

Nevropsykologiske senskader hos bokkere: en systematisk gjennomgang

Helene Skogseth , Maria Thorseth Eriksen , Martin Bystad og Per M. Aslaksen

Artikkelen bygger på en hovedoppgave fra 2019. Det er gjort nye oppdaterte søk, og resultatene og diskusjonen er oppdatert siden hovedoppgaven.

Nevropsykologiske senskader hos bokkere: en systematisk gjennomgang

Boksing er en type kontaktidrett der risiko for hodeskader er til stede fordi det er tillatt med slag direkte mot hodet. Gjennom flere år har enkelte ment at boksing bør forbys av etiske og medisinske årsaker. Begrunnelsen har vært at intensjonen med boksing er å bevisst påføre en motstander slag mot hodet og samtidig honoreres for dette (Wester, 2000). Her skiller boksing seg fra andre idretter, der hodeskader oppstår som følge av uhell, slik som fotball, ridning og ishockey. Det har vært argumentert med at all type boksing bør totalforbys grunnet risiko for hjerneskader (Juul Andersen, 2000; Lundberg, 1994). I 1981 ble det forbudt å bedrive profesjonell boksing i Norge, men dette forbudet ble opphevet i 2014. Legeforeningen og Helsedirektoratet gikk imot opphevelsen av forbudet og mente at konsekvensene av slag mot hodet burde veie tyngst (Helsedirektoratet, 2014). Det er imidlertid ikke gjort noen systematiske gjennomganger de siste 15 årene for å se nærmere på boksing og risikoen for nevropsykologiske senskader.

Det er en viss risiko for å få hodeskader og påfølgende nevropsykologiske senskader i en rekke ulike idretter, spesielt kontaktidretter som rugby, fotball og kampsport. Kunnskap om effektene av gjentatte slag mot hodet kan derfor ha overføringsverdi til andre idretter og arenaer. Eksempelvis er det funnet at tidligere fotballspillere har tre ganger høyere risiko for neurodegenerative sykdommer, og en antar at gjentatte hodeskader etter headinger, fall og/eller taklinger kan være årsaken (Mackay et al., 2019).

Nevropsykologiske senskader har vært knyttet til boksesporten i nær hundre år (Martland, 1928) og omtales i dag som Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) (Castellani & Perry, 2017). En antar at CTE forårsakes av gjentatte mindre hodeskader over tid, og CTE er observert innenfor idretter som amerikansk fotball, kampsport og ishockey (Maroon et al., 2015). Sannsynligvis utvikler CTE seg langsomt over mange år med et degenerativt forløp der den kognitive svikten forverres progressivt (Asken et al., 2017). CTE kan gi symptomer som ataksi, kognitiv svikt, emosjonelle vansker og impulskontrollforstyrrelser. Clausen et al. (2005) hevder at risikoen for CTE etter hodetraume fra boksing har gått ned i takt med færre antall kamper (fight exposure), økt fokus på sikkerhet og kortere karrierer. Forskjellene på amatør- og proffboksing er antall runder og beskyttelsesutstyr (Bianco et al., 2008).

Boksing, uavhengig av nivå, innebærer risiko for hjernerystelse. En studie fant en insidens på 0,8 hjernerystelser per tiende runde for proffboksere og 7,9 hjernerystelser per 1000. minutt for amatør- og proffboksere (Tommasone & Valovich McLeod, 2006). Zazryn et al. (2006) kalkulerte en risiko for

hjernerystelse blant boksere til å være 3,1 per 100. kamp hos amatørboxere, mens proffboxere hadde en risiko for hjernerystelse kalkulert til 20.8 per 100. kamp. Det er spesielt konkurranser som øker risikoen for hjernerystelser (Porter & O'Brien, 2006).

Hjernerystelse brukes ofte synonymt med «mild traumatic brain injury» (mild TBI) og innebærer svimmelhet, hodepine og kortvarig tap av bevissthet og hukommelse uten noen påvisbare hjerneforandringer, eksempelvis på MR (Zetterberg et al., 2019). Mulige mekanismer er at flere milde TBI utløser betennelsesprosesser og gir opphopning av tau-protein, men vi har ennå ikke forstått slike årsaks mekanismer fullt ut (Demock & Kornguth, 2019).

