Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200919

Kronisk traumatisk encefalopati

Nelsan Pourhadi[1], Signe P. Ringkøbing[1], Gunhild Waldemar[2] & Kristian S. Frederiksen[2]

1) Hukommelsesklinikken, Neurologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V12200919

HOVEDBUDSKABER

- Gentagne slag mod hovedet er en risikofaktor for udvikling af kronisk traumatisk encefalopati (KTE).
- Resultater af studier indikerer, at KTE hos nogle er en progredierende degenerativ hjernesygdom.
- Der er behov for udvikling af kliniske og patologiske konsensuskriterier for KTE samt nye diagnostiske biomarkører.

Kronisk traumatisk encefalopati (KTE) er i de seneste 10-15 år kommet i søgelyset bl.a. grundet populærkulturelle fremstillinger og opmærksomhed på tilstanden hos pensionerede professionelle, amerikanske fodboldspillere [1]. KTE blev allerede beskrevet i 1920'erne som »punch drunk« eller »dementia pugilistica« (latin, pugil = bokser), der, som navnet antyder, først blev beskrevet hos boksere [2]. KTE dækker over en demenslignende tilstand, som formodes at være forårsaget af den kumulerede effekt af multiple (subkliniske/mindre alvorlige) slag mod hovedet og er således ikke begrænset til boksere. Nylige undersøgelser tyder på, at KTE hos nogle patienter er en progredierende, neurodegenerativ sygdom, som forværres selv efter, at patienterne ikke længere udsættes for hovedtraumer [3-8]. Viden om KTE kommer primært fra mindre studier, enkelte kasuistikker, case-serier og enkelte større studier med en overvægt af retrospektive post mortem-studier.

KTE kan være svært invaliderende og ses hyppigere end andre demenssygdomme hos yngre personer, da disse er særligt eksponerede for gentagne hovedtraumer, hvis de er udøvere af kontaktsport eller militært personel, og fordi de har en større risiko for at blive udsat for vold [9]. Nogle af risikofaktorerne for KTE (f.eks. gentagen vold mod hovedet) er associeret med andre psykosociale faktorer såsom misbrug og social udsættelse, der i sig selv kan gøre det vanskeligt at opnå den nødvendige hjælp som rehabilitering og sociale ydelser. Neuropatologiske post mortem-undersøgelser tyder på, at KTE kan være ganske hyppig i risikopopulationer, men det er uvist, hvor hyppig KTE er i Danmark, og i hvilket omfang patienterne udredes og diagnosticeres.

Symptomerne på KTE er mangfoldige, og man kan derfor møde patienter med denne lidelse i flere medicinske specialer i både primær- og sekundærsektoren. Med denne artikel ønsker vi at skabe et overblik over den eksisterende viden om KTE med henblik på at øge opmærksomheden på tilstanden hos henvisende læger og læger, der udreder patienter, hvor man har mistanke om KTE.

DEN KLINISKE PRÆSENTATION VED KRONISK TRAUMATISK ENCEFALOPATI

KTE ses typisk flere år efter eksponering for gentagne slag mod hovedet og adskiller sig herved især fra hjernerystelse og det postkommotionelle syndrom, hvor symptomerne ses umiddelbart efter et enkelt

hovedtraume [10]. Desuden er postkommotionelt syndrom karakteriseret ved et godartet og typisk selvbegrænsende forløb, og langt de fleste er symptomfrie tre måneder efter hovedtraumet [11]. Det er uvist, om der findes en nedre tærskel for antallet, intensiteten eller varigheden af udsættelse for hovedtraumer for udvikling af KTE. Der findes ingen validerede kliniske diagnostiske kriterier for KTE. De kliniske symptomer, der er beskrevet i litteraturen, er ofte indhentet retrospektivt fra pårørende efter post mortem-undersøgelser og indebærer en risiko for informationsbias og selektionsbias [6]. I flere studier er der beskrevet progredierende symptomer over tid hos > 90% [10]. Symptomer ved KTE kan opdeles i fire overordnede domæner, som fremgår af **Tabel 1**: 1) humørændringer, 2) adfærdsændringer, 3) kognitionssvækkelse og 4) motoriske symptomer [7, 10]. Denne spændvidde i symptomer afspejler formentligt, at hele hjernen kan påvirkes, afhængigt af den enkelte patients eksponering og forekomst af andre komorbiditeter.

