complete medical history was obtained, and full neurological examination was performed. Only controls without neurological symptoms or signs of nervous system disorder were included in the study. The study was approved by the ethics committee of *General University Hospital* (identification number: 614/18S-IV), and all participants gave their written informed consent to participate in the study.

In each FMD patient, we evaluated and phenomenologically classified motor symptoms as functional weakness, tremor, dystonia/spasm, myoclonus, gait disorder, or speech disturbance. We recorded the predominant motor symptom type and all additional motor symptoms. The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (s-FMDRS) was used to assess functional motor disorder severity of both abnormal movements and weakness.¹⁸ Seventeen patients reported presence of sensory symptoms (hyperesthesia, dysesthesia, or paresthesia) in some body part; however, no patient had sensory deficits (hypoesthesia) in the right upper limb where the prepulse stimulus was applied.

Exclusion criteria were the presence of comorbidities known to affect PPI, such as definite or suspected diagnosis of schizophrenia-spectrum disorders, Tourette's syndrome, temporal lobe epilepsy with psychosis, OCD,¹⁹ and panic disorder,¹³ and administration of medication known to affect PPI, such as dopamine receptor antagonists.^{16,20} Similarly, we did not include any patients with a previously diagnosed fibromyalgia or patients reporting a widespread musculoskeletal or myofascial pain suggestive of fibromyalgia.

A structured interview was completed in order to detect medical comorbidities and to obtain family history, current medication (including hormonal contraceptives) and drugs of abuse, habits of smoking and consumption of caffeinated beverages, and handedness in all subjects. All participants were asked to refrain from smoking and drinking caffeinated beverages within 3 to 4 hours of the study.²⁰ Information about menstrual cycle phase and hormonal contraceptive use was recorded in female participants.²¹

Four FMD and 2 control subjects were on serotonin reuptake inhibitors or on serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Six patients and 4 healthy volunteers were on medications not thought to affect PPI, such as

blood pressure medication, statins, levothyroxine, oral antihistamines, or proton pump inhibitors; 1 patient was on corticosteroid medication.

All subjects completed the following questionnaires: State-Trait Anxiety Inventory (STAI X-1) for assessment of anxiety; Beck Depression Inventory (BDI-II)²³ to measure depressive symptomatology; PainDETECT²⁴ for assessment of intensity of current, average, and maximal pain during the last 4 weeks preceding the examination; and Obsessive-Compulsive Inventory Revised (OCI-R), an 18-item self-report measure with high specificity for symptoms of OCD.

Neurophysiological Investigation

All neurophysiological examinations were carried out in a moderately lit and quiet room with participants sitting on a chair in a comfortable position. Subjects were thoroughly informed about the different types of stimuli they would receive, but the investigator and the equipment were out of their view, for them not to see the timing and type of stimulation. Recordings were performed with routine electrodiagnostic equipment (Synergy, CareFusion, London, UK). Band-pass frequency filters for electromyography (EMG) was 30 to 3,000 Hz. The sampling rate for signal storage was 2,000 Hz.

Paradigm

The non-rectified EMG activity of the orbicularis oculi muscles was recorded bilaterally with 10-mm surface gold electrodes attached to the skin using conductive electrode gel. The active electrode was placed over the middle portion of the muscle below each eye and the reference electrode 2 cm lateral to the outer canthus of each eye. Each blink reflex was evoked by an electrical stimulus (a constant current rectangular pulse of 0.5-ms duration) delivered to the right supraorbital nerve with a surface electrode, cathode over the supra-orbital notch, and anode 3 cm above along the course of the nerve on the forehead. We used a stimulus intensity 10 times sensory threshold, defined as the minimum intensity that subjects would perceive in at least four of eight stimulations.

Prepulse modulation was assessed by applying a prepulse stimulus 100 ms before the supraorbital nerve stimulation. Prepulse stimuli (constant current rectangular pulses of 0.2-ms duration) were delivered through ring electrodes attached to the right index finger at the middle and distal phalanges with the cathode proximal at 2 times the subject's sensory threshold intensity. Care was taken to choose a prepulse stimulus intensity sub-threshold for any reflex response (approximately 1.5 times sensory threshold). We obtained eight blink reflex responses for each experimental condition, that is, a supra-orbital nerve stimulus alone (baseline) or a supraorbital nerve stimulus preceded by the index finger stimulus

(prepulse). Baseline and prepulse trials were intermingled at random, with always an interval of at least 10 seconds separating two consecutive trials.

Rating of Discomfort

The level of discomfort associated with stimulation was rated with a numeric rating scale (NRS; 0 = no discomfort, 10 = unbearable).

Statistical Analysis

EMG recordings were rectified and analysed offline. Trials containing artefacts or spontaneous blinks were excluded (approximately 1% of trials). In each trial, we identified the early ipsilateral R1 and the late ipsilateral (R2) and the contralateral (R2c) blink reflex components.

The magnitude of the ipsi- and contralateral R2 responses were measured as the area under the curve (henceforth R2 area and R2c area, respectively). The R1 component of the response was used as a marker that the afferent volley generated by prepulse stimuli had effectively reached the brainstem.²⁹

The R3 response,^{27,28} which was observed in some patients, particularly in the initial recordings, was not included in our calculations because it was not part of the planned study protocol.

To evaluate PPI we calculated the average of R2 and R2c areas as "blink reflex magnitude" for each trial. For each individual, we calculated the square root of individual blink reflex magnitudes to stabilize their variances, computed the mean of the resulting values over the eight trials obtained per condition (baseline and prepulse), and squared the means back to the original numerical scale. For normalization of data among subjects, we expressed the change in the blink reflex magnitude in prepulse trials relatively to baseline trials as the percentage of the baseline trials (%PPI; %PPI = mean blink reflex magnitude in prepulse trials/mean blink reflex magnitude in baseline trials × 100). The size of the PPI effect (PPI size), which was the primary outcome, was calculated for each individual as the difference in blink reflex magnitude between the prepulse (%PPI) and the baseline trials (100%).

The statistical comparison of patient and control groups was performed using Student's *t* test for numeric outcomes and using Fisher's exact test for categorical outcomes. A linear model was used to adjust the group comparison for BDI-II, STAI X-1, and PainDETECT scores (which were summed when entering the model to cope with their correlation and to reduce the number of covariates given the limited sample size). Holm's correction for multiple comparisons was used to correct the family-wise error of the 12 intergroup tests of neurophysiological and questionnaires data, four within-group tests of neurophysiological and NRS data, and of six correlation tests. *P* values <0.05 after correction

were considered significant. Uncorrected *P* values are reported for descriptive purposes, unless stated otherwise. Statistical analyses were performed in R statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).³⁰

Results

FMD patients and control subjects were not significantly different in smoking habit (11 FMD patients vs. 8 control subjects; *P* = 0.36 uncorr.) or regular caffeine intake (18 FMD patients vs. 19 control subjects; *P* = 1.00 uncorr.).

Motor symptom characteristics are presented in Table 1. The majority of patients had a mixed phenotype. Mean s-FMDRS (range, 0–54) was 9.0 (SD, 5.1).

Results from the neurophysiological analysis are shown in Table 2. Examples of blink reflex responses without and with prepulse stimulation in a patient and a healthy control subject are shown in Figure 1. Baseline blink reflex characteristics did not differ significantly between the groups. Prepulses significantly suppressed the blink reflex magnitude in both groups of subjects ($t_{21} = -4.768$; *P* = 0.0001 corr. in FMD patients; $t_{21} = -6.13$; *P* < 0.0001 corr. in controls). The PPI was 36.4% (SD, 25.6) in FMD patients and 67.3% (SD, 16.4) in controls. This difference was significant ($t_{35.7} = 4.78$; *P* = 0.0003 corr.; Table 2; Fig. 2).

No difference was found between patients and control subjects in sensory thresholds for both the supraorbital nerve stimulation ($t_{41.0} = -0.13$; *P* = 0.8960 uncorr.) and the prepulse stimulus to the index fingers

($t_{37.9} = -1.41$; *P* = 0.1668 uncorr.). Prepulses significantly reduced the level of discomfort resulting from the applied stimuli as measured on the NRS in both groups ($t_{21} = 5.26$; *P* < 0.0001 corr. in FMD patients; $t_{21} = 6.32$; *P* < 0.0001 corr. in control subjects). This reduction in discomfort did not differ between groups ($t_{38.4} = 0.53$; *P* = 0.5984 uncorr.).

Results of self-reported measures are shown in Table 3. Patients reported a higher level of pain and depression compared to controls. The OCI-R score was missing in 1 patient. There was no significant between-group difference in anxiety and obsessive-compulsive symptoms. When adjusting for these factors using a linear model, the between-group difference in PPI size remained significant ($F_{1,37} = 6.95$; *P* = 0.0122).

Data on menstrual cycle phase and hormonal contraceptives use are presented in Supporting Information Table S1. No between-group difference was found in frequencies of different menstrual cycle phases, menopause, and hormonal contraceptives (Fisher’s exact test, *P* = 0.6287).

PPI size did not correlate with the severity of depression, anxiety, pain, motor symptoms, obsessive-compulsive symptoms, or disease duration (the smallest, *P* = 0.2969 uncorr.).

We performed the above presented analyses with similar results in a subgroup of subjects free of medication with known effects on the central nervous system and in a subgroup of patients who had no motor symptoms in the right upper limb where the prepulse was applied. Details are presented in the Supporting Information.

Discussion

Here, we have explored the physiological phenomenon of PPI in FMD. We found that patients with FMD have reduced PPI compared to control subjects.

It is commonly proposed that impaired PPI reflects impaired sensory-motor gating.³² In normal environmental conditions, multiple stimuli may adopt the role of prepulse stimuli and cause PPI of undesired motor reactions, which would otherwise interfere with sensory processing of relevant inputs.^{10,33} Stimulus-triggered effects in the central nervous system, such as arousal or

TABLE 1. Motor symptoms in FMD patients

Motor symptom	Predominant (n)	Additional (n)
Tremor	7	4
Gait disorder	7	6
Dystonia or spasms	4	1
Weakness	4	12
Myoclonus	0	2
Parkinsonism	0	1

Predominant indicates number of patients (n) in whom given motor symptom was present as predominant phenotype. Additional indicates number of patients (n) in whom given motor symptom was present as additional phenotype.

TABLE 2. Neurophysiological measures of unconditioned blink reflex (baseline) and prepulse inhibition (prepulse) in FMD patients and in control subjects

	R1 Amplitude [mV]			R2 Magnitude [ms × mV]		
	FMD Patients	Control Subjects	<i>P</i> Value	FMD Patients	Control Subjects	<i>P</i> Value
Baseline	440.4 (156.7)	423.4 (192.7)	0.7510	4.74 (2.49)	3.73 (2.35)	0.1750
Prepulse	535.0 (195.0)	484.9 (232.8)	0.4439	2.91 (1.98)	1.12 (0.75)	0.0005**

Mean values (SD) are presented. Uncorrected *P* values are based on Student’s *t* test. Asterisks indicate *P* values significant after correction for multiple testing (***P* < 0.01).

