

Jan Žmuc¹

Kronična poškodvena encefalopatija

Chronic Traumatic Encephalopathy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična poškodvena encefalopatija, pretres možganov, medicina športa, demenca, protein tau

Kronična poškodvena encefalopatija (KPE) je progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno patološko kopičenje proteina tau v možganih (angl. *tauopathy*). Prvi opisi primerov KPE pri boksarjih so bili v literaturi objavljeni že v 30- in 40-ih letih prejšnjega stoletja. Danes vemo, da je KPE nevropatološko samostojna entiteta, ki se, kljub občasno podobni klinični sliki, v marsičem razlikuje od drugih nevrodegenerativnih obolenj, kot so npr. Alzheimerjeva bolezen, frontotemporalna demenca, amiotrofična lateralna skleroza in Parkinsonova bolezen. KPE je etiološko povezana s ponavljajočimi se poškodbami možganov (angl. *traumatic brain injury*), predvsem pretresi (lat. *commotio cerebri*) in blažjimi možganskimi poškodbami (angl. *subconcussive brain trauma*), katerim so pogosto izpostavljeni športniki, vojaki in žrtve fizičnega nasilja. Za klinično sliko KPE so značilne motnje spomina in ostalih kognitivnih funkcij, agresivno vedenje, parkinsonizem, težave s hojo in govorom, nagnjenost k depresiji in samomoru ter demenca.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic traumatic encephalopathy, concussion, sports medicine, dementia, tau protein

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a progressive neurodegenerative disease. It belongs to a group of diseases called tauopathies, for which abnormal tau protein aggregation in the brain is the hallmark feature. First case reports and descriptions of CTE were published as early as the first half of the 20th century. Today it is recognized that despite sharing some of the clinical features of other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease, CTE is a neuropathologically distinct entity. The etiology of CTE is associated with repetitive traumatic brain injury, specifically concussions and subconcussive brain trauma. It is therefore common in athletes, military personnel and other victims of repetitive brain trauma. The clinical presentation of CTE includes memory loss and other types of cognitive impairment, aggressive behaviour, Parkinsonism, gait and speech problems, depression with suicidal tendencies, and finally dementia.

¹ Jan Žmuc, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jan.zmuc@gmail.com

UVOD

V literaturi je bila povezava med ukvarjanjem z nekaterimi športi in s tveganjem za razvoj nevrodegenerativnih boleznih opisana že pred več desetletji (1). Leta 1928 je Martland opisal težave s tremorjem, bradikinezijo, zmedenostjo in govorom pri boksarjih. Skupek simptomov, za katerega je predvideval, da je posledica ponavljajočih se udarcev v glavo, je poimenoval *punch drunk* (2). V članku iz leta 1937 je Millspaugh težave z motoriko in zmedenostjo pri profesionalnih boksarjih poimenoval *dementia pugilistica* (3). Corsellis s sodelavci je leta 1973 objavil nevropatološko študijo 15 kliničnih primerov boksarjev z *dementia pugilistica*. Zaključek študije je bil, da je *dementia pugilistica*, kljub podobnosti z nekaterimi drugimi nevrodegenerativnimi boleznimi, samostojna nevropatološka bolezenska entiteta. Avtorji so prav tako opisali tri klinične faze napredovanja bolezni. Za prvo fazo so značilne motnje razpoloženja in psihotični simptomi. Nenavadno vedenje, izguba spomina in simptomi Parkinsonove bolezni se pojavijo v drugi fazi. V tretji fazi se pojavijo hude motnje kognitivnih sposobnosti, ki napredujejo do demence, pogosto jih spremljajo parkinsonizem, motnje govora in hoje (4, 5).

V 60-letih prejšnjega stoletja se je v literaturi prvič pojavil izraz *chronic traumatic encephalopathy* oz. slovensko kronična poškodbena encefalopatija (KPE) (6, 7). Klinična slika in patološke spremembe, značilne za nevrodegeneracijo zaradi ponavljajočih se poškodb glave in možganov, so bile namreč odkrite tudi pri številnih drugih športnikih (npr. igralcih ameriškega nogometa, hokejistih, profesionalnih rokoborcih), upokojenih vojakih in posameznikih z anamnezo ponavljajočih se poškodb glave (bolnik z epilepsijo, žrtev ponavljajočega se fizičnega nasilja in bolnik, nagnjen k samopoškodobam glave) (8–13). Ker bolezensko stanje tako ni omejeno samo na populacijo boksarjev, danes namesto izraza *dementia pugilistica* uporabljamo izraz KPE (1, 5).