På baggrund af to retrospektive studier med > 200 publicerede KTE-cases er det blevet foreslået at inddele KTE i to overordnede kliniske præsentationer på baggrund af symptomerne ved debut: 1) en adfærds-humør-variant og 2) en kognitiv variant [10, 12]. Ved begge varianter kan der tilstøde øvrige symptomer på et senere tidspunkt. Da KTE kan vise sig med primært psykiatriske symptomer, bør man også i psykiatrisk regi være opmærksom på tilstanden. Debutalder for adfærds-humør-varianten er muligvis lavere end for den kognitive variant, men begge varianter er potentielt progressive og kan medføre demens og invaliditet [10, 12].

TABEL 1 Overblik over kliniske symptomer på kronisk traumatisk encefalopati rapporteret i litteraturen opdelt i fire domæner.

Domæne	Kliniske symptomer
Humørændringer	Depression/dystymi Apati Irritabilitet Håbløshed Angst Følelsesmæssig labilitet Eufori/mani Søvnløshed
Adfærdsændringer	Impulsivitet Eksplosivitet/aggressioner Raserianfald Disinhibition/kontroltab Fysisk/verbal aggression Psykotiske symptomer Alkohol-/stofmisbrug Rastløshed/agitation Suicidal adfærd Barnlig adfærd Social tilbagetrækning
Kognitive symptomer	Eksekutiv dysfunktion[a] Indlæringsbesvær Hukommelsesbesvær Koncentrationsbesvær Opmærksomhedsforstyrrelser Sprogforstyrrelser Visuospatiale forstyrrelser Manglende indsigt
Motoriske symptomer	Usikker gang/balance Faldepisoder Hviletremor Bradykinesi Rigiditet/spasticitet Ataksi Dysartri Dysfagi Sparsom mimik

a) F.eks. besvær ved planlægning, organisering, dømmekraft og multitasking.

DIAGNOSTIK AF KRONISK TRAUMATISK ENCEFALOPATI

I modsætning til øvrige traumatiske hjerneskader, der typisk opstår efter et enkelt og voldsomt traume mod hovedet, udvikler KTE sig mere snigende. Denne mere atypiske præsentation og udvikling indebærer en risiko for, at patienterne kan leve med tilstanden og betydelig invaliditet uden at modtage hjælp i form af f.eks. hjerneskaderehabilitering eller en social indsats [12]. Den atypiske præsentation kan også medføre, at patienterne mistænkes for at have funktionelle lidelser eller mødes med mistro. Hos amatørboksere og ishockeyspillere, der har haft hjernerystelse, er neurofilament light chain (NfL)-koncentrationen (markør for

neurodegeneration) i cerebrospinalvæsken (CSV) forhøjet i flere måneder efter hovedtraumet [13, 14]. Repetitive nik til en læderfodbold medfører derimod ikke forhøjet NfL i CSV [15]. Dette nævnes med forbehold for, at det blev testet med kontrollerede hovedstød ved træningssessioner og således ikke i kampsituationer, hvor der kan formodes at ske mere ukontrollerede hovedstød, der medfører acceleration af hovedet, som det f.eks. ses ved boksning [15]. Der er enighed om, at gentagne slag mod hovedet er den væsentligste risikofaktor for at udvikle KTE, men i enkelte casestudier har man fundet KTE-patologi hos personer uden kendte hovedtraumer [16]. Desuden udvikles der ikke KTE hos alle personer med en historik med hovedtraumer, hvorfor andre faktorer også må spille ind, om end disse endnu er uafklarede [3]. Særligt udsatte risikogrupper fremgår af **Tabel 2**.

TABEL 2 Differentialdiagnostiske overvejelser og risikogrupper for kronisk traumatisk encefalopati.

