

KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA: DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I TERAPIJSKI MODELI

VESNA ŠEPER i NEBOJŠA NEŠIĆ

Veleučilište „Lavoslav Ružička“, Vukovar, Hrvatska

Kronična traumatska encefalopatija je neurodegenerativna bolest koja se ubraja u skupinu tauopatija. Povezuje se s opetovanim udarcima u glavu i potresom mozga u sportaša, najčešće u kontaktnim sportovima, hokeju na ledu, nogometu i košarci. Pogađa pojedince u srednjim godinama i nekoliko godina nakon prestanka trauma mozga. Za sada ne postoji jedinstveni dijagnostički kriterij za potvrdu bolesti, ali se provode neuropsihološki i neurološki pregled, analizira krv i cerebrospinalni likvor, te rade snimanja mozga magnetnom rezonancijom i pozitronskom emisijskom tomografijom. Terapijski modeli uključuju inhibitore stvaranja ROS vrsta, koji se još uvijek intenzivno istražuju, te dodatne metode kao što su prehrambene intervencije, kognitivno bihevioralna terapija, imunoterapija, hiperbarična terapija i druge terapije.

Ključne riječi: neurodegeneracija, p-tau, ROS vrste

Adresa za dopisivanje: Vesna Šeper, mag. sportske medicine i fizioterapije
Veleučilište „Ladoslav Ružička“ Vukovar
Županijska 50
32 000 Vukovar, Hrvatska
E-pošta: vesna.seper@vevu.hr

UVOD

Kronična traumatska encefalopatija (CTE) opisuje se prvi put 1928, ali je tada korišten termin „*punch drunk*“ ili „pijan od udaraca“, budući da se to stanje povezivalo s mnogobrojnim ozljedama glave i mozga nastale u boksača. Termin se koristio do 1937., kada je uveden novi naziv „*dementia pugilistica*“ ili demencija profesionalnih boksača. Termin CTE se počinje koristiti 1973. godine, jer je uočeno kako stanje ne pogađa samo populaciju boksača (1) i u upotrebi je do danas. Posljedica mnogobrojnih udaraca u glavu i potresa mozga su neurodegenerativni procesi slični onima u tau vezanih demencija uz značajke parkinsonizma i depresije (2). Iako dokazi koji ukazuju na povezanost između opetovanih udaraca u glavu te kroničnog kognitivnog i poremećaja ponašanja postoje, nedostaje dokaza koji bi potvrdili uzročno–posljedičnu vezu, kao što i ne postoje epidemiološke, presječne ili prospektivne studije o CTE-u (1). CTE je privukla pozornost istraživača tek nedavno, posebno vezano uz ozljede glave u sportu, a zanimljivo je kako je incidencija potresa mozga na 1000 odigranih sati 5-8 slučajeva, što samo u Sjedinjenim Američkim Državama znači 1,6–3,8 milijuna slučajeva godišnje (2), najčešće u kontaktnim sportovima, hokeju na ledu, američkom

futbalu, nogometu i košarci (9). Stanje je direktno povezano s duljinom boksačke karijere i brojem mečeva (6), a podatci o broju udaraca koje tijekom jedne sezone prime igrači američkog fudbala u srednjim školama navode 652 udaraca, koji prelaze 15 g sile (18).

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dijagnostičke kriterije i terapijske modele kronične traumatske encefalopatije, posebno zato što ju ne razvijaju svi sportaši s opetovanim udarcima u glavu i zato što većina podataka o dijagnozi stanja dolazi nakon obdukcije mozga igrača američkog fudbala, blast ozljeda mozga i osoba s epilepsijom (3).

