

Posudek habilitační práce Mgr. Tomáše Nikolaie, Ph.D.
Neuropsychologické aspekty preklinického a prodromálního stádia Alzheimerovy nemoci

doc. Stanislav Ježek, Ph.D.

Předložená práce má podobu souboru osmi časopiseckých článků publikovaných v úzkém časovém rozpětí mezi lety 2018 a 2020. U poloviny z nich je dr. Nikolai prvním autorem, u jednoho druhým. Až na jeden přehledový článek jde o empirické studie. Soudě podle autorovy úctyhodné bibliografie zahrnuté v práci jsou tyto studie pokračováním dlouhodobého výzkumného zájmu.

Ke zpracování oponentského posudku jsem kromě práce samotné obdržel také vyjádření Prof. Rotha o originalitě habilitační práce. Během čtení práce jsem nenarazil na nic, co by bylo v rozporu se závěry tohoto vyjádření.

S ohledem na svou odbornost přistupuji k hodnocení práce především z psychometrické a metodologické perspektivy.

Všechny práce v předloženém souboru sledují jeden široce stanovený cíl, a to identifikaci projevů, z nichž by bylo co nejdříve možné usuzovat na rozvoj či riziko budoucího rozvoje AN. Práce je neuropsychologická, takže biologické markery stojí stranou pozornosti a ta se upírá na specifické deficity v tradičních neuropsychologických kognitivních zkouškách (např. test verbální fluence) i deficity v méně tradičních doménách jako je emoční kreativita. Jako pozitivní vnímám široký záběr zahrnující i subjektivních kognitivních stížností, protože i přes plauzibilní předpoklad, že je v nich zahrnuta časná informace o změnách v kognitivním fungování, je velmi obtížné tuto informaci „vydestilovat“ z výpovědí zkreslených všemožnými faktory ovlivňujícími self-reports. Od ostatních se odlišují první dvě studie souboru. První studie představuje normativní data k sadě neuropsychologických úkolů Uniform Data Set a představuje tedy výkony zdravých seniorů, které jsou důležitým etalonem při hledání odchylek od normálního fungování. Druhá je pak v tomto rámci jakýmsi „spin-offem“ – výkon v některých úkolech je překvapivě rezistentní vůči poklesu kognitivních funkcí, a i když nám nemůže posloužit k časné detekci rozvoje patologie, lze jej využít pro detekci snah simulovat či agravovat skutečné obtíže. V kontextu předkládaného souboru prací připomíná tato studie důležitost monitorování/reflektování validity nejen diagnostických nástrojů samotných, ale i dat, která v jednotlivých konkrétních případech produkují. Společně tedy předložené stati přinášejí paletu nových poznatků od bezprostředně diagnosticky využitelných až po ty, které jsou teprve prvním ohledáním diagnostického potenciálu.

Úvodní část práce představuje poznatky, z nichž jednotlivé studie souboru vycházejí. Pro mne představovala vysoce funkční uvedení do problematiky rozvoje AN od prvních patofyziologických změn, přes MCI po rozvoj demence. Nejsm s to posoudit to, zda je tento přehled v souladu s nejnovějšími poznatky o AN. Nicméně v oblastech, na které se autor dále výzkumně zaměřuje, je tento teoretický rámec založen na recentní a relevantní literatuře. Soudím, že zahrnutí neuropsychiatrických příznaků a MBI jsou progresivní prvky v rámci komplexních úvah o manifestacích procesu vedoucímu k AN. Podobně i termíny

performance/symptom validity rámuji současné uvažování o validitě procesu odpovídání. Psychometrická perspektiva zde nemá prioritu, což považuji za legitimní autorskou volbu. Přesto, zahrnutí konceptu standardní chyby měření jako jednoho z ústředních psychometrických pojmů by na některých místech pomohlo vyjasnit argumentaci. Například diskuze psychometrické definice MCI na základě počtu skóre nižších než 1-2 SD od průměru by nemusela operovat ad hoc termínem „přirozená variabilita nízkých skóre“ a mohla by vycházet přímo z pravděpodobnosti výskytu náhodné chyby měření o určité velikosti při větším počtu měření. Benefitem by zde bylo i to, že pak lze rozvíjet ucelenou teorii faktorů, které se na chybě měření podílejí a lze následně usilovat o jejich minimalizaci.

