

# Biomarkører til diagnosticering af sportsrelateret hjernerystelse hos fodboldspillere

Anne-Sophie Juul Jensen<sup>1</sup> & Martin Lauritzen<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Institut for Neurovidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet  
2) Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2019;181:V12180883

Sportsrelateret hjernerystelse (SRC) defineres som en patofysiologisk proces, der påvirker hjernen og er induceret af biomekaniske kræfter [1]. SRC forekommer oftest i kontaktsport, f.eks. fodbold, rugby og boksning. Diagnosen stilles hovedsageligt på baggrund af subjektive symptomer via Sideline Concussion Assessment Tool 5th edition (SCAT-5) (**Tabel 1**) [2]. Derfor er det af klinisk interesse at identificere en objektiv biomarkør med høj specificitet og sensitivitet. Dels i den akutte fase for at identificere hjernerystelsen, således at den pågældende spiller udtages for at undgå endnu et slag mod hovedet, dels for at monitorere restitution af hjernen, så spilleren kan genoptage sin træning efter fuld restitution. Intervention efter konstatering af SRC følger et kommotionsregime efter nationale guidelines. Diagnosen kronisk traumatisk encefalopati (CTE) kan kun stilles ved obduktion, og der er derfor behov for at finde mulighed for at diagnosticere CTE tidligt i den kroniske fase for at have et rationelt grundlag for behandling [3]. I denne artikel vil vi, med udgangspunkt i den nyeste litteratur, give et overblik over potentielle biomarkører til diagnosticering af SRC i den akutte og kroniske fase.

## AKUT FASE

Den akutte fase efter SRC er defineret som de første 14 dage efter traumat, hvor flere studier viser, at der er en kaskade af molekulære og cellulære processer [4]. Disse processer, der kan foregå i den akutte, men også i den subakutte fase (14 dage og op til tre måneder), kan medføre øget metabolisme og inflammation i hjernen,

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Diagnosticering af sportsrelateret hjernerystelse (SRC) baseres på subjektive symptomer (f.eks. hovedpine og kvalme).
- ▶ Der er potentiale i at anvende objektive biomarkører i diagnosticering af SRC i både den akutte og kroniske fase.
- ▶ Med potentialet i anvendelsen af bio-

markører for SRC vil det være muligt at diagnosticere atleter alene ved mistanken om SRC. Herudover er det muligt, at hjernens restitution kan følges, således at atleten ikke genoptager sin sport for tidligt med risiko for endnu en hjernerystelse. Ligeledes er det muligt, at dette kan overføres til ikkesportsudøvere med hjernerystelser.

## TABEL 1

Syv ud af 22 symptomer fra symptomevalueringen i Sideline Concussion Assessment Tool 5th ed. er opført i tabellen med angivelse af scoren afhængig af graden af symptomer.

	Ingen	Mild	Moderat	Svær
Hovedpine	0	1-2	3-4	5-6
»Trykken i hovedet«	0	1-2	3-4	5-6
Kvalme eller opkast	0	1-2	3-4	5-6
Svimmelhed	0	1-2	3-4	5-6
Føler sig omtåget	0	1-2	3-4	5-6
»Føler sig ikke rask«	0	1-2	3-4	5-6
Træthed eller lavt energiniveau	0	1-2	3-4	5-6

hvilket kan føre til neurodegeneration i den kroniske fase (> 3 måneder) [4]. Med en god biomarkør bør man derfor kunne måle de vigtige patofysiologiske molekulære og cellulære indikatorer og kunne skelne personer med hjernerystelse fra raske personer. Den ideelle biomarkør bør således have en høj positiv og negativ prædiktiv værdi. Med markøren vil man objektivt kunne identificere SRC, trods negativ SCAT-5. Ideelt set kan dette gøres via *point of care*-test eller etablering af et diagnostisk center for tilhørende sportsklubber. Vi vil i det følgende gennemgå potentielle biomarkører inden for billeddiagnostik og blodmarkører.