METODOLOGIJA PRETRAŽIVANJA

Pretraživanje literature je provedeno tijekom lipnja 2018. godine. U pretragu su bile uključene baze *PubMed*, *ScienceDirect* i *BioMed Central*. Kako bi se identificirali radovi koji se bave dijagnostičkim kriterijima i terapijom kronične traumatske encefalopatije na engleskom jeziku unesene su ključne riječi: *chronic traumatic encephalopathy, diagnosis, therapy*. U bazi *PubMed* nakon unošenja ključnih riječi pojavilo se 56 radova. Nakon odabira vremenskog raspona od 5

godina ostalo je 35 radova i opcije *humans* 34 rada. Primjenom opcije *free full text* ostalo je 13 radova. Nakon što su iščitani naslovi i sažetci navedene je kriterije zadovoljilo 6 radova. U bazi *ScienceDirect* korištene su iste ključne riječi i inicijalna je pretraga dala 5039 radova. Odabirom vremenskog raspona od 5 godina broj se radova smanjio na 1611. Daljnjim odabirom vrste rada *review* i *research* preostalo je 647 radova. Primjenom opcije *Publication title* preostala su 82 rada koji su objavljeni u sljedećim znanstveno recenziranim časopisima: *Neurologic Clinics* (20), *The Lancet Neurology* (14), *Neuroscience & Biobehavioral Review* (11), *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (11), *Seizure* (13), te *Epilepsy and Behavior* (13). Naslovi i sažetci navedena 82 rada su iščitani i odabrano je 5 koji odgovaraju prethodno navedenim ključnim riječima. Za pretraživanje baze *BioMed Central* korištene su iste ključne riječi, te je inicijalna pretraga dala 157 rezultata. Odabirom opcije *sort by date* radovi su poredani od 2018. prema prijašnjim godinama, te

su iščitani naslovi i sažetci svih radova u rasponu od 2018. unazad 5 godina i na osnovi navedenih ključnih riječi odabrano je 12 radova. Dakle, kriterije su konačno zadovoljila 23 rada.

REZULTATI

Rezultati radova koji su zadovoljili navedene kriterije pretraživanja prikazani su u tablicama (tablice 1-3). Ukupno je 16 preglednih radova s navedenih više od 2000 referenci iz razdoblja od 1928. godine kada se stanje (*dementia pugilistica*, CTE) prvi put spominje i opisuje pa sve do 2018. godine. Istraživačkih je radova manje, svega 6 zbog ograničenih mogućnosti provođenja testiranja *in vivo*. Jedan je rad komentar uredniku. U istraživačkim se radovima s potvrđenim CTE-om uglavnom radilo o sportašima (američki nogomet), te o ratnim vojnim veteranima izloženima blast ozljedama.

Tablica 1.
 Prikaz rezultata radova odabranih iz baze PubMed

Naslov rada	Vrsta rada i cilj	Materijali	Ključni nalazi
Chronic traumatic encephalopathy (2)	Pregledni; prikaz kliničkih manifestacija i dg. kriterija	-	Klasifikacija inicijalnih, pratećih i kasnih simptoma CTE-a
Chronic Traumatic Encephalopathy: Where Are We And Where Are we Going (1)	Pregledni; utvrditi razlike između blagih oštećenja mozga i drugih neurodegenerativnih demencija	-	Autori navode nedostatak epidemioloških, presječnih i prospektivnih studija o CTE-u
A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome (6)	Pregledni; utvrđivanje neuropatoloških značajki CTE-a; uloga biomarkera, postojeći kriteriji za dijagnozu	-	Autori daju okvir za liječnike u postavljanju dijagnoze CTE-a
Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy (3)	Istraživački; utvrditi specifičnost opetovanih ozljeda glave na nakupljanje p-tau uspoređujući depozite u mozgu sportaša s CTE-om i pacijenata s epilepsijom	<i>Post mortem</i> uzorci mozga 6 osoba s CTE-om (prosječna dob 73,3 god.; 25 % muškarci), 6 osoba kao kontrolna skupina (iste karakteristike) i 19 osoba s temporalnom epilepsijom (4 mja do 58 god., 60 % žene)	Neočekivani nalaz jest prisutnost promjena u osoba s epilepsijom sličnih onima u osoba s CTE-om; nakupljanje p-tau nije ekskluzivna posljedica opetovanih trauma mozga
Preliminary Study of Plasma Exosomal Tau as a Potential Biomarker for Chronic Traumatic Encephalopathy (7)	Istraživački; dio DETECT (Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests) studije; utvrditi jesu li tau+ nano-čestice u plazmi potencijalni biomarkeri	78 bivših NFL (National Football League) igrača (40-69 god., 12 god. igranja američkog nogometa, min. 2 god. u NFL-u na položajima izloženim udarcima u glavu) i 16 osoba u kontrolnoj skupini (40-69 god., min. 4 god. bavljenja nekontaktnim sportovima)	NFL igrači imaju statistički značajno ($p < 0,0001$) više vrijednosti nego kontrolna skupina
Computational modelling of traumatic brain injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology (11)	Istraživački; autori su testirali hipotezu kako je mehaničko naprezanje i stopa naprezanja najveća u moždanim žiljevima; simulirane su 3 vrste ozljeda	Rezultati simulacije su uspoređeni sa slikama glave 97 osoba s traumatskom ozljedom glave (30Ž 67M, $38 \pm 12,5$ god.) i 51 (30Ž 21M, $35,5 \pm 17,7$ god.) zdravom osobom iz kontrolne skupine.	Oštećenje mozga u simulaciji odgovaralo je neuropatologiji u potvrđenim slučajevima CTE-a, naprezanje najveće u žiljevima mozga, dok je stopa naprezanja najveća u simulaciji sportske ozljede i prometne nezgode