Milde TBI kan oppstå dersom hodet utsettes for en ekstern kraft som gir akselerasjon og/eller deselerasjon av hjernen inne i hodeskallen. Boksere er utsatt for kraftfulle slag og rotasjonsslag mot hodet (Neselius et al., 2014; Viano et al., 2005). Stojich et al. (2010) målte kraft mot, og akselerasjon av, hodet hos mannlige og kvinnelige amatørboxere under kamptrening (sparring) og fant at slagkraften mot hodet var under terskel for mild TBI. Umiddelbart etter kamptrening var utsatt hukommelse svekket hos begge kjønn sammenlignet med før kamptrening.

Zazryn et al. (2006) studerte 33 aktive amatørboxere og 14 aktive proffboxere over tid. De registrerte tiden som ble brukt på trening og konkurranse, og enhver skade som bokserne pådro seg i slike sammenhenger. Trening utgjorde 99.9 % av tiden, men kun 43 % av skadene kom under trening. Totalt ble det registrert 21 skader, hvor 71 % av skadene var knyttet til hodeskader. Av disse ble det estimert at 33 % av hodeskadene utgjorde mild TBI. Øvrige var småskader, eksempelvis kutt i øyenbryn, der 57 % av disse oppsto i konkurranse.

Hensikten med denne artikkelen er å oppsummere kunnskap om nevropsykologiske senskader hos boksere. Det forventes å finne at boksere med mye kamperfaring har økt risiko for nevropsykologiske senskader. Det er ingen oversiktsartikler som undersøker boksing og nevropsykologiske senskader siden artikkelen til Loosemore et al. (2007) om hjerneskader og amatørboxing. Deres studie inkluderte publikasjoner fra 1950 til desember 2006. De konkluderte med at det ikke foreligger sterk evidens for å knytte amatørboxing til CTE. Vi ønsket å gjøre en lignende systematisk oversiktsstudie av amatør- og proffboxere.

Metode

Databaser og søkestrategi

Da de inkluderte studiene er metodisk ulike og har et heterogent datamateriale, vurderte vi at meta-analyse av data ikke var egnet. Vi har fulgt PRISMA Statement for rapportering av litteraturstudie (Moher et al., 2009) og begynte med systematiske søk i februar 2022. De endelige inklusjonskriteriene var at studiene 1) rapporterte funn fra eksperimentgruppe bestående av kun bokserere, 2) hadde friske ikke-kampsportutøvende kontrollgrupper, 3) anvendte hjerneavbildning/biomarkører (eksempelvis tau-protein) og 4) testet gruppene nevropsykologisk. Kun publiserte studier ble inkludert (American Psychological Association, 2010). Se figur 1 med flytdiagram for oversikt over eksklusjonsprosessen.

Figur 1

Flytdiagram

Resultater

Første søk resulterte i 668 artikler med søkeordene gjengitt i tabell 1. Av disse oppfylte ni artikler inklusjonskriteriene. Tabell 2 viser karakteristikkk ved studiene. Tabell 3 viser hovedfunnene.

Tabell 1

Søkeord brukt i litteratursøket i oppgitte søkebaser

Database	Søkeord	Kombinasjoner	Treff
	1 Boxing/		
	2 boxing.ti,ab,kw		
	3 Boxers.ti,ab,kw		
	4 Professional fight*.ti,ab,kw		
	5 Brain injury/		
	6 Craniocerebral trauma/ or brain injuries/ or head injuries, closed/ or brain concussion/ or contrecoup injury/	(1 or 2 or 3 or 4) AND (5 or 6 or 7)	175
MEDLINE	or post-concussion syndrome/	OR 8	

	7	Brain damage, chronic/ or brain injury, chronic/		
	8	Cognitive dysfunction.mp.		
	9	limit to yr="2007 - 2021"		
	1	Boxing/		
	2	Boxing.ti,ab,kw.		
	3	Boxers.ti,ab,kw.		
	4	Professional fight*.mp.		
	5	Brain injury/ or acquired brain injury/ or brain concussion/ or brain contusion/ or brain damage/ or diffuse brain injury/ or postconcussion syndrome/ or traumatic brain injury/		395
	6	Contrecoup injury/		
	7	Head injury/ or second impact syndrome/		
	8	Cognitive defect/		
	9	Cognition/	(1 or 2 or 3 or 4)	
	10	limit to yr="2007 - 2021"	AND(5 or 6 or 7) OR (8 or 9)	
Embase				
	1	boxing.mp.		
	2	boxers.mp.		
	3	professional fight*.mp.		
	4	traumatic brain injury/ or brain damage/ or brain concussion/		56
	5	head injuries/		
	6	contrecoup.mp.		
	7	exp Cognitive Impairment/	(1 OR 2 OR 3)	
	8	limit to yr="2007 - 2021"	AND (4 or 5 or 6) OR 7)	
PsychInfo				
	1	TS=(boxing OR boxers OR professional fight* NOT TSbox)		
	2	TS cognitive impairment		129
	3	TS=(brain injury OR brain damage OR brain concussion OR chronic traumatic encephalopathy OR traumatic brain injury)	1 AND (2 or 3)	
Web of Science				

