

Université de Montréal

**Évaluation multimodale de l'impact de coups répétés à la tête chez des athlètes sans  
historique de commotion cérébrale**

*Par*

Geneviève Lefebvre

Département de psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)

en psychologie, option neuropsychologie clinique

Novembre 2019

© Geneviève Lefebvre, 2019



Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Évaluation multimodale de l'impact de coups répétés à la tête chez des athlètes sans  
historique de commotion cérébrale**

*Présentée par*

**Geneviève Lefebvre**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Franco Lepore, Ph. D.**

Président-rapporteur

**Hugo Théoret, Ph. D.**

Directeur de recherche

**Elaine de Guise, Ph. D.**

Codirectrice

**Miriam Beauchamp, Ph. D.**

Membre du jury

**Lotfi Merabet, OD, Ph. D., MPH**

Examineur externe



## Résumé

Maintenant que les effets délétères des commotions cérébrales sur l'intégrité cérébrale sont mieux compris, la question se pose quant à savoir si la pratique d'un sport de contact, par l'exposition répétée à des coups à la tête en l'absence de commotion cérébrale, pourrait être associée à des effets similaires. Grâce à l'examen neuropsychologique et aux méthodes d'imagerie par résonance magnétique, l'objectif principal de cette thèse était de déterminer les impacts cognitifs, métaboliques et microstructurels de l'exposition répétée à des coups à la tête chez des joueurs universitaires de soccer et de rugby, sans historique de commotion cérébrale. Un deuxième objectif était de déterminer si la réponse aux impacts dits « sous-cliniques » (de l'anglais *subconcussive*) pouvait être modulée par les effets plastiques de la pratique d'un sport aérobique sur le cerveau. Pour ce faire, trois groupes ont été comparés: des athlètes pratiquant un sport de contact (soccer, rugby, A-SC), des athlètes pratiquant un sport sans contact (nage, A-SSC) et des non-athlètes (NA).

La présente thèse est constituée de trois articles. Le premier présente une revue de la littérature sur les effets des commotions cérébrales sur l'excitabilité corticospinale et intracorticale du cortex moteur primaire (M1), tels que mesuré par la stimulation magnétique transcrânienne. Cette description des études antérieures a permis de proposer l'existence de mécanismes neuronaux spécifiques, notamment au niveau neurochimique, et orienter les hypothèses de l'étude 2.

Le deuxième article compare les trois groupes de participants sur des mesures neurométaboliques (spectroscopie par résonance magnétique; SRM), neurologiques (imagerie de susceptibilité; SWI) et cognitives. La SRM a révélé des niveaux significativement élevés de myo-inositol dans le M1 des A-SC comparativement aux A-SSC et aux NA. Toujours chez les A-SC, une diminution préfrontale de glutamate+glutamine (Glx) et de GABA a été observée comparativement aux A-SSC seulement. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour la présence de microhémorragies et pour les mesures de fonctionnement

attentionnel, exécutif et mnésique. Cependant, une corrélation positive a été observée entre la concentration de Glx et la performance en mémoire incidente chez les A-SC.

Le troisième article porte sur la microstructure de la matière blanche en imagerie de diffusion (ITD). Globalement, les A-SSC présentaient des valeurs d'anisotropie fractionnelle (FA) significativement plus élevées comparativement aux A-SC dans le corps calleux et la voie corticospinale, et comparativement aux deux groupes dans les régions antérieures du corps calleux. Aucune corrélation significative n'a été observée entre les mesures de FA et les tâches cognitives.

Au chapitre 5, des données additionnelles, non incluses dans les articles expérimentaux, sont rapportées. Premièrement, des données d'épaisseur de matière grise montrent l'absence de différence significative entre les trois groupes. Deuxièmement, des comparaisons intersexes exploratoires en SRM ont montré des concentrations de NAA moins élevées chez les femmes A-SC comparativement aux femmes A-SSC. En ITD, des différences significatives intergroupes ont été observées seulement chez les hommes, dans divers segments du corps calleux.

En somme, l'exposition répétée à des coups sous-cliniques, dans un contexte de sport de contact universitaire, est liée à des changements métaboliques et microstructuraux de la matière blanche comparativement à des A-SSC. Cependant, l'absence globale de différence métabolique et structurelle entre les A-SC et les NA, ainsi que l'absence de différence dans le profil cognitif des groupes, suggère une signification clinique limitée à court terme de l'exposition répétée à des coups à la tête en l'absence d'un historique de commotion cérébrale.