Do danes ni bila opravljena nobena randomizirana nevropatološka študija v povezavi s KPE (14). Leta 2008 je Center za preučevanje travmatske encefalopatije v Bostonu, ZDA (angl. *Center for the Study of Traumatic Encephalopathy at Boston University School of*

Medicine), kot prvi ustanovil možgansko banko z namenom zbiranja in preučevanja sprememb v osrednjem živčevju pri umrlih športnikih, vojakih in drugih posameznikih, ki so za časa življenja bili izpostavljeni ponavljajočim se poškodbam možganov. Do sedaj so z namenom odkrivanja sprememb, značilnih za KPE in druge nevrodegenerativne bolezni (npr. Alzheimerjevo bolezen, frontotemporalno demenco, Parkinsonovo bolezen, demenco z Lewyjevim telesci, multiplo sistemsko atrofijo), preučili možgane in hrbtnjače 85 darovalcev (od katerih jih je 80 bilo nekdanjih športnikov ali vojakov; povprečna starost ob smrti 59,5 let) in jih primerjali s patološkimi ugotovitvami pri kontrolni skupini 18 kognitivno normalnih darovalcev, ki naj pred smrtjo ne bi imeli ponavljajočih se poškodb možganov. Pri skupini darovalcev z anamnezo možganskih poškodb so ugotovili, da je 68 od 85 vključenih posameznikov imelo spremembe osrednjega živčevja, značilne za KPE (8).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

V literaturi lahko zasledimo podatek, da naj bi se KPE razvila pri približno 17 % upokojenih boksarjev (15). Vendar pa so vse pomembnejše do sedaj opravljene raziskave KPE potekale v obliki usmerjenih donorskih študij, ki so temeljile na prostovoljnem darovanju osrednjega živčevja po smrti v znanstveno-raziskovalne namene. Pri tovrstnih raziskavah ne moremo govoriti o reprezentativnem vzorcu bolnikov, saj se posamezniki za sodelovanje v tovrstnih nevropatoloških raziskavah pogosteje odločajo, če sami ali njihovi svojci opazijo simptome, značilne za KPE ali druge nevrodegenerativne bolezni. Tako zaradi pristranskosti pri vključevanju bolnikov v raziskave ni zanesljivih podatkov o resnični incidenci in prevalenci KPE (5, 8, 14). Pri nevropatološkem pregledu ne najdemo znakov KPE pri vseh posameznikih, ki so bili za časa življenja izpostavljeni ponavljajočim se možganskim poškodbam. Tako so tovrstne poškodbe nujno potrebni, ne pa tudi zadostni dejavnik za razvoj KPE. Na nastanek KPE tako najverjetneje vplivajo še drugi dejavniki tveganja, ki jih bomo skupaj s poškodbami možganov opisali v naslednjih podpoglavjih (5, 16).

Ponavljajoči se udarci v glavo in z njimi povezane poškodbe možganov

V literaturi obstaja precej dokazov o povezavi med KPE in poškodbami možganov, predvsem ponavljajočimi se pretresi (lat. *commotio cerebri*) in tudi blažjimi »subkomocijskimi« poškodbami (angl. *subconcussive brain trauma*), pri katerih se ne razvijejo izraziti akutni simptomi in znaki (1, 5, 17). Pretresi možganov (v anglo-saksonski literaturi se zanje uporablja tudi izraz blaga travmatska poškodba možganov, angl. *mild traumatic brain injury*) so pogosti, v ZDA naj bi bila incidenca pretresov, povezanih s športnimi aktivnostmi, 1,6–3,8 milijona na leto (18, 19). Nastanejo pri poškodbah glave zaradi neposrednega udarca ali delovanja akceleracijsko-deceleracijskih sil. Pri tem pride v osrednjem živčevju do motenj aksonskega transporta z otekanjem aksonov, Wallerjeve degeneracije in lahko tudi pretrganja aksonov. Sproščanje ekscitatornih nevrotansmitterjev (npr. acetilholina, glutamata, aspartata) in tvorba prostih radikalov lahko prispevata k sekundarni poškodbi možganovine (20–22). V klinični sliki pretresa možganov sta značilni zmedenost in kratkotrajna izguba spomina (retro- ali anterogradna), s predhodno izgubo zavesti ali brez nje, ki lahko nastopita takoj ali pa nekaj minut po poškodbi. Glavobol, vrtoglavica, dezorientiranost, slabost in bruhanje se običajno pojavijo v nekaj minutah do urah, medtem ko se motnje razpoloženja in kognicije, preobčutljivost na svetlobo in hrup ter motnje spanja pojavijo čez nekaj ur do nekaj dni. Ocena po Glasgowski lestvici (angl. *Glasgow Coma Scale*) je po 30 minutah po poškodbi običajno 13–15, anterogradna amnezija ne traja več kot 24 ur (23–26). Pri pretresu možganov so možne omejene poškodbe aksonov, ki pa jih z uporabo računalniške tomografije (angl. *computed tomography*, CT) ali magnetnoresonančnega slikanja (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) ne vidimo (27).