## MR-SKANNINGSTEKNIKKER

Med konventionelle CT- og MR-skanningsteknikker kan man ikke påvise en abnormalitet eller variation i den akutte fase af SRC [5]. Nyere funktionelle MR-skanningsteknikker som *resting-state functional magnetic resonance imaging* (rs-fMRI) har potentiale som markør til bedømmelse af graden af hjernerystelse, monitorering af restitutionen og afgørelse af, hvornår spillere kan genoptage deres kontaktsport (**Tabel 2**) [5]. Med rs-fMRI måler man hjernens aktivitet i hvile ved at måle ændringer, der er associeret til blodgennemstrømningen. Jo større blodgennemstrømning i et givent område, des højere neuronal aktivitet. Ved SRC er det relevant at undersøge netop de områder, som er

påvirkede efter en hjernerystelse. Tidligere studier har vist, at man med rs-fMRI kan detektere en signifikant reduktion af aktiviteten i en række områder [5], specielt *default mode network* (DMN) [5], der er et neuronalt netværk, der aktiveres, når hjernen ikke er optaget af opgaveløsning, men hvor aktiviteten reduceres ved krævende kognitive opgaver [5]. Dvs. at DMN er aktivt, når personen er i hvile, men reduceres ved opgaver, der kræver fokus. Hos en gruppe fodboldspillere blev der målt en reduktion af DMN på syvendagedagen efter SRC som udtryk for en påvirkning af netværket trods ophør af symptomer [5]. På 30.-dagen var der ingen signifikante ændringer hos fodboldspillerne sammenlignet med kontrolgruppen, hvilket var udtryk for restitution. rs-fMRI er en potentiel biomarkør til brug for at kunne følge ændringer af det funktionelle netværk efter SRC med kort tidsperspektiv.

En anden potentiel biomarkør er baseret på den nyere MR-skanningsteknik *diffusion kurtosis imaging* (DKI), der er videreudviklet af *diffusion tensor imaging* (DTI) (Tabel 2) [4]. Med DTI kan man måle vandmolekylernes bevægelse langs strukturer (f.eks. aksoner). Det specifikke mål fraktionel anisotropi indikerer, om vandmolekylerne bevæger sig isotropt (f.eks. i væske) eller anisotropt (f.eks. langs en struktur). DTI er derfor sensitiv for ændringer i den hvide masse. Med DKI måler man også vandmolekylernes bevægelse, men man kan anvende en non-Gaussfordeling i modsætning til ved DTI, hvor man kun anvender Gaussfordeling. DKI tager i modsætning til DTI højde for, at vandmolekylerne kan diffundere i flere retninger, idet man med DKI f.eks. kan detektere overkrydsning af aksoner.

I forbindelse med DKI kan man få målet *mean of the kurtosis tensor* (MKT), dvs. den gennemsnitlige kurtosis-tensor. MKT har den fordel, at det tager mindre end et minut at optage, hvilket gør denne metode fordelagtig i klinikken [4]. MKT-teknikken har endnu ikke været anvendt hos personer med SRC, men hos personer med ikke-SRC (Glasgow coma-score på 14-15) [4]. Her blev der fundet signifikant mindsning af MKT i thalamus over en ca. tremånedersperiode som udtryk for restitution hos personer med ikke-SRC. Det er muligt, at MKT kan anvendes ved SRC, men det kræver, at underliggende molekulære og cellulære processer ved SRC og ikke-SRC har fællestræk.

## BLODMARKØRER

Biomarkører i blodet er endnu en noninvasiv metode til diagnosticering af SRC [6]. Mulige biomarkører er ubiquitin-C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1), *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) og S100-calciumbindende protein-beta (S100B) (Tabel 3). Proteinerne kan måles i blodet, da blod-hjerne-barrieren nedbrydes efter et mildt hjernetraume [6]. UCH-L1 regnes for at have høj specificitet for og høj koncentration i neuroner, hvilket

har gjort proteinet til en lovende markør for neuronal skade efter et mildt hjernetraume [6]. GFAP, som bl.a. findes i astrocytter, har ligeledes vist sig at være egnet som markør for hjernetraume som udtryk for glial skade. S100B har i tidligere studier vist sit potentiale som markør for mildt hjernetraume på trods af, at S100B kan findes uden for centralnervesystemet [6].

I et større prospektivt kohortestudie med ovenstående markører fandt man signifikant stigning af UCH-L1 og S100B omkring seks timer efter SRC [6]. Både UCH-L1- og S100B-niveauerne faldt efter 24-48 timer til en lavere værdi end ved *baseline*. GFAP udviste ikke signifikant ændring eller mulighed for, at man ved hjælp af den kunne skelne mellem SRC-gruppen og kontrolgruppen. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier, hvor GFAP-niveauet steg ved intrakranielle læsioner [6]. Det er muligt, at traumet skal være af alvorligere karakter end SRC, for at man kan se en stigning af GFAP-niveauet [6]. Der er studier, hvor man sætter spørgsmålstegn ved S100B's specificitet for SRC. Man har undersøgt sammenhængen mellem stigning af S100B-niveau i blodet og hovedets acceleration i forbindelse med et hovedstød [7]. Her fandt man ikke signifikante stigninger i S100B-koncentrationen trods stigning i accelerationen ved hovedstød. Ulempen ved biomarkører er den jævne ekspression, således at det kun er muligt at vurdere omfanget af skaden, men ikke

**TABEL 2**

MR-teknikkerne og deres respektive sensitivitet ved diagnostisk anvendelse.