**Mots-clés** : coups d'intensité sous-clinique, commotions cérébrale, activité physique, athlètes universitaires, imagerie par résonance magnétique, imagerie de diffusion, spectroscopie par résonance magnétique, cognition.

# Abstract

Now that the deleterious effects of sport-related concussions on brain integrity are better understood, the question arises as to whether the practice of a contact sport, through repeated exposure to head blows, could be associated with similar effects even in the absence of a concussion. With neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging methods, the main objective of this thesis was to assess the cognitive, metabolic and microstructural effects of repetitive head impact exposure in university-level soccer and rugby players without a history of concussion. A second objective was to determine whether the response to so-called subconcussive impacts could be modulated by the effects of physical fitness on the brain. To do so, three groups were compared: athletes practicing a contact sport (soccer and rugby, A-CS), athletes practicing a noncontact sport (swimming, A-NCS), and non-athletes (NA).

Three papers are presented in this thesis. The first one is a systematic review of the literature reporting the effects of concussions on the corticospinal and intracortical excitability of the primary motor cortex (M1), measured with transcranial magnetic stimulation. The description of previous studies highlighted the existence of specific neuronal mechanisms at the neurochemical level, and helped guide hypotheses for study 2.

The second paper compares the three groups of participants on neurometabolic (magnetic resonance spectroscopy; MRS), neurological (susceptibility-weighted imaging; SWI), and cognitive measures. MRS revealed significantly elevated levels of myo-inositol in the M1 of the A-CS group compared to A-NCS and NA. Furthermore, in the A-CS group, decreased levels of prefrontal glutamate+glutamine (Glx) and GABA were observed compared to A-NSC only. No significant differences were found between groups for microhemorrhages and for attentional, executive and memory function. However, a positive correlation was observed between Glx concentration and performance at a memory task in A-CS.

The third paper focuses on white matter microstructure as measured by diffusion weighted imaging (DWI). Overall, the A-NCS group exhibited significantly higher fractional anisotropy (FA) values than the A-CS group in the corpus callosum and the corticospinal tract, and in the anterior section of the corpus callosum compared to the other two groups. No significant correlation was found between FA values and cognitive tasks.

In chapter 5, additional data that was not included in the experimental papers are presented. First, cortical thickness data showed no significant differences between the three groups. Second, exploratory intersex analyses were performed. MRS data showed lower NAA concentrations in female A-CS compared to female A-NCS. DWI data showed significant intergroup differences in men only for various segments of the corpus callosum.

In sum, exposure to repetitive subconcussive hits to the head in university-level contact sports is associated with metabolic and white matter microstructural alterations. However, the overall lack of metabolic and structural difference between the A-CS and NA groups, as well as the lack of differences in the cognitive profile of the three groups suggest limited short term clinical significance of repeated exposure to head blows in the absence of a history of concussion.

**Keywords** : subconcussive hits to the head, sport-related concussion, physical fitness, university-level athletes, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, diffusion weighted imaging, cognition.



# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>19</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>23</b>
<b>Chapitre 1 – Introduction générale</b> .....	<b>25</b>
<b>1.1 Mise en contexte</b> .....	<b>25</b>
<b>1.2 Les commotions cérébrales</b> .....	<b>25</b>
1.2.1 Définition et prévalence .....	25
1.2.2. Biomécanique.....	27
1.2.3. Pathophysiologie .....	28
1.2.3.1. Lésions axonales diffuses (LAD).....	28
1.2.3.2. Cascade neurométabolique.....	29
1.2.4. Symptômes cliniques et cognitifs.....	30
<b>1.3 Méthodes d’investigation des commotions cérébrales</b> .....	<b>32</b>
1.3.1. Mesures des impacts neurométaboliques .....	32
1.3.1.1. Stimulation magnétique transcrânienne .....	32
1.3.1.2. Spectroscopie par résonance magnétique.....	33
1.3.2. Mesure des impacts microstructurels .....	36
1.3.2.1. Imagerie par tenseur de diffusion.....	36
1.3.2.2 Volume et épaisseur corticale .....	38
1.3.2.3. Imagerie de susceptibilité magnétique .....	39
1.3.3. Effets à long terme des commotions cérébrales .....	40