Tablica 2.
 Prikaz rezultata radova odabranih iz baze ScienceDirect

Naslov rada	Vrsta i cilj rada	Materijali	Ključni nalazi
Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy (8)	Pregledni; utvrditi psihijatrijske podtipove CTE-a	-	Potvrđuju postojanje povezanosti između CTE-a i psihijatrijskih posljedica, te se navode korisnima u određivanju tijeka bolesti i razvoju simptoma
Tau imaging: early progress and future direction (4)	Pregledni; opis dostupnih tau PET tragača uz pojašnjenje karakteristika PET tragača s fokusom na dosadašnja klinička istraživanja	-	PET tragači trebaju biti male, netoksične molekule koje se vežu, ili tope u lipidima i mogu proći krvno – moždanu barijeru. Moraju se moći brzo eliminirati iz cirkulirajuće krvi, te biti sposobni za selektivno, specifično i reverzibilno vezivanje
Metabolic Reprograming by the Piruvate Dehydrogenase Kinase-Lactic Axis: Linking Metabolism and Diverse Neuropathologies (14)	Pregledni; pregled novijih radova koji vežu između metabolizma i neuropatofizioloških promjena nalaze u novim spojevima kao što je PDK	-	Mitondrijska disfunkcija značajno doprinosi oksidativnom stresu koji se povezuje s neurodegenerativnim bolestima
Blood-Based Biomarkers for the Identification of Sport-Related Concussion (9)	Pregledni; pregled krvnih biomarkera vezanih uz potres mozga kod sportaša	-	Krvni biljeg tau navodi se kao obećavajući u identifikaciji sportaša s visokim rizikom od razvoja CTE-a
Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy (10)	Pregledni; osvrt na moguću vezu između trauma mozga i posljedične disfunkcije sustava eliminacije otpadnih tvari iz mozga i fizioloških promjena kod CTE-a. Uloga nedostatka sna u povećanju rizika za nastanak CTE-a	-	Popratna nesаница uz poremećaj u sustavu eliminacije otpada metabolizma mozga nakon traume mozga može dovesti do nakupljanja proteina i povećati rizik za stvaranje p-tau