MR-teknik	Sensitiv for
<i>Resting-state functional magnetic resonance imaging</i>	Ændringer i blodgennemstrømningen Jo større blodgennemstrømning i et givet område des højere neuronal aktivitet
<i>Diffusion tensor imaging</i>	Ændringer i den hvide masse
<i>Diffusion kurtosis imaging</i>	Ændringer i den grå masse
<i>Mean of the kurtosis tensor</i>	Ændringer i den grå masse

a) Variant af *diffusion kurtosis imaging*: samme diagnostiske anvendelse men kortere skanningstid.

**TABEL 3**

Blodmarkørernes lokalisering samt angivelse af, hvad de markerer

Blodmarkør	Lokalisation	Markør for
S100B	Primært CNS men findes også uden for CNS, f.eks. muskelvæv	Glial skade, primært astrocytær skade
UCH-L1	Primært CNS men findes også i PNS	Neuronal skade
GFAP	Primært CNS	Glial skade, primært astrocytær skade

CNS = centralnervesystemet; GFAP = *glial fibrillary acidic protein*; PNS = det perifere nervesystem; S100B = S100-calciumbindende protein-beta; UCH-L1 = ubiquitin C-terminal hydrolase-L1.

den præcise lokalisation. Det kan være fordelagtigt at kombinere ovenstående markører, f.eks. S100B og UCHL-1.

### KRONISK FASE

Størstedelen af patienterne med hjernerystelse vil opleve, at deres symptomer er transiente [4], og 80-90% af dem vil opleve fuldkommen bedring inden for de første ti dage [8]. En lille procentdel vil have symptomer i mere end tre måneder efter hjernerystelsen, postkomotionelt syndrom [8]. I kontaktsport er der øget risiko for gentagne slag mod hovedet, hvilket er den største risikofaktor for at udvikle CTE, som er en neurodegenerativ sygdom [3]. CTE kan forekomme flere år eller årtier efter repetitiv SRC [9], hvor risikogruppen primært udgøres af professionelle atleter med en historik af hovedtraumer. I dag er det ikke muligt at diagnosticere CTE in vivo. Diagnosen fastsættes ved histopatologisk undersøgelse i forbindelse med obduktion [3]. I det følgende vil mulige biomarkører for CTE og mulige biomarkører for påvisning af kroniske ændringer efter SRC blive gennemgået.

### Kronisk traumatisk encefalopati

CTE er karakteriseret ved abnorm akkumulation af fosforileret tauprotein [10]. Den abnorme proteinakkumulering kan være markør for CTE [11]. F.eks. har en tracer som [<sup>18</sup>F]FDDNP været anvendt ved PET/CT, hvor man kunne detektere distributionen af fibrillære uopløselige proteiner hos pensionerede fodboldspillere [3]. Resultatet af skanningerne blev fire distinktive topografiske mønstre, der kunne inddeles fra lav til stigende kompleksitet. I øvrigt adskilte de fire distributionsmønstre sig fra mønstrene hos patienter med Alzheimers sygdom [3]. Forskellen mellem fodboldspillere, hvor man havde mistanke om CTE, og patienterne med Alzheimers sygdom bestod i, at størstedelen af områder med akkumuleret protein befandt sig i subkortikale områder og amygdala hos fodboldspillere og ikke i kortikale områder, som det typisk ses hos patienter med Alzheimers sygdom [3]. Øget signal kunne særligt ses i amygdala og mesencefalon, hvilket korrelerede med typiske fund ved immunhistokemisk farvning for tauprotein hos patienter med diagnosticeret CTE [3].

Som nævnt karakteriserer tauprotein CTE, men man ved ikke, hvorfor proteinophobningen finder sted. Nogle studier tyder på neuroinflammation som en mulig årsag til proteinophobningen og dermed de inflammatoriske molekyler som mulige diagnostiske og prædiktive markører [9]. F.eks. er der konstateret signifikant større aktivering af mikroglia ved neuropatologisk undersøgelse af tidligere amerikanske fodboldspillere end i hjerner fra ikkesportsudøvende personer [9]. Dermed fandt man en association mellem gen-

tagne SRC og kronisk aktivering af mikroglia. Herudover fandt man, at graden af CTE kunne bestemmes ud fra graden af neuroinflammation – jo sværere grad af CTE, des mere aktive mikroglia [9]. Dermed er de neuroinflammatoriske molekyler potentielle prædiktive og diagnostiske markører for CTE.

