

## STAND VAN ZAKEN

# Chronische traumatische encefalopathie

## EEN OUDE BEKENDE BIJ SPORTERS

Everard G.B. Vijverberg, Albertus C.M. Pijnenburg, Philip Scheltens en Yolande A.L. Pijnenburg

**Chronische traumatische encefalopathie (CTE) is een neurodegeneratieve ziekte die veroorzaakt wordt door repetitieve hoofdletsels, zoals bij boksen en voetbal.**

**CTE wordt klinisch gekenmerkt door een spectrum van cognitieve, psychiatrische en motorische symptomen en histopathologisch door neerslag van hypergefosforyleerd tau-eiwit en de aanwezigheid van TAR-DNA-bindend eiwit (TDP-43) met naar verhouding weinig bèta-amyloïd.**

**CTE is klinisch moeilijk te differentiëren van de ziekte van Alzheimer, frontotemporale demantie en psychiatrische aandoeningen door de grote overlap in symptomen tussen deze aandoeningen.**

**De belangrijkste risicofactoren om CTE te ontwikkelen zijn het cumulatieve effect van repetitieve hoofdletsels met of zonder klinische symptomen, en de duur van de blootstelling aan de repetitieve letsels (de sportcarrière).**

**Op dit moment bestaat er geen behandeling voor CTE en moet de aanpak primair gericht zijn op preventie.**

**Gezien het grote aantal mensen, ook in Nederland, dat deelneemt aan sporten waarbij hoofdletsels kunnen voorkomen, is het onderzoek naar CTE van groot maatschappelijk belang.**

Mike Webster speelde vanaf zijn middelbare schoolleeftijd tot de leeftijd van 38 jaar American football in ongeveer 245 professionele wedstrijden. Door velen wordt hij beschouwd als een van de beste middenvelders aller tijden in deze tak van sport. Na zijn langdurige carrière vertoonde hij symptomen van een dysthyme stoornis met geheugenproblemen en parkinsonisme. Op de leeftijd van 50 jaar overleed hij aan een hartstilstand. Na zijn overlijden werd de diagnose 'chronische traumatische encefalopathie' gesteld, op basis van neuropathologisch onderzoek in combinatie met de neuropsychiatrische symptomen die hij bij leven vertoonde.

**D**e recent beschreven aandoening chronische traumatische encefalopathie (CTE) is nog relatief onbekend, hoewel het effect van sport-gerelateerd recidiverend hoofdletsel op het neurologisch functioneren van atleten al langer bekend is. Het wetenschappelijk onderzoek naar CTE staat nog in de kinderschoenen. CTE is een neurodegeneratieve ziekte die veroorzaakt wordt door recidiverend hoofdletsel – met de nadruk op recidiverend – bij sporten zoals gevechtssporten, Ameri-

VU medisch centrum, Alzheimer Centrum en afd. Neurologie, Amsterdam.

Drs. E.G.B. Vijverberg, aios neurologie (tevens: afd. Neurologie, Haga Ziekenhuis, Den Haag); prof.dr. P. Scheltens, neuroloog; dr. Y.A.L. Pijnenburg, neuroloog.

Ziekenhuis Amstelland, afd. Orthopedie, Amstelveen.

Dr. A.C.M. Pijnenburg, orthopedisch chirurg (tevens: Stichting Hersenonderzoek en Sport).

Contactpersoon: drs. E.G.B. Vijverberg (e.vijverberg@vumc.nl).

can football, ijshockey en voetbal. Door een gebrek aan kennis zijn er nog geen gerichte preventieve maatregelen tegen of een behandeling voor CTE. Ook weten we nog niet welke atleten een verhoogd risico hebben op het krijgen van deze aandoening. In dit artikel beschrijven wij de huidige stand van zaken op het gebied van CTE.

### SPORT-GERELATEERDE TRAUMATISCH HOOFDLETSEL

In Nederland lopen elk jaar ongeveer 76.000 personen sport-gerelateerd hoofdletsel op, van wie 14.000 de Spoedeisende Hulp bezoeken. Vooral tijdens voetbal en hockey worden hoofdblessures opgelopen, en in mindere mate bij boksen en rugby.<sup>1</sup> Mogelijk berusten deze cijfers op een onderrapportage vanwege het lichte karakter van sommige hoofdblessures of vanwege de gedachte dat het letsel aan het hoofd inherent is aan de sport zelf.

