

Traumata mozku a neurodegenerativní onemocnění

MUDr. Filip Růžička, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V současné době není příliš pochybností o tom, že mozkové poranění jakékoli tíže může zanechávat trvalé změny v nervové tkáni a mozkové funkce v různém stupni trvale poškozovat. Mnoho nevyřešených otázek ale zůstává nad vztahem mezi mozkovým poraněním a vývojem chronicky progresivní neurodegenerace. S opakovaným lehkým poraněním mozku bývá nejvíce spojována chronická traumatická encefalopatie. Jedná se ale o neuropatologicky definovanou jednotku, jejíž neurobiologický i klinický význam spolehlivě ukáže až budoucnost. Na základě epidemiologických studií lze přesto konstatovat, že anamnéza mozkového poranění souvisí v dalším průběhu života se zvýšeným rizikem klinické diagnózy různých neurodegenerativních onemocnění. Zdá se přitom, že TBI výrazněji nevyčnívá nad ostatní ovlivnitelné rizikové faktory. Tento přehled si klade za cíl popsat současný stav na tomto poli neurověd.

Klíčová slova: traumata mozku, neurodegenerativní onemocnění, chronická traumatická encefalopatie, syndrom traumatické encefalopatie.

Brain trauma and neurodegenerative diseases

There now is little doubt that traumatic brain injuries of any severity can leave permanent changes in neural tissue and lead to long-term brain damage. However, many questions remain over the relationship between brain injury and the development of a chronic progressive neurodegenerative process. Chronic traumatic encephalopathy is most commonly associated with repeated mild brain injury, but this is a neuropathologically defined concept whose neurobiological and clinical significance remains to be elucidated. Nevertheless, epidemiological studies suggest that a history of brain injury is associated with an increased risk of clinical diagnosis of various neurodegenerative diseases later in life. At the same time, TBI does not seem to stand out significantly above other modifiable risk factors. This review aims to describe the current state of this field of neuroscience.

Key words: traumatic brain injury, neurodegenerative diseases, chronic traumatic encephalopathy, traumatic encephalopathy syndrome.

Úvod

Nejpoužívanější stratifikace tíže mozkových poranění (TBI – traumatic brain injury) je založená na klinickém hodnocení *Glasgowské škály poruch vědomí* (GCS: Glasgow Coma Scale) a dodatečně i délky *ztráty vědomí* (LOC – loss of consciousness) a *posttraumatické amnézie* (PTA – post-traumatic amnesia) (Levin and Diaz-Arrastia, 2015; Maas et

al., 2008). Pacienti s *těžkým mozkovým poraněním* skórují vstupně v *GCS 3–8*, se *středně těžkým 9–12*. *Kritéria lehkého mozkového poranění (mTBI: mild Traumatic Brain Injury)* jsou pak naplněna, pokud má pacient při neurologickém vyšetření lehkou nebo žádnou poruchu vědomí (*GCS 13–15*), LOC po úrazu nebyla delší než 30 minut a PTA netrvala déle než 24 hodin. Za mTBI lze tak považovat i ja-

koukoli přechodnou periodu dezorientace nebo i tranzientních neurologických příznaků (Chudomel et al., 2019). I když GCS a PTA obecně korelují s prognózou postižených, každá skupina reflektující určitou tíži mozkového poranění představuje ve skutečnosti velmi široké spektrum poškození, která se mohou dramaticky lišit svým krátkodobým i dlouhodobým efektem na mozkovou tkáň. To velmi



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Filip Růžička, Ph.D., filip.ruzicka@lf1.cuni.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 460–465
Článek přijat redakcí: 31. 7. 2021
Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2021

znesnadňuje jakékoli přesnější analýzy a odhady rizik možných trvalých nebo neurodegenerativních následků mozkových poranění.

Biologickým znakem neurodegenerace je hromadění **abnormálních proteinových agregátů v mozkové tkáni a zánik neuronů** (Soto et Pritzkow, 2018). Každé neurodegenerativní onemocnění potom zjednodušeně charakterizují **tři základní vlastnosti**: specifický proteinový agregát, počáteční postižení určitých skupin neuronů (tzv. **primární selektivní neuronální vulnerabilita**) a propagace agregátů v čase mozkovou tkání, která sleduje konektivitu primárních ložisek (Fu et al., 2018). Jednotlivá neurodegenerativní onemocnění (např. Alzheimerova nemoc – AD, Parkinsonova nemoc – PN, frontotemporální lobární neurodegenerace – FTL, amyotrofická laterální skleróza – ALS atd.) se proto mohou do určité míry odlišovat specifickým klinickým obrazem (na úrovni možná nebo pravděpodobná diagnóza) a mají chronicky progresivní charakter, i když rychlost progresu se může u jednotlivců i v rámci jedné choroby výrazně lišit.