Poškodbam možganov pogosto sledi postkomocijski sindrom. Zanj so značilni glavoboli, vrtoglavica, nevropsihiatrični simptomi in motnje kognitivnih funkcij, ki se pojavijo do tri mesece po poškodbi (28, 29). Prav tako postkomocijski sindrom pri večini poškodovancev spontano izzveni po treh mesecih ali

manj, čeprav so v nekaterih primerih simptomi lahko prisotni še več kot eno leto (30, 31). Čeprav je nastanek KPE povezan s ponavljajočimi se pretresi možganov, jo je treba razlikovati od akutnega postkomocijskega sindroma. KPE ni akumulacija simptomov poškodb možganov, saj je klinična slika posledica progresivne izgube funkcije nevronov oz. njihove smrti. Simptomi KPE se običajno pojavijo pri upokojenih nekdanjih profesionalnih športnikih v srednjih letih, torej v večini primerov več let po prenehanju izpostavljenosti ponavljajočim se možganskim poškodbam in dolgo po prenehanju morebitnega postkomocijskega sindroma (14, 16).

Primeri KPE so bili odkriti pri športnikih, ki so se ukvarjali s športi, kot so ameriški nogomet, boks, hokej in rokoborba. Športi, kot so borilne veščine, ragbi in preskakovanje ovir, kjer so pretresi možganov prav tako pogosti, do sedaj niso bili povezani s primeri KPE. Med skupine ljudi s povečanim tveganjem za ponavljajoče se poškodbe glave in možganov ter posledično KPE lahko uvrstimo še vojake, bolnike z epilepsijo in žrtve fizičnega nasilja (5, 17). Do sedaj ni znano, kakšna količina in vrsta možganskih poškodb je potrebna, da pri posamezniku pride do razvoja KPE. Povezava med ponavljajočimi se poškodbami možganov in KPE je znana, ni pa jasno, ali je za razvoj KPE morda dovolj že en pretres možganov (17, 32). Prav tako ni podatkov o tem, ali je tveganje za razvoj KPE večje pri posameznikih, ki so utrpeli manjše število klinično potrjenih pretresov možganov, ali pri tistih, ki so bili izpostavljeni pogostim blažjim, »subkomocijskim« poškodbam možganov (16). Vrsta športa in tudi položaj, na katerem je športnik igral, bi lahko bili pomembni, saj sta od njih odvisna velikost in vrsta sil (linearne, rotacijske) pri udarcih v glavo (1, 14, 33).

Genetska predispozicija

Genetska predispozicija je potencialno pomemben dejavnik tveganja, ki bi lahko vplival na povezanost med poškodbami glave, nevropatološkimi spremembami in motnjami kognicije ter vedenja. Na tveganje za razvoj KPE bi lahko pomembno vplival gen za apolipoprotein E (APOE) (1, 16). Alel $\epsilon 4$ APOE-gena, ki je pomemben tudi pri genetski predispoziciji za Alzheimerjevo bolezen, je bil v neka-

terih študijah povezan z daljšim okrevanjem in večjimi težavami s kognicijo po pretresu možganov pri boksarjih in igralcih ameriškega nogometa (34–36). V eni od raziskav je bilo na vzorcu 12 nevropatoloških potrjenih primerov KPE prisotnih pet nosilcev alela $\epsilon 4$ (42%), kar je pogostejše kot v splošni populaciji, kjer je nosilec 27–29% (37). Kljub temu bo potrebnih še precej raziskav za potrditev morebitne povezave med alelom $\epsilon 4$ APOE-gena in KPE.