Sport-gerelateerd traumatisch hoofdletsel wordt gedefinieerd als iedere vorm van letsel aan het hoofd uitgezonderd oppervlakkig letsel aan het aangezicht gedurende het beoefenen van een sport. Licht tot matig hoofdletsel bij sporten is meestal het gevolg van direct contact met het hoofd of acceleratie-deceleratie van het hoofd door een directe medeatleet (boksers en National Football League(NFL)-atleten) of een attribuut dat onderdeel is van de sport, zoals de bal bij voetbal.

Bekende acute effecten van hoofdletsel zijn de commotio en contusio cerebri, 'second impact'-syndroom (wanneer de betrokkene een tweede commotio cerebri oploopt voordat de symptomen van de eerste zijn verdwenen) en andere neurologische symptomen met al dan niet zichtbare afwijkingen bij beeldvormend onderzoek. De bekende chronische effecten die aansluitend aan het trauma optreden zijn het post-commotioneel syndroom, restverschijnselen van de traumatische schade of een secundaire neurodegeneratieve afwijking rond het beschadigde gebied in de hersenen. CTE treedt juist op na een latentiefase en is pas recent beschreven als het chronische effect op de hersenen van recidiverende, lichte tot matige hoofdletsels. Bij CTE hoeven de acute effecten van een traumatisch hoofdletsel niet in de voor geschiedenis van de atleet aanwezig te zijn.

### CHRONISCHE TRAUMATISCHE ENCEFALOPATHIE

CTE is een neurodegeneratieve ziekte en wordt klinisch gekarakteriseerd door een spectrum van cognitieve, psychiatrische en motorische symptomen. De tijdspanne tussen het ontstaan van de eerste symptomen en het hoofdletsel beslaat enkele jaren tot decennia na het laatste letsel.<sup>2</sup> Als de symptomen eenmaal aanwezig zijn, is er vaak een langzaam progressief beloop.

In het beginstadium van CTE bestaan de klachten van de patiënt vaak uit hoofdpijn met of zonder foto- en fonofonie,

misselijkheid, duizeligheid of meer klachten van vermoeidheid, somberheid of geheugen- en concentratieproblemen. In het verdere beloop kan CTE zich manifesteren in 2 klinische vormen.

De eerste vorm is gekenmerkt door gedrags- en stemmingsproblematiek op een jonge leeftijd – gemiddeld rond de 30 jaar – die kan bestaan uit impulsiviteit, agressie, decorumverlies, sociaal isolement, paranoïde wanen, depressie, manie, apathie, slapeloosheid en een verhoogd risico op suïcidaliteit. De tweede vorm is vooral gekenmerkt door cognitieve en motorische verschijnselen op een oudere leeftijd, gemiddeld rond de 60 jaar. De cognitieve stoornissen betreffen meestal het geheugen, het executief en visueel-ruimtelijk functioneren, en in mindere mate de taal. De motorische verschijnselen bij patiënten met CTE bestaan uit dysartrie, parkinsonisme, ataxie en spasticiteit.<sup>3</sup>

### HISTOPATHOLOGISCHE KENMERKEN

Histopathologisch worden beide klinische vormen van CTE gekenmerkt door neerslag van hypergefosforyleerd tau-eiwit en aanwezigheid van TAR-DNA-bindende eiwit (TDP-43) in verhouding met relatief weinig bèta-amyloïd.<sup>4</sup> Het fascinerendste van deze histopathologische bevindingen is de unieke combinatie van TDP-43 en het tau-eiwit. Naast CTE is er slechts één aandoening waarbij pathologisch onderzoek een soortgelijke bevinding oplevert: het zeldzame parkinsonisme-dementiecomplex van Guam. Het tau-eiwit bij patiënten met CTE is hetzelfde eiwit dat gevonden wordt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Door de duidelijke relatie met hoofdletsels en een andere distributie dan bij de ziekte van Alzheimer is het tau-eiwit bij CTE een interessante en nieuwe benadering om het ontstaan van het tau-eiwit te onderzoeken. Dit geldt ook voor TDP-43, dat vooral gevonden wordt bij histopathologisch onderzoek van patiënten met vormen van frontotemporale dementie en amyotrofische laterale sclerose (ALS). De pathofysiologie van CTE nog grotendeels onbekend. In grote lijnen speelt chronische axonale schade een rol; door deze schade treedt inflammatie en focale ischemie op, wat uiteindelijk leidt tot depositie van de abnormale eiwitten en resulteert in apoptose van neuronen.