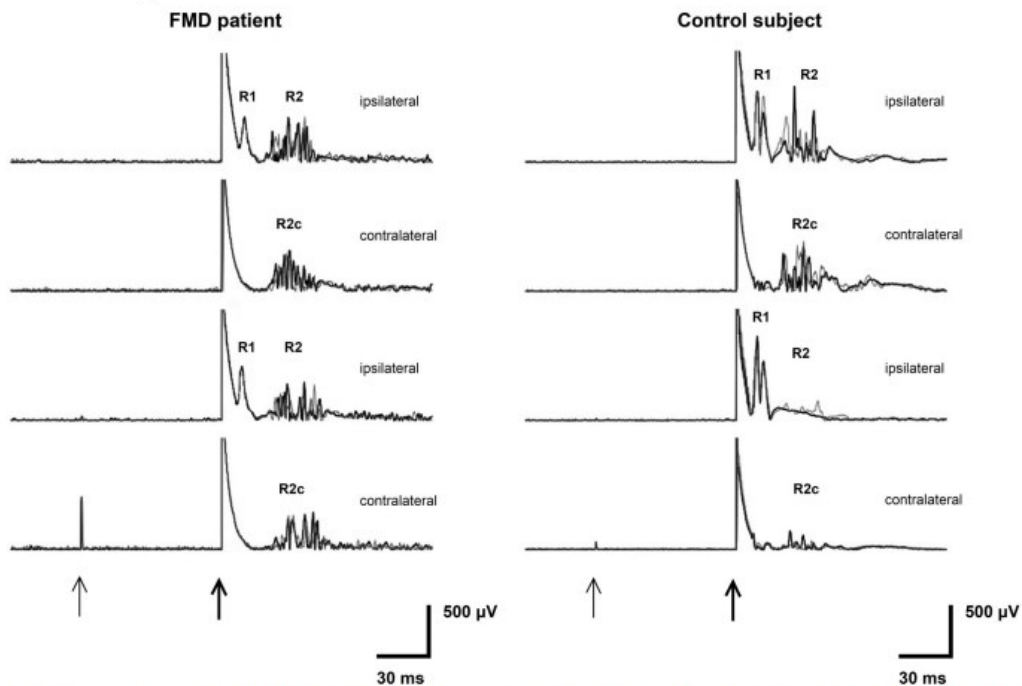


FIG. 1. Representative examples of blink reflexes without (upper two traces) and with prepulse stimulation (lower two traces) in a patient with functional movement disorder (FMD patient, left) and in a healthy control subject (right). Each trace represents two superimposed rectified recordings. Thick arrows indicate stimuli applied to the right supraorbital nerve; thin arrows indicate prepulse stimuli delivered to the right index finger. Early ipsilateral R1, late ipsilateral (R2), and late contralateral (R2c) blink reflex components are labeled. Note that the R2 and R2c area in prepulse trials was markedly larger (i.e., there was less prepulse inhibition) in the patient than in the control subject.

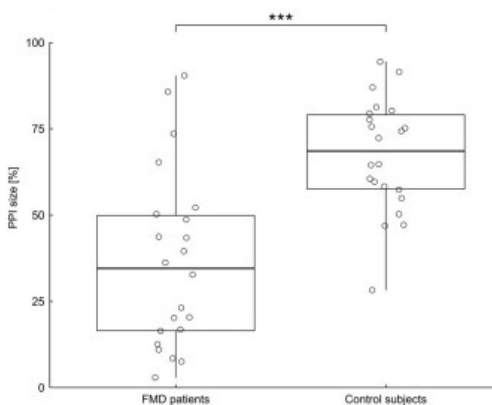


FIG. 2. PPI size in FMD patients and control subjects. PPI size (i.e., the difference between mean blink reflex magnitude in baseline trials and in trials with prepulse, expressed in %) was smaller in FMD patients as compared to control subjects ($P = 0.0003$ corr.). ***Denotes $P < 0.001$.

TABLE 3. Self-reported measures of depression, anxiety, obsessive-compulsive features, and pain in FMD patients and control subjects

	FMD Patients	Control Subjects	P Value
BDI- II	15.5 (9.7)	5.1 (5.7)	0.0001**
STAI X-1	43.2 (9.4)	36.5 (10.4)	0.0296
OCI-R	13.8 (12.9)	13.0 (11.0)	0.8171
Pain actual	5.0 (2.9)	0.1 (0.3)	<0.0001***
Pain maximal	7.6 (2.4)	1.9 (2.0)	<0.0001***
Pain average	6.3 (2.4)	1.0 (1.1)	<0.0001***

Pain actual/average/maximal = the PainDETECT scale items. Mean values (SD) are presented; uncorrected P values are based on Student's t test. Asterisks indicate P values significant after correction for multiple testing (** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

attention reorienting, likely depend on stimulus salience.³⁴ Internal or top-down signals guide perception through a dynamic interaction with sensory and bottom-up processes.³⁵ The PPI may be a by-product of such processes, reflecting subcortical integration.^{36,37}

PPI is regulated by specific neurochemical and anatomical substrates within the prefrontal cortex, thalamus, amygdala, hippocampus, striatum, pallidum, and the pedunculopontine nucleus, with a central role of the ventral striatum/nucleus accumbens.^{32,38-40} Lack of differences between FMD patients and controls in the unconditioned blink reflex suggest that there is normal integrity of brainstem circuits. Abnormal top-down regulatory mechanisms mediating PPI through projections from forebrain structures to pontine reflex circuitry may be the most likely network underlying abnormal PPI. Given that PPI is a subcortical automatic phenomenon and occurs before conscious perception of the stimulus,³⁷ our results are in line with the differentiation of functional movement disorders from feigned or malingered phenomena.⁵

PPI is known to be modulated by higher-order cognitive processes (e.g., attentional modulation and conditional modulation).³² Volitional attentional influences seem to occur more consistently at longer interstimulus intervals; however, there is some evidence that PPI may be modulated by attentional processing even at a short interstimulus interval of 120 ms.^{41,42} At early stages of sensory information processing, the level of impact of the prepulse may vary as a function of prepulse saliency.⁴² Therefore, reduction in PPI may reflect not only an impaired nonselective attention allocation or attention reorienting and protection of early-stage processing, but also the outcome of preattentive processing in terms of an early evaluation of the significance of the prepulse. In FMD patients, functional imaging studies have shown dysfunction of the brain regions involved in the salience network, including ventral striatum and amygdala.⁴³⁻⁴⁵ Dysfunction of the right temporoparietal junction in FMD has been linked to abnormal self-agency^{46,56}; however, this region is also associated with attention reorienting, that is, redirecting attention from one object to another or switching between networks.^{35,47} These changes could be relevant in PPI dysregulation in FMD.

Abnormal PPI is one of the most robust and reproducible markers of schizophrenia and is considered to be a highly heritable phenotypic measure.⁴⁸ In patients with schizophrenia, the loss of PPI has been related to the “abnormal salience” theory of schizophrenia.^{49,50} This relates to a fundamental difficulty in filtering salient information from the environment, which, in turn, is thought to drive abnormal perceptual inferences and therefore hallucinations and delusions.⁵¹

In patients with schizophrenia, the inability to detect salient events was demonstrated by abnormal mismatch negativity, a neurophysiological event-related potential that is recorded when an unexpected event occurs.^{51,52} In schizophrenia, one could hypothesize that unconstrained sensory input prevents differentiation of salient events, such as the prepulse stimulus from other stimuli, and

hence it fails to influence other sensorimotor activity such as the blink reflex (abnormal somatosensory gating).

Pathophysiological theories of schizophrenia and functional symptoms are fundamentally different, making it appear difficult to reconcile the presence of abnormal PPI in both disorders. In contrast to abnormal salience, it has been proposed that in FMD there is relative insensitivity to extero- and interoceptive input attributed to abnormally strong high-level priors. However, this abnormality would also be predicted to cause abnormal PPI given that the resulting insensitivity to salient events occurring in the sensorium would be predicted to lead to downweighting of the influence of the prepulse on other sensorimotor activity (e.g., the blink reflex). Comparative studies between FMD, “organic” movement disorders, and schizophrenia would be useful to provide further evidence for these hypothesized mechanisms of impaired PPI and other inhibitory mechanisms.

There are findings from imaging, electrophysiological, and psychophysical studies in FMD which align with this proposal. We have previously reported abnormal sensory attenuation in patients with FMDs.^{53,54} This phenomenon has also been reported in patients with schizophrenia, but as with our finding of reduced PPI, we have proposed that the mechanism for abnormal sensory attenuation in schizophrenia is likely to be different than in patients with functional symptoms.⁵⁵

Beside schizophrenia,⁴⁸ PPI disturbances are associated with a wide range of neuropsychiatric disorders with an established dysfunction of corticobasal ganglia circuits, including movement disorders such as Huntington’s disease,⁶² Parkinson’s disease,⁶³ and dystonia.⁶⁴ However, a reduced PPI does not necessarily indicate circuit or clinical dysfunction as documented by a wide range of basal levels of PPI in healthy subjects and studies on sex differences and menstrual cyclicality of PPI in healthy humans.^{21,65} Importantly, an intact PPI was found in other serious brain disorders such as bipolar disorder⁶⁶ or major depressive disorder.^{67,71}

Whereas previous studies across many different clinical entities, including functional dystonia, revealed reduced short interval intracortical inhibition suggestive of impairment in gamma-aminobutyric acid-mediated cortical inhibition,^{68,69} reduced PPI indicates impairment in a subcortical inhibitory mechanism at the preattentive stage. These findings challenge the categorical distinction between functional and “nonfunctional”/“organic” disorders. Rather, there may well be many routes to the development of abnormal PPI, given the range of disorders affecting movement, mental state, and pain sensation that are associated with abnormal PPI.

The lack of a definite correlation between PPI size and motor symptom severity or disease duration does not allow us to conclude that it plays a mechanistic role in generation of motor symptoms in FMD. Interestingly, in organic dystonia patients with sensory trick, PPI was less

impaired. It was suggested that a dysfunction in the processing of sensory input contributes to the maintenance of dystonic spasms.⁶⁴ Relationship of PPI size to motor symptom persistency should be possibly studied in FMD. Abnormal PPI may represent a premorbid trait rendering patients more susceptible to disease (as suggested in schizophrenia)^{48,59} or it may be a consequence of, or a compensatory phenomenon related to the disease.

There were no between-group differences in sensory thresholds nor in the effect of the prepulse on intensity of discomfort resulting from application of the electrical stimuli. This contrasts with the finding of a reduced effect of prepulses on pain in fibromyalgia patients compared to control subjects. In line with previous studies, patients with FMD reported higher levels of depression and pain than control subjects.⁷⁰ However, these factors do not seem to systematically affect the impairment in PPI in FMD patients: When adjusting for these factors, the difference in PPI size remained highly significant.