Coby idealista bych na závěr teoretického úvodu ocenil formulaci autorovy ucelené teoretické představy o zdrojích diagnosticky využitelných manifestací patologického procesu. Kapitola dobře uvádí čtenáře do čtení autorových studií, ale chybělo mi to, čím se studie nezabývaly. Sám nejsem s to takovou teorii formulovat, ale jako příklad toho, o čem mi jde, bych uvedl část o validitě výkonu/reportovaných symptomů. Simulování/malingering je jen jednou (byť velmi významnou) motivací, která vede k podhodnocení výkonu nadhodnocování uváděných symptomů. Dávalo by mi pak smysl formulování teorie motivačních vlivů na validitu v neuropsychologickém vyšetření. Jako čtenář bych pak byl zvědavý, zda a v jaké roli se zde vyskytne například depresivita, která je zásadní kontrolovanou proměnnou ve studii 5. Jak píšete, tohle je jen příklad, pokud bychom se zaměřili na validitu. Práce tedy poskytuje výborný přehled současných poznatků, na které i dobře výzkumně navazuje, ale jako by se ostýchala formulovat teorii.

V práci zahrnuté studie poskytují výsledky, které významně přispívají do předloženého teoretického rámce. Normativní data jsou chronickou slabinou tuzemské psychologické diagnostiky, takže pozornost, kterou autor (a pracoviště, na kterém působí) normám věnuje, je následováníhodná. Oproti fyziologickým či biologickým měřením jsou neuropsychologické zkoušky mnohem více ohroženy vývojem v populaci a je proto nutné je pravidelně aktualizovat a kontrolovat funkčnost cut-off skóre, které jsou z nich odvozeny. První studie je metodologicky vhodně navržena a realizována a poskytuje tak tuzemské neuropsychologii cenný zdroj.

Studie 3 a 4 předkládají skórovací systém pro test verbální fluence založený na vyhledávání shluků podobných slov v řetězci vyprodukovaném testovanou osobou. Studie 3 je vlastně takovou „feasibility“ study, která ukazuje, že lze vyřešit jazyková specifika češtiny a dosáhnout shody v posuzování shluků a přechodů mezi shluky. Bylo by však nadnesené říci, že prokázala nějakou konkrétní míru shody, protože na pouhých 10 protokolech by intervaly spolehlivosti pro koeficienty kappa byly propastně široké, kdyby byly reportovány. I když je to zdánlivá podružnost, musím zde zaprotестovat proti zařazení ježka do zoologické kategorie hmyzožravci. Možná se ale mýlím, a sémantické kategorie byly stanoveny empiricky, nikoli teoreticky, což mi nebylo při četní studii úplně jasné. Studie 4 již toto kódování využívá k rozlišení mezi normální populací a populací lidí se subjektivními kognitivními stížnostmi. Studie je adekvátně metodologicky navržena a analyzována. Varoval bych však před příliš optimistickým čtením jejích výsledků. Z řady ukazatelů rozlišovalo mezi skupinami jen pár a teoretický rámec neumožňoval hypotetizovat pozorovaný vzorech rozdílů. Považoval bych za užitečné reflektovat meze replikability takových zjištění. Je přirozené, že při hledání dobrých indikátorů vede cesta přes vyzkoušení velkého množství různých kandidátů na tuto roli. Proto je důležité pečlivě monitorovat pravděpodobnostní rovinu statistické inference, a to jak při stanovování velikosti účinku/rozdílů mezi skupinami, tak při statistickém testování hypotéz.

V jednom směru již tak autor činí – napříč studiemi se běžně vyskytuje korekce hladiny statistické významnosti na mnohočetná testování. Tato korekce však problém sama neřeší, pouze sníží množství/pravděpodobnost falešných pozitiv. Pro excelentní výzkum bych tedy do budoucna doporučoval apriori zvážení síly testů nebo přesnosti (ve smyslu požadované šířky konfidenčních intervalů) a využití benefitů rutinní preregistrace. Inference stranou, studie poskytuje zajímavé výsledky, které stojí za další výzkum.