Tablica 3.
 Prikaz rezultata radova odabranih iz baze BioMed Central

Naslov rada	Vrsta rada i cilj	Materijali	Ključni nalazi
Addressing the needs of traumatic brain injury with clinical proteomics (13)	Pregledni; identifikacija novih biljega neurotraume	-	Korištenje proteina čije bi prisustvo ili nedostatak signaliziralo bolest ili traumu; dovoljno osjetljivi i specifični.
Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localised correlated spectroscopy (12)	Istraživački; utvrditi koje neurokemijske molekule pokazuju razlike između sportaša s opetovanim traumama mozga i zdravih pojedinaca koristeći novu metodu L-COSY	5 bivših sportaša sa 11-28 godina sportskog staža i simptomima CTE-a (43,6±10,8 god.) i 5 zdravih ispitanika bez trauma mozga (45,2±10,8 god.)	Statistički značajne razlike (p≤0,05) u vrijednostima glutamin/glutamata kolina, fenilalanina i fukoziliranih molekula; više vrijednosti u sportaša
Pathological correlation between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases (15)	Pregledni; analiza dosadašnje literature s ciljem boljeg razumijevanja mehanizama u podlozi trauma mozga i posljedične neurodegeneracije	-	Moguća veza oksidativnog stresa u CTE neurodegeneraciji kao i proupalnih citokina i receptora glutamata koji pogoršavaju upalu nakon traume
NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders (16)	Pregledni; prikaz uloge NADPH oksidaze u neurodegeneraciji uz prijedlog farmakoloških strategija za borbu protiv neurodegenerativnih procesa	-	Mogući neuroprotektivni učinak apocinina i NOX2 inhibitora gp91 ds-tat
Metabolic status of CFS distinguishes rat with tauopathy from controls (17)	Istraživački; kako tau patologija može dovesti do promjena u metaboličkom sustavu organizma	Pilot studija 10 štakora s tauopatijom i 10 zdravih u kontrolnoj skupini; potvrda nalaza 7 štakora s tauopatijom i 6 u kontrolnoj skupini	Identifikacija potencijalnih biomarkera tauopatija: kreatinin, citrat, akonitat idr.
Chronic traumatic encephalopathy: clinical biomarker correlations and current concepts in pathogenesis (23)	Pregledni; pregled literature od 1928. god., kada se stanje prvi put spominje	-	Trenutna medijska pozornost usmjerena prema CTE-u čini sadašnje vrijeme idealnim za razjašnjenje patogeneze CTE-a kao i otkrivanje potencijalnih lijekova
Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome (18)	Pregledni; pregled literature s kliničkim manifestacijama CTE-a na temelju 202 slučaja bolesti	-	Uvođenje pojmova <i>klasični</i> (motorički simptomi) i <i>moderni</i> (dominantne promjene raspoloženja i ponašanja) CTE; autori uvode pojmove vjerojatni (<i>probable</i>), mogući (<i>possible</i>) i manje vjerojatan (<i>unlikely</i>) CTE u svrhu dg.
Considerations for animal models of blast-related traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy (19)	Pregledni; razmatra ključna pitanja primjene životinjskih modela u svrhu dijagnoze i terapije trauma mozga i CTE-a; razumijevanje patologije akutne traume i njenih posljedica	-	Mogućnost implementacije opsežnih multidisciplinarnih istraživačkih programa

Tau phosphorylation induced by severe closed head traumatic brain injury is linked to the cellular prion protein (5)	Istraživački; utvrditi postojanje sličnosti u patologiji Alzheimerove bolesti i trauma mozga	2 skupine miševa: PrPKO (10 miševa), Tga20 (10 miševa) i WT (wild type) 10 miševa u jednoj skupini i kontrolna s 10 miševa	Nakupljanje p-tau nakon traume mozga nije ovisno o aktivnosti enzima calpaina, ali ovisi o aktivnosti PrP
Tau PET imaging: present and future directions (20)	Pregledni; pregled dosadašnjih rezultata vezanih uz PET tragače <i>in vivo</i>	-	Na osnovi istraživanja <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> do danas se izdvajaju 3 skupine (1. THK5117, THK5317, THK5351, 2. AV-1451, 3. PBB3
Function and regulation of tau conformations in the development and treatment of traumatic brain injury and neurodegeneration (21)	Pregledni; prikaz uloge novijih formi p-tau: <i>cis p-tau</i> i <i>trans p-tau</i>	-	Cis p-tau se smatra prethodnikom tau patologije i rani pokretač neurodegeneracije u osoba s traumom mozga, Alzheimerovom bolesti i CTE-om;
All the right moves: the need for the timely use of hyperbaric oxygen therapy for treating TBI/CTE/PTSD (22)	Komentar uredniku; prikaz učinkovitosti hiperbarične terapije u reparaciji ozljeda mozga	-	Hiperbarična je terapija učinkovit, siguran i human način poticanja reparacije moždanih stanica nakon traume

KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA – TAUOPATIJA?