Starost, spol in kognitivna rezerva

Starost, v kateri pride do poškodb možganov, bi prav tako lahko pomembno vplivala na tveganje za nastanek KPE, vendar do zdaj ni jasno, na kakšen način. Nekateri avtorji menijo, da večja plastičnost možganov pri mlajših posameznikih omogoča boljšo kompenzacijo in okrevanje po poškodbah (14, 38). V novejši literaturi prevladuje mnenje, da so mlajši možgani bolj občutljivi na difuzne poškodbe, kar se kaže z daljšimi in s hujšimi težavami s kognicijo (39). Tako bi lahko zgodnejša izpostavljenost možganskim poškodbam povečala tveganje za KPE, vendar to še ni dokazano.

Pomemben bi lahko bil tudi spol. Tveganje za poškodbo glave je pri moških do 2,8-krat večje kot pri ženskah, vendar raziskave kažejo, da so pretresi možganov pri ženskah primerljivo pogostejši in okrevanje daljše. Ni pa povsem jasno, če je razlika posledica tega, da ženske zaradi simptomov, značilnih za pretres možganov, hitreje poiščejo zdravniško pomoč. Na pojavnost KPE bi lahko vplivala tudi t. i. kognitivna rezerva posameznika, saj bi bili pri dveh posameznikih s podobno stopnjo neurodegeneracije simptomi in znaki KPE pri tistem z večjo kognitivno rezervo manj izraziti. Velika večina do sedaj preučениh primerov KPE je bila moških, zato natančnih podatkov o vplivu spola ni (14, 16, 27).

NEVROPATOLOŠKE SPREMEMBE V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Makroskopske spremembe možganovine so vidne pri pozni fazi KPE. Za napredovale primere je značilna generalizirana atrofija možganovine z zmanjšano težo možganov, ki je še posebno izrazita v frontalnem in medialnem

temporalnem režnju. Pogosta je močna atrofija talamusa, hipotalamusa, mamilarnih telesov in skleroza hipokampusov. Stanjšani so lahko tudi corpus callosum, skupaj z atrofijo subkortikalne bele možganovine. Še ena od tipičnih značilnosti napredovale KPE je zbledelost substantiae nigrae in locusa coeruleus. Pogoste najdbe so še dilatacija stranskih in tretjega možganskega ventrikla, cavum septum pellucidum (vdor cerebrospinalne tekočine v pregrado med stranskima možganskima ventrikla) in fenestracije septuma pelluciduma (1, 5).

Na mikroskopskem nivoju je za KPE značilno odlaganje fosforiliranega proteina tau v obliki tau-imunoreaktivnih neurofibrilarnih pentelj, nevpila in glijalnih pentelj v frontalni in temporalni možganski skorji. Za razliko od Alzheimerjeve bolezni in ostalih bolezni kopičenja proteina tau se pri KPE tau-imunoreaktivne spremembe kopičijo v globini možganskih brazd, okoli malih žil in v povrhnjih plasteh možganske skorje. Kopičenje tau imunoreaktivnih neurofibrilarnih pentelj je še posebej izrazito v hipokampusu, amigdalih in olfaktornem bulbusu. Prav tako pri KPE za razliko od Alzheimerjeve bolezni depozite amiloida beta najdemo samo v 40–45% primerov (1, 5, 16). Poleg obsežnih tau-imunoreaktivnih sprememb je v večini primerov KPE prisotno tudi kopičenje TAR DNA-vezavnega proteina 43 (angl. *TAR DNA-Binding protein 43*, TDP-43), ki je običajno najbolj izrazito v možganskem delu. Pri delu posameznikov s KPE so bili vključki TDP-43 najdeni tudi v motoričnih celicah sprednjih rogov hrbtenjače in v motorični skorji. Hkrati je prišlo do degeneracije kortikospinalne poti, izgube celic sprednjih rogov in atrofije sprednjih korenin hrbtenjače. Pri teh posameznikih se je poleg KPE razvila tudi progresivna bolezen motoričnega nevrona, zelo podobna amiotrofični lateralni sklerozi (14, 37). To bi lahko pomenilo, da so nekatere oblike amiotrofične lateralne skleroze povezane s travmatskimi poškodbami možganov (40).