Hukommelse

Pensjonerte proffboksere med mer enn ti års erfaring gjorde det signifikant dårligere enn kontrollgruppen på utsatt visuell hukommelse ($p = .045$) (Bang et al., 2016). Utsatt visuell hukommelse korrelerte negativt med lavere aktivitet i parietale områder, målt med Positron Emission Tomography ($p = .050$) (Bang et al., 2016). Aktive boksere med mer enn 15 års kamperfaring presterte dårligere på verbal og episodisk hukommelse ($p = .050$) (Wilde et al., 2016). Kim et al. (2019) viste at boksere gjorde det signifikant svakere enn kontroller på tester som målt hukommelse ($p = .045$) og oppmerksomhet ($p = .006$).

Prosesseringshastighet

Prosesseringshastighet (PRH) var i seks av ni studier redusert hos både amatør- og proffboksere. Mål på PRH korrelerte med thalamusvolum, nivå av neurofilament-protein (NFL) og fight exposure. Boksere med forhøyet nivå av NFL to uker etter siste kamp presterte dårligere på tester som måler PRH og kognitiv fleksibilitet (amatør; $p = .041$ og proff; $p = .037$) (Neselius et al., 2014). Proffboksere reduserte PRH med cirka 0.19 % per proffkamp ($p = .041$) (Bernick et al., 2014).

Finmotorikk

Bernick et al. (2014) fant at proffboksere med høy fight exposure oftere hadde samtidig reduksjon i verbal hukommelse og finmotorisk tempo ($p = .036$ og $p = .046$). Bernick et al. (2018) fant at nivå av NFL korrelerte negativt med finmotorisk tempo ($p = .020$) hos proffboksere. I 2020 fant samme forfattere (Bernick et al.) at boksere hadde signifikant mindre volum i venstre thalamus, corpus callosum (hjernebjelken) og høyre hippocampus enn kontroller, men det ble ikke funnet noen signifikante nevropsykologiske forskjeller.

Det var kun to av de gjennomgåtte studiene som rapporterte effektstørrelser. Wilde et al. (2016) fant at effektstørrelsen mellom boksere og kontrollgruppen var moderat (Cohens $d = 0,55$) for hukommelse. Kim et al. (2019) fant en gruppeforskjell mellom boksere og kontrollgruppen for hukommelse på 0,14 målt med Eta squared, som tilsvarer moderat/stor effektstørrelse. Det ble ikke funnet forskjell mellom gruppene i volum av grå eller hvit substans, cerebrospinalvæske, amygdala eller kortikal tykkelse hos amatør- eller proffboksere med mer enn ti års kamperfaring målt med Magnetic Resonance Imaging (MR) (Bang et al., 2016; Hart et al., 2017). Volumreduksjon av thalamus og hippocampus målt med MR korrelerte med forhøyede nivåer av NFL (Bernick et al., 2018) og kamperfaring (fight exposure) (Bernick et al., 2014). MR viste at boksere hadde større ventrikler sammenlignet med kontrollgruppen ($p = .050$) (Wilde et al., 2016) og presterte moderat

dårligere på eksekutive tester ($p = .181$) (Ware et al., 2018). Her viste Difussion Tensor Imaging (DTI) at flere antall proffkamper, lang erfaring med sparring og antall knockout (med eller uten tap av bevissthet) var positivt korrelert med mer abnormal hvit substans i corpus callosum. Bernick et al. (2020) fant at boksere hadde signifikant større atrofi av venstre thalamus, corpus callosum og høyre hippocampus sammenlignet med kontroller.