Studie 5 a 6 se zaměřují na diagnostickou hodnotu subjektivně pozorovaných a reportovaných kognitivních obtíží. Studie jsou vhodně navržené (jako součást projektu NANOK) a analyzované. Studie 5 ukazuje, že subjektivní stížnosti sice souvisí s měřeným kognitivním výkonem, ovšem jen slabě, zvláště když zohledníme depresivitu. To autory opět vedlo k analýze jednotlivých položek dotazníku stížností, kde je riziko falešně pozitivních zjištění vyšší, mj. i proto, že za jednotlivými položkami není explicitní psychometrický model. Mimochodem, obsah tabulky 3 (v textu článku) a tabulky 13 (s. 62) není identický – zdá se, že v článku jsou místo regresních koeficientů místy p -hodnoty. Studie 6 je podobná a podobně také dospívá k tomu, že diagnostickou hodnotu je potřeba hledat na úrovni položek. Bylo by vlastně přínosné explicitně srovnat, do jaké míry se chování položek ve studii 5 a ve studii 6 shoduje.

Konečně, studie 7 a 8 se zaměřují na ne-kognitivní manifestace. Studie 7 je stručným přehledem výskytu psychiatrických symptomů z různých neurodegenerativních onemocnění. Její publikace v Československé psychologii má především osvětový význam a upozorňuje na konkrétní symptomy, s nimiž se mohou psychologové v roli terapeutů, poradenských i klinických psychologů setkat, které mohou maskovat neurodegenerativní onemocnění. Prevalence těchto symptomů je pouze orientačně naznačena, takže diagnostické využití těchto informací zůstává v rovině kvalitativní úvahy. I když úplně nedokáži docenit spojitost mezi psychiatrickými příznaky a kreativitou, je z předložených poznatků zřejmé, že i změna v dosavadní úrovni kreativity může být u jedince diagnosticky cenná. Nebylo mi ale z článku jasné, zda jsou popisované změny pozorovány právě v té fázi patologického procesu, o kterou zde jde především, tedy prodromální. Přehledová studie také představuje emoční kreativitu, což je relevantní zejména ve spojení s poslední studií, která zjišťuje její souvislost se subjektivními kognitivními stížnostmi. Ta je spíše základním výzkumem, protože se zaměřuje exploračně na normální populaci nad 55 let a na konstrukt, pro který zatím máme pouze jedno měřítko, jehož validita zatím nebyla v češtině na populaci seniorů ověřena. U této poslední studie mám potřebu vyjádřit výhradu ke statistickému zpracování, které ulpívá na naivních interpretacích signifikance ve větší míře, než je dnes přípustné (př. „statistical significance of the three presented models was acceptable at the 5% level). To se pak odráží i v diskuzi, která pomíjí sílu/těsnost vztahů. Z hlediska diagnostiky je signifikance podružná, protože diagnosticky jsou využitelné především velmi silné asociace.

Závěrečná diskuze v kapitole 11 mě poněkud zklamala, protože se vyjadřuje pouze k jednotlivým studiím. Myslím, že není úkolem čtenáře obecně, ani specificky oponenta, hledat, co je společným zjištěním předložených studií. O jejich jednotlivých přínosech v zásadě nepochybují, jak píše výše, a věřím, že dohromady jsou výzvou k novému uspořádání teorie diagnosticky využitelných manifestací patologického procesu vedoucího k AN.

Závěrem ještě jeden specifický psychometrický podnět. Veškeré diagnostické úsudky o individuálních naměřených výkonech jsou činěny vzhledem k populačním normám. I když ty jsou velmi důležitým etalonem výkonu, například u vysoce inteligentního a vzdělaného člověka může trvat příliš dlouho, než se jeho výkon propadne do pásma pod jednou směrodatnou

odchylkou pod průměrem. Chybí mi tedy alespoň zmínka o ipsativním přístupu k vyhodnocování výkonů. Chybí mi o to více, že dotazník na subjektivní kognitivní stížnosti, který použily 3 studie v této práci, je vlastně založen na (subjektivním) srovnání současného a dřívějšího výkonu. Tato inherentní ipsativnost může snadno zkreslovat korelace s normativně koncipovanými měřítky. Za zmínku by stál také síťový model vztahů mezi symptomy, ale ten se začal dostávat do psychometrického mainstreamu až v době, kdy byly studie této habilitaci hotové, popř. naplánované.

Celkově se domnívám, že autor prokázal schopnost dlouhodobě úspěšně řešit výzkumný problém s využitím široké palety metod a dobře publikovat svá empirická výzkumná zjištění. Prokázal schopnost spolupracovat na řešení problému s dalšími výzkumníky a propojit své výzkumné cíle s jejich v rámci větších projektů. Předložené studie přináší nové, originální poznatky i rozšiřují dřívější pozorování. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor lékařská psychologie.

V Brně, 6. května 2021



doc. Stanislav Ježek, Ph.D.