Patofiziološki mehanizmi nastanka sprememb možganovine niso znani (41). Hipoteza, ki so jo opisali Blaylock in sodelavci, pomembno vlogo pri progresivni degeneraciji možganovine pripisuje kronični aktivaciji mikroglije po ponavljajočih se poškodbah glave. Predla-

gani mehanizem so avtorji poimenovali imunoeksцитotoksičnost (angl. *immunoexcitotoxicity*). Gre za kaskado dogodkov, pri kateri naj bi mikroglija po prvi poškobi možganov iz mirujočega, nevroparativnega stanja prešla v stanje delne aktivacije. Nadaljnje poškodbe, do katerih pride tudi pri ponavljajočih se pretresih možganov, naj bi preprečevale vrnitev delno aktivirane mikroglije v bazalno stanje in povzročile sproščanje zelo visokih koncentracij citokinov, kemokinov in eksцитotoksinov, kot so glutamat, aspartat ter kvinolinska kislina (32). Glutamat in kvinolinska kislina inhibirata fosfataze, kar vodi v hiperfosforilacijo tau in kopičenje nevroparativnih pentelj (42). H kopičenju proteina tau bi lahko pripomogla tudi ishemija kot posledica sprememb mikrožilja v možganih. V študiji, ki jo je objavil Buce s sodelavci, so namreč odkrili povezavo med razporeditvijo nevroparativnih pentelj in zmanjšano gostoto ter zvižuganostjo mikrožilja (43).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Prvi simptomi in znaki KPE se običajno pojavijo v srednjih letih (v eni od raziskav je bila ugotovljena povprečna starost ob prvem pojavu simptomov $42,8 \pm 12,7$ let), torej prej, kot se običajno pojavijo simptomi sporadične Alzheimerjeve bolezni in frontotemporalne demence. KPE večinoma prizadene posameznike, ki se zaradi upokojitve že leta ne ukvarjajo več s profesionalnim športom in tako niso več izpostavljeni ponavljajočim se poškodbam možganov (5, 14).

Zgodnji simptomi so skladni s tipičnimi spremembami osrednjega živčevja, ki jih odkrijemo pri nevropatološkem pregledu. Zaradi obsežne degeneracije v področjih možganske skorje in medialnega limbčnega sistema (amigdala, mamilarna telesca, hipokampus itd.) se najprej pojavijo motnje kognitivnih funkcij, ki so podobne tistim pri drugih nevroparativnih boleznih in običajno obsegajo težave z epizodičnim spominom, s pozornostjo, z učenjem in tudi izvršilnimi funkcijami (sprejemanje odločitev, načrtovanje, organizacija in reševanje problemov) (1, 16, 44, 45). Pridružene so jim motnje razpoloženja in vedenja, ki so pogosto še posebno zaskrbljujoče za družinske člane in prijatelje. Ti v heteroanam-

nezi bolnikov s KPE navajajo večjo razdražljivost, jezljivost, agresivnost, ki se lahko stopnjuje tudi v nasilnost, in pretirano impulzivnost ter vzkipljivost (angl. *short fuse*) (1, 16). Bolniki s KPE so lahko hkrati tudi apatični, depresivni in nagnjeni k odvisnosti od psihoaktivnih substanc. Samomorilnost, ki je verjetno povezana z motnjami razpoloženja in disinhibicijo zaradi patoloških sprememb v amigdalih in orbitofrontalni možganski skorji, je na žalost pogost pojav pri bolnikih s KPE (9, 44, 46).

KPE je progresivna bolezen. Z njenim napredovanjem se kognitivne funkcije še slabšajo. Težave s spominom in z izvršilnimi funkcijami postanejo bolj izrazite, pridružijo se jim težave z govorom (vključno z ekspresivno disfazijo) (14). Prav tako postajajo bolj izrazita nihanja med apatijo in izrazito agresijo ter nasilnostjo. Pojavijo se dodatni nevroparativni simptomi in znaki, kot so težave z ravnotežjem in s hojo, z bulbomotoriko, govorom (ta postane počasen in dizartričen), in parkinsonizem (tremor, zmanjšana mimika, težave s posturalnim ravnotežjem in padci, bradikinezijo ter rigidnostjo) (16, 44). V zelo napredovali fazi bolniki s KPE niso več zmožni samostojno opravljati dnevnih aktivnosti, onemogočeno je tudi socialno funkcioniranje. Tako lahko govorimo o demenci, nastali zaradi KPE (14, 16).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Klinična diagnoza KPE je težavna, saj diagnostični kriteriji za KPE ne obstajajo. Trenutno je edini zanesljivi način za postavitev diagnoze nevropatološka preiskava osrednjega živčevja po opravljeni obdukciji. Diferencialna diagnoza KPE najpogosteje vključuje Alzheimerjevo bolezen in frontotemporalno demenco (1). Ob nevropatološkem pregledu osrednjega živčevja bolnikov, pri katerih so se v starosti pojavile težave s spominom, lahko odkrijemo spremembe, značilne tako za Alzheimerjevo bolezen, kot za KPE (5). Ko težave s spominom nastopijo bolj zgodaj (v starosti 40–50 let) in so jim pridružene težave s spremembo vedenja ter apatijo, je izključitev frontotemporalne demence lahko težavna (1). Pridruženo uživanje psihoaktivnih substanc, ki je pogost pojav pri bolnikih s KPE, lahko prav tako oteži razpoznavo klinične slike (1, 40, 47, 48).