Ud over neuroinflammation og tauprotein som mulige markører viser flere post mortem-undersøgelser af CTE en høj incidens af cavum septi pellucidi (CSP) [12], som er en kavitet beliggende anteriori i septum pellucidum og udgør medialvæggen af lateralventriklernerne. Fundet af CSP er dog ikke specifikt for CTE, idet CSP også kan ses hos patienter med neuroudvklingsmæssige forstyrrelser og som en normal variation i befolkningen [12].

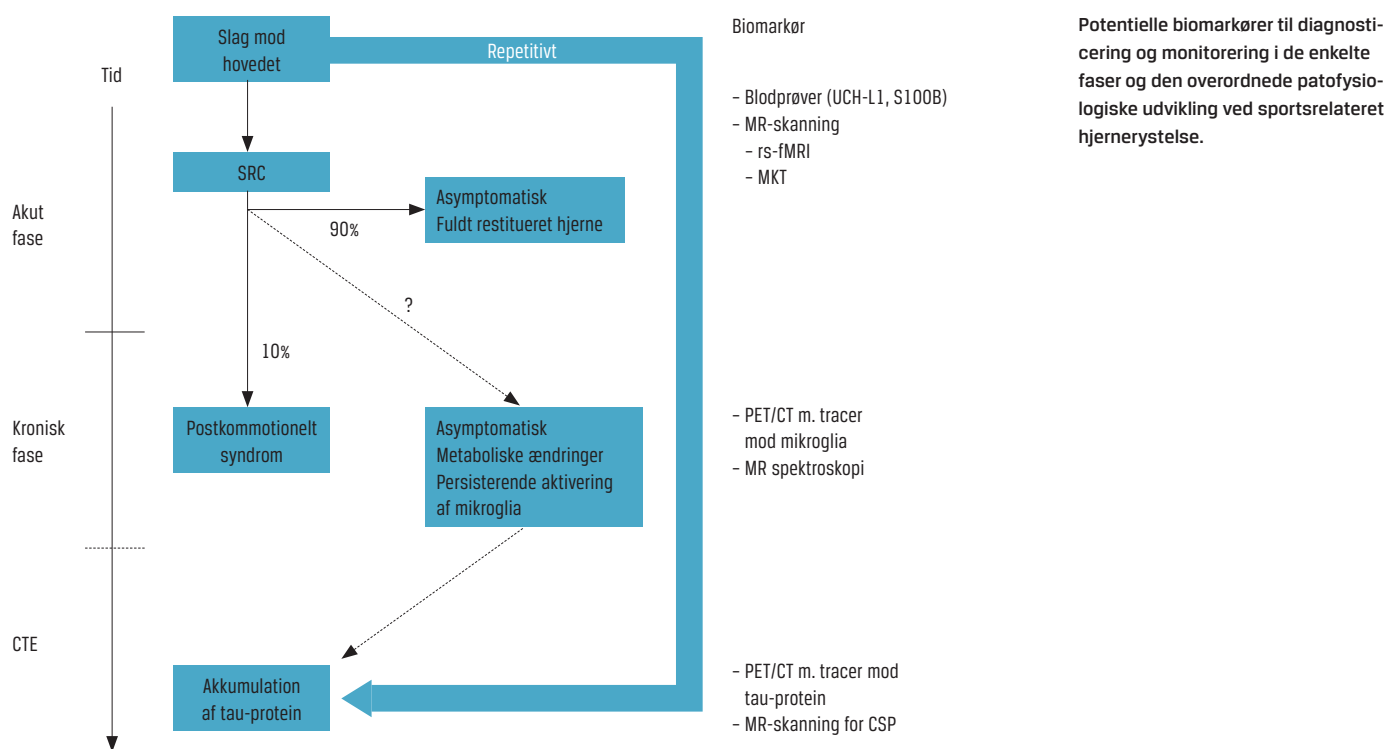
### Effekter af sportsrelateret hjernerystelse i den kroniske fase