In accord with findings in larger cohorts of FMD patients,^{73,74} functional weakness and hyperkinetic phenotypes coexisted in a large proportion of our patients, and deficits in PPI were present regardless of motor symptom type. Such observations favor lumping these clinical populations together in future studies on FMD biomarkers.

Reduced PPI has been previously demonstrated in patients with fibromyalgia syndrome and interstitial cystitis/bladder pain syndrome.^{15,75} In our sample of FMD patients, the magnitude of PPI was not related to the reported severity of pain and nor was it linked to a specific motor phenotype. The unified mechanism of functional symptoms presenting in motor, sensory, interoceptive, or cognitive domains proposed by neurobiological models is in line with clinical overlap of symptom domains and of risk factors such as trauma and recent health events.⁷⁶⁻⁷⁸ However, diagnostic classification systems have persistently sought to create a diagnostic divide between (often polysymptomatic) people with predominant pain and fatigue from those with typical “conversion disorder.” This distinction has been maintained in the latest edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) with separate categories of conversion disorder/functional neurological symptom disorder (which would include people with FMD) and somatic symptom disorder (which would include people with functional pain and fatigue syndromes). The PPI finding we report is therefore another piece of evidence that this diagnostic distinction is not likely to be correct. Further research in this area should systematically test whether there are indeed trans-syndromic biomarkers in those with functional symptoms, taking care of course to deal with the potentially confounding effects of shared comorbidities such as depression and anxiety. Finally, the utility and treatment consequences of a diagnostic category that includes both functional neurological

disorders and somatic symptom disorder criteria (i.e., the somatization disorder diagnosis from DSM-IV with updated “rule in” criteria for functional neurological disorders components of the diagnosis) could be assessed, although this would require a reassessment of the necessity or otherwise of including psychological and/or behavioral factors as of diagnostic importance, which were dropped from DSM-5 criteria for functional neurological disorders.

Our study has limitations. It is not known whether there is an interference of voluntary or functional movements on PPI. However, an electrical stimulus to a tremulous index finger may have a gating effect over the sensory stimulus coming from the moving finger. We did not find a difference in PPI size with prepulses applied to the right upper limb with and without abnormal movements. However, a possible interaction between the site of motor symptom and PPI, which might provide important insights into the sensorimotor gating and the pathophysiology of FMD, might not have been detected because of a small sample size. Another limitation of the study is that we did not perform a structured psychiatric interview for psychiatric comorbidities, which may be more sensitive to the detection of abnormalities compared to our questionnaire methods. Additionally, the relationship between deficits in PPI and attentional and cognitive factors should be analyzed in the future.

In conclusion, this is the first study demonstrating abnormal PPI in patients with FMD. Integration of this novel finding with previous PPI data in people with chronic pain and previous pathophysiological findings in FMD gives support for a trans-syndromic view of functional symptoms. Here, a common abnormality in past expectancies and attentional allocation to these priors could produce perceptual and/or motor control distortions, which could be reflected in markers of sensorimotor integration such as PPI. This has implications for the structure of our current diagnostic criteria and for the search for biomarkers and novel therapies in these common and disabling disorders. ●

Acknowledgments: The study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, AZV No. 16-29651A, by the Charles University, Progres Q27/LF1 project, and by the Research Centre for Informatics, grant numbers CZ.02.1.01/0.0/16 – 019/0000765.

References

1. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol* 2012;11:250–260.
2. Vechetova G, Slovak 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.
3. Popkirov S, Hoeritzauer I, Colvin L, Carson AJ, Stone J. Complex regional pain syndrome and functional neurological disorders: time for reconciliation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:608–614.

4. Watson NF, Buchwald D, Goldberg J, Noonan C, Ellenbogen RG. Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2009;60:2839–2844.
5. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Parees I, Friston KJ. A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain* 2012;135:3495–3512.
6. Van den Bergh O, Withoft M, Petersen S, Brown RJ. Symptoms and the body: taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:185–203.
7. Blumenthal TD, Gescheider GA. Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 1987;24:320–327.
8. Graham FK. Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975;12:238–248.
9. Costa J, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Pech C, Rumia J. Single subthalamic nucleus deep brain stimuli inhibit the blink reflex in Parkinson's disease patients. *Brain* 2006;129:1758–1767.
10. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol* 2012;123:13–20.
11. Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Curr Protoc Neurosci* 2001; Chapter 8:Unit 8.7.
12. Ahmari SE, Rishbrough VB, Geyer MA, Simpson HB. Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1216–1223.
13. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:55–60.
14. Braff DL, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978;15:339–343.
15. Kofler M, Halder W. Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia: evidence of brainstem dysfunction. *Clin Neurophysiol* 2014;125:593–601.
16. Kofler M, Kumru H, Schaller J, Saltuari L. Blink reflex prepulse inhibition and excitability recovery: influence of age and sex. *Clin Neurophysiol* 2013;124:126–135.
17. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:430–436.
18. Nielsen G, Ricciardi L, Meppelink AM, Holt K, Teodoro T, Edwards M. A simplified version of the Psychogenic Movement Disorders Rating Scale: the Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale (S-FMDRS). *Mov Disord Clin Prac* 2017;4:710–716.
19. Hoinig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1153–1158.
20. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:234–258.
21. Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP. Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1997;41:452–460.
22. Spielberger CD. STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
24. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–1920.
25. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002;14:485–496.
26. Shahani BT, Young RR. Human orbicularis oculi reflexes. *Neurology* 1972;22:149–154.
27. Peddireddy A, Wang K, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Influence of age and gender on the jaw-stretch and blink reflexes. *Exp Brain Res* 2006;171:530–540.
28. Frauscher B, Loscher WN, Ehrmann L, et al. Narcolepsy-cataplexy: deficient prepulse inhibition of blink reflex suggests pedunculopontine involvement. *J Sleep Res* 2012;21:495–501.
29. Valls-Sole J, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Cossu G, Nobbe F. Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. *Exp Brain Res* 1999;129:49–56.
30. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
31. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996;39:33–41.
32. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *J Psychopharmacol* 2016;30:1072–1081.
33. Castellote JM, Kofler M, Mayr A, Saltuari L. Evidence for startle effects due to externally induced lower limb movements: implications in neurorehabilitation. *Biomed Res Int* 2017;2017:8471546.
34. Sara SJ, Bourer S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron* 2012;76:130–141.
35. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008; 58:306–324.
36. Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 2009;101:3258–3269.
37. Correa LI, Cardenas K, Casanova-Molla J, Valls-Sole J. Thermoalgesic stimuli induce prepulse inhibition of the blink reflex and affect conscious perception in healthy humans. *Psychophysiology* 2019;56:e13310.
38. Bikovsky L, Hadar R, Soto-Montenegro ML, et al. Deep brain stimulation improves behavior and modulates neural circuits in a rodent model of schizophrenia. *Exp Neurol* 2016;283:142–150.
39. Ma J, Leung LS. Dual effects of limbic seizures on psychosis-relevant behaviors shown by nucleus accumbens kindling in rats. *Brain Stimul* 2016;9:762–769.
40. Vadnie CA, Ayers-Ringler J, Oliveros A, et al. Antipsychotic-like effects of a neurotensin receptor type 1 agonist. *Behav Brain Res* 2016;305:8–17.
41. Heekeren K, Meincke U, Geyer MA, Gouzoulis-Mayfrank E. Attentional modulation of prepulse inhibition: a new startle paradigm. *Neuropsychobiology* 2004;49:88–93.
42. Filion DL, Dawson ME, Schell AM. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 1993;35:185–200.
43. Voon V, Brezing C, Gallea C, Hallett M. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2011;26:2396–2403.
44. Aybek S, Nicholson TR, Zelaya F, et al. Neural correlates of recall of life events in conversion disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71: 52–60.
45. Espay AJ, Chen R, Moro E, Lang AE. Fixed dystonia unresponsive to pallidal stimulation improved by motor cortex stimulation. *Neurology* 2007;69:1062–1063; author reply, 1063.
46. Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M. The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology* 2010;74: 223–228.
47. Krall SC, Rottschy C, Oberwelland E, et al. The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2015;220:587–604.
48. Thibaut F, Boutros NN, Jarema M, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: neurophysiology. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:280–290.
49. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:48–58.
50. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13–23.

51. Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017;81:52–66.
52. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2009;120:453–463.
53. Macerollo A, Chen JC, Pares I, Kassavetis P, Kilner JM, Edwards MJ. Sensory attenuation assessed by sensory evoked potentials in functional movement disorders. *PLoS One* 2015;10:e0129507.
54. Pares I, Brown H, Nuruki A, et al. Loss of sensory attenuation in patients with functional (psychogenic) movement disorders. *Brain* 2014;137:2916–2921.
55. Brown H, Adams RA, Pares I, Edwards M, Friston K. Active inference, sensory attenuation and illusions. *Cogn Process* 2013;14:411–427.
56. Voon V, Ekanayake V, Wiggs E, et al. Response inhibition in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2013;28:612–618.
57. Slovak M, Sieger T, Bonnet C, et al. Antisaccades and vergence abnormalities in functional movement disorders: a video-oculographic study. *Mov Disord* 2016;31:1072–1073.
58. 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.
59. Ettinger U, Aichert DS, Wostmann N, Dehning S, Riedel M, Kumari V. Response inhibition and interference control: effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *J Neuropsychol* 2018;12:484–510.
60. Bunse T, Wobrock T, Strube W, et al. Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul* 2014;7:158–169.
61. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Bull* 2014;40:685–696.
62. Bollen E, Arts RJ, Roos RA, van der Velde EA, Buruma OJ. Brainstem reflexes and brainstem auditory evoked responses in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:313–315.
63. Nakashima K, Shimoyama R, Yokoyama Y, Takahashi K. Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:108–112.
64. Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, Valls-Sole J. Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol* 1998;55:1233–1237.
65. Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Hartston H, Geyer MA, Braff DL. Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol Psychiatry* 1993;34:253–260.
66. Barrett SL, Kelly C, Watson DR, Bell R, King DJ. Normal levels of prepulse inhibition in the euthymic phase of bipolar disorder. *Psychol Med* 2005;35:1737–1746.
67. Ludewig S, Ludewig K. *no* prepulse inhibition deficits in patients with unipolar depression. *Depress Anxiety* 2003;17:224–225.
68. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498(Pt 3):817–823.
69. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol* 2006;59:825–834.
70. Gelauff J, Stone J, Edwards M, Carson A. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurosurg Psychiatry* 2014;85:220–226.
71. Perry W, Minassian A, Feifel D. Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J Affect Disord* 2004;81:179–184.
72. Kohl S, Heekeren K, Klosterkotter J, Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders—apart from schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013;47:445–452.
73. Serranova T, Slovak M, Kemlink D, Sonka K, Hallert M, Ruzicka E. Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open* 2019;9:e024236.
74. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 2010;133:1537–1551.
75. Kilpatrick LA, Ornitz E, Ibrahimovic H, et al. Gating of sensory information differs in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010;184:958–963.
76. 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;5:307–320.
77. Pares I, Kojovic M, Pires C, et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci* 2014;338:174–177.
78. 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.
79. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

Original Article

*These authors contributed equally to this work.