TBI nikdy nepůsobí na mozek izolovaně, na což je nutné při čtení následujících řádků neustále myslet. **Hlavním rizikovým faktorem** pro rozvoj většiny neurodegenerativních onemocnění **je věk** a buněčné a tkáňové změny, které souvisejí se stárnutím (Hou et al., 2019). Významnou roli v obou těchto procesech (stárnutí, neurodegenerace) hraje **genetické pozadí** (Gan et al., 2018). Vedle toho existuje celá řada **ovlivnitelných rizikových faktorů**, které mohou vývoj neurodegenerace a demence modifikovat, a to většinou s relativním rizikem mezi 1,5–2. Patří mezi ně **nižší vzdělání a nižší kognitivní stimulace, nedoslýchavost, obezita, diabetes, arteriální hypertenze, kouření, deprese, malá intenzita sociálních kontaktů, požívání alkoholu, a dále absence dostatečné fyzické aktivity, spánku a zdravé (středomořské) výživy**. K těmto faktorům se na základně nových důkazů teprve až v poslední době přidávají další dva – **znečištěné ovzduší a mozková traumata** (Livingston et al., 2020).

V první části tohoto přehledu nejprve rozebereme problematiku **chronické traumatické encefalopatie (CTE)**, což je **neuropatologicky** definovaná jednotka, u které ale existuje relativně jasná vazba na opakovaná

mTBI. Ve druhé části textu se podíváme na **epidemiologické studie**, které hledaly odpověď na otázku, zda existuje statisticky významná asociace mezi anamnézou různých těžkých TBI a následným rozvojem demence nebo **klinicky** diagnostikovaných neurodegenerativních onemocnění.

Chronická traumatická encefalopatie

Vývoj terminologie pro chronické důsledky opakovaných nárazů do hlavy, která postupně směřovala k dnešnímu pojetí CTE, se vyvíjela v průběhu posledních 100 let (Casson et Viano, 2019; Castellani et Perry, 2017). Neurologické a neuropsychiatrické důsledky boxování byly poprvé popsány v roce 1928 jako **„punch drunk” syndrom**. Podobný soubor příznaků byl v roce 1937 přejmenován na **boxerskou demenci** (dementia pugilistica). U obou těchto klinických jednotek se předpokládala postupná kumulace poškození během boxování a nikoli chronicky progredující neurodegenerativní charakter jako u AD. Pojem **chronická traumatická encefalopatie** se objevil v roce 1947. Později byl tento termín prodloužen na **chronickou „progresivní” traumatickou encefalopatii**, aby odrážel pozorování, že řada klinických obtíží, jako jsou dysartrie, celkové zpomalení a poruchy paměti, mohou u některých sportovců časem progredovat. Jedna z prvních významnějších neuropatologických prací, která významně ovlivnila současný pohled na CTE, vyšla v roce 1973 (Corsellis et al., 1973). Zkoumala mozky 15 bývalých boxerů, u kterých zdokumentovala rozšíření mozkových komor, cavum septi pellucidi a mikroskopicky množství depozit neurofibrilárních klubek. Výraznější vlna zájmu odborné i laické veřejnosti o důsledky opakovaných nárazů do hlavy se zvedla až v roce 2005, kdy vyšla studie popisující p-tau proteinopatii odpovídající CTE u hráče amerického fotbalu, tedy jiného sportu než box (Omalu et al., 2005). Téma mozkových poranění u sportovců se tak stalo i v děčném námetem pro masmédiu.

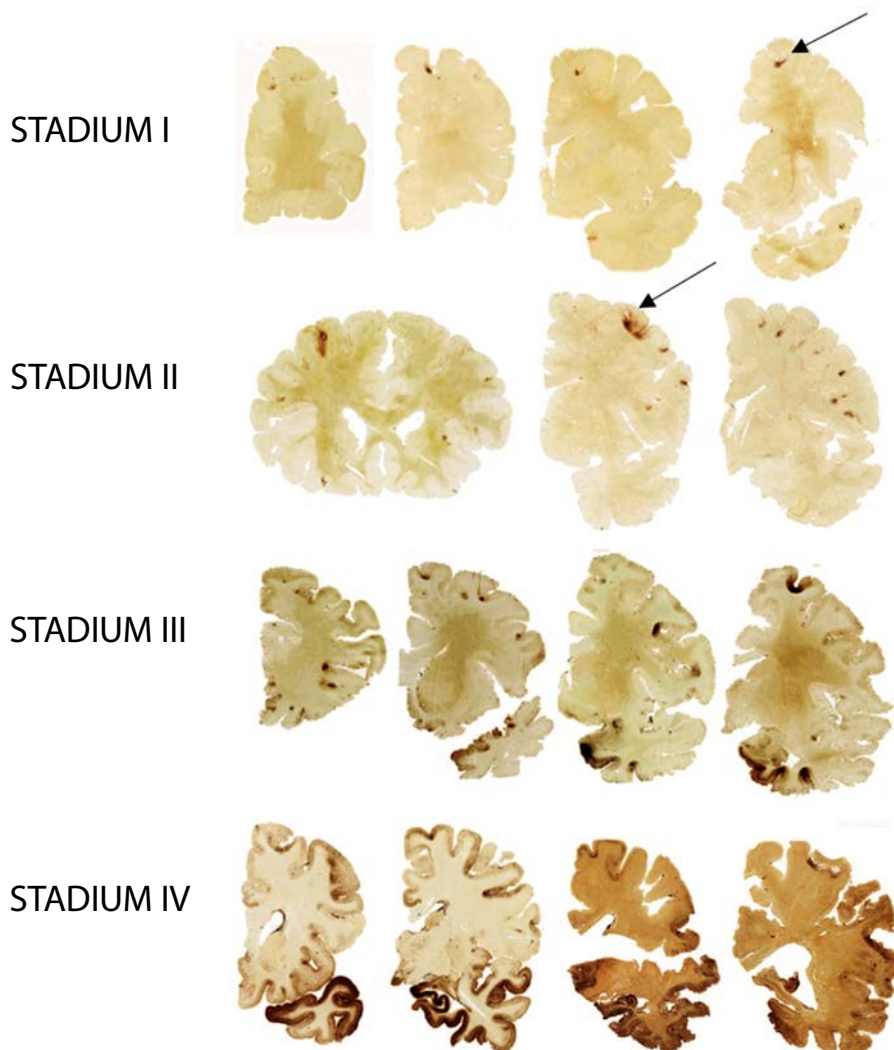
Diagnóza CTE je v současnosti založená na předběžných neuropatologických **diagnostických kritériích z roku 2016** (a nově revidovaných v roce 2021), která ale nejsou zatím zcela univerzálně akceptovaná (Bieniek et al.,