To studier påviste en negativ korrelasjon mellom nivåer av NFL og PRH (Bernick et al., 2018; Neselius et al., 2014). Reduksjon i PRH var ikke synlig ved baseline eller rett etter kamp, men ved måling to uker etter kamp. Bernick et al. (2018) oppdaget at aktive utøvere med forhøyet NFL hadde redusert PRH. Videre påviste Kim et al. (2019) at boksere hadde signifikant lavere nivå av GABA, målt med MR, sammenlignet med kontroller. Det var en signifikant korrelasjon mellom nivå av GABA og prestasjon på tester som målte hukommelse og oppmerksomhet.

Tabell 2

Karakteristikk ved inkluderte studier

Studie	Design	Type boksing	Måletidspunkt	Oppfølgingstidbrukt	Utfallsmål	<i>N bokser</i>	<i>N kontroll</i>
Bang et al., 2016	Retrospektiv studie	Pensjonerte Proff med mer enn 10 års erfaring	NA	NA	Nevro-psykologiske tester	5	4
Bernick et al., 2014	Kryss-seksjonell	Proff	NA	NA	Prosesserings-hastighet	93	22
Bernick et al., 2018	Kohort-studie	Proff	NA	NA	Plasma NFL og tau-protein	169	79
Bernick et al., 2020	Kohort-studie	Proff	Årlig	2,5 år	MR	240	31
Kim et al., 2019	Kohort	Proff	NA	NA	MR Nevro-psykologiske tester	20	14
Hart et al., 2017	Prospektiv studie	Amatør	Baseline, 48 timer etter kamp, 1 år	18 måneder	MR	10	10
Neselius et al., 2014	Prospektiv studie	Amatør, konkurrert > 45 runder	1–6 dager etter sist kamp	2 uker	Nevro-psykologiske tester	30	25

Ware et al., 2018	Preliminær	Amatør og proff > 15 års erfaring	NA	NA	DTI	10	9
Wilde et al., 2016	Preliminær	Amatør og proff med > 15 års erfaring	NA	NA	DTI / MR	10	9

Merknad. NA = Ikke spesifisert, NFL = Neurofilament Light Chain, MR: Magnetic Resonance Imaging. DTI: Diffuse Tensor Imaging.

Tabell 3

Resultat fra inkluderte studier

Studie	Utfallsmål	Effekt mål	Utfall sammenlignet med kontrollgruppen	Sig.
Bang et al., 2016	Nevropsykologiske tester	Gruppe-forskjell	Boksere < kontrollgruppe: utsatt visuell hukommelse.	$p = .045$
Bernick et al., 2014	Prosesseringshastighet	Korrelasjon	1) Kamp > PRH, estimert reduksjon: .19 %. 2) FES > a) volum i Caudate, estimert reduksjon: .4 % og b) og PRH, estimert reduksjon: 2.1 % 3) Kamper > volum i thalamus, estimert reduksjon: .3 % (V) og .4 % (H).	1) $p = .041$ 2) $p = .023$ 3) $p = .001$
Bernicket al., 2018	Plasma NFL og tau- protein	Korrelasjon	NFL > 1) Psykomotorisk tempo og 2) PRH. 3) Tau-protein: ingen signifikant forskjell.	1) $p = .020$ 2) $p = .037$
Bernick et al., 2020	MR Kognitiv testing	Gruppeforskjell	Signifikant større atrofi av venstre 1) thalamus, 2) corpus callosum og 3) høyre hippocampus sammenlignet med kontroller. Men ingen signifikant forskjell i kognitiv funksjon.	1) $p = .004$ 2) $p = .001$ 3) $p = .001$