De genoemde pathologische veranderingen worden ook gezien bij mensen die eenmalig ernstig hoofdletsel hebben opgelopen, maar het unieke van CTE is dat de pathologische veranderingen na het stoppen van de hoofdletsels progressie vertonen in de loop van de tijd en zich uitbreiden in het omringende hersenweefsel. Deze pathologische cascade is alleen geactiveerd bij patiënten met recidiverend hoofdletsel in de voorgeschiedenis en niet bij patiënten met eenmalig een ernstig hoofdletsel.

## HISTORISCH OVERZICHT VAN CTE IN SPORT

Het effect van sport-gerelateerd recidiverend hoofdletsel op het neurologisch functioneren van atleten werd voor het eerst beschreven in 1928.<sup>5</sup> Dit effect bestond uit symptomen van evenwichtsproblemen en parkinsonisme, met daarbij wisselend mentaal functioneren bij bokscers die relatief veel klappen hadden gekregen. Bij patiënten met dit klinische ‘punch drunk syndrome’ liet macroscopisch pathologisch onderzoek petechiën verspreid in het corpus callosum en de pons zien.<sup>6</sup> Microscopisch onderzoek toonde aanwijzingen voor neurodegeneratie rond de bloedvaten met veel gliale cellen en een afname van piramidale cellen en cerebellaire Purkinjecellen. De pathologische bevindingen bij de bokscers vertoonden veel gelijkenis met ‘epidemische encefalitis’, waardoor de naam ‘traumatische encefalitis’ werd geïntroduceerd. Later is de naam veranderd naar ‘traumatische encefalopathie’ en vanwege de langdurige stabiliteit van cognitieve stoornissen en psychiatrische symptomen, is de term ‘chronisch’ toegevoegd.

Gedurende enkele jaren werd vooral over CTE in de pugilistiek – de bokskunst – geschreven en zo is de aandoening ook bekend geworden als ‘dementia pugilistica’. De bekendste persoon met dementia pugilistica is de voormalige Amerikaanse bokser Muhammad Ali, die enkele jaren na het stoppen met zijn imposante bokscarrière klachten ontwikkelde die gekenmerkt waren door parkinsonisme en dementie.

In 2005 onderzocht de neuropatholoog Bennet Omalu de hersenen van NFL-atleet Mike Webster, van wie wij aan het begin van dit artikel de casus hebben opgevoerd. Bij neuropathologisch onderzoek vond Omalu veel accumulatie van het tau-eiwit.<sup>7</sup> In combinatie met de neuropsychiatrische symptomen van deze NFL-atleet werd de diagnose ‘CTE’ gesteld. Sindsdien is er een toenemende aandacht voor de neurodegeneratieve aandoening CTE bij atleten in relatie tot recidiverende hoofdletsels, wat blijkt uit de subsidies voor wetenschappelijk onderzoek en de media-aandacht, waaronder de Amerikaanse film *Concussion*.

## EPIDEMIOLOGIE VAN CTE IN SPORT

De prevalentie en de incidentie van recidiverende hoofdletsels en CTE bij sporters is niet bekend. De mogelijkheid om een grote cohortstudie op te zetten is beperkt doordat CTE nu alleen nog een neuropathologische diagnose betreft en er geen objectieve meting kan plaatsvinden van de ernst en frequentie van hoofdletsels in de sporten.

Globaal is er wel een verschil in het aantal recidiverende hoofdletsels per sport. Bij NFL-spelers kan dit aantal oplopen tot 1000 hoofdletsels per persoon per jaar en bij bokscers ligt dit aantal nog veel hoger.<sup>8</sup> Bij contactsporten,

zoals boksen, American football en ijshockey, worden dan ook bij 80% van de sporters (n = 64) neuropathologische afwijkingen gevonden die passen bij CTE.<sup>2,9</sup> In de meeste studies vindt echter een selectiebias plaats doordat de geselecteerde atleten vóór het overlijden al duidelijke neurologische afwijkingen hadden.