2021; McKee et al., 2016). Podle těchto kritérií jsou pro CTE patognomické nálezy agregátů abnormálního hyperfosforylovaného tau (**p-tau**) proteinu v neuronech, astrocytech a buněčných výběžcích lokalizované především **perivaskulárně v ohybu mozkových brázd** (obr. 1). Mezi doplňující znaky CTE patří kumulace p-tau patologie zejména v povrchných vrstvách mozkové kůry (II–III), subpiálních a periventrikulárních oblastech mozku, CA2 poli hippokampu, amygdale, hypothalamických a thalamických jádrech, mezencefalu a v některých monoaminergních a cholinergních systémech mozku jako substantia nigra, locus coeruleus a nucleus basalis Meynerti. Kromě p-tau je možné prokázat většinou i zvýšenou kumulaci ostatních patologických proteinových agregátů, především **TDP-43**, ale **i beta amyloidu nebo alfa-synukleinu**. **U pokročilejších případů CTE se tak většinou nalézá souběžná neurodegenerativní patologie**. Z makroskopického hlediska diagnózu CTE podporují změny, jako jsou dilatace III. a postranních komor, abnormality septa (cavum septi pellucidi), atrofie corpora mammilaria a přítomnost kontuzních ložisek.

Některé recentní práce naznačují, že imunohistochemický nálezn není z hlediska p-tau fenotypu u CTE zcela specifický, protože neuronální depozita 3R + 4R izoforem (R – direct repeats: počet opakování vazebného místa pro molekuly mikrotubulů) hyperfosforylovaného tau proteinu se podobají nálezům u AD a primární věkově vázané tauopatii (PART – primary age-related tauopathy). Podobně astrogliální 4R tau inkluze odpovídají nálezům u věkově vázané astrogliopatii s depozity tau (ARTAG – ageing-related tau astrogliopathy) (Arena et al., 2020). Zdá se ale, že na úrovni kryoelektronové mikroskopie se jednotlivá tau filamenta u AD a CTE mohou lišit, i když interpretace těchto nálezů není zatím jistá (Falcon et al., 2019).

CTE byla opakovaně popsána u zemřelých boxerů, u hráčů fotbalu, hokeje, amerického fotbalu, u vojáků po zranění výbuchem a obětí opakovaného domácího násilí (McKee et al., 2015; McKee et al., 2013). Například v první rozsáhlejší neuropatologické studii zahrnující 202 bývalých amerických fotbalistů z řad amatérských i profesionálních týmů, kteří darovali před svojí smrtí mozek na výzkum,

Obr. 1. Imunohistochemický průkaz p-tau protilátkou CP-13; šipky ukazují typický nález pro CTE: depozita p-tau v ohybu mozkových brázd; postupně dochází k rozšiřování neuropatologie do dalších oblastí mozku, podrobněji viz tabulka 1; ve stadiu I jsou depozita p-tau ojedinelá, ve stadiu II mnohočetná, k postižení mediotemporálních struktur dochází ve stadiu III, stadium IV charakterizuje již difúzní postižení mozku (upraveno dle McKee a Daneshvar, 2015)



byla v různém stupni diagnostikována přítomnost známek CTE v 87 % případů, přičemž profesionální hráči měli výraznější neuropatologické změny než amatéři (Mez et al., 2017). Zatím největší neuropatologická práce vyšla z rozsáhlého tkáňového registru Mayo kliniky v americkém Rochesteru v Minnesotě (Bieniek et al., 2020). Identifikovala 300 bývalých hráčů kontaktních sportů (baseball, basketbal, box, hokej, lakros, americký fotbal, fotbal, wrestling) a 450 kontrol, u kterých bylo známo dostatečně anamnestických dat. Nález konzistentní s diagnózou CTE byl zjištěn celkově u 42 subjektů, o něco častěji u sportovců (27 versus 15 případů u sportovců a kontrol). Největší procento nalezených případů CTE se týkalo amerického fotbalu a boxu. V žádné dosud publikované práci se ale nejednalo o reprezentativní vzorky běžné populace, ani

populace hráčů kontaktních sportů. Proto incidence a prevalence této neuropatologické diagnózy je zcela neznámá.