Kim et al., 2019	MR Nevropsykologiske tester	Gruppeforskjell	Signifikant lavere nivåer av 1) GABA og svakere skår på 2) hukommelse og 3) oppmerksomhet sammenlignet med kontroller.	1) $p = .032$ 2) $p = .045$ 3) $p = .006$
Hart et al., 2017	MR	Gruppeforskjell	Ingen forskjeller. Ingen forskjell fra kontrollgruppen på nevropsykologiske tester, tross forhøyede nivå av NFL i 80 % av boksgruppen 1– 6 dager etter kamp. 14 dager etter kamp så man at bokserer med vedvarende forhøyet biomarkører gjorde det dårligere på 1) TMT-A og 2) Simple Reaction Time sammenlignet med andre bokserer.	1) $p = .041$ 2) $p = .042$
Neselius et al., 2014	Nevropsykologiske tester	Gruppeforskjell	1) Ingen gruppeforskjell på mål av visuell scanning. Bokserer < kontrollgruppe: 2) PRH og 3) finmotorikk. Skår på nevropsykologiske tester korrelerte med DTI-målinger i corpus callosum-området.	1) $p = .532$ 2) $p = .181$ 3) $p = .163$
Ware et al., 2018	DTI	Korrelasjon	1) Evans index* var større hos bokserer. 2) Verbal hukommelse signifikant svakere hos bokserer. 3) DTI mål av (V) ventral striatum ADC korrelerte med episodisk minne og reaksjonstid på gjenkalling av nummersekvens.	1) $p = .050$ 2) $p < .006$ 3) $p < .050$
Wilde et al., 2016	DTI / MR	Gruppeforskjell		

Merknad. (V) = Venstre side, (H) = Høyre side, PRH = Prosesseringshastighet, NFL = Neurofilament Light, FES = Fight Exposure Scale, DTI = Diffuse Tensor Imaging, ADC = Apparent Diffusion Coefficient. *Evans index: forholdet mellom maksimal bredde av de fremre hornene til

sideventriklene og maksimal indre diameter på skallen på samme nivå som brukes i aksiale CT- og MR-bilder. Dette forholdet varierer med alder og kjønn.

Diskusjon

Seks av de ni gjennomgåtte studiene viste at amatør- og proffboksere har enten nedsatte kognitive funksjoner og/eller et positivt funn på biomarkører sammenlignet med friske kontrollgrupper. Dette skiller seg fra konklusjonen til Loosemore et al. (2007). Mulige forklaringer kan være større utvalg og nevropsykologisk kunnskap og mer sikkerhetsfokus enn tidligere. Av de inkluderte studiene i vår undersøkelse som så på amatørboxere, hadde flere av utøverne mer enn ti års kamperfaring. Amatørboxere med kortere kamperfaring kan ha lavere risiko for nevropsykologiske senskader enn amatørboxere med lang erfaring eller proffboksere. Denne litteraturstudien peker mot at det ikke er hvilken gren man bokser innen som er den avgjørende risikofaktoren for om man utvikler nevropsykologiske senskader, men heller hvor lenge man har bokset (fight exposure).

En sannsynlig årsak til at antall kamper og lengde på karriere påvirker risiko for nevropsykologiske senskader er at det oppstår en kumulativ effekt av slagene mot hodet (Rabadi & Jordan, 2001). Innen amerikansk fotball er det vist at økt lengde på karrieren gir større risiko for CTE, trolig fordi lengre karriere utsetter utøveren for flere støt mot hodet (Mez et al., 2020). Sannsynligvis er det et dose–respons-forhold mellom antall slag bokseren får mot hodet, og de nevropsykologiske senskadene. Et slikt dose–respons-forhold ble funnet i europeisk fotball, der antall hodespill (header) var relatert til nevropsykologiske senskader (Matser et al., 2001). Shahim et al. (2017) fant at bokserer som tok imot mer enn 15 slag mot hodet, trengte lengre rekonvalesenstid sammenlignet med bokserer som tok imot færre slag.

Det kan imidlertid være vanskelig å vite når de nevropsykologiske senskadene kommer til syne, samt at individuelle forskjeller kan påvirke skaderisikoen (Heilbronner et al., 2009). Nevropsykologiske senskader som følge av boksing kan dessuten inntreffe flere år etter at karrieren er avsluttet (Bernick et al., 2014).

Ulike patologiske prosesser knytter TBI til nevrodegenerasjon og demens (Bramlett & Dietrich, 2015; Smith et al., 2013). Gallacher et al. (2022) fulgte i sin studie tidligere bokserer i en periode på 35 år og fant økt risiko (OR = 2,78) for kognitiv svikt og amnestiske (alzheimer-lignende) symptomer.

Begrensninger

Flertallet av studiene hadde relativt få deltakere, noe som gir lav statistisk styrke. Studien hadde også stor variasjon i type nevropsykologiske tester og måletidspunkt, og dette kan gjøre det vanskelig å sammenligne studiene med hverandre.