Cite this article: 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* 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005225>

Received: 3 June 2021
Revised: 25 November 2021
Accepted: 2 December 2021

Key words:

Cluster analysis; conversion disorder; correlation; functional movement disorders; functional neurological disorder; gap statistics; medically unexplained symptoms; motor phenotypes

Author for correspondence:

Tereza Serranova,
E-mail: Tereza.Serranova@vfn.cz

The complex syndrome of functional neurological disorder

Zuzana Forejtová^{1,*}, Tereza Serranová^{1,*}, Tomáš Sieger^{1,2}, Matěj Slovák¹,
Lucia Nováková¹, Gabriela Věchetová¹, Evžen Růžička¹
and Mark J. Edwards³

¹Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, 128 21, Czech Republic; ²Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University, Prague, 166 27, Czech Republic and ³Neuroscience Research Centre, Institute of Molecular and Clinical Sciences, St George's University of London, London, SW17 0RE, UK

Abstract

Background. Patients with functional neurological disorders (FND) often present with multiple motor, sensory, psychological and cognitive symptoms. In order to explore the relationship between these common symptoms, we performed a detailed clinical assessment of motor, non-motor symptoms, health-related quality of life (HRQoL) and disability in a large cohort of patients with motor FND. To understand the clinical heterogeneity, cluster analysis was used to search for subgroups within the cohort.

Methods. One hundred fifty-two patients with a clinically established diagnosis of motor FND were assessed for motor symptom severity using the Simplified Functional Movement Disorder Rating Scale (S-FMDRS), the number of different motor phenotypes (i.e. tremor, dystonia, gait disorder, myoclonus, and weakness), gait severity and postural instability. All patients then evaluated each motor symptom type severity on a Likert scale and completed questionnaires for depression, anxiety, pain, fatigue, cognitive complaints and HRQoL.

Results. Significant correlations were found among the self-reported and all objective motor symptoms severity measures. All self-reported measures including HRQoL correlated strongly with each other. S-FMDRS weakly correlated with HRQoL. Hierarchical cluster analysis supplemented with gap statistics revealed a homogenous patient sample which could not be separated into subgroups.

Conclusions. We interpret the lack of evidence of clusters along with a high degree of correlation between all self-reported and objective measures of motor or non-motor symptoms and HRQoL within current neurobiological models as evidence to support a unified pathophysiology of 'functional' symptoms. Our results support the unification of functional and somatic syndromes in classification schemes and for future mechanistic and therapeutic research.

Introduction

Medically unexplained symptoms (MUS) are hugely common across the medical practice. They are often chronic, disabling, associated with very high health and social care expenditure, and have major personal and family impact in terms of quality of life and financial security (Creed & Barsky, 2004). Traditionally the diagnosis of MUS has adopted an exclusionary approach (tests are normal, therefore it is MUS) and pathophysiological understanding has focused on psychological causation, in particular, the idea that physical symptoms are an expression of underlying anxiety. This has informed treatment approaches which rely strongly on reassurance regarding the lack of serious underlying physical illness, the reattribution of physical symptoms to psychological causes, and the psychological and pharmacological treatment of anxiety/depression. The diagnosis is heavily stigmatised with many healthcare professionals viewing such patients as not genuinely ill, alongside general negative societal attitudes to psychological v. physical illnesses.

In contrast, the last 15–20 years have seen a resurgence of scientific, clinical and service development interest in functional neurological disorder (FND) (Espay et al., 2018). This work has confirmed FND to be a very common diagnosis in modern neurological practice (about 16% of new neurology outpatient attendances, about 10% of admissions to hyperacute stroke services) (Stone et al., 2010), that it is associated with low rates of misdiagnosis, and that long-term prognosis with regard to disability and quality of life is poor, similar to that seen in multiple sclerosis and Parkinson's disease (Anderson et al., 2007; Gendre et al., 2019; Stone, Sharpe, Rothwell, & Warlow, 2003). Major efforts have been made to change the diagnostic approach from an exclusionary one to a positive one based on specific symptoms and signs, and for this to be reflected in diagnostic explanation (APA, 2013). Rather than suggesting it is 'unexplained', the modern diagnosis of FND emphasises that it is a specific diagnosis

which has an underlying mechanism. Here much work has been undertaken to provide a neurobiological dimension to pathophysiological explanations (Baizabal-Carvalho, Hallett, & Jankovic, 2019; Edwards, Adams, Brown, Parees, & Friston, 2012). This does not seek to ignore or downgrade a psychological level explanation, but rather to explain the brain basis of symptoms in addition. There has been a consequent rebalancing of predisposing factors in FND (e.g. past trauma) to consider them as risk factors that may or may not be relevant to symptom development (Ludwig et al., 2018). This allows a more bespoke approach to diagnostic explanation, formulation and treatment, reflected in the development of specific psychological and physical rehabilitation techniques that do not depend on Freudian notions of repressed trauma and the catharsis of psychoanalytical exploration (Espay et al., 2018).

These developments have resulted in somewhat of a disconnect between diagnostic classification and current scientific evidence for those diagnosed with functional neurological symptoms and for those with 'MUS' in general. This disconnect reflects a long-standing division in (psychiatric) classification schemes between conversion disorder and somatisation disorder. In the latest iteration of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illness (DSM 5), Conversion Disorder was moved from the Dissociative disorders category to Somatic symptom disorder category and relabelled as Functional Neurological Symptom Disorder/Conversion disorder. The diagnostic emphasis switched to positive neurological symptoms and signs, and that the diagnosis did not depend on the identification of conflicts or other stressors though it is acknowledged that these might often be present and might be relevant (APA, 2013). However, this diagnosis only covers functional motor symptoms, symptoms of sensory loss/disturbance (but not pain), and non-epileptic attacks. This restrictive definition is in direct opposition to the very common presence of non-motor symptoms in those with functional motor symptoms, in particular pain, fatigue and cognitive symptoms such as cognitive 'fog'. In previous work by ourselves and others, such symptoms in addition to depression and anxiety correlated with health-related quality of life (HRQoL), but not with an objective rating of motor symptom severity (Vechetova et al., 2018). Neurobiological models for the FND are in fact agnostic to the nature of the symptom – the same underlying mechanism can account for motor, sensory, cognitive and interoceptive phenomena (Edwards et al., 2012; Van den Bergh, Witthoft, Petersen, & Brown, 2017). Despite this clinical and scientific background, pain, fatigue and other symptoms in people with FND are currently classified separately in DSM-5, for example as somatic symptom disorder (e.g. with predominant pain), but only if psychological distress regarding symptoms is judged to be 'excessive', or with another label such as chronic pain syndrome (APA, 2013). A similar diagnostic division is present in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health (ICD)-10 where there is one diagnostic category for the dissociative motor disorder (F44.4) and another for persistent somatoform pain disorder (F45.4) (WHO, 2018).

Here we sought to provide evidence that might shed light on this complex and unsatisfactory situation. We performed a detailed clinical assessment of symptoms, quality of life and disability in a large cohort of patients with a motor FND. We specifically wished to determine the presence and nature of correlations between specific symptoms (motor, non-motor, psychological) and quality of life/disability. Also, we wished to determine if there were specific clusters of patients based on specific

symptoms, supporting the current symptom-based diagnostic classification schemes.

Materials and methods

One hundred and ninety-five consecutive patients diagnosed with clinically definite motor FND according to Gupta and Lang criteria [141 females, mean age 46.3 (standard deviation, s.d. = 12.1, range 19–81) years; mean disease duration: 7.3 (SD 7.0) years] in the specialised outpatient service for motor FND at the Neurology Department of Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital (Gupta & Lang, 2009) from January 2017 to March 2020 (until the beginning of the coronavirus pandemic) were included in the study. Patients who visited after the beginning of the coronavirus pandemic (i.e. from 4/2020 later) were not included as there could be multiple biases.

Exclusion criteria included age <18 years old, MRI abnormality, intellectual disability, major neurological conditions affecting the central nervous system and/or interfering with motor function (e.g. Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke), psychotic spectrum disorders, bipolar disorder and substance use disorder.

The diagnosis of motor FND was based on detailed clinical interviews and examination by an experienced movement disorders specialist based on positive signs of functional weakness or abnormal movements inconsistent and incongruent with known movement disorders (Espay et al., 2018; Gupta & Lang, 2009). The study was approved by the local ethics committee and all participants gave their written consent to take part in the study.

Objective assessment of motor symptoms

The motor symptoms were classified as functional weakness, tremor, dystonia, myoclonus, gait disorder, or speech disorder.

Dominant (most severe and/or most frequent motor symptom) and additional motor symptom types (i.e. tremor, dystonia, gait disorder, myoclonus and weakness) were identified and the number of different motor symptoms in each patient was used as a proxy measure for motor disorder complexity.

The severity of the motor disorder was assessed using The Simplified FMD Rating Scale (S-FMDRS) (Nielsen et al., 2017). The presence or absence of abnormal movement at each of seven body regions (face and tongue, head and neck, left upper limb and shoulder girdle, right upper limb and shoulder girdle, trunk and abdomen, left lower limb, right lower limb) was recorded and rated according to symptom severity and duration (maximum score: 54).

Gait aid score (10 m minimal distance) was evaluated as normal gait = 0, abnormal gait no need for assistance or walking aids = 1, assistance or walker or crutches needed = 2, wheelchair dependent = 3). The criteria for classifying patients as wheelchair dependent were based on the objective gait assessment and only those patients who were completely unable to walk (with or without assistance/support) were classified as wheelchair dependent. Patients using a wheelchair for transportation (some of them for excessive pain, fatigue or low tolerance of exercise rather than motor disorder) but able to walk a short distance (10 m) during the examination were assigned to other groups.

Objective assessment of gait function (S-FMDRS gait subscore = sum of severity and duration of gait disorder, range 0–6) was also used for analysis (Nielsen et al., 2017). The presence of instability during the neurological examination was recorded (present = 0,

absent = 1). Postural instability was classified as present if the patient was not able to stand/walk without support. Positive functional Romberg or pull test backwards were also considered a sign of postural instability. History of falls or instability was not taken into account.

Subjective assessment of motor and non-motor symptoms

All patients evaluated their own motor symptom severity on a 3-point Likert scale (not bothered at all = 0, bothered a little = 1, bothered a lot = 2) according to the *Patient-Health-Questionnaire* (PHQ-15). The scale considered 5 motor symptoms categories. In addition to PHQ-15 items assessing motor function including weakness (1), motor coordination impairment (2) and gait disorder (3), we added one item assessing tremor and jerks, i.e. merging tremor and myoclonus together (4) and one item assessing abnormal postures or spasms (5). The total score (subjective motor symptoms severity, SMSS, range 0–10) was calculated.