Až teprve v relativně nedávné době se začaly objevovat první studie, a to jen s menším počtem subjektů, které pomocí zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) hledají biomarkery CTE in vivo (Ayubcha et al., 2021). Využívají řadu radioligandů, které se s různě velkou specifitou vážou nitrobuňčce na p-tau agregáty, například FDDNP nebo Flortaucipir, protože specifický tracer pro CTE zatím neexistuje. Signifikantně zvýšenou akumulaci těchto látek proti kontrolním subjektům prokázaly tyto studie u bývalých hráčů amerického fotbalu nebo vojáků s anamnézou vícečetných mTBI v obdobných místech jako při histopatologických studiích, tj. ve frontálních, cingulárních a temporálních oblastech

mozku, striatu, amygdale, thalamu a mozkovém kmeni, nejvíce v mezencefalu (Obr. 2) (Barrio et al., 2015; Stern et al., 2019). V jedné publikaci korelovala délka hraní amerického fotbalu s intenzitou PET signálu radioligandu (Stern et al., 2019). Dosud ale neexistují longitudinální práce, které by dovolily mapovat vývoj korelátů CTE v čase v rámci jednotlivých jedinců.

Jeden z pohledů na CTE je, že jde o samostatné chronicky progresivní neurodegenerativní onemocnění, které má svoji přesně definovanou příčinu, tj. opakované mTBI, a je neuropatologicky odlišitelné od jiných primárních nebo sekundárních tauopatií (McKee et al., 2015). Podle tohoto konceptu vznikají specifické patologické proteinové agregáty primárně v mechanicky nejvíce namáhaných místech, kam patří oblasti v ohybech mozkových brázd a mezencefalon. Z těchto míst se předpokládá následné šíření p-tau agregátů do nepostižených částí mozku podobným mechanismem, který se ve tkáni uplatňuje i u šíření prionů (proto prion-like) a pravděpodobně i při progresi ostatních neurodegenerativních chorob (Soto et al., 2018). Byla navržena 4 stadia této progresce (Obr. 1), kdy poslední 4. stadium bývá klinicky spojováno s těžším kognitivním deficitem nebo syndromem demence (Tab. 1).

Automatické zařazení CTE mezi klasicky definované neurodegenerace je ale dosud kontroverzní (Castellani, 2015; Iverson et al., 2019). Hlavní námitkou je, že p-tau agregáty v neuronech, astrocytech a buněčných výběžcích lokalizované predilekčně v ohybu mozkových brázd mohou sice reflektovat poškození mozku při opakovaných mTBI, ale ne nutně vždy neurodegenerativní onemocnění (Smith et al., 2019). Neexistuje totiž dosud žádný přesvědčivý důkaz o tom, že CTE je u lidí skutečně chronicky progredující. Navíc se zdá, že neuropatologické nálezy uváděné jako charakteristické pro CTE nejsou zcela specifické pro repetitivní neurotrauma u kontaktních sportů. Obdobné změny byly totiž nalezeny i u pacientů s temporální epilepsií, schizofrenií, amyotrofií laterální sklerózou, multisystémovou atrofií, uživatelů závislých na opioidech, nebo i u jedinců bez jakékoli anamnézy úrazů hlavy (LoBue et al., 2020; Puvvanna et al., 2016). Řada klinických projevů

Tab. 1. Jednotlivá stadia (I–IV) poškození mozku při chronické traumatické encefalopatii (upraveno dle McKee et al., 2013; McKee et Daneshvar, 2015)

Stadium	Patologie	Klinický obraz
I	- mozek bez makroskopicky patrných změn - ojedinělá depozita p-tau v ohybu mozkových brázdy a LC - klastry aktivované mikroglie a axonální zduření v bílé hmotě	bolesti hlavy, zhoršení pozornosti a paměti
II	- mírné rozšíření frontálních rohů postranních komor a III. komory, cavum septi pellucidi - mnohočetná depozita p-tau v ohybu mozkových brázdy - depigmentace LC a SNC	bolesti hlavy, zhoršení pozornosti a paměti, deprese, iritabilita
III	- patrná atrofie frontálních a temporálních laloků - cavum septi pellucidi, fenestrace septa - atrofie a depozita p-tau v thalamu, hypothalamu a corpora mammillaria, LC a SNC - difúzní depozita p-tau postihující frontální, temporální, insulární a parietální oblasti mozku - výrazné poškození mediotemporálních struktur a ncl. basalis Meynerti - většina případů je pozitivní také na depozita TDP-43	dysexekutivní syndrom, zrakově-prostorové poruchy, iritabilita, impulzivita, deprese, apatie, bolesti hlavy, suicidalita
IV	- výrazná difúzní atrofie mozku s akcentací fronto-temporálně - těžké difúzní poškození mozku depozity p-tau a TDP-43 - výrazná neuronální ztráta a glióza v neokortexu a především v mediotemporálních strukturách	mnohočetné kognitivní poruchy, syndrom demence, agresivita, paranoia, deprese, suicidalita

LC – locus coeruleus; SNC – substantia nigra, pars compacta; ncl. – nucleus

nebo neuropatologických nálezů přisuzovaných CTE by mohla být také vysvětlena i jiným způsobem, například změnami souvisejícími se stárnutím, alkoholismem či závislostí na jiných látkách, vaskulární encefalopatii nebo jiným souběžným neurodegenerativním onemocněním (Lee et al., 2019).