Tau je protein čija je glavna uloga stabilizacija mikrotubula ključnih u izgradnji citoskeleta mozga i u međustaničnom transportu neurotransmitera. Šest je izvornih oblika tau proteina podijeljenih u dvije funkcionalno različite skupine, s tri ili pet nizova mjesta za vezivanje s mikrotubulima. Alzheimerova bolest, Downov sindrom, Niemann-Pickova bolest tipa C i kronična traumatska encefalopatija čine istu skupinu (4). Nedavna istraživanja neuropatogeneze Alzheimerove bolesti *in vivo* i *in vitro* navode interakciju između glikoproteina PrP i oligomera Aβ42 koji aktiviraju Fyn kinazu koja dovodi do hiperfosforilacije tau proteina uzrokujući sinaptičku disfunkciju, gubitak neurona i kognitivna oštećenja (5). Mikroskopska oštećenja koja se nalaze u osoba sa CTE-om još uključuju patološke promjene TAR DNA-vezujućeg proteina 43 i upalu u napredovaloj fazi bolesti. Makroskopske promjene uključuju atrofiju sive i bijele mase mozga, međumozga i limbičkog sustava, povećanje III. moždane komore, frontalnih i temporalnih rogova lateralnih komora, povećanje periventrikulskih prostora, te depigmentaciju jezgara u produljenoj moždini (6). Klinički se bolest manifestira u srednjim godinama i nekoliko godina nakon prestanka ozljeda glave, ali ranije nego u sporadičnih slučajeva Alzheimerove bolesti, mada ima zabilježenih slučajeva u pojedinaca u dobi od 17 godina i onih koji su se sportom bavili samo tijekom srednje škole i fakulteta (18). Početni simptomi uključuju oštećenje kognitivnih funkcija, promjene raspoloženja i ponašanja što podrazumijeva probleme s kratkoročnom memorijom, izvršnim funkcijama mozga, pojavu depresije i apatije uz emocionalnu nestabilnost. Moguća je i zlouporaba nedozvoljenih tvari, a prisutne su čak i suicidalne ideje (2). Kasnije su manifestacije bolesti teže i ozbiljnije, a znače pogoršanje pamćenja i izvršnih funkcija mozga, govora, probleme s hodom uz pojavu parkinsonizma. Osobe su agresivne, te konačno nastupa demencija (2).

Dijagnostički kriteriji

CTE je trenutno moguće pouzdano dijagnosticirati jedino neuropatološkim pregledom (7). Međutim, kako se u dijagnosticiranju drugih neurodegenerativnih bolesti koristi kombinacija kliničkih značajki bolesti i biomarkera, pretpostavlja se kako bi isti pristup bio koristan i u dijagnozi CTE-a (7). Dijagnostički kriteriji temeljeni na kliničkim simptomima uključuju tzv. traumatski encefalopatički sindrom (TES) što podrazumijeva: 1. povijest opetovanih ozljeda glave, 2. izostanak drugih neuroloških stanja, 3. prisutnost simptoma dulje od 12 mjeseci, 4. prisutnost barem jednog glavnog simptoma (kognitivnog, bihevioralnog, ili vezanog uz raspoloženje), 5. prisutnost barem 2 popratna simptoma (glavobolja, impulzivnost, apatija, anksioznost, paranoja, suicidalnost, motorička disfunkcija) (18). Kao kriteriji navode se i progresivan tijek i odgođena pojava simptoma nakon traume mozga, što stanje razlikuje od potresa mozga te psihijatrijske značajke bolesti koje ga razlikuju od drugih neurodegenerativnih bolesti (8). Mjerenje amiloida β42, tau proteina (p-tau) i ukupnog p-tau u cerebrospinalnom likvoru također se navodi kao mogući biomarker u dijagnozi bolesti. Iako metoda nije skupa, nije prikladna za izvođenje u ambulantom primarne medicine, jer zahtijeva lumbalnu punkciju, koja je invazivna, komplicirana i pacijenti je se boje (7). Istraživanja učinkovitosti pozitronske emisijske tomografije (PET) u proučavanju odlaganja proteina u mozgu pacijenata s ozljedama glave, kao i magnetne rezonancije (MRI) u utvrđivanju karakteristika, promjena i razvoja bolesti su također aktualna (10,20). Međutim, PET je skupa, vremenski zahtjevnija i relativno invazivna metoda koju u ovom slučaju još treba doraditi i validirati. Obećavajućim se čini i utvrđivanje vrijednosti p-tau u plazmi i urinu, jedino ostaje nejasno jesu li te vrijednosti valjani biljezi p-tau patologije u mozgu (7). Kako se CTE veže uz opetovane traume mozga u obzir svakako treba uzeti i način nastanka te traume. Deformacija mozga koja nastaje kao posljedica udarca nema linearan odnos sa snagom