Additionally, all patients completed questionnaires for depression, anxiety, fatigue, pain, cognitive complaints and HRQoL.

To measure depressive symptomatology the *Beck Depression Inventory* (BDI-II) was used, consisting of 21 items with a total score 0–63 (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961).

To measure levels of anxiety we used the *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI X-1, STAI X-2), a measure of state (20 item STAI X-1) and trait anxiety (20 items STAI X-2) with the range 20–80 for each part (Spielberger, 1983).

Fatigue was assessed using the *Fatigue Severity Scale* (FSS), a 9-item scale with the range 1–7 focusing on a functional impact and severity of physical and mental fatigue (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989).

To assess pain, we used the *PainDetect* visual analogue scale (VAS) with the range 0–10 for each subscale (VAS, 0 = no pain, 10 = maximum pain) scales for evaluation of current pain intensity, the average pain and the maximal pain in last 4 weeks. The average of these values (the current, the average and the maximal pain intensity = Pain composite score, total score 0–30) for each subject was used for analyses (Freyenhagen, Baron, Gockel, & Tolle, 2006).

Subjective cognitive complaints were measured using the Czech validated version of the *Cognitive Complaints Questionnaire* (Le questionnaire de plainte cognitive, QPC), based on an original French 10-item dichotomous (yes/no) questionnaire assessing the presence of cognitive difficulties in the last 6 months with the range 0–10 (Markova et al., 2017). The first two items inquire about general memory abilities, while the remaining eight items inquire about more particular cognitive complaints including difficulties with spatial orientation, language, instrumental activities and personality change.

HRQoL was assessed using the *12-Item Short-Form Health Survey* (SF-12) (Ware, Kosinski, & Keller, 1996). Physical Functioning, Role Limitations (both Physical and Emotional), Social Functioning, Pain, Mental Health, Vitality and General Health are domains of HRQoL that are reflected in SF-12 (total score 12–44, higher scores associated with better HRQoL). In order to control for possible autocorrelation bias from the partial overlap of several SF-12 items with measures of anxiety, depression, fatigue and pain we calculated the *SF-12 general health subscore* including only items regarding the impact of general health state (i.e. SF-12 items 1, 2, 3, 4, 5, 9, 12; total score 7–25) while excluding items related to mental health, mood and emotional problems, bodily pain and fatigue.

To measure a health state to complement the HRQoL, the *EuroQoL 5-dimension 3-level instrument (EQ-5D-3L) descriptive part* (EQ-5D, range 5–15) and *visual analogue scale* (EQ-VAS, range 0–100%, with 100% being the best imaginable state of health) were used. Five dimensions are reflected in EQ-5D: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, with three response categories each (no problems, some problems and severe problems) (Rabin, Gudex, Selai, & Herdman, 2014).

Statistical analysis

Pearson's correlation coefficient was computed to explore the bivariate relations between variables. Lasso regression with 10-fold cross-validation was used to identify variables affecting the HRQoL measures to later enter a multiple linear model (Friedman et al. 2010). Candidate covariates entering the Lasso model were: age, sex, disease duration, subjective motor symptoms severity, S-FMDRS total score, motor phenotype complexity (number of motor symptoms), S-FMDRS gait subscore, presence of gait abnormality and instability, gait aid score, STAI X-2, BDI-II, QPC, FSS and Pain composite score.

Complete hierarchical clustering using Euclidean distance was used to find putative clusters in data. In particular, we aimed to identify subgroups of patients, where patients in one group had similar characteristics, but different from the patients in other groups. We considered three sets of data when finding clustering: (i) all variables entering the Lasso model, (ii) all variables entering the Lasso model plus the indicators of primary and secondary motor symptoms, and (iii) non-motor variables only (STAI X-1 and STAI X-2, BDI-II, QPC, FSS, and Pain composite score). The data were standardised using the z-score transformation to balance the influence of individual variables, whose original scales could differ by an order of magnitude. Highly correlated variables of STAI X-1, STAI X-2, and BDI-II were decorrelated (replaced by principal components). The significance of putative clustering found was assessed using the gap statistics (Tibshirani, Walther, & Hastie, 2001).

Statistical analyses were carried out in R (R Core Team, 2020) using *glmnet* package for Lasso modelling (Friedman et al., 2010), *cluster* package for gap statistics calculation (Maechler, Rousseeuw, Struyf, Hubert, & Hornik, 2021), and *idendro* package for interactive dendrogram exploration (Sieger, Hurley, Fišer, & Beleites, 2017). Corrections for multiple testing were intentionally not performed in order to enable inspection of raw *p* values, e.g. those of correlations between selected pairs of variables of interest.

Results

All consecutive 195 patients with motor FND fulfilling inclusion criteria underwent a full clinical assessment and agreed to fill the questionnaires, however, 17 patients did not return the questionnaires and 26 patients did not complete all questionnaires. All subjects with missing data were excluded from the analysis.

Complete dataset was obtained from 152 patients with clinically definite motor FND (109 females) with mean age 46.0 (SD 12.2) years, mean disease duration was 6.6 years, median 5 years.

Forty-three patients were excluded from the analysis because of missing data [32 females, mean age 47.5 (SD 11.7) years, mean disease duration: 10.0 (SD 7.0) years, median 8 years]. A significantly earlier motor FND onset and longer disease duration

Table 1. Objective characteristics of motor symptoms - dominant and additional motor phenotype

<i>n</i> (152) ^a	Dominant motor symptoms (%) ^b	Percentage of patients with a given additional motor phenotype out of patients with the given primary phenotype (%) ^c						
		Gait disorder	Weakness	Tremor	Dystonia	Myoclonus	Speech disorder	Postural instability (%) ^d
Gait disorder	32	–	62	42	0	4	17	67
Weakness	24	72	–	22	6	0	11	31
Tremor	19	31	34	–	0	7	7	10
Dystonia	16	64	36	48	–	12	12	8
Myoclonus	8	33	17	17	8	–	0	17
Speech dis.	1	0	0	0	0	0	–	0

^aNumber of patients.

^bNumbers give percentages (%) in whom given motor symptom was present as dominant phenotype.

^ce.g. 42% of patients with primary gait disorder suffered from secondary tremor.

^dPercentages of patients reporting postural instability out of the total number of patients in whom given motor symptom was present as dominant phenotype e.g. 67% of patients with primarily gait disability reported postural instability.

($p < 0.001$) than in the analysed sample could partially explain lower compliance in this group. In most of these patients, FND had started before a specialised service for FND patients was established in 2015. Chronic course with exposure to numerous diagnostic procedures and a lack of effective treatments might have affected the willingness to collaborate on research. No significant differences were found between the groups in either of the motor domains.

Objective motor symptom characteristics are presented in Table 1.

In our cohort, 29% had a monosymptomatic motor presentation, 41% presented with two different types of motor symptoms. Only 3% of patients showed more than 4 phenotypes.

Mean S-FMDRS was 11.3 (SD 8.0, range 0–39). The mean S-FMDRS gait subscore was 2.8 (SD 2.2, range 0–6). Instability during the neurological examination was present in 33% of subjects.

Normal gait was present in 36% of patients, 44% of patients had gait disorder without the need for assistance or walking aids, 16% of patients needed assistance, walker or crutches. Only 4% of patients were wheelchair dependent.

Data from questionnaires on non-motor symptoms, self-reported severity of motor symptoms and HRQoL in patients are shown in Fig. 1.

Correlation analysis

Correlation analysis evaluated the relation between the following domains: age, age of motor FND onset (FMD onset), disease duration, number of motor phenotypes, S-FMDRS total score, S-FMDRS gait subscore, gait aid score, SMSS score and non-motor domains (BDI-II, STAI X-1,2, FSS, QPC and Pain composite score) including HRQoL (SF-12 score, SF-12: general health subscore, EQ-5D, EQ-VAS score).

The main correlation analysis results are shown in Fig. 2, additional/complementary correlation analyses are reported in the following summary of the results. The complete set of correlation analysis results is presented in Online Supplementary Fig. S1.

Age was positively correlated to subjective cognitive complaints (QPC scores) ($p < 0.001$), trait anxiety (STAI X-2 score) ($p < 0.01$) and negatively to the quality of life (SF-12) ($p < 0.01$), the general health subscore of SF-12 ($p < 0.001$) and EQ-VAS score ($p < 0.01$).

A weak positive correlation ($p < 0.05$) was revealed for state anxiety (STAI X-1 score), BDI-II and S-FMDRS gait subscore.

There was found a significant positive correlation between disease duration and fatigue ($p < 0.001$). Disease duration negatively correlated with gait aid score ($p < 0.01$), and weakly with S-FMDRS gait subscores ($p < 0.05$).

All objective measures of motor symptom severity and complexity (number of motor phenotypes, S-FMDRS total score, S-FMDRS gait subscore, gait aid score) correlated with each other ($p < 0.001$). The S-FMDRS total score significantly correlated with all non-motor symptoms measures (BDI-II, STAI X-1,2, QPC, FSS, pain score). On the other hand, the number of motor phenotypes correlated only with subjective cognitive complaints score (QPC) and EQ5D score ($p < 0.001$), and weakly with pain and SF-12 scores.

S-FMDRS gait subscore correlated with other objective measures of motor symptom severity (number of motor phenotypes, S-FMDRS total scores) ($p < 0.001$), but also with all HRQoL measures ($p < 0.01$) and all non-motor scores ($p < 0.05$) (Fig. 2).

The subjective motor symptoms severity score significantly correlated with objective measures of motor symptom severity assessed using the S-FMDRS total scores (including S-FMDRS gait subscore, $p < 0.001$), and all non-motor and QoL scores ($p < 0.001$) (Fig. 2).

All non-motor measures (BDI-II, STAI X-1,2, FSS, Pain composite score, QPC) correlated strongly with each other and with the SMSS score. The strongest correlation was observed between depression (BDI-II score) and anxiety (STAI X-1,2 score) and cognitive complaints (QPC score).

Both measures of motor symptom severity, the subjective and objective (SMSS, Number of motor phenotypes, S-FMDRS scores, S-FMDRS gait subscores) correlated with HRQoL measures (SF-12 and EQ-5D-3L). SF-12 score and SF-12: general health subscore correlated equally with most measurements.