Klinický obraz u dosud popsaných případů CTE bývá velmi nespecifický. Může zahrnovat široké spektrum jak motorických příznaků, jako jsou poruchy chůze, hybné zpomalení, třes, dysartrie, tak různých neuropsychiatrických projevů. U behaviorální formy, častější u mladších postižených, mohou být v popředí bolesti hlavy, zvýšená úzkostnost, impulzivita, agresivita nebo deprese. Naopak pro kognitivní formu je charakteristická časnější porucha paměti, pozornosti a exekutivních funkcí a rychlejší konverze do syndromu demence (Stern et al., 2013).

Snahy o přesnější klinickou charakteristiku neuropatologicky definované CTE vedly nedávno k vytvoření výzkumných kritérií pro novou klinickou jednotku, tzv. **syndrom traumatické encefalopatie (TES – Traumatic Encephalopathy Syndrome)** (Katz et al., 2021). Kritéria TES jsou založena na zhodnocení čtyř základních hledisek: 1) anamnéze významné expozice opakovaným nárazům do hlavy při kontaktních sportech, vojenské službě nebo z jiných příčin, 2) přítomnosti klíčových klinických symptomů, které zahrnují detekovatelné poškození kognice, zejména v doménách epizodické paměti a exekutivních funkcí, a/nebo behaviorální příznaky, jako jsou zvýšená im-

pulzivita, výbušnost, iritabilita nebo emoční labilita, 3) zhodnocení důkazů o progresi v čase a 4) neexistenci jiného onemocnění, které by mohlo klinické symptomy lépe vysvětlit. Jako hlavní omezení těchto kritérií bývá nejčastěji zmiňována jejich malá klinická specifická a fakt, že ve skutečnosti ani neexistují dostatečně spolehlivé popisy klinických projevů patologie charakteristické pro (časnější stadia) CTE. Většina představ o klinických symptomech CTE je totiž založená jen na analýze retrospektivních dat od příbuzných, což je metodologicky značně problematické (Cullum et al., 2021).

Anamnéza TBI a riziko klinické diagnózy neurodegenerativního onemocnění

Nový zájem o problematiku CTE po roce 2005 a podezření, že TBI působí na vznik neurodegenerativního onemocnění následně inspiroval k množství epidemiologických výzkumů. A většina populačních studií naznačuje, že mozkové poranění zvyšuje riziko diagnózy kognitivního deficitu nebo demence v dalším průběhu života, a čím větší frekvence a těžší stupeň poranění, tím je toto riziko obecně vyšší (Mendez, 2017). Dánská observační studie, která analyzovala kohortu 2 794 852 lidí starších 50 let věku dospěla k významným výsledkům nejenom u anamnézy opakovaných TBI (HR – Hazard Ratio 2,83; 95 % CI 2,14–3,75), ale i u jednorá-