Differentialdiagnoser
Neurodegenerative sygdomme, f.eks. Alzheimers sygdom, frontotemporal demens, Parkinsons sygdom
Vaskulær demens
Psykiatriske sygdomme, f.eks. depression, skizofreni, bipolar lidelse
Misbrug: alkohol/narkotika
Risikogrupper
Kontaktsportsudøvere, f.eks. boksning og andre kampsportsgrene, amerikansk fodbold/rugby, ishockey
Militært personel
Torturofre
Personer fra krigszoner, f.eks. medlemmer af flygtningegrupper
Personer udsat for gentagen vold, f.eks. personer fra kriminelle miljøer eller misbrugsmiljøer og personer udsat for partnervold

I den kliniske praksis ved udredning og diagnostik af KTE er det først og fremmest vigtigt at afgøre, om anamnesen indeholder hovedtraumer, og i så fald tidspunkt(er) for, antal af, sværhedsgrad af og varighed af udsættelse for hovedtraumerne. Beskrivelse af symptomer (bl.a. inden for ovennævnte kategorier) og objektive fund er også vigtig, især for at sikre en rehabiliteringsindsats og evt. behandling af f.eks. psykiatriske symptomer. Den diagnostiske strategi bør primært rettes mod at udelukke relevante differentialdiagnoser typisk inden for neurologi og psykiatri, såsom neurodegenerative sygdomme (Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom), skizofreni og depression. Typiske differentialdiagnoser fremgår af Tabel 2 [17]. Parakliniske undersøgelser vil i den forbindelse indgå i diagnostikken, især til udelukkelse af differentialdiagnoser, og kan ske i form af strukturel skanning af hjernen (fortrinsvis MR-skanning), neuropsykologisk vurdering, lumbalpunktur (CSV undersøges bl.a. for demensmarkører og NfL) og hjerne-FDG-PET. Der er ikke rapporteret om fund af specifikke forandringer ved disse undersøgelser, men strukturelle skader og områder med hypometabolisme kan også forekomme ved KTE [18, 19]. Ligesom symptomerne afspejler dette formentligt, at hele hjernen kan rammes ved KTE. Der findes for nuværende ingen specifik diagnosekode for KTE. Hvis

patienten opfylder kriterierne for demens, kan det foreslås at anvende ICD-10-koden DF02 (Demens ved andre sygdomme klassificeret andetsteds) i kombination med DS062 (Diffus traumatisk hjernelæsion).