Although no differences in SF-12 and EQ-5D-3L scores (EQ-5D and EQ-VAS, respectively) were found between patients with dominant gait disorder and patients with other dominant phenotypes ($p = 0.63$, $p = 0.58$, respectively), the presence of postural instability was associated with worse scores of SF-12 and EQ-5D-3L (both $p < 0.001$). Similarly, more severe impairment in gait as measured by the use of walking aids (gait aid score

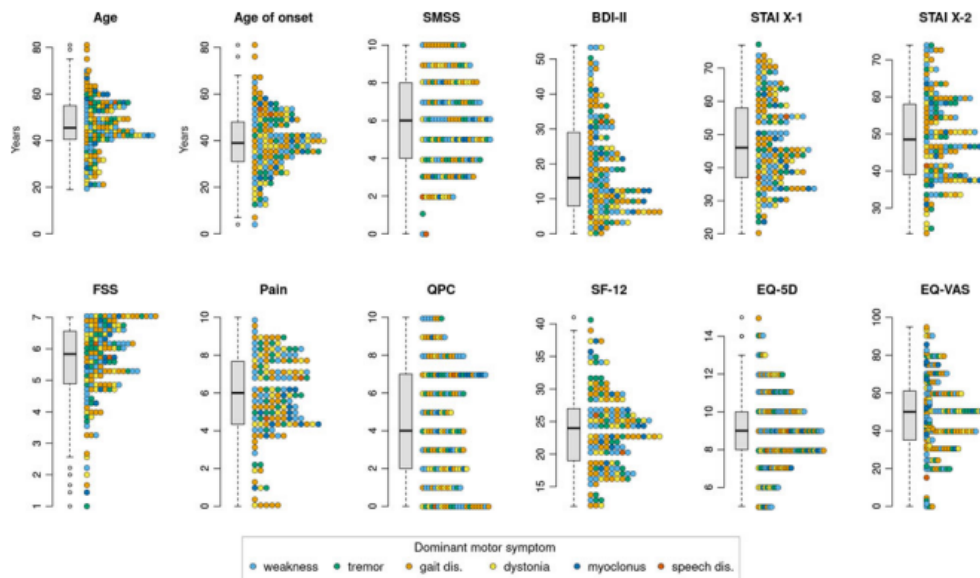


Fig. 1. Self-reported/subjective measures of motor and non-motor symptom severity and HRQoL. Boxplots and histograms of age, motor and non-motor symptom severity, and HRQoL. Colour dots represent individual patients ($n=152$) with their primary motor phenotype. BDI-II = The Beck Depression Inventory II; EQ-5D descriptive part of EQ-5D-3L; EQ-VAS = EQ visual analogue scale, part of EQ-5D-3L; EQ-5D-3L = EuroQoL 5-dimension 3-level instrument; FSS = The Fatigue Severity Scale; Pain = The PainDetect scale items -mean from three values the current/average/maximal pain intensity; QPC = The Cognitive Complaints Questionnaire; SD = standard deviation; SF-12 = The 12-Item Short Form Health Survey; SMSS = subjective motor symptoms severity, STAI X-1/STAI X-2 = The State/Trait Anxiety Inventory.

up to the value of 2) was associated with worse scores of SF-12 and EQ-5D-3L (both $p < 0.001$). Nevertheless, wheelchair dependent patients reported only worse EQ-5D ($p < 0.001$) and general health subscore of SF-12 ($p = 0.01$), but not SF-12 ($p = 0.19$) or EQ-VAS score ($p = 0.32$) compared to patients without gait problems.

Age of motor FND onset correlated significantly only with S-FMDR gait subscore and gait aid score (shown in the Online Supplementary Fig. S1).

No significant correlations were found between disease duration and SF-12 and EQ-5D-3L scores.

All non-motor measures strongly correlated with HRQoL measures (SF-12 and EQ-5D-3L).

Predictors of HRQoL

Multiple linear regression revealed BDI-II ($p < 0.001$), Pain composite score ($p < 0.001$), SMSS score ($p = 0.008$), STAI-X2 ($p = 0.010$), and FSS ($p = 0.03$) were the factors affecting jointly the HRQoL (the SF-12 score).

Similarly, the multiple linear regression model of the subscore of SF-12 related to general health revealed that FSS ($p < 0.001$), BDI-II ($p < 0.001$), Pain composite score ($p = 0.010$), age ($p = 0.008$) and Subjective motor symptoms severity ($p = 0.047$) were the factors affecting jointly the HRQoL.

The current health status (EQ-5D measures) was strongly affected by BDI-II scores ($p < 0.001$), need for use gait aids (Gait aid score) ($p < 0.001$), acute pain scores ($p = 0.002$) and

S-FMDRS ($p = 0.009$). The health status measured using EQ-VAS was affected by Pain composite score ($p < 0.001$), STAI-X2 ($p = 0.002$), SMSS ($p = 0.003$) and age ($p = 0.003$). The effect of S-FMDRS on SF-12 and EQ-VAS was not significant when adjusting for the other factors in the multiple linear model, it only affected the EQ-5D.

Cluster analysis

The cluster analysis revealed that the patients could not be reliably separated into several subgroups: the gap statistic insinuated that the patients formed a relatively homogeneous cluster. This result was found for each of the three data sets considered.

Discussion

Correlation and cluster analyses of self-evaluated and objectively assessed motor symptoms, self-evaluated non-motor symptoms severity and quality of life in a relatively large cohort of patients with heterogeneous motor manifestations including functional weakness provided the following findings.

- (1) Objectively assessed motor symptom severity including scales for gait impairment and FND phenotypic complexity correlated with subjectively reported motor symptoms severity. The objectively assessed motor symptom severity using S-FMDRS correlated with all self-reported non-motor symptoms severity scores.



Fig. 2. Correlations between main objective and subjective domains and SF-12. Bivariate scatter plots and boxplots are shown below the diagonal. Note the absence of diverse clusters in the data. Above the diagonal, there are Pearson's correlations coefficients and their significance shown. Note the high correlations within the block of motor symptoms (green), and within the block of non-motor symptoms (blue) and QoL (yellow). The Subjective motor symptoms severity (SMSS) correlated with all other domains. Each measure (e.g. number of motor phenotypes, S-FMDRS etc) is projected on x-axis beneath its corresponding label on the diagonal and on the y-axis to the left of the label. BDI-II = the Beck Depression Inventory II; FSS = the Fatigue Severity Scale; Gait aid score (0 = normal gait, 1 = abnormal gait no need for assistance or walking aids, 2 = assistance or walker or crutches needed, 3 = wheelchair dependent); Pain = the PainDetect scale items-mean from three values the current/average/maximal pain intensity; QPC = the Cognitive Complaints Questionnaire; SF-12 = the 12-Item Short-Form Health Survey (total score 12–44, higher scores associated with better HRQoL); S-FMDRS = the Simplified FMD Rating Scale (0 – ... most severe motor symptoms); SMSS = Subjective motor symptoms severity; STAI X-2 = the State/Trait Anxiety Inventory. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

- (2) There was a significant mutual correlation between all subjectively reported motor and non-motor symptom measures.
- (3) Both the subjective and objective motor symptoms measures showed a significant correlation with HRQoL measures, however, the subjectively reported severity of motor symptoms along with fatigue, pain, depression and anxiety were the main drivers of HRQoL. The objective motor symptoms only partially affected the current health status.
- (4) Cluster analysis revealed that the patient sample was relatively homogenous and could not be separated into subgroups based on specific/discrete motor and non-motor features.

These findings suggest that regardless of motor phenotype, there is a continuum in disease severity across multiple domains where patients with mild motor symptom severity reported less severe non-motor symptoms and more severely affected patients reported more severe non-motor symptoms along with worse HRQoL.

Relationship between motor and non-motor symptoms

Consistent with previously reported relationships between multiple non-motor symptoms, (Gelauff et al., 2018; Gendre et al., 2019; Vechetova et al., 2018) here we also found relationships between the self-evaluated motor symptom severity and several objective measures of motor impairment. Motor symptom severity assessed using S-FMDRS also correlated with depression, anxiety, fatigue and pain scales. Rather against expectations, no correlation was found between the gait scales and pain.

Interestingly, out of the non-motor symptoms, the subjective cognitive complaint severity was the only measure that correlated with all other subjective and objective motor and non-motor measures which may reflect the role of attentional processes in the development of FND and the importance of the cognitive symptoms (Edwards et al., 2012; Sadnicka, Daum, Meppelink, Manohar, & Edwards, 2020; Teodoro, Edwards, & Isaacs, 2018).

The distribution of the data from subjective and objective assessment suggests that patients with objectively less severe motor impairment report having a less subjective motor impairment and less severe non-motor symptoms, i.e. they are not 'over-reporting' severity of their motor and systematically presenting maximal values.

A significant correlation between objective motor symptom severity and psychological symptom severity (anxiety, depression) has previously been reported in patients with functional myoclonus while it was absent in the organic myoclonus control group (Zutt et al., 2017).

Further studies are needed to show whether the pattern of multiple motor and non-motor correlations and a lack of clusters is specific to motor FND or also other FND. Despite the expectation that motor symptoms generally associate with psychological or non-motor symptoms, the literature across different neurological disorders has provided inconsistent results with a large number of studies reporting a lack of correlations in Multiple Sclerosis (Braga, Prado, Bichueti, & Oliveira, 2016) (Arnett, Higginson, Voss, Randolph, & Grandey, 2002; Bakshi, 2003; Brassington & Marsh, 1998; Krupp, Alvarez, LaRocca, & Scheinberg, 1988; Krupp et al., 1989; Schreurs, de Ridder, & Bensing, 2002; Vercoulen et al., 1996), Myasthenia gravis (Bartel & Lotz, 1995; Chen, Chang, Chiu, & Yeh, 2011; Doering, Henze, & Schussler, 1993; Tennant, Wilby, &

Nicholson, 1986), adult spinal muscular atrophy (Gunther et al., 2019) and Parkinson's disease (Park et al., 2018).

Impact of motor and non-motor symptoms on HRQoL

The analysis of the impact of motor and non-motor symptoms on HRQoL revealed a negative correlation between all non-motor scales, motor symptom severity, disability measures and HRQoL measures. Nevertheless, the subjectively reported motor symptom severity rather than S-FMDRS could explain HRQoL, together with depression, pain, anxiety and fatigue. This result extends findings from our previous study conducted in a smaller cohort of motor FND patients which, however, did not consider the self-reported severity of motor symptoms and thus only highlighted the contribution of non-motor symptoms to HRQoL (Vechetova et al., 2018).

The correlation between non-motor measures and HRQoL could result from a significant overlap between the non-motor symptoms measures and several items from the SF-12. To control for this autocorrelation bias between the SF-12 and measures of anxiety, depression, fatigue and pain we performed an analysis with scores only from SF-12 items on general health with the same results.

None of the predominant motor phenotypes was associated with worse HRQoL, nevertheless, patients with the presence of gait impairment (alone or as an accompanying symptom) had worse HRQoL as compared to patients without gait disorder. We also found a relationship between objectively assessed gait severity and the presence of postural instability and impaired HRQoL. These results are similar to those found in disorders such as Parkinson's Disease where postural instability and gait disorder are associated with and impaired HRQoL (Muslimovic et al., 2008).