Det kan også ha vært en seleksjonsbias i utvalget. En mulig seleksjonsbias er at det er de bokserne med mest intakt kognitiv funksjon som har deltatt. Følgelig har kanskje ikke utøvere med størst nevropsykologisk senskade blitt fanget opp. En annen metodisk svakhet er at flere av de inkluderte studiene ikke har presisert måletidspunktene i sin artikkel. De inkluderte longitudinelle studiene pågår fremdeles, og de foreliggende studiene kan ikke si noe om prognose på nåværende tidspunkt. Det er nødvendig med flere studier med bedre metodisk kvalitet og longitudinelle studier som kan gi mer informasjon om endringer over tid. En del av studiene finner små endringer i cerebral volumetri og/eller kognitiv funksjon. Men det er først ved testing over flere år en kan si noe sikrere om hvorvidt endringene har utviklet seg.

Videre er det vanskelig å si noe sikkert om betydningen av forskjellene. Selv om flere av studiene viser signifikante forskjeller i nevropsykologisk utførelse mellom bokser og kontroller, er den kliniske betydningen av funnene høyst usikker. Følgelig er det vanskelig å sammenligne bokser og kontroller kun ved hjelp av tester som er gjennomført på ett tidspunkt. Det er også utfordrende å trekke en grense for hva som kan betegnes som svikt.

Kliniske implikasjoner

Våre funn antyder at antallet kamper og lengde på karriere kan være viktig å kartlegge ved nevropsykologisk utredning av bokser/tidligere bokser. Kunnskap om gjentatte slag mot hodet kan ha overføringsverdi til andre kontaktidretter og kampidretter. Eksempelvis er det antydning at også kampsporten mixed martial arts (MMA) medfører risiko for nevropsykologiske senskader (Schlegel et al., 2021). Det pågår nå mye forskning for å forstå hvordan multiple hjernerystelser / mTBI kan medføre CTE. For å redusere skaderisiko bør bokser og idrettsleger være bevisst på at det er et sannsynlig dose-respons-forhold mellom antall slag mot hodet og risikoen for nevropsykologiske senskader. Derfor er det nå nylig utarbeidet en egen sjekkliste der slagfrekvens, type slag og symptomer på hjernerystelse skal fanges opp (Bernick et al., 2020).

Konklusjon

Med unntak av én studie viser de gjennomgåtte studiene at aktive og/eller erfarne bokkere (amatør og proff) har enten nedsatte kognitive prestasjoner og/eller et positivt funn på biomarkører sammenlignet med frisk kontrollgruppe. Risikoen for nevropsykologiske senskader antas å være høyest hos bokkere som har vært aktive i mer enn ti år. Sannsynligvis er det et dose–respons-forhold mellom antall slag mot hodet og risikoen for nevropsykologiske senskader. Studiene har sine metodiske begrensninger, og for å kunne trekke en sikrere konklusjon bør en gjøre studier der en følger bokkere over mange år.

Referanser

- American Psychological Association. (2010). *Publication manual of the American Psychological Association* (6. utg).
- Andersen, E. J. (2000). Legeforeningen vil ha forbud mot boksing. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 120, 1493. <https://tidsskriftet.no/2000/05/fra-foreningen/legeforeningen-vil-ha-forbud-mot-boksing>
- Asken, B. M., Sullan, M. J., DeKosky, S. T., Jaffee, M. S. & Bauer, R. M. (2017). Research Gaps and Controversies in Chronic Traumatic Encephalopathy: A Review. *JAMA Neurology*, 74(10), 1255–1262. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2396>
- Bang, S. A., Song, Y. S., Moon, B. S., Lee, B. C., Lee, H.-y., Kim, J.-M. & Kim, S. E. (2016). Neuropsychological, metabolic, and GABAA receptor studies in subjects with repetitive traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 33(11), 1005–1014. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4051>
- Bernick, C., Banks, S., Obuchowski, N., Shin, W., Lowe, M., Phillips, M., Modic, M. & Jones, S. (2014). *Thalamic volumes and exposure to head trauma in retired professional fighters*. (Paper presentation). 2014 Conference 66th American Academy of Neurology Annual Meeting. *Pennsylvania, USA*.
- Bernick, C., Shan, G., Zetterberg, H., Banks, S., Mishra, V. R., Bekris, L., Leverenz, J. B. & Blennow, K. (2020). Longitudinal change in regional brain volumes with exposure to repetitive head impacts. *Neurology*, 94(3), e232–e240. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008817>
- Bernick, C., Zetterberg, H., Shan, G., Banks, S. & Blennow, K. (2018). Longitudinal performance of plasma neurofilament light and tau in professional fighters: The Professional Fighters