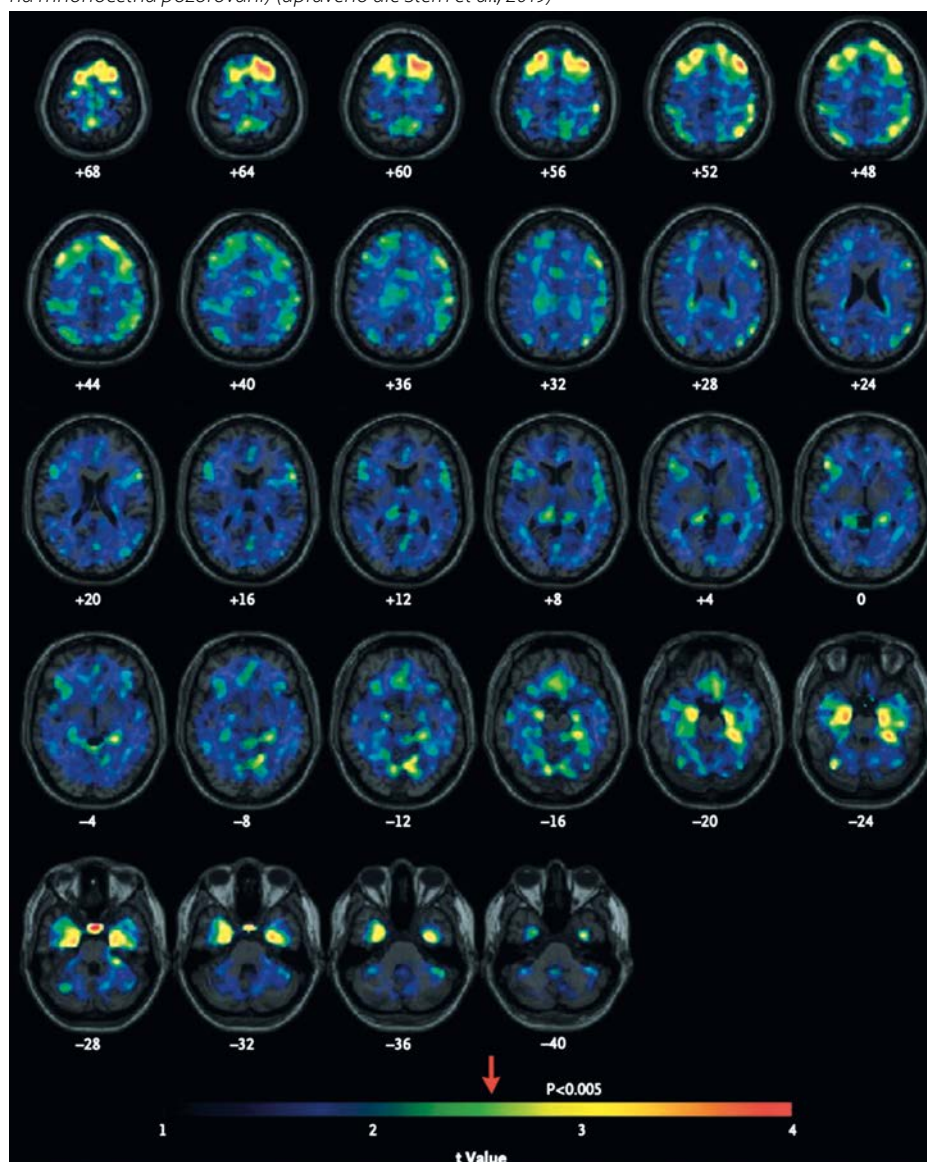
zového středně těžkého a těžkého poranění (HR 1,35; 95 % CI 1,26–1,45) a mTBI (HR-hazard ratio 1,17; 95 % CI 1,13–1,20) (Fann et al., 2018). Obdobně i americká studie, která sledovala 178 779 bývalých vojáků s anamnézou TBI a stejný počet kontrol s průměrným věkem 50 let zjistila vyšší riziko diagnózy demence ve skupinách s anamnézou mTBI bez LOC (HR 2,36; 95 % CI 2,10–2,66), mTBI s LOC (HR 2,51; 95 % CI 2,29–2,76) a u těžších poranění mozku (HR 3,77; 95 % CI 3,63–3,91) (Barnes et al., 2018).

Alzheimerova nemoc (AD) je nejčastější neurodegenerativní chorobou i příčinou demence v populaci. Přestože se výsledky různých studií mohou lišit, převažuje spíše shoda, že **středně těžká a těžká mozková poranění** mohou zvyšovat riziko následné klinické diagnózy AD a snižovat věk její první klinické manifestace (LoBue et al., 2019; LoBue et al., 2017). HR pro AD v již výše zmiňované dánské populační studii bylo u skupiny s anamnézou TBI versus bez této anamnézy 1,27 (95 % CI 1,22–1,33). Jiná rozsáhlá retrospektivní kohortová studie 188 764 vojenských veteránů starších 55 let podobně našla během 9 let sledování o 60 % vyšší riziko diagnózy demence, nejčastěji klinicky typu AD, u subjektů s anamnézou TBI při srovnání s kontrolní skupinou (HR 1,57, 95 % CI 1,35–1,83) (Barnes et al., 2014). Slabě zvýšené riziko AD v souvislosti s TBI bylo také prokázáno v dosud největší metaanalýze 57 prací do roku 2016 (OR – Odds Ratio 1,4; 95 % CI 1,02–1,90) (Perry et al., 2016). Jiné práce ale významnou souvislost mezi TBI a Alzheimerovou chorobou neprokázaly (Crane et al., 2016).

Existuje jen velmi málo studií, které se zaměřily na vztah TBI na spektrum onemocnění z okruhu **frontotemporálních lobárních neurodegenerací (FTLD)**. Analýza na základně databáze NACC (National Alzheimer's Coordinating Center, USA), která obsahovala 1 016 pacientů s FTLD a 2015 kontrolních subjektů, zjistila, že anamnéza TBI s LOC > 5 minut souvisí s o 1,67 vyšším rizikem (95 % CI 1,0–2,78) diagnózy některé z forem FTLD (Deutsch et al., 2015). Ze stejné databáze vyšla i studie, která ukázala, že anamnéza TBI s LOC souvisí s o 2–3 roky dřívější manifestací behaviorální varianty FTLD (LoBue et al., 2016).