CTE is ook bij voetballers beschreven, zij het op een kleinere schaal dan bij NFL-atleten en bokscers.<sup>4</sup> Bij voetballers komen hoofdletsels door een belangrijk onderdeel van deze sport, het onbeschermd koppen van een bal, maar ook het per ongeluk oplopen van een hoofdletsel door contact met een medespeler komt regelmatig voor. Vaak koppen van de bal (> 1800 keer per jaar) gaat gepaard met afwijkingen in de witte stof en slechtere prestaties op cognitieve testen.<sup>10,11</sup> Ook is een verhoogd risico op het ontwikkelen van ALS beschreven.<sup>12</sup>

## RISICOFACTOREN VOOR CTE

Zoals hiervoor is beschreven is het krijgen van repetitieve hoofdletsels bij sporten de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van CTE. Het cumulatieve effect van repetitieve hoofdletsels met of zonder klinische symptomen, alsmede de duur van de blootstelling aan deze repetitieve letsels – de sportcarrière – zijn de belangrijkste factoren.<sup>2</sup> Over de aard van de impact op het hoofd en het aantal hoofdletsels waarbij het risico op CTE verhoogd is, is echter nog weinig bekend.

Er zijn veel mensen die weliswaar repetitieve hoofdletsels bij het sporten oplopen, maar die nooit CTE ontwikkelen. Dit suggereert dat er naast risicofactoren ook beschermende factoren zijn. De bekendste factor is het apolipoproteïne E (APOE)-allel. Al langere tijd is bekend dat het hebben van 1 of meer APOE4-allelen het risico op de ziekte van Alzheimer vergroot en het hebben van APOE2 het risico verkleint. In het kader van sportletsels is beschreven dat atleten die drager zijn van het APOE4-allel en repetitief hoofdletsel hebben ondergaan, een hoger risico op cognitieve stoornissen hebben.<sup>13</sup>

De exacte relatie tussen APOE4-allelen en CTE is nog niet bekend, vooral omdat het APOE4-allel veeleer gepaard gaat met pathologische accumulatie van bèta-amyloïd dan met de tau-neerslag die bij patiënten met CTE wordt gezien. Wel is bekend dat APOE in het algemeen een rol speelt bij herstel van weefsels.

Voor het ontwikkelen van CTE is verder van groot belang op welke leeftijd het repetitief krijgen van hoofdletsel begint.<sup>14</sup> Hoe eerder dat begint, hoe groter het risico op het ontwikkelen van cognitieve stoornissen en gedragsproblemen op latere leeftijd.

## DIAGNOSTIEK

Het is belangrijk om de diagnose ‘CTE’ te overwegen bij patiënten met recidiverend hoofdletsel in het verleden

**TABEL** Voorgestelde diagnostische criteria voor chronische traumatische encefalopathie<sup>15</sup>**criteria voor traumatische-encefalopathiesyndroom**

alle 5 punten moeten aanwezig zijn voor om de diagnose 'traumatische-encefalopathiesyndroom' te kunnen stellen:

- voorgeschiedenis van recidiverende hoofdletsels
- geen andere neurologische aandoening
- klinische verschijnselen moeten langer dan 12 maanden bestaan
- 1 van de klinische hoofdkenmerken moet in de loop der tijd progressief zijn
- minstens 2 ondersteunende kenmerken moeten aanwezig zijn

**klinische hoofdkenmerken van traumatische-encefalopathiesyndroom**

minstens 1 klinisch hoofdkenmerk moet aanwezig zijn:

- cognitieve stoornissen (episodische geheugen, executieve stoornissen en/of aandachtstoornissen)
- gedragsveranderingen (emotioneel explosief of fysiek/verbaal gewelddadig)
- stemmingsstoornissen (depressieve of hopeloze stemming)

**ondersteunende klinische kenmerken van traumatische-encefalopathiesyndroom**

minstens 2 ondersteunende klinische kenmerken moeten aanwezig zijn:

- impulsief
- angst
- apathie
- paranoïde wanen
- suïcidaliteit
- hoofdpijn
- motorische kenmerken (dysartrie en/of parkinsonisme)
- gedocumenteerde klinische achteruitgang
- latentie tussen laatste hoofdletsel en begin van de klachten

**potentiële biomarkers voor chronische traumatische encefalopathie**

potentiële biomarkers voor de diagnose 'waarschijnlijke chronische traumatische encefalopathie':