V literaturi se kot biološki označevalci (angl. *biomarkers*), ki bi lahko izboljšali in vivo diagnostiko KPE, omenjajo različne preiskovalne metode. Z uporabo volumetričnega MRI lahko zaznamo generalizirano atrofijo možganovine, značilno za pozno fazo KPE, kot tudi atrofijo specifičnih delov možganov (npr. amigdal) ter druge spremembe, povezane s KPE (npr. *cavum septum pellucidum*, s prisotnimi ali odsotnimi fenestracijami) (5, 16). Difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*) je senzitivno za odkrivanje difuzne poškodbe aksonov in sprememb bele možganovine, ki naj bi bili vpleteni v nastanek KPE. Začetne študije z uporabo difuzijskega tenzijskega slikanja so potrdile povezavo med ponavljajočimi se poškodbami možganov in degeneracijo vlaken bele možganovine v corpus callosumu. Z uporabo magnetno-resonančne spektroskopije bi morda lahko zaznali metabolne spremembe (npr. porast koncentracije holina, glutamata in glutamina), ki bi bile kazalec poškodbe možganov zaradi ponavljajočih se poškodb (1, 16, 17). Small in sodelavci so februarja 2013 objavili študijo na petih upokojenih igralcih ameriškega nogometa, pri katerih so bile opažene spremembe vedenja in težave s kognitivnimi funkcijami, ki je nakazala možnost uporabe pozitronske emisijske tomografije kot in vivo označevalca nevrodegeneracije pri atletih (49).

V vzorcu periferne krvi lahko določimo več eksperimentalnih bioloških označevalcev, kot so serumski protein 100B, hidrolaza ubikvitinskih proteinov 1 (angl. *Ubiquitin Protein Hydrolase - 1*) in razpadni produkti glialnega fibrilarnega kislega proteina (angl. *Glial Fibrillary Acidic Protein Breakdown Products*), ki imajo omejeno uspešnost pri odkrivanju blagih travmatskih poškodb možganov. Vendar pa nobeden od naštetih označevalcev nima prognostične vrednosti za razvoj KPE (50). Prav tako trenutno ne poznamo biološkega označevalca, ki bi bil diagnostičen za prisotnost KPE (41). Merjenje koncentracije proteina tau v krvi in cerebrospinalni tekočini bi, glede na spodbudne rezultate pri zaznavanju nevrodegenerativnih sprememb pri Alzheimerjevi bolezn, morda lahko koristilo tudi pri diagnostiki KPE (1, 16, 44).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Poudarek je na preprečevanju nastanka KPE, saj je trenutno možno samo simptomatsko zdravljenje nevropsihiatričnih sprememb, povezanih s KPE. Glede na jasno etiološko povezavo med KPE in ponavljajočimi se poškodbami možganov je teoretično najenostavnejši ukrep preprečevanje tovrstnih poškodb. Pri nekaterih športih, kot so npr. boks, hokej na ledu in ameriški nogomet, je to skoraj nemogoče, še posebej preprečevanje blažjih, »subkomocijskih« možganskih poškodb. Ključnega pomena za zmanjševanje dolgoročnih posledic pretresov bi lahko bilo njihovo zgodnje odkrivanje in primerna obravnava, čeprav za zdaj še ni znano, ali je vrnitev k treningom s polno obremenitvijo in tekmovanjem v simptomatski fazi pretresa možganov povezana s povečanim tveganjem za nastanek KPE. Prav tako ni znano, ali tveganje poveča ponoven pretres v simptomatski fazi po prvem pretresu možganov (1, 17).