- Brain Health Study. *Journal of Neurotrauma*, 35(20), 2351–2356. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5553>
- Bianco, M., Ferri, M., Fabiano, C., Scardigno, A., Tavelia, S., Caccia, A., Manili, U., Faina, M., Casasco, M. & Zeppilli, P. (2008). Comparison of baseline neuropsychological testing in amateur versus professional boxers. *Physician and Sportsmedicine*, 36(1), 95–102. <https://doi.org/10.3810/psm.2008.12.17>
- Bramlett, H. M. & Dietrich, W. D. (2015). Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. *Journal of Neurotrauma*, 32(23), 1834–1848. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3352>
- Castellani, R. J. & Perry, G. (2017). Dementia Pugilistica Revisited. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1209–1221. <https://doi.org/10.3233/JAD-170669>
- Clausen, H., McCrory, P. & Anderson, V. (2005). The risk of chronic traumatic brain injury in professional boxing: change in exposure variables over the past century. *British Journal of Sports Medicine*, 39(9), 661–664. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.017046>
- Demock, M. & Kornguth, S. (2019). A Mechanism for the Development of Chronic Traumatic Encephalopathy From Persistent Traumatic Brain Injury. *Journal of experimental neuroscience*, 13, 1179069519849935. <https://doi.org/10.1177/1179069519849935>
- Gallacher, J., Pickering, J., Bayer, A., Heslop, L., Morgan, G., Watkins, A., Martin, R. & Elwood, P. (2022). Amateur Boxing and Dementia: Cognitive Impairment Within the 35-Year Caerphilly Cohort Study. *Clinical journal of sport medicine*, 32(3), 329–333. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000976>
- Hart, M. G., Housden, C. R., Suckling, J., Tait, R., Young, A., Müller, U., Newcombe, V. F. J., Jalloh, I., Pearson, B., Cross, J., Trivedi, R. A., Pickard, J. D., Sahakian, B. J. & Hutchinson, P. J. (2017). Advanced magnetic resonance imaging and neuropsychological assessment for detecting brain injury in a prospective cohort of university amateur boxers. *NeuroImage: Clinical*, 15, 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.026>
- Heilbronner, R. L., Bush, S. S., Ravdin, L. D., Barth, J. T., Iverson, G. L., Ruff, R. M., Lovell, M. R., Barr, W. B., Echemendia, R. J. & Broshek, D. K. (2009). Neuropsychological consequences of boxing and recommendations to improve safety: A national academy of neuropsychology education paper. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 11–19. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp005>

- Helsedirektoratet (2014). Høringsutkast om knockoutloven. www.regjeringen.no/contentassets/22de2dac90294bb099cc41a978ba6f10/helsedirektoratet.pdf
- Kim, G. H., Kang, I., Jeong, H., Park, S., Hong, H., Kim, J., Kim, J. Y., Edden, R. A. E., Lyoo, I. K. & Yoon, S. (2019). Low prefrontal GABA levels are associated with poor cognitive functions in professional boxers. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 193. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00193>
- Loosemore, M., Knowles, C. H. & Whyte, G. P. (2007). Amateur boxing and risk of chronic traumatic brain injury: Systematic review of observational studies. *British Medical Journal*, *335*(7624), 809–812. <https://doi.org/10.1136/bmj.39342.690220.55>
- Lundberg, G. D. (1994). Let's stop boxing in the Olympics and the United States Military. *JAMA*, *271*(22), 1790. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510460082039>
- Mackay, D. F., Russell, E. R., Stewart, K., MacLean, J. A., Pell, J. P. & Stewart, W. (2019). Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players. *The New England journal of medicine*, *381*(19), 1801–1808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908483>
- Maroon, J. C., Winkelman, R., Bost, J., Amos, A., Mathyssek, C. & Miele, V. (2015). Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. *PLOS ONE*, *10*(2), e0117338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117338>
- Martland, H. S. (1928). Punch drunk. *Journal of the American Medical Association*, *91*(15), 1103 - 1107. <https://doi.org/10.1001/jama.1928.02700150029009>
- Matser, J. T., Kessels, A. G., Lezak, M. D. & Troost, J. (2001). A dose-response relation of headers and concussions with cognitive impairment in professional soccer players. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(6), 770–774. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.6.770.1029>
- Mez, J., Daneshvar, D. H., Abdolmohammadi, B., Chua, A. S., Alosco, M. L., Kiernan, P. T., Evers, L., Marshall, L., Martin, B. M., Palmisano, J. N., Nowinski, C. J., Mahar, I., Cherry, J. D., Alvarez, V. E., Dwyer, B., Huber, B. R., Stein, T. D., Goldstein, L. E., Katz, D. I., ... McKee, A. C. (2020). Duration of American Football Play and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Annals of neurology*, *87*(1), 116–131. <https://doi.org/10.1002/ana.25611>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLOS Medicine*, *6*(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