- cavum in het septum pellucidum\*
- bèta-amyloidgehalte in liquor niet afwijkend
- verhoogde hypergefosforyleerd tau/totale tau-ratio in liquor
- geen amyloid op PET-scan
- tau-eiwit aangetoond met PET-scan
- corticale atrofie

**mogelijke chronische traumatische encefalopathie:**

voldoet aan de criteria voor traumatische-encefalopathiesyndroom,

- zonder dat biomarkers onderzocht zijn,
- met een negatieve uitslag voor een of meer biomarkers, met uitzondering van de tau-PET-scan, of
- voldoet tevens aan een andere neurologische of psychiatrische diagnose

**waarschijnlijke chronische traumatische encefalopathie:**

voldoet aan de criteria voor traumatische-encefalopathiesyndroom én een positieve uitslag voor minimaal 1 potentiële biomarker

**chronische traumatische encefalopathie onwaarschijnlijk:**

voldoet niet aan de criteria voor traumatische-encefalopathiesyndroom of een negatieve uitslag van de tau-PET-scan of beide

Deze afwijking is afgebeeld in de figuur.

door bijvoorbeeld contact sport, maar ook door mishandeling. Met name wanneer er klinisch sprake is van een combinatie van cognitieve, psychiatrische en motorische symptomen is een gerichte anamnese naar recidiverend hoofdletsel op zijn plaats, ook bij relatief jonge patiënten. Het aanvullend onderzoek bij een atleet of ex-atleet met klachten bestaat uit neuropsychologisch onderzoek, beeldvormend onderzoek met conventionele MRI van de hersenen en analyse van liquoreiwitten.

Klinisch is CTE moeilijk te differentiëren van de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie en psychiatrische aandoeningen door de grote overlap in symptomen. Dit kan leiden tot onterechte diagnoses, die resulteren in verkeerde behandelingen en niet-gepaste adviezen.<sup>3</sup> Aanvullend onderzoek kan een goede ondersteuning zijn bij het differentiëren tussen de verschillende aandoeningen, maar specifieke markers voor CTE bestaan nog niet. Hoewel diverse sets van diagnostische criteria voor CTE zijn voorgesteld, zijn deze nog niet algemeen geaccepteerd (tabel).<sup>15</sup>

#### BEHANDELING EN PREVENTIE

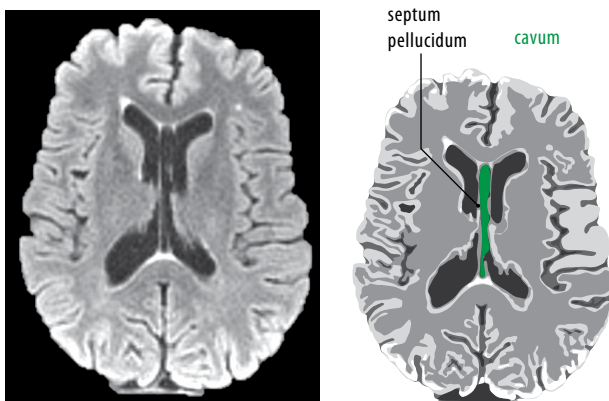
Op dit moment bestaat er geen behandeling voor CTE en moet de aanpak primair gericht zijn op preventie. Deze preventie is alleen al belangrijk vanwege de directe gevolgen van hoofdletsel, maar nog belangrijker nu bekend geworden is wat de latente gevolgen hiervan zijn. Het risico op hoofdletsel tijdens het sporten kan worden verkleind door een zwaardere bestraffing bij overtredingen of het – al dan niet verplicht – dragen van een helm. Recente richtlijnen en adviezen voor sporters die tijdens het spel een hoofdletsel oplopen maken dat spelers sneller uit het spel gehaald worden.<sup>16</sup> De slogan ‘when in doubt, keep out’ wordt gehanteerd bij de Fédération

- Bij bepaalde contactsporten, zoals boksen, rugby en voetbal, is het risico op recidiverende hoofdletsels groot.
- Recidiverende hoofdletsels kunnen leiden tot hersenschade, inmiddels bekend geworden onder de naam ‘chronische traumatische encefalopathie’ (CTE).
- CTE is een eigenstandige neurodegeneratieve aandoening met neerslag van hypergefosforyleerd tau-eiwit in combinatie met de aanwezigheid van TAR-DNA-bindend eiwit (TDP-43).
- CTE wordt klinisch gekenmerkt door een spectrum van cognitieve, psychiatrische en motorische symptomen.
- De belangrijkste risicofactoren om CTE te ontwikkelen zijn het cumulatieve effect van repetitieve hoofdletsels en de duur van de blootstelling, met andere woorden: de sportcarrière.