TBI je **velmi pravděpodobně rizikový faktor pro vývoj Parkinsonovy nemoci** (Irwin and

Obr. 2. Flortaucipir PET; u bývalých hráčů americké fotbalu při srovnání s kontrolní skupinou dochází k signifikantně vyšší kumulaci flortaucipiru v šedé hmotně frontálních, mediotemporálních a parietálních laloků; flortaucipir je radiofarmakum, které se specificky váže na patologická depozita p-tau proteinu; kumulace radiofarmaka je hodnocena pomocí kortiko-cerebellárního SUVR (standard uptake value ratio); červená šipka označuje T hodnoty, od kterých je rozdíl mezi skupinami statisticky signifikantní (bez korekce na mnohočetná pozorování) (upraveno dle Stern et al., 2019)



Trojanowski, 2013). Takový pohled podporuje metaanalýza 22 prací do roku 2013 (OR 1,57, 95 % CI 1,35–1,8) (Jafari et al., 2013), rozsáhlá analýza klinických a patologických dat ze tří prospektivních kohortových studií z roku 2017 zahrnující více než 7 000 subjektů (OR pro TBI s LOC < 1 h 1,65, 95 % CI 1,23–2,31; OR pro TBI s LOC > 1 h 2,23, 95 % CI 1,16–4,29) (Crane

et al., 2016), a dále retrospektivní kohortová studie z roku 2018, která srovnávala 182 634 pacientů s PN a stejný počet kontrol (HR pro mTBI 1,56; 95 % CI 1,35–1,80; HR pro středně těžké a těžké TBI (1,83; 95 % CI 1,61–2,07) (Gardner et al., 2018).

U *amyotrofické laterální sklerózy* značně různorodé studie dospěly k protichůdným ná-

ležům. Metaanalýza 8 studií publikovaných do roku 2007 ale prokázala mírně zvýšené riziko spojené s TBI (OR 1,7; 95 % CI 1,3–2,2) (Chen et al., 2007). K podobnému závěru dospěla i dosud největší a recentní metaanalýza 29 prací do roku 2020 (OR 1,51; 95 % CI 1,32–1,73) (Gu et al., 2021).

Závěr

Neurobiologický, klinický a epidemiologický význam neuropatologických nálezů CTE je v současné době stále nejistý. Na CTE bychom měli myslet u pacientů, kteří splňují kritéria pro nedávno koncipovanou klinickou jednotku TES. Klinický obraz CTE je ale nespecifický a může snadno zapadat do obrazu jiných neurodegenerativních onemocnění. Pro CTE je typický průkaz ukládání hyperfosforylovaného tau proteinu a případně dalších patologických proteinových agregátů na mechanicky nejvíce zatížených místech, tj. predilekčně v ohybu mozkových brázd a v mozkovém kmeni. Není ale jasné, zda tyto pro CTE specifické nálezy v čase progredují a reflektují samostatné neurodegenerativní onemocnění. V pokročilejších stadiích se u této jednotky většinou nalézá souběžná neurodegenerativní patologie.

Na základně epidemiologických studií lze přesto poranění mozku považovat za jeden z rizikových faktorů, který obecně zvyšuje pravděpodobnost diagnózy neurodegenerativního onemocnění během života, a čím větší frekvence a těžší stupeň poranění, tím je toto riziko vyšší. Na druhou stranu dostupná data zatím jednoznačně neukazují, že anamnéza TBI výrazněji vyčnívá nad ostatní ovlivnitelné rizikové faktory. Z praktického hlediska proto plyne nutnost určité obezřetnosti při vyjadřování našich doporučení. Nevyvážené zdůrazňování jednoho ovlivnitelného rizikového faktoru (mTBI) nad množstvím dalších se nezdá v současnosti zcela opodstatněné. Stále platí, že většina pacientů s neurodegenerativním onemocněním anamnézu poranění mozku mít nebude.

LITERATURA

1. Arena JD, Smith DH, Lee EB, Gibbons GS, et al. Tau immunophenotypes in chronic traumatic encephalopathy recapitulate those of ageing and Alzheimer's disease. *Brain* 2020; 143(5): 1572–1587.
2. Ayubcha C, Moghbel M, Borja AJ, Newberg A, et al. Tau Imaging in Head Injury. *PET clinics* 2021; 16(2): 249–260.
3. Barnes DE, Byers AL, Gardner RC, Seal KH, et al. Association

- of mild traumatic brain injury with and without loss of consciousness with dementia in US military veterans. *JAMA neurology* 2018; 75(9): 1055–1061.
4. Barnes DE, Kaup A, Kirby KA, Byers AL, et al. Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. *Neurology* 2014; 83(4): 312–319.
5. Barrio JR, Small GW, Wong KP, Huang SC, et al. In vivo cha-

- racterization of chronic traumatic encephalopathy using [¹⁸F]-FDDNP PET brain imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112(16): E2039–E2047.
6. Bieniek KF, Blessing MM, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association between contact sports participation and chronic traumatic encephalopathy: a retrospective cohort study. *Brain Pathology* 2020; 30(1): 63–74.