udarca, a moždano tkivo postaje tvrđe kako stupanj deformacije raste (11). Istezanje moždanog tkiva u moždanim sulkusima, udubljenjima gdje se odlaže p-tau i stvaraju A β plakovi, jednako je kod sudara kacige o kacigu u igrača američkog fudbala, pada na tlo, ili sudara motociklista i automobila, dok je stopa istezanja najveća u sportskih ozljeda i prometnih nezgoda (11). Kao kandidati za biljege neurotraume navode se brojni proteini i masena spektrometrija radi boljeg razumijevanja povezanosti između proteina u tijelu i njihove promjene s bolešću. Probno istraživanje Lin *et al.* (2015.) na 5 sportaša (američki futbol (3), baseball (1) i profesionalno hrvanje(1) sa 11–28 godina opetovanih ozljeda glave i ranom CTE-om pokazalo je značajno povećanje glutamin/glutaminat kompleksa za 31 %, kolina za 65 %, fukosiliranih molekula za 60 % i fenilalanina za 46 % u odnosu na kontrolnu skupinu (12). Biomarkeri bi u svakom slučaju trebali biti dovoljno osjetljivi i specifični za određenu bolest ili ozljedu mozga, kao i sposobni detektirati promjene prije nastanka simptoma, te osigurati prevenciju stanja ili bolji ishod liječenja (13). Nije nužno da se radi o jednom biomarkeru; potrebna je lista koja će biti stalno praćena i povezivana s kliničkim ishodom bolesti u pacijenata (17).

Koji su mogući terapijski modeli CTE-a?

Važna veza, konačno zamijećena, postoji između živčanog sustava i metabolizma, dok je disbalans između navedena dva temelj patofizioloških mehanizama neuroloških poremećaja. Zbog toga je istraživačima postala zanimljiva uloga disfunkcije mitohondrija u poremećaju neuroplastičnosti i nastanku neurodegeneracije (14), kao i uloga oksidativnog stresa u neuroinflamaciji. Čak se kao moguća terapijska strategija neurodegenerativnih bolesti, pa tako i CTE-a, navodi otkrivanje i smanjenje ROS vrsta i drugih ključnih bioprodukata oksidativnog stresa u svrhu profilakse i smanjenja rizika za nastanak neurodegeneracije. Iako se direktna suplementacija endogenim antioksidantima (glutation i superoksid dizmutaza) nije pokazala značajnom, zbog smanjene mogućnosti prelaska krvno-moždane barijere, dobrobit pokazuje primjena N-acetilcisteina u životinja i ljudi (15). Proteklih se godina razvila i hipoteza o inhibiciji stvaranja ROS vrsta kao alternativa njihovom uklanjanju, te identifikacija njihovog glavnog generatora, enzima nikotinamid adenin dinukleotid (NADPH) oksidaze (16). Spominju se „liječkovi“ kao apocinin izoliran iz medicinske biljke *Picrorhiza kurroa*, nisko toksičan, sposoban prodrijeti krvno-moždanu barijeru, a primjenjuje se putem aerosola. Nadalje, visoko toksičan difenileneiodonium klorid (DPI) uz nespecifično, ali inhibitoryno djelovanje, kao i Gp91ds-tat i noviji GSK2795039, te drugi *in vitro* testirani nespecifični i specifični inhibitori (16). Ipak, glavni problem koji se javlja uz ove