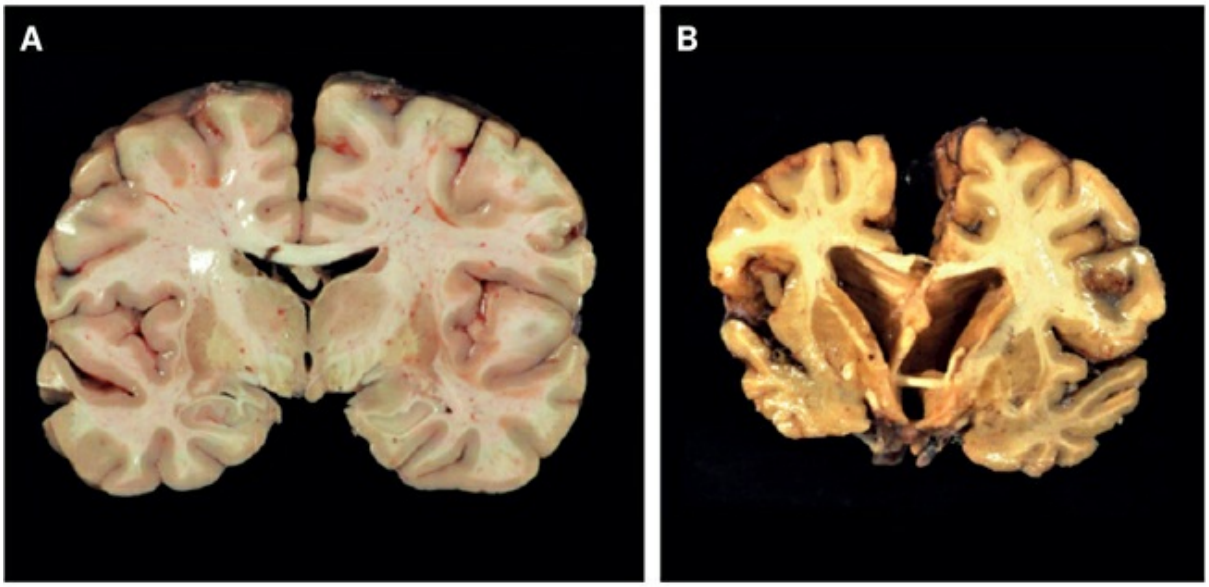
SYGDOMSMEKANISME OG NEUROPATOLOGI VED KRONISK TRAUMATISK ENCEFALOPATI

Nogle nye studier tyder på, at KTE kan udvikle sig til en degenerativ hjernesygdom med progredierende hjernepatologi trods ophør af eksponeringen for repetitive mindre hovedtraumer [3-8], men der er fortsat ikke konsensus om dette blandt forskere inden for feltet. Det er vigtigt at understrege, at repetitive hovedtraumer er en kendt risikofaktor for f.eks. Alzheimers sygdom. Desuden er det en yderligere komplicerende faktor, at der hos personer med formodet KTE-patologi også ses hyppig forekomst af patologiske forandringer, der er relateret til f.eks. Alzheimers sygdom og Lewy body-demens [20]. Et nyt studie har vist signifikant højere værdier af NfL i serum hos personer med traumatisk hjerneskade helt op til fem år efter hovedtraumet [13]. Dette indikerer en mulig igangværende hjerneskade selv lang tid efter hovedtraumet. Patofysiologien bag KTE er ukendt, men den formodes at hænge sammen med akkumulation af tauprotein i neuroner og gliaceller [21]. Tauproteiner fungerer som en del af cytoskelettet primært i neuroner (i mindre grad i gliaceller) og stabiliserer mikrotubuli. Når tauproteiner hyperfosforyleres, aggregeres de i uopløselige såkaldte neurofibrillære sammenfiltringer, som kan fylde neuronets intracellulære rum og ødelægge cellens funktion [22], dette ses også ved Alzheimers sygdom. Ved KTE aflejres tau i et særligt mønster i hjernen [23], primært fokalt perivaskulært og i kortikale sulci. I slutstadierne vil aflejringerne af fosforyleret tau findes i hele hjernen herunder i den hvide substans, og der ses også svær kortikal atrofi og neurontab (**Figur 1**) [7]. Sværhedsgraden af KTE-typisk hjernepatologi hos amerikanske fodboldspillere er positivt korreleret med længden af deres sportskarriere, hvilket tyder på en dosis-respons-sammenhæng mellem eksponering for slag mod hovedet og graden af neuropatologi [1]. Det er endnu uafklaret, om hjernepatologien er associeret med sværhedsgraden af symptomerne [24].

FOREKOMST AF KRONISK TRAUMATISK ENCEFALOPATI

Incidens og prævalens af KTE i befolkningen er ukendt [25]. KTE-typiske patologiske forandringer set ved post mortem-undersøgelser svinger meget mellem de forskellige studier, men der er generelt rapporteret om en ganske høj forekomst i risikobefolkninger (især hos kontaktsportsudøvere) [1, 6, 26, 27]. Selektionsbias og manglende konsensus om den neuropatologiske diagnose bidrager til usikkerhed i forhold til estimaterne. Som tidligere nævnt har man i casestudier fundet hjerneforandringer, der er associeret med KTE hos personer, der ikke har haft kendte hovedtraumer [16]. Fundene muliggør, at KTE-patologi i et ukendt omfang kan være til stede hos ældre, asymptomatiske personer, der ikke tidligere har haft hovedtraumer. Dette tyder på, at der er en individuel tærskel for, hvornår KTE-patologi giver symptomer. Yderligere undersøgelser mhp. at afdække årsagen til dette, herunder f.eks. betydningen af kognitiv reserve, bør overvejes. Validerede neuropatologiske og kliniske diagnostiske kriterier er nødvendige for at afklare spørgsmål om incidens og prævalens af KTE i befolkningen.