Older age was associated with more severe cognitive impairment and anxiety, more severe gait abnormality and poorer quality of life. Longer disease duration and later disease onset were associated with more severe gait performance and a more frequent need to use gait aids. Interestingly, longer disease duration was not associated with higher non-motor symptoms severity except for fatigue or a higher number of phenotypes (i.e. more complex phenotype).

This pattern is rather against expectations and also differs from most progressive neurodegenerative or neuroinflammatory diseases where long-duration predicts worsening of symptoms and increase in non-motor symptoms frequency and severity across different domains which was documented for example in Motor Neuron Disease (Gunther et al., 2016) or in Parkinson's Disease (Antonini et al., 2012).

Cluster analysis

Patients with motor FND are usually classified according to the dominant motor phenotype they present with (e.g. functional tremor, functional weakness). This is useful when considering differential diagnosis and targeted investigations, and also in physiotherapy management where specific techniques exist for the treatment of specific motor difficulties (Espay & Lang, 2015; Nielsen et al., 2015). Identifying and addressing non-motor symptoms (somatic and psychological) is an additional key part of diagnosis and management (Feinstein, Stergiopoulos, Fine, & Lang, 2001; Garcin et al., 2017; Gelauff, Stone, Edwards, & Carson, 2014; Jacob, Kaelin, Roach, Ziegler, & LaFaver, 2018;

Maggio et al., 2020; Nielsen, 2016; Nielsen et al., 2019). We felt it was important, therefore, to analyse whether different combinations of comorbid non-motor symptoms can define more homogeneous/unique subgroups or are associated with specific motor characteristics.

A recent study found no differences in selected characteristics such as demographics, mode of onset and severity of depression, anxiety, pain and fatigue between predefined groups of patients with the different dominant phenotypes (Gelauff, Rosmalen, Gardien, Stone, & Tijssen, 2020). Here we used a data-driven approach to search for motor FND subtypes with cluster analysis techniques in an unbiased fashion. Despite a relatively large sample of patients, we failed to identify subtypes based on multiple motor features including motor symptom severity and commonly co-morbid non-motor symptoms in this sample of patients.

In contrast to the lack of clusters in our motor FND group of patients, previous high-quality studies using the same methodology (gap statistics) reported homogeneous clusters including drug-naïve parkinsonism (Jain, Park, & Comer, 2015), comorbidities associated with obesity (Reategui, Ratte, Bautista-Valarezo, & Duque, 2019), breast cancer progression data (Alexe, Dalgin, Ganesan, Delisi, & Bhanot, 2007). However, most cluster analysis studies in neurological conditions with motor symptoms such as Parkinson's disease (Ba, Obaid, Wieler, Camicioli, & Martin, 2016; Mu et al., 2017; Yang, Kim, Yun, Kim, & Jeon, 2014) or fibromyalgia (Yim et al., 2017) suffered from important methodological problems which could have led to false-positive cluster identification. Therefore, making inferences about the specificity of our findings is not possible and further studies are needed.

Interpretation

Our finding of a significant relationship between subjective measures of motor and/or non-motor symptoms and measures of HRQoL may be affected by content overlap across questionnaires. For example, HRQoL questionnaires address the impact of impaired mobility, mood, fatigue on QoL; the BDI scale for depression assessment includes several items on somatic symptoms.

However, the lack of evidence of clusters along with a high correlation between all self-reported measures of motor and non-motor symptoms and HRQoL is entirely consistent with the predictions of predictive coding/active inference accounts of FND. These models suggest that symptoms are perceptions of the state of the body. The symptoms are generated by neural processes that actively sample information from the body and process this information in the context of prior predictions or expectations into conscious perceptions (i.e. symptoms = percepts) (Edwards et al., 2012; Van den Bergh et al., 2017).

Crucially, these models are agnostic to the content of the percept. It is proposed that in people with FND an abnormal prior expectancy regarding a particular symptom is enhanced in its strength (precision), and this overwhelms incoming sensory data that would indicate a normal state of the body. In this way an abnormal percept results which is experienced spontaneously and involuntarily, without a sense of control or agency over what has been experienced. This same dysfunction can affect motor, interoceptive and exteroceptive control. Therefore, a high degree of cross-correlation could reflect a common dysfunction that underpins motor and non-motor symptoms (Edwards et al., 2012; Van den Bergh et al., 2017).

This is consistent not only with our data, but also consistent with clinical experience. In patients with functional motor

symptoms, multiple somatic symptoms are commonly seen. In some patients the severity of symptoms wax and wane with, for example, the pain becoming more prominent while motor symptoms might improve slightly. Some patients start with chronic pain or fatigue and then later develop functional motor symptoms and vice versa. These phenotypic observations are entirely consistent with a single pathophysiological process which can affect multiple input streams and the sensorimotor control of movement.

Although the applicability of our results to other groups of somatic symptom disorder is hypothetical and needs to be supported by further studies, this idea is also consistent with recent proposals for the pathophysiology of chronic pain. Here, active inference models of chronic pain have been proposed that largely mirror those that have been proposed for FND (Hechler, Endres, & Thorwart, 2016; Seymour, 2019). The widely used concept of 'central sensitisation' in chronic pain, is entirely compatible with the computational process of abnormal high-level priors relating to pain, which then distort pain perception. Though the word 'sensitisation' suggests abnormal sensitivity to incoming sensory/nociceptive input, recent computational models of chronic pain as well as experimental data showing, for example, *higher* pain thresholds to electrically induced peripheral pain in people with chronic pain, propose a systematic *down-weighting* of peripheral sensory input and therefore a percept driven by the abnormal high level prior (Hechler et al., 2016). This is identical to what is proposed in models of FND (Edwards et al., 2012; Van den Bergh et al., 2017). Similarly, anxiety and depression also fit in the predictive coding model. The role of active inference and predictive coding in emotion processing and depression has already been postulated (Barrett, Quigley, & Hamilton, 2016; Lindquist & Barrett, 2012). According to a Dual system fear and anxiety theory, subcortical changes in the brain and body physiology can be modulated by anxiolytics or antidepressants while different cortical networks generating conscious feeling states reflected in self-reports of fear and anxiety can be targeted by psychotherapeutic approaches (LeDoux & Pine, 2016).

Clinical implications

What are the clinical implications of the absence of clusters and finding of such a strong intercorrelation of motor and non-motor symptoms severity?

First, it suggests that mechanistic and therapeutic advances in the field of FND, chronic pain and other somatic symptoms may be able to be usefully combined with insights from one symptom type likely to be informative for others.

Second, future revisions of DMS-5 and ICD-11 should consider developing a single diagnostic category covering the full spectrum of 'functional' symptoms including pain, fatigue or cognitive complaints. For ICD-11 this should ideally be within both the 'physical' and 'mental' parts of the classification system, or perhaps more radically within a single 'brain' section rather than perpetuating a scientifically and clinically indefensible dualism between brain and mind. This does not imply that neurological and psychiatric illnesses are all best understood at a neurobiological level of understanding, but simply that the brain (and wider nervous system) is the key biological substrate from which neurological, cognitive, emotional and behavioural dysfunction arises.

Third, clinical services might benefit from a degree of unification too. Currently, it is common for services to operate in a

rather atomised fashion with chronic pain, chronic fatigue, persistent physical symptoms and FND services working in isolation, alongside multiple speciality-specific services such as functional breathing disorders services in respiratory medicine departments and functional gastrointestinal disorders services within gastroenterology departments. There clearly remains a role for organ-specific specialism in diagnosis and some aspects of treatment. Overlap between functional and organ-specific disease/illness is quite common, meaning that diagnostic expertise within particular medical sub-specialities remains very important (Stone et al., 2012). However, there are also many areas of overlap where scientific and clinical skills and knowledge can be pooled. Crucially, rather than considering this as an isolated sub-specialism (such as psychosomatic medicine), such services need to be fully integrated into regular medical practice, which includes the integration of psychiatry and psychology too.

Limitations

Our cluster analysis study should be considered as preliminary, for a more definite conclusion on motor FND subtypes large, multi-centre, international and well-characterised cohorts of patients should be performed. A limitation of this study was the lack of a disease-specific tool for the assessment of subjective motor symptom severity. We used a non-validated simple Likert scale questionnaire tool which may have led to overvaluation of subjective severity in the context of multiple mild symptoms and undervaluation of severely bothersome monosymptomatic manifestations (the more symptoms you are present the higher the score).

Finally, selected measures targeted some of the most common symptoms, however, other important symptoms or aspects of motor FND (e.g. alexithymia, bladder and bowel symptoms etc., dissociative symptoms, sleep disorders) could have been omitted.

Conclusions

This is the first cluster analysis-based study of motor and non-motor symptoms from a relatively large cohort of patients with motor FND. Lack of distinctive subtypes along with a high degree of correlation between all subjective and objective measures of motor, non-motor symptoms and quality of life can be interpreted within the current neurobiological models suggesting unified pathophysiology of the full range of functional symptoms. Our results should inform future revisions of the disease classifications and support the development of a single diagnostic category encompassing patients with FND and other functional somatic symptoms which has important implications for research and service development.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0033291721005225>.

Acknowledgements. We thank Irena Starkova for administrative support.

Financial support. This study was supported by project AZV NU20-04-00332.

Conflict of interest. None declared.

References

Alexe, G., Dalgin, G. S., Ganesan, S., Delisi, C., & Bhanot, G. (2007). Analysis of breast cancer progression using principal component analysis and

clustering. *Journal of Biosciences*, 32(5), 1027–1039. doi:10.1007/s12038-007-0102-4

- Anderson, K. E., Gruber-Baldini, A. L., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., Weiner, W. J., ... Shulman, L. M. (2007). Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Movement Disorders*, 22(15), 2204–2209. doi:10.1002/mds.21687
- 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
- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 341–355. doi:10.1076/clin.16.3.341.13852
- Ba, F., Obaid, M., Wieler, M., Camicioli, R., & Martin, W. R. (2016). Parkinson disease: The relationship between non-motor symptoms and motor phenotype. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(2), 261–267. doi:10.1017/cjn.2015.328
- Baizabal-Carvalho, J. F., Hallett, M., & Jankovic, J. (2019). Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiology of Disease*, 127, 32–44. doi:10.1016/j.nbd.2019.02.013
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 219–227. doi:10.1191/1352458503ms9040a
- Barrett, L. F., Quigley, K. S., & Hamilton, P. (2016). An active inference theory of allostasis and interoception in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 371(1708). doi:10.1098/rstb.2016.0011
- Bartel, P. R., & Lotz, B. P. (1995). Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 266–270. doi:10.1111/j.1600-0404.1995.tb07002.x
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>, <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/487993>.
- Braga, D. M., Prado, G. F., Bichueti, D. B., & Oliveira, E. M. (2016). Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(6), 433–438. doi:10.1590/0004-282X20160069
- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8(2), 43–77. doi:10.1023/a:1025621700003
- Chen, Y. T., Chang, Y., Chiu, H. C., & Yeh, J. H. (2011). Psychosocial aspects in myasthenic patients treated by plasmapheresis. *Journal of Neurology*, 258(7), 1240–1246. doi:10.1007/s00415-011-5913-4
- Creed, F., & Barsky, A. (2004). A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(4), 391–408. doi:10.1016/S0022-3999(03)00622-6
- Doering, S., Henze, T., & Schussler, G. (1993). Coping with myasthenia gravis and implications for psychotherapy. *Archives of Neurology*, 50(6), 617–620. doi:10.1001/archneur.1993.00540060055018
- Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Parees, L., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, 135(Pt 11), 3495–3512. doi:10.1093/brain/awsl29
- Espay, A. J., Aybek, S., Carson, A., Edwards, M. J., Goldstein, L. H., Hallett, M., ... Morgante, F. (2018). Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurology*, 75(9), 1132–1141. doi:10.1001/jama.2018.1264
- Espay, A. J., & Lang, A. E. (2015). Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 32. doi:10.1007/s11910-015-0556-y
- Feinstein, A., Stergiopoulos, V., Fine, J., & Lang, A. E. (2001). Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: A prospective study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(3), 169–176. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11513100>.

- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tolle, T. R. (2006). painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1911–1920. doi:10.1185/030079906X132488
- Friedman, J. H., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2010). Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*, 33(1), 1–22. doi:10.18637/jss.v033.i01
- Garcin, B., Mesrati, F., Hubsch, C., Mauras, T., Iliescu, L., Naccache, L., ... Degos, B. (2017). Impact of transcranial magnetic stimulation on functional movement disorders: Cortical modulation or a behavioral effect? *Frontiers in Neurology*, 8, 338. doi:10.3389/fneur.2017.00338
- Gelauff, J. M., Kingma, E. M., Kalkman, J. S., Bezemer, R., van Engelen, B. G. M., Stone, J., ... Rosmalen, J. G. M. (2018). Fatigue, not self-rated motor symptom severity, affects quality of life in functional motor disorders. *Journal of Neurology*, 265(8), 1803–1809. doi:10.1007/s00415-018-8915-7
- Gelauff, J. M., Rosmalen, J. G. M., Gardien, J., Stone, J., & Tijssen, M. A. J. (2020). Shared demographics and comorbidities in different functional motor disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, 70, 1–6. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.018
- 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
- Gendre, T., Carle, G., Mesrati, F., Hubsch, C., Mauras, T., Roze, E., ... Garcin, B. (2019). Quality of life in functional movement disorders is as altered as in organic movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 116, 10–16. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.11.006
- 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
- Gunther, R., Wurster, C. D., Cordts, I., Koch, J. C., Kamm, C., Petzold, D., ... Hermann, A. (2019). Patient-reported prevalence of non-motor symptoms is low in adult patients suffering from 5q spinal muscular atrophy. *Frontiers in Neurology*, 10, 1098. doi:10.3389/fneur.2019.01098
- Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 430–436. doi:10.1097/WCO.0b013e32832dc169
- Hechler, T., Endres, D., & Thorwart, A. (2016). Why harmless sensations might hurt in individuals with chronic pain: About heightened prediction and perception of pain in the mind. *Frontiers in Psychology*, 7, 1638. doi:10.3389/fpsyg.2016.01638
- Jacob, A. E., Kaelin, D. L., Roach, A. R., Ziegler, C. H., & LaFaver, K. (2018). Motor retraining (MoRe) for functional movement disorders: Outcomes from a 1-week multidisciplinary rehabilitation program. *PM&R: The Journal of Injury, Function and Rehabilitation*, 10(11), 1164–1172. doi:10.1016/j.pmrj.2018.05.011
- Jain, S., Park, S. Y., & Comer, D. (2015). Patterns of motor and non-motor features in medication-naïve parkinsonism. *Neuroepidemiology*, 45(1), 59–69. doi:10.1159/000437228
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(4), 435–437. doi:10.1001/archneur.1988.00520280085020
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803071>.
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083–1093. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030353
- Lindquist, K. A., & Barrett, L. F. (2012). A functional architecture of the human brain: Emerging insights from the science of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 533–540. doi:10.1016/j.tics.2012.09.005
- Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., ... Stone, J. (2018). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Lancet Psychiatry*, 5(4), 307–320. doi:10.1016/S2215-0366(18)30051-8
- Maechler, M., Rousseeuw, P., Struyf, A., Hubert, M., & Hornik, K. (2021). cluster: Cluster Analysis Basics and Extensions. R package version 2.1.1. Retrieved from <https://svn.r-project.org/R-packages/trunk/cluster/>.
- Maggio, J. B., Ospina, J. P., Callahan, J., Hunt, A. L., Stephen, C. D., & Perez, D. L. (2020). Outpatient physical therapy for functional neurological disorder: A preliminary feasibility and naturalistic outcome study in a U.S. cohort. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 32(1), 85–89. doi:10.1176/appi.neuropsych.19030068
- Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., ... Vyhnaek, M. (2017). Subjective cognitive complaints in cognitively healthy older adults and their relationship to cognitive performance and depressive symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 871–881. doi:10.3233/JAD-160970
- Mu, J., Chaudhuri, K. R., Bielza, C., de Pedro-Cuesta, J., Larranaga, P., & Martinez-Martin, P. (2017). Parkinson's disease subtypes identified from cluster analysis of motor and non-motor symptoms. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 301. doi:10.3389/fnagi.2017.00301
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B., de Haan, R. J., & Group, C. S. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, 70(23), 2241–2247. doi:10.1212/01.wnl.0000313835.33830.80
- Nielsen, G. (2016). Physical treatment of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 139, 555–569. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00045-X
- Nielsen, G., Ricciardi, L., Meppelink, A. M., Holt, K., Teodoro, T., & Edwards, M. (2017). A simplified version of the psychogenic movement disorders rating scale: The simplified functional movement disorders rating scale (S-FMDRS). *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(5), 710–716. doi:10.1002/mdc3.12475
- Nielsen, G., Stone, J., Buszewicz, M., Carson, A., Goldstein, L. H., Holt, K., ... Physio, F. M. D. C. G. (2019). Physio4FMD: Protocol for a multicentre randomised controlled trial of specialist physiotherapy for functional motor disorder. *BMC Neurology*, 19(1), 242. doi:10.1186/s12883-019-1461-9
- Nielsen, G., Stone, J., Matthews, A., Brown, M., Sparkes, C., Farmer, R., ... Edwards, M. (2015). Physiotherapy for functional motor disorders: A consensus recommendation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(10), 1113–1119. doi:10.1136/jnnp-2014-309255
- Park, H. R., Youn, J., Cho, J. W., Oh, E. S., Kim, J. S., Park, S., ... Park, J. S. (2018). Characteristic motor and nonmotor symptoms related to quality of life in drug-naïve patients with late-onset Parkinson disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 18(1), 19–25. doi:10.1159/000484249
- R Core Team. (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org>.
- Rabin, R., Gudex, C., Selai, C., & Herdman, M. (2014). From translation to version management: A history and review of methods for the cultural adaptation of the EuroQol five-dimensional questionnaire. *Value in Health*, 17(1), 70–76. doi:10.1016/j.jval.2013.10.006
- Reategui, R., Ratte, S., Bautista-Valarezo, E., & Duque, V. (2019). Cluster analysis of obesity disease based on comorbidities extracted from clinical notes. *Journal of Medical Systems*, 43(3), 52. doi:10.1007/s10916-019-1172-1
- 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/awz387
- Schreurs, K. M., de Ridder, D. T., & Bensing, J. M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(3), 775–781. doi:10.1016/s0022-3999(02)00326-4
- Seymour, B. (2019). Pain: A precision signal for reinforcement learning and control. *Neuron*, 101(6), 1029–1041. doi:10.1016/j.neuron.2019.01.055
- Sieger, T., Hurley, C. B., Fišer, K., & Beleites, C. (2017). Interactive dendrograms: The R packages dendro and idendro. *Journal of Statistical Software*, 76(10), 1–22. doi:10.18637/jss.v076.i10
- Spielberger, C. D. (1983). *STAI: Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Coleman, R., Warlow, C., ... Sharpe, M. (2012). Which neurological diseases are most likely to be

- associated with "symptoms unexplained by organic disease". *Journal of Neurology*, 259(1), 33–38. doi:10.1007/s00415-011-6111-0
- Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Warlow, C., Hibberd, C., ... Sharpe, M. (2010). Who is referred to neurology clinics? – the diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(9), 747–751. doi:10.1016/j.clineuro.2010.05.011.
- Stone, J., Sharpe, M., Rothwell, P. M., & Warlow, C. P. (2003). The 12 year prognosis of unilateral functional weakness and sensory disturbance. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(5), 591–596. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700300> <http://jnnp.bmj.com/content/74/5/591.full.pdf>.
- Tennant, C., Wilby, J., & Nicholson, G. A. (1986). Psychological correlates of myasthenia gravis: A brief report. *Journal of Psychosomatic Research*, 30(5), 575–580. doi:10.1016/0022-3999(86)90030-9
- Teodoro, T., Edwards, M. J., & Isaacs, J. D. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(12), 1308–1319. doi:10.1136/jnnp-2017-317823
- Tibshirani, R., Walther, G., & Hastie, T. (2001). Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology*, 63, 411–423. doi:10.1111/1467-9868.00293.
- Van den Bergh, O., Witthoft, M., Petersen, S., & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74(Pt A), 185–203. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.015
- Vechetova, G., Slovak, M., Kemlink, D., Hanzlikova, Z., Dusek, P., Nikolai, T., ... Serranova, T. (2018). The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life in patients with functional movement disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 115, 32–37. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.10.001
- Vercoulen, J. H., Hommes, O. R., Swanink, C. M., Jongen, P. J., Fennis, J. F., Galama, J. M., ... Bleijenberg, G. (1996). The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Archives of Neurology*, 53(7), 642–649. doi:10.1001/archneur.1996.00550070080014
- Ware, J. Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34(3), 220–233. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628042>.
- WHO. (2018). International statistical classification of diseases, 11th revision. Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- Yang, H. J., Kim, Y. E., Yun, J. Y., Kim, H. J., & Jeon, B. S. (2014). Identifying the clusters within nonmotor manifestations in early Parkinson's disease by using unsupervised cluster analysis. *PLoS ONE*, 9(3), e91906. doi:10.1371/journal.pone.0091906
- Yim, Y. R., Lee, K. E., Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., ... Lee, S. S. (2017). Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: Relationships with clinical variables. *European Journal of Pain (London, England)*, 21(2), 374–384. doi:10.1002/ejp.935
- Zutt, R., Gelauff, J. M., Smit, M., van Zijl, J. C., Stone, J., & Tijssen, M. A. J. (2017). The presence of depression and anxiety do not distinguish between functional jerks and cortical myoclonus. *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, 90–93. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.09.023