Uporaba protokolov za odkrivanje akutnih pretresov možganov, kot so Standardized Assessment of Concussion (SAC), Westmead Post Traumatic Amnesia Scale (WPTAS), Immediate Postconcussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT), Military Acute Concussion Evaluation (MACE) itd., naj bi izboljšala odkrivanje pretresov pri športnikih, ki pogosto ne prepoznajo ali tudi namerno prikrivajo simptome in znake pretresa možganov ter tako ne poiščejo ustrezne zdravniške pomoči (17, 27). Obstaja tudi več smernic in priporočil, ki se uporabljajo za svetovanje, kdaj je možen povratek športnika k vsem aktivnostim po pretresu možganov. Vendar pa nobene od njih ne temeljijo na zanesljivih objektivnih znanstvenih podatkih. Splošna priporočila so, da se vsakemu športniku s sumom na pretres možganov takoj prepove nadaljnje tekmovanje in da se vsem športnikom, ki so utrpeli pretres možganov s simptomi, ki so trajali več kot 15 minut, izgubo zavesti ali popoškodbeno izgubo spomina, ne dovoli sodelovanja pri športnih aktivnostih, dokler niso asimptomatski vsaj en teden (27).

Za preprečevanje resnejših poškodb možganov je pomembno nošenje ustreznih in pravilno pripetih zaščitnih čelad, medtem ko za

ščitnike za zobe, ki sicer nudijo zaščito pred poškodbami zob in ust, obstaja malo dokazov, da ščitijo tudi pred poškodbami možganov (51). Za preprečevanje poškodb možganov in s tem tudi KPE je pomembno tudi sodelovanje krovnih športnih organizacij, ki morajo skozi spremembe pravil in sodelovanje z ostalimi športniki ter zdravstvenimi delavci zmanjšati incidenco možganskih poškodb ter športnikom omogočiti dostop do kvalitetne zdravstvene oskrbe (17).

ZAKLJUČEK

Čprav je bili klinična slika KPE presentljivo natančno opisana že pred več kot pol stoletja, je edini zanesljivi način postavitve diagnoze še vedno nevropatološki pregled po smrti bolnika. Intenzivnejše raziskave, katerih namen je zgodnje prepoznavanje in zdravlje-

nje KPE, so pričele potekati šele pred nekaj leti. K temu je najverjetneje pripomoglo več odmevnih primerov KPE pri nekdanjih igralcih ameriškega nogometa, ki so igrali v zelo popularni ameriški National Football League (1, 9, 10). Nedavno se je s poravnavo v višini 765 milijonov ameriških dolarjev končala tožba skupine igralcev in njihovih družin proti že omenjeni ligi, ki kljub dokazom o tveganjih, povezanih s poškodbami možganov, ni ustrezno ukrepala (52). Prihodnje študije bodo najverjetneje usmerjene v razvoj bioloških označevalcev, ki bodo skupaj z modernimi slikovnimi metodami omogočili zgodnje odkrivanje in zanesljivo diagnozo KPE. Tako bomo lahko pridobili podatke, na osnovi katerih bo mogoče zasnovati znanstveno utemeljena priporočila za preprečevanje KPE in, ob razjasnitvi patofizioloških mehanizmov, morda tudi ustrezne terapevtske protokole (5, 8, 14, 41).

LITERATURA

1. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clin Sports Med.* 2011; 30 (1): 179-88, xi.
2. Martland HS. Punch drunk. *JAMA.* 1928; 91 (15): 1103-7.
3. Millspaugh JA. Dementia pugilistica. *US Naval Medicine Bulletin.* 1937; 37: 297-303.
4. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med.* 1973; 3 (3): 270-303.
5. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68 (7): 709-35.
6. Critchley M. Punch-drunken syndromes: the chronic traumatic encephalopathy of boxers. *Hommage a Clovis Vincent.* Paris: Maloine; 1949.
7. Miller H. Mental after-effects of head injury. *Proc R Soc Med.* 1966; 59 (3): 257-61.
8. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2013; 136 (Pt 1): 43-64.
9. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005; 57 (1): 128-34.
10. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery.* 2006; 59 (5): 1086-92.
11. Omalu BI, Fitzsimmons RP, Hammers J, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a professional American wrestler. *J Forensic Nurs.* 2010; 6 (3): 130-6.
12. Laks N, Corona RJ, Toshkezi G, et al. Chronic traumatic encephalopathy - neuropathology in athletes and war veterans. *Neurol Res.* 2013; 35 (3): 290-9.
13. Roberts GW, Whitwell HL, Acland PR, et al. Dementia in a punch-drunken wife. *Lancet.* 1990; 335 (8694): 918-9.
14. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, et al. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM R.* 2011; 3 (10 Suppl 2): S460-7.
15. Omalu BI, Bailes J, Hammers JL, et al. Chronic traumatic encephalopathy, suicides and parasuicides in professional American athletes: the role of the forensic pathologist. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010; 31 (2): 130-2.
16. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, et al. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav.* 2012; 6 (2): 244-54.
17. Saulle M, Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: a review. *Rehabil Res Pract.* 2012; 2012: 816069.