FIGUR 1 Neuropatologiske forandringer ved kronisk traumatisk encefalopati (KTE). **A.** Koronalt snit af en rask hjerne. **B.** Koronalt snit af en hjerne med neuropatologisk KTE-typiske forandringer i sent stadie fra en person, som ante mortem var udsat for gentagne hovedtraumer. Her bemærkes særligt global atrofi især i temporallapperne og forstørrede lateralventrikler. Disse forandringer kan også forekomme ved andre neurodegenerative sygdomme f.eks. Alzheimers sygdom. (Kilde: Boston University Center for the Study of Traumatic Encephalopathy).



UDVIKLING AF NYE BIOMARKØRER

I et nyligt publiceret studie med et PET-sporstof, der binder sig til tauproteinet, fandt man en forhøjet forekomst af tau med distribution svarende til KTE-patologi hos personer, der havde været eksponeret for gentagne hovedtraumer og havde kliniske symptomer på KTE [28]. Resultatet kunne tyde på, at tau-PET kan anvendes som biomakør for taupatologi ved KTE. Et andet nyt studie viste højere niveau af total-tau (t-tau) i cerebrospinalvæsken hos tidligere professionelle atleter, der havde været udsat for flere hovedtraumer, end hos raske kontrolpersoner, men et lavere t-tau-niveau end hos en gruppe med Alzheimers sygdom. Desuden var det forhøjede t-tau-niveau hos de tidligere atleter associeret med dårlig kognitiv status og forandringer i den hvide substans i hjernen [19]. For at opnå sikre diagnostiske kriterier for KTE er der behov for større longitudinelle studier, og der er allerede flere undervejs herunder DIAGNOSE-CTE, som er et syvårsmulticenterstudie med 240 forsøgsdeltagere med det mål at udvikle bedre metoder til diagnosticering af KTE [29]. Udredning og opfølgning af patienter med KTE vil, ligesom ved mange andre neurodegenerative tilstande, bero på en tværfaglig vurdering som inkluderer: 1) klinisk vurdering, 2) neuropsykologisk undersøgelse, 3) billeddiagnostiske undersøgelser (bl.a. PET og MR-skanning) og 4) måling af biomarkører i CSV og blod (bl.a. tau og NfL) [29, 30].

KONKLUSION

KTE er en tilstand, der er tæt forbundet med gentagne hovedtraumer og f.eks. kan forekomme ved kontaktsport. Ved KTE ses der specifikke neuropatologiske forandringer ved post mortem-undersøgelse. Symptomer og sygdomsforløb er meget varierende, men kan omfatte en lang række symptomer inden for det neurologiske og psykiatriske spektrum, herunder kognitiv dysfunktion, humør- og adfærdsændringer samt motoriske symptomer. Tolkningen af kliniske symptomer og sammenhæng med patologien vanskeliggøres af komorbiditet og psykosociale faktorer. Patofysiologien ved KTE er uafklaret, men aflejring af tau spiller muligvis en rolle, og tilstanden kan være progressiv. Patienter med KTE har ofte et større funktionstab, men der er formentlig en betydelig diagnostisk forsinkelse (læge- og patientrelateret) og dermed også forsinkelse på henvisning til evt. hjerneskaderehabilitering. Der er behov for at kunne påvise KTE ante mortem, og der forskes i potentielle biomarkører til at understøtte diagnostikken.

Korrespondance *Nelsan Pourhadi*. E-mail: nelsanp@hotmail.com

Antaget 7. april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. juni 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200919

SUMMARY

Chronic traumatic encephalopathy

Nelsan Pourhadi, Signe P. Ringkøbing, Gunhild Waldemar & Kristian S. Frederiksen

Ugeskr Læger 2021;183:V12200919

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is associated with a history of repetitive head impacts, such as those sustained through contact sports. Post-mortem assessment has revealed specific neuropathological characteristics related to the condition. The symptoms of CTE typically present several years after exposure and can include mood/behavioural changes, cognitive dysfunction and motor symptoms. The course of CTE can potentially be progressive and debilitating. In this review, we argue, that there is a need for validated neuropathological and clinical criteria in order to detect CTE ante-mortem in the population.