7. Bieniek KF, Cairns NJ, Cray JF, Dickson DW, et al. The second NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2021; 80(3): 210–219.
8. Casson IR, Viano DC. Long-term neurological consequences related to boxing and American football: a review of the literature. *Journal of Alzheimer's disease* 2019; 69(4): 935–952.
9. Castellani RJ. Chronic traumatic encephalopathy: A paradigm in search of evidence? *Laboratory Investigation* 2015; 95(6): 576–584.
10. Castellani RJ, Perry G. Dementia pugilistica revisited. *Journal of Alzheimer's disease*, 2017; 60(4): 1209–1221.
11. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of epidemiology* 2007; 166(7): 810–816.
12. Chudomel O, Růžicka F, Brázdil M, Marusič P, et al. Lehká mozková poranění – konsenzuální odborné stanovisko české neurologické společnosti. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019; 1(1).
13. Corsellis J, Bruton C, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychological medicine* 1973; 3(3): 270–303.
14. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA neurology* 2016; 73(9): 1062–1069.
15. Cullum CM, Lobue C. Defining traumatic encephalopathy syndrome – advances and challenges. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17(6): 331–332.
16. Deutsch MB, Mendez MF, Teng E. Interactions between traumatic brain injury and frontotemporal degeneration. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2015; 39(3–4): 143–153.
17. Falcon B, Zivanov J, Zhang W, Murzin AG, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature* 2019; 568(7752): 420–423.
18. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Grøn M, et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet Psychiatry* 2018; 5(5): 424–431.
19. Fu H, Hardy J, Duff KE. Selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience* 2018; 21(10): 1350–1358.
20. Gan L, Cookson MR, Petrucelli L, La Spada AR. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nature neuroscience* 2018; 21(10): 1300–1309.
21. Gardner RC, Byers AL, Barnes DE, Li Y, et al. Mild TBI and risk of Parkinson disease: a chronic effects of neurotrauma consortium study. *Neurology* 2018; 90(20): e1771–e1779.
22. Gu D, Ou S, Tang M, Yin Z, et al. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2021; 22(3–4): 170–185.
23. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15(10): 565–581.
24. Irwin DJ, Trojanowski JQ. Many roads to Parkinson's disease neurodegeneration: Head trauma – A road more traveled than we know? *Movement disorders*, 2013; 28(9): 1167–1170.
25. Iverson GL, Gardner AJ, Shultz SR, Solomon GS, et al. Chronic traumatic encephalopathy neuropathology might not be inexorably progressive or unique to repetitive neurotrauma. *Brain* 2019; 142(12): 3672–3693.
26. Jafari S, Etemad M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders* 2013; 28(9): 1222–1229.
27. Katz DI, Bernick C, Dodick DW, Mez J, et al. National Institute of neurological disorders and stroke consensus diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Neurology* 2021; 96(18): 848–863.
28. Lee EB, Kinch K, Johnson VE, Trojanowski JQ, et al. Chronic traumatic encephalopathy is a common co-morbidity, but less frequent primary dementia in former soccer and rugby players. *Acta neuropathologica* 2019; 138(3): 389–399.
29. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology* 2015; 14(5): 506–517.
30. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 396(10248): 413–446.
31. Lobue C, Munro C, Schaffert J, Didehbani N, et al. Traumatic brain injury and risk of long-term brain changes, accumulation of pathological markers, and developing dementia: a review. *Journal of Alzheimer's disease* 2019; 70(3): 629–654.
32. Lobue C, Schaffert J, Cullum CM. Chronic traumatic encephalopathy: understanding the facts and debate. *Current opinion in psychiatry* 2020; 33(2): 130–135.
33. Lobue C, Wadsworth H, Wilmoth K, Clem M, et al. Traumatic brain injury history is associated with earlier age of onset of Alzheimer disease. *The Clinical Neuropsychologist* 2017; 31(1): 85–98.
34. Lobue C, Wilmoth K, Cullum CM, Rossetti HC, et al. Traumatic brain injury history is associated with earlier age of onset of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; 87(8): 817–820.
35. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology* 2008; 7(8): 728–741.
36. Mcke AC, Ncainns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta neuropathologica* 2016; 131(1): 75–86.
37. Mcke AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology* 2015; 127: 45–66.
38. Mcke AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathology* 2015; 25(3): 350–364.
39. Mcke AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 2013; 136(1): 43–64.
40. Mendez MF. What is the relationship of traumatic brain injury to dementia? *Journal of Alzheimer's disease* 2017; 57(3): 667–681.
41. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, Abdolmohammadi B, et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. *Jama* 2017; 318(4): 360–370.
42. Omalu BI, Dekosky ST, Minster RL, Kamboh MI, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery* 2005; 57(1): 128–134.
43. Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, Pieper CF, et al. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery* 2016; 124(2): 511–526.
44. Puvenna V, Engeler M, Mbanjara M, Brennan C, et al. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain research* 2016; 1630: 225–240.
45. Smith DH, Johnson VE, Trojanowski JQ, Stewart W. Chronic traumatic encephalopathy – confusion and controversies. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15(3): 179–183.
46. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience* 2018; 21(10): 1332–1340.
47. Stern RA, Adler CH, Chen K, Navitsky M, et al. Tau positron-emission tomography in former national football league players. *New England journal of medicine* 2019; 380(18): 1716–1725.
48. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology* 2013; 81(13): 1122–1129.