18. Thurman DJ, Branche CM, Snieszek JE. The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. *J Head Trauma Rehabil.* 1998; 13 (2): 1–8.
19. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 21 (5): 375–8.
20. Goodman JC. Pathologic changes in mild head injury. *Semin Neurol.* 1994; 14 (1): 19–24.
21. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2005; 20 (1): 76–94.
22. Hayes RL, Dixon CE. Neurochemical changes in mild head injury. *Semin Neurol.* 1994; 14 (1): 25–31.
23. Practice parameter: the management of concussion in sports (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee. *Neurology.* 1997; 48 (3): 581–5.
24. Kelly JP, Rosenberg JH. Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology.* 1997; 48 (3): 575–80.
25. Cantu RC. Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play. *J Athl Train.* 2001; 36 (3): 244–8.
26. Greenwald BD, Ambrose AF, Armstrong GP. Mild brain injury. *Rehabil Res Pract.* 2012; 2012: 469475.
27. Evans RW. Concussion and mild traumatic brain injury. [internet] Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2012 [citirano 2013 May 13]. Dostopno na: http://www.uptodate.com/contents/concussion-and-mild-traumatic-brain-injury?source=search_result&search=mild+traumatic+brain+injury&selectedTitle=1&150.
28. Bazarian JJ, Wong T, Harris M, et al. Epidemiology and predictors of post-concussive syndrome after minor head injury in an emergency population. *Brain Inj.* 1999; 13 (3): 173–89.
29. Haas DC. Chronic post-traumatic headaches classified and compared with natural headaches. *Cephalalgia.* 1996; 16 (7): 486–93.
30. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry.* 2005; 18 (3): 301–17.
31. Kashluba S, Paniak C, Blake T, et al. A longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004; 19 (6): 805–16.
32. Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 107.
33. Viano DC, Casson IR, Pellman EJ, et al. Concussion in professional football: comparison with boxing head impacts – part 10. *Neurosurgery.* 2005; 57 (6): 1154–72.
34. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, et al. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA.* 1997; 278 (2): 136–40.
35. Kutner KC, Erlanger DM, Tsai J, et al. Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. *Neurosurgery.* 2000; 47 (3): 651–7.
36. Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet.* 1997; 350 (9084): 1069–71.
37. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69 (9): 918–29.
38. Schneider GE. Is it really better to have your brain lesion early? A revision of the «Kennard principle». *Neuropsychologia.* 1979; 17 (6): 557–83.
39. Püllela R, Raber J, Pfankuch T, et al. Traumatic injury to the immature brain results in progressive neuronal loss, hyperactivity and delayed cognitive impairments. *Dev Neurosci.* 2006; 28 (4-5): 396–409.
40. Chen H, Richard M, Sandler DP, et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 (7): 810–6.
41. Lakhani SE, Kirchgessner A. Chronic traumatic encephalopathy: the dangers of getting «dinged». *Springerplus.* 2012; 1: 2.
42. Rahman A, Ting K, Cullen KM, et al. The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons. *PLoS One.* 2009; 4 (7): e6344.
43. Buée L, Hof PR, Bouras C, et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol.* 1994; 87 (5): 469–80.
44. Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, et al. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (6): 525–31.
45. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery.* 2005; 57 (4): 719–26.
46. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39 (6): 903–9.
47. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, et al. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol.* 2006; 60 (1): 65–72.
48. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991; 20 Suppl 2: S28–35.

49. Small GW, Kepe V, Siddarth P, et al. PET Scanning of Brain Tau in Retired National Football League Players: Preliminary Findings. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21 (2): 138-44.
50. Di Battista AP, Rhind SG, Baker AJ. Application of blood-based biomarkers in human mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013; 4: 44.
51. Daneshvar DH, Baugh CM, Nowinski CJ, et al. Helmets and mouth guards: the role of personal equipment in preventing sport-related concussions. *Clin Sports Med*. 2011; 30 (1): 145-63.
52. Belson K. N.F.L. Agrees to Settle Concussion Suit for \$765 Million. *The New York Times*. 2013 Aug 30; Sect. A1.

Prispelo 13. 10. 2013