REFERENCER

1. Mez J, Daneshvar DH, Abdolmohammadi B et al. Duration of American football play and chronic traumatic encephalopathy. Ann Neurol 2020;87:116-31.
2. Martland HS. Punch drunk. J Am Med Assoc 1928;91:1103.
3. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68:709-35.
4. Bieniek KF, Ross OA, Cormier KA et al. Chronic traumatic encephalopathy pathology in a neurodegenerative disorders brain bank. Acta Neuropathol 2015;130:877-89.
5. Daneshvar DH, Goldstein LE, Kiernan PT et al. Post-traumatic neurodegeneration and chronic traumatic encephalopathy. Mol Cell Neurosci 2015;66:81-90.
6. Bieniek KF, Blessing MM, Heckman MG et al. Association between contact sports participation and chronic traumatic encephalopathy: a retrospective cohort study. Brain Pathol 2020;30:63-74.

7. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain 2013;136:43-64.
8. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO et al. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. Brain Imaging Behav 2012;6:244-54.
9. Ling H, Holton JL, Shaw K et al. Histological evidence of chronic traumatic encephalopathy in a large series of neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol 2015;130:891-3.
10. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. Alzheimers Res Ther 2014;6:68.
11. Kashluba S. A longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury. Arch Clin Neuropsychol 2004;19:805-16.
12. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. Neurology 2013;81:1122-9.
13. Shahim P, Politis A, van der Merwe A et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. Neurology 2020;95:e623-e636.
14. DeKosky ST, Blennow K, Ikonomovic MD, Gandy S. Acute and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. Nat Rev Neurol 2013;9:192-200.
15. Zetterberg H, Jonsson M, Rasulzada A et al. No neurochemical evidence for brain injury caused by heading in soccer. Br J Sports Med 2007;41:574-7.
16. Iverson GL, Luoto TM, Karhunen PJ, Castellani RJ. Mild chronic traumatic encephalopathy neuropathology in people with no known participation in contact sports or history of repetitive neurotrauma. J Neuropathol Exp Neurol 2019;78:615-25.
17. Lesman-Segev OH, Edwards L, Rabinovici GD. Chronic traumatic encephalopathy: a comparison with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Semin Neurol 2020;40:394-410.
18. Lesman-Segev OH, La Joie R, Stephens ML et al. Tau PET and multimodal brain imaging in patients at risk for chronic traumatic encephalopathy. NeuroImage Clin 2019;24:102025.
19. Taghdiri F, Multani N, Tarazi A et al. Elevated cerebrospinal fluid total tau in former professional athletes with multiple concussions. Neurology 2019;92:e2717-26.
20. Nag S, Yu L, Capuano AW et al. Hippocampal sclerosis and TDP-43 pathology in aging and Alzheimer disease. Ann Neurol 2015;77:942-52.
21. Chen L. What triggers tauopathy in chronic traumatic encephalopathy? Neural Regen Res 2018;13:985.
22. Alonso AD, Cohen LS, Corbo C et al. Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. Front Cell Neurosci 2018;12:338.
23. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol 2011;70:960-9.
24. LoBue C, Schaffert J, Cullum CM. Chronic traumatic encephalopathy. Curr Opin Psychiatry 2020;33:130-5.
25. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. Mol Cell Neurosci 2015;66:75-80.
26. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. Neurology 2012;79:1970-4.
27. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain 2013;136:43-64.
28. Potvin O, Dieumegarde L, Duchesne S. Normative morphometric data for cerebral cortical areas over the lifetime of the adult human brain. Neuroimage 2017;156:315-39.
29. Zetterberg H, Blennow K. Chronic traumatic encephalopathy: fluid biomarkers. Handb Clin Neurol 2018;158:323-33.
30. Lin A, Charney M, Shenton ME, Koerte IK. Chronic traumatic encephalopathy: neuroimaging biomarkers. 2018;158:309-22.