- Neselius, S., Brisby, H., Marcusson, J., Zetterberg, H., Blennow, K. & Karlsson, T. (2014). Neurological assessment and its relationship to CSF biomarkers in amateur boxers. *PLOS ONE*, 9(6), e99870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099870>
- Porter, M. & O'Brien, M. (1996). Incidence and severity of injuries resulting from amateur boxing in Ireland. *Canadian Academy of Sport Medicine*, 6(2), 97–101. <https://doi.org/10.1097/00042752-199604000-00006>
- Rabadi, M. H. & Jordan, B. D. (2001). The cumulative effect of repetitive concussion in sports. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 11(3), 194–198. <https://doi.org/10.1097/00042752-200107000-00011>
- Schlegel, P., Novotny, M., Valis, M. & Klimova, B. (2021). Head injury in mixed martial arts: a review of epidemiology, affected brain structures and risks of cognitive decline. *The Physician and sportsmedicine*, 49(4), 371–380. <https://doi.org/10.1080/00913847.2021.188596>
- Shahim, P., Zetterberg, H., Tegner, Y. & Blennow, K. (2017). Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. *Neurology*, 88(19), 1788–1794. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003912>
- Smith, D. H., Johnson, V. E. & Stewart, W. (2013). Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: Substrates of dementia? *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 211–221. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.29>
- Stojsih, S., Boitano, M., Wilhelm, M. & Bir, C. (2010). A prospective study of punch biomechanics and cognitive function for amateur boxers. *British Journal of Sports Medicine*, 44(10), 725–730. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.052845>
- Tommasone, B. A. & Valovich McLeod, T. C. (2006). Contact sport concussion incidence. *Journal of athletic training*, 41(4), 470–472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17273475/>
- Viano, D. C., Casson, I. R., Pellman, E. J., Bir, C. A., Zhang, L., Sherman, D. C. & Boitano, M. A. (2005). Concussion in professional football: comparison with boxing head impacts—part 10. *Neurosurgery*, 57(6), 1154–1172. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000187541.87937.D9>
- Ware, A. L., Wilde, E. A., Newsome, M. R., Moretti, P., Abildskov, T., Vogt, G. S., McCauley, S. R., Hanten, G., Hunter, J. V., Chu, Z. D. & Levin, H. S. (2018). A preliminary investigation of corpus callosum subregion white matter vulnerability and relation to chronic

- outcome in boxers. *Brain Imaging and Behavior*, 14(3), 772–786. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0018-7>
- Wester, K. (2000). Boksing: Forkastelig og fascinerende. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 120, 1846. <https://tidsskriftet.no/2000/06/redaksjonelt/boksing-forkastelig-og-fascinerende>
- Wilde, E. A., Hunter, J. V., Li, X., Amador, C., Hanten, G., Newsome, M. R., Wu, T. C., McCauley, S. R., Vogt, G. S., Chu, Z. D., Biekman, B. & Levin, H. S. (2016). Chronic Effects of Boxing: Diffusion Tensor Imaging and Cognitive Findings. *Journal of neurotrauma*, 33(7), 672–680. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4035>
- Zazryn, T., Cameron, P. & McCrory, P. (2006). A prospective cohort study of injury in amateur and professional boxing. *British Journal of Sports Medicine*, 40(8), 670–674. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.025924>
- Zetterberg, H., Winblad, B., Bernick, C., Yaffe, K., Majdan, M., Johansson, G., ... & Blennow, K. (2019). Head trauma in sports—clinical characteristics, epidemiology and biomarkers. *Journal of internal medicine*, 285(6), 624 - 634 <https://doi.org/10.1111/joim.12863>