Internationale de Football Association (FIFA) en de NFL. In de Verenigde Staten zijn enkele grootschalige onderzoeken gestart, zoals ‘Professional fighters brain health study’ (PFBHS) en ‘Understanding neurologic injury and traumatic encephalopathy’ (UNITE) studie.<sup>17,18</sup> PFBHS is een groot longitudinaal onderzoek met als doel de relatie tussen het hoofdtrauma, de veranderingen op scans bij beeldvormend onderzoek en de symptomen te onderzoeken bij professionele bokkers en vechters in gemengde gevechtssporten. De UNITE-studie heeft als doel om de neuropathologie en de klinische presentatie van personen met een verhoogd risico op CTE te onderzoeken.

#### CONCLUSIE

Chronische traumatische encefalopathie is een neurodegeneratieve aandoening die wordt veroorzaakt door recidiverende hoofdletsels bij atleten in gevechtssporten, American football, ijshockey en voetbal. Gezien het grote aantal mensen, ook in Nederland, dat deelneemt aan sporten waarbij hoofdletsels kunnen voorkomen, is onderzoeken naar CTE van groot maatschappelijke belang. Er is groeiende interesse in CTE en toenemende kennis op gebied van de neuropathologie, het beeldvormende onderzoek en de klinische uitingen van CTE. Toch moet er nog veel onderzoek verricht worden naar epidemiologische gegevens, de pathofysiologie in relatie tot de risicofactoren en naar goede markers om de diagnose accuraat en tijdig – tijdens het leven – te kunnen stellen. Dit onderzoek moet leiden tot een behandeling en tot verbetering van de richtlijnen in de sport, zodat atleten en vooral onze sportieve jeugd beschermd wordt tegen stoornissen op het gebied van cognitie, gedrag, stemming of motoriek. Sporten is immers gezond, en dat moet zeker zo blijven.



**FIGUUR** MRI-scan (transversale T<sub>2</sub>-gewogen opname met FLAIR-sequentie) van het cerebrum van een bokser. Het cavum in het septum pellucidum is een potentiële marker voor de diagnose ‘chronische traumatische encefalopathie’.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 30 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D465

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D465](http://WWW.NTVG.NL/D465)**

## LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Hersenletsel bij bokkers en voetballers. Publicatie nr. 2003/19. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- 2 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.
- 3 Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology.* 2013;81:1122-9.
- 4 McKee AC, Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol.* 2014;127:29-51.
- 5 Martland HS. Punch drunk. *JAMA.* 1928;91:1103-7.
- 6 Osnato MS, Giliberti V. Postconcussion neurosis-traumatic encephalitis: a conception of postconcussion phenomena. *Arch NeurPsych.* 1927;18:181-214.
- 7 Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005;57:128-34.
- 8 Montenegro PH, Bernick C, Cantu RC. Clinical features of repetitive traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol.* 2015;25:304-17.
- 9 McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2013;136:43-64.
- 10 Koerte IK, Ertl-Wagner B, Reiser M, Zafonte R, Shenton ME. White matter integrity in the brains of professional soccer players without a symptomatic concussion. *JAMA.* 2012;308:1859-61.
- 11 Vann Jones SA, Breakey RW, Evans PJ. Heading in football, long-term cognitive decline and dementia: evidence from screening retired professional footballers. *Br J Sports Med.* 2014;48:159-61.
- 12 Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain.* 2005;128:472-6.
- 13 Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E 4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA.* 1997;278:136-40.
- 14 Stamm JM, Bourlas AP, Baugh CM, et al. Age of first exposure to football and later-life cognitive impairment in former NFL players. *Neurology.* 2015;84:1114-20.
- 15 Montenegro 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.
- 16 McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med.* 2013;47:250-8.
- 17 Bernick C, Banks S, Phillips M, et al. Professional fighters brain health study: rationale and methods. *Am J Epidemiol.* 2013;178:280-6.
- 18 Mez J, Solomon TM, Daneshvar DH, et al. Assessing clinicopathological correlation in chronic traumatic encephalopathy: rationale and methods for the UNITE study. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:62.