En lille procentdel udvikler længerevarende symptomer eller CTE, men det er interessant, at neuroinflammation kan observeres hos nogle fodboldspillere, på trods af at de er symptomfrie [8, 9, 13]. F.eks. er der i et studie optaget PET/CT med tracer mod 18 kDa-translokatorproteinet for at se på andelen af aktiverede mikroglia hos aktive spillere af amerikansk fodbold, nyligt pensionerede spillere og kontrolpersoner. Der blev set på det totale distributionsvolumen ( $V_t$ ) defineret som ratioen af radioligandkoncentrationen i vævet i den specifikke region i forhold til plasma ved ligevægt. Resultatet viste, at  $V_t$  var signifikant højere i otte af 12 udvalgte regioner hos de aktive og nyligt pensionerede fodboldspillere [13]. Dermed indikeres det, at der er en persisterende aktivering af mikroglia efter hovedtraumer, hvilket muligvis kan øge ens modtagelighed for kognitive defekter senere i livet [13]. Ligeledes er der i et studie med MR-spektroskopi fundet et øget niveau af myoinositol hos fodboldspillere seks måneder efter SRC, hvilket kan indikere gliose, idet høj koncentration af myoinositol ses i gliaceller [8]. Dermed understøttes tidligere nævnte markør for CTE, hvor neuroinflammation ses som mulig prædiktiv og diagnostisk markør.

### KONKLUSION

Anvendelse af biomarkører til diagnosticering af SRC hos f.eks. fodboldspillere kan have klinisk betydning for evaluering af prognosen, specielt hos patienter, hvor restitutionen trækker ud (**Figur 1**). Både blodmarkører og MR-teknikker kan anvendes, men det kræver større, prospektive kohortestudier at validere den nuværende viden på området. Ved den kroniske fase med symptomer på CTE er fokus på detektion af tauprotein og neuroinflammation, men det kræver yderligere forskning i CTE at kunne specificere en tidlig biomarkør.

FIGUR 1



CSP = cavum septi pellucidi; CTE = kronisk traumatisk encefalopati; MKT = *mean of the kurtosis tensor*; rs-fMRI = *resting-state functional magnetic resonance imaging*; S100B = S100-calciumbindende protein-beta; UCH-L1 = ubiquitin-C-terminal hydrolase-L1.

## SUMMARY

Anne-Sophie Juul Jensen & Martin Lauritzen:

Diagnosing sports-related concussion in football players  
Ugeskr Læger 2019;181:V12180883

Sports-related concussion is difficult to diagnose due to the lack of objective biomarkers. Another difficult diagnosis is chronic traumatic encephalopathy (CTE), which is currently set by a neuropathological examination at autopsy. This review aims to give an overview of potential biomarkers in the acute and chronic phase. Biomarkers for the acute phase consist of both MRI and blood markers. Variable biomarkers are studied for CTE, and PET/CT imaging taupathology shows great potential. Further studies are required for validating literature on biomarkers.

**KORRESPONDANCE:** Anne-Sophie Juul Jensen.  
E-mail: annesophie.juul@gmail.com

**ANTAGET:** 14. maj 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. juni 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATURLISTE:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. McCrory P, Feddermann-Demont N, Dvorak J et al. What is the definition of sports-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med* 2017;51:877-87.
2. Podell K, Presley C, Derman H. Sideline sports concussion assessment. *Neurol Clin* 2017;35:435-50.
3. Barrio JR, Small GW, Wong KP et al. In vivo characterization of chronic

traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E2039-47.

4. Naess-Schmidt ET, Blicher JU, Eskildsen SF et al. Microstructural changes in the thalamus after mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusion and mean kurtosis tensor MRI study. *Brain Inj* 2017;31:230-6.
5. Zhu DC, Covassin T, Nogle S et al. A potential biomarker in sports-related concussion: brain functional connectivity alteration of the default-mode network measured with longitudinal resting-state fMRI over thirty days. *J Neurotrauma* 2015;32:327-41.
6. Meier TB, Nelson LD, Huber DL et al. Prospective assessment of acute blood markers of brain injury in sport-related concussion. *J Neurotrauma* 2017;34:3134-42.
7. Dorminy M, Hoogveen A, Tierney RT et al. Effect of soccer heading ball speed on S100B, sideline concussion assessments and head impact kinematics. *Brain Inj* 2015;29:1158-64.
8. Henry LC, Tremblay S, Leclerc S et al. Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC Neurol* 2011;11:105.
9. Cherry JD, Tripodis Y, Alvarez VE et al. Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:112.
10. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol* 2016;131:75-86.
11. Stewart W, Allinson K, Al-Sarraj S et al. Primum non nocere: a call for balance when reporting on CTE. *Lancet Neurol* 2019;18:231-3.
12. Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M et al. Cavum septi pellucidi in symptomatic former professional football players. *J Neurotrauma* 2016;33:346-53.
13. Coughlin JM, Wang Y, Minn I et al. Imaging of glial cell activation and white matter integrity in brains of active and recently retired National Football League players. *JAMA Neurol* 2017;74:67-74.