liječkove jest činjenica kako je većina testirana na životinjama, prije ozljede, ili u akutnoj fazi ozljede, u dozi koju treba prilagoditi populaciji ljudi, a i ako su testirani *in vivo*, često je limitirajući faktor veličina uzorka (16). Kako je Američka uprava za hranu i lijekove objavila: trenutno nema dozvoljenog i dostupnog tretmana koji bi zaustavio, usporio, obrnuo, ili ispravio patologiju nakon ozljeda glave i vezanih bolesti, potrebna su velika multidisciplinska istraživanja usmjerena na identifikaciju patogenih mehanizama, terapijskih metoda i intervencija koje modificiraju biopatologiju stanja, što iziskuje znatna sredstva, ali su dostupne druge intervencije koje uključuju prehranu, kognitivno bihevioralnu terapiju, primjenu kompjutersko asistirane tehnologije i drugo (19). Pregledom literature se kao moguće terapije navode još i imunoterapija, odnosno pasivna i aktivna imunizacija od p-tau, koja smanjuje inicijalnu formaciju tau žarišta i tako sprječava širenje tau nakupina (21) i hiperbarična terapija kisikom, učinkovita, benigna i humana metoda koja potiče reparaciju moždanog tkiva, ali nije usvojena zbog izostanka većih sponzora metode (22).

Na osnovi svega spomenutog može se reći kako je CTE „jedinstvena“ među bolestima mozga. Bilo je potrebno više desetljeća kako bi se priznala kao autentičan i valjan entitet, a do danas je praćena kontroverzama vezanima uz ulogu društva u regulaciji namjernih ozljeda glave i utvrđivanju odgovornosti organizacija koje to izlaganje odobravaju. Sve je više mladih koji pokazuju prve simptome bolesti, sve je više boksača i novih sportova koji uključuju opetovane ozljede glave, nagrade su sve veće i sve je veći broj onih koji ih žele, sve je više obožavatelja. Izazov više nije prihvaćanje CTE-a već brojanje „žrtava“ (23).

PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Preporuke za daljnja istraživanja vezana uz CTE uključuju razlikovanje CTE-a od potresa mozga ili sindroma nastalog nakon potresa mozga, uz odabir odgovarajuće dijagnostičke metode (MRI ili MRS) u akutnoj i kroničnoj fazi (2). Potrebna je provedba prospektivne longitudinalne epidemiološke studije radi utvrđivanja postojanja uzročne veze između trauma mozga i CTE-a (1,6,8), kao i donošenje konsenzusa za kliničke i patološke kriterije u dijagnozi. Pojašnjenje povezanosti između traume mozga i CTE-a otvara mogućnost stvaranja zaštitnih strategija (11). Nadalje, identifikacija biomarkera u svrhu rane dijagnoze i korištenje još specifičnijih tau antitijela povezanih sa CTE-om i neurodegeneracijom (1,7), kao i utvrđivanje čimbenika rizika i utjecaj genetike. Ono što nedostaje jesu i podatci o učinkovitosti krvnih biomarkera unutar 60 minuta od ozljede, kao i razvoj jednostavne metode

uzimanja uzorka krvi na sportskom terenu, smjernice kako razlikovati povećane vrijednosti biomarkera u situacijama nevezanim uz traumu mozga, kao i inicijalne individualne vrijednosti (9). Preporuke uključuju i provođenje istraživanja usmjerenih na prevenciju nakupljanja p-tau (1), kao i istraživanja cerebrovaskularne patologije kao mogućeg uzroka (3).

ZAKLJUČAK

Kako još nema rezultata nekih većih prospektivnih studija teško se pouzdano može govoriti o definitivnim dijagnostičkim kriterijima. Također, problem je što se bolest veže uz sport i ozljede glave u sportu, koje često ostanu neprepoznate, ili prepoznate, ali se ne prijavljuju, posebno u mlađih sportaša. Što se tiče terapije, više se istražuju dodatne metode koje uključuju prehrabne intervencije slične onima u „prevenciji“ Alzheimerove bolesti. Iako je bolest praćena kontroverzama i više se raspravlja o prevenciji opetovanih udaraca u glavu, potrebna su dugoročna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdili pouzdani kriteriji za njenu pravovremenu dijagnozu, a samim tim i terapiju.

L I T E R A T U R A

1. Mez J, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: where are we and where are we going? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 407.
2. Yi J, Patalino DJ, Chin LS, Montenegro P, Cantu RC. Chronic traumatic encephalopathy. *Curr Sports Med Rep* 2013; 12: 28-32.
3. Puvenna V, Engeler M, Banjara M i sur. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Res* 2016; 1630: 225-40.
4. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015; 14: 114-24.
5. Rubenstein R, Chang B, Grinkina N i sur. Tau phosphorylation induced by severe closed head traumatic brain injury is linked to the cellular prion protein. *Acta Neuropathol Comm* 2017; 5: 30.
6. Reams N, Eckner JT, Almeida AA i sur. A clinical approach to the diagnosis of traumatic encephalopathy syndrome: a review. *JAMA Neurol* 2016; 73: 743-9.
7. Stern RA, Tripodis Y, Baugh CM i sur. Preliminary study of plasma exosomal tau as a potential biomarker for chronic traumatic encephalopathy. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 1099-1109.
8. Mahar I, Alosco M.L, McKee AC. Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 83: 622-30.
9. Anto-Ocrah M, Jones CMC, Diacovo D, Bazarian JJ. Blood-based biomarkers for the identification of sports-related concussion. *Neurol Clin* 2017; 35: 473-85.
10. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, DeKosky ST, Bauer RM. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 84: 316-24.
11. Ghajari M, Hellyer PJ, Sharp DJ. Computational modelling of traumatic brain injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology. *Brain* 2017; 140: 333-43.
12. Lin AP, Ramadan S, Stern RA i sur. Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localized correlated spectroscopy. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 13.
13. Shen S, Loo RRO, Wanner IB, Loo JA. Addressing the needs of traumatic brain injury with clinical proteomics. *Clin Proteomics* 2014; 11: 11.
14. Jha MK, Lee IK, Suk K. Metabolic reprogramming by the pyruvate dehydrogenase kinase-lactic acid axis: Linking metabolism and diverse neuropathophysiologicals. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 1-19.
15. Cruz-Haces M., Tang J, Acosta G, Fernandez J, Shi R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 20.
16. Ma MW, Wang J, Zhang Q i sur. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 17.
17. Karlíková R, Mičová K, Najdekr L i sur. Metabolic status of CSF distinguishes rats with tauopathy from controls. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 178.
18. Montenegro PH, Baugh CM, Daneshvar DH i sur. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 68.
19. Goldstein LE, McKee AC, Stanton PK. Considerations for animal models of blast-related traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 64.
20. Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 19.
21. Albayram O, Herbert MK, Kondo A i sur. Function and regulation of tau conformations in the development and treatment of traumatic brain injury and neurodegeneration. *Cell Biosci* 2016; 6: 59.
22. Stoller KP. All the right moves: the need for the timely use of hyperbaric oxygen therapy for treating TBI/CTE/PTSD. *Med Gas Res* 2015; 5: 7.
23. Gandy S, Ikonomic MD, Mitsis E i sur. Chronic traumatic encephalopathy: clinical-biomarker correlations and current concepts in pathogenesis. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 37.

SUMMARY

CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY: DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC MODELS

V. ŠEPER and N. NEŠIĆ

Lavoslav Ružička College of Applied Sciences, Vukovar, Croatia

The aim of the study was to perform systematic review of the existing literature in order to determine new trends regarding diagnostic criteria and therapeutic models of chronic traumatic encephalopathy (CTE). Review of the literature was done during June 2018. PubMed, ScienceDirect and BioMed Central were included in the search. To identify research and review papers dealing with diagnostic criteria and therapy of CTE, the following key words in English were used: chronic traumatic encephalopathy, diagnosis, therapy. The set criteria was met by 23 papers. CTE is a neurodegenerative disease from the group of tauopathies. There is a connection between repeated head trauma and concussion in athletes, most in contact sports, ice hockey, football and basketball. The condition affects middle-aged individuals, as well as athletes several years after repeated trauma to the head and brain. There are no unique diagnostic criteria confirming CTE, but neuropsychological and neurological exam, blood and cerebrospinal fluid analysis need to be performed. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography scanning is also useful. Therapeutic models include reactive oxygen species inhibitors (ROS; still under investigation), and some additional models such as nutritional interventions, cognitive-behavioral therapy, immunotherapy, hyperbaric therapy, etc.

Key words: neurodegeneration, tau protein, reactive oxygen species