<b>1.4 Des impacts limités aux commotions cérébrales ? L'étude de l'exposition répétée à des coups sous-cliniques</b> .....	<b>42</b>
1.4.1. Symptômes cliniques et cognitifs.....	43
1.4.2 Spectroscopie par résonance magnétique.....	44
1.4.3 Imagerie par tenseur de diffusion.....	44
1.4.4. Volume et épaisseur corticale .....	45
1.4.5. Imagerie de susceptibilité magnétique .....	45
1.4.6. Connaissances actuelles et avenues de recherche .....	46
<b>1.5 L'effet de l'activité physique aérobique sur le cerveau : un facteur à considérer dans l'étude des coups d'intensité sous-cliniques ?</b> .....	<b>47</b>
1.5.1. Cognition.....	47
1.5.2. Spectroscopie par résonance magnétique.....	48
1.5.3. Imagerie par diffusion de tenseur.....	49
1.5.4. Volume et épaisseur corticale .....	49
1.5.5. Connaissances actuelles et avenues de recherche .....	50
<b>1.6 Objectifs et hypothèses</b> .....	<b>51</b>
<b>Chapitre 2</b> .....	<b>55</b>
<b>Article 1 : Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex</b> .....	<b>55</b>
<b>2.1 Abstract</b> .....	<b>56</b>
<b>2.2 Introduction</b> .....	<b>57</b>
<b>2.3. Material and methods</b> .....	<b>59</b>
<b>2.4 Results</b> .....	<b>59</b>
2.4.1. Motor cortical excitability .....	60
2.4.2. Motor cortical inhibition .....	62
2.4.3. Cortical plasticity .....	64
<b>2.5 Discussion</b> .....	<b>66</b>
<b>2.6. Declaration of interest</b> .....	<b>69</b>
<b>2.7 References</b> .....	<b>70</b>
<b>2.8 Tables</b> .....	<b>77</b>

<b>Chapitre 3 .....</b>	<b>85</b>
<b>Article 2 : Increased myo-inositol in primary motor cortex of contact sports athletes without a history of concussion.....</b>	<b>85</b>
<b>3.1 Abstract .....</b>	<b>86</b>
<b>3.2. Introduction .....</b>	<b>87</b>
<b>3.3. Materials and Methods .....</b>	<b>89</b>
3.3.1. Participants .....	89
3.3.2 Training frequency .....	90
3.3.3. Cognitive assessment .....	90
3.3.4. Magnetic Resonance Imaging .....	90
3.3.5 Susceptibility-Weighted Imaging.....	91
3.3.6. Magnetic Resonance Spectroscopy .....	91
3.3.7. Statistical analysis .....	92
<b>3.4 Results.....</b>	<b>92</b>
3.4.1. Cognitive assessment .....	92
3.4.2. Susceptibility weighted imaging .....	93
3.4.3. MRS .....	93
<b>3.5. Discussion .....</b>	<b>94</b>
<b>3.6 Conclusion .....</b>	<b>100</b>
<b>3.7 Acknowledgements .....</b>	<b>101</b>
<b>3.8 Author Disclosure .....</b>	<b>101</b>
<b>3.9 References.....</b>	<b>102</b>
<b>3.10. Tables .....</b>	<b>111</b>
<b>3.11 Figures .....</b>	<b>113</b>
<b>Chapitre 4 – .....</b>	<b>117</b>
<b>Article 3 : White matter microstructure after repeated head impact exposure and the influence of physical activity .....</b>	<b>117</b>
<b>4.1 Abstract .....</b>	<b>118</b>
<b>4.2 Introduction .....</b>	<b>119</b>
<b>4.3 Materials and Methods .....</b>	<b>121</b>
4.3.1. Participants .....	121
4.3.2. Cognitive assessment .....	122
4.3.3. MRI data acquisition .....	122

4.3.4. Data processing .....	122
4.3.5 Statistical analysis .....	124
<b>4.4. Results.....</b>	<b>125</b>
<b>4.5 Discussion .....</b>	<b>126</b>
<b>4.6 Acknowledgements .....</b>	<b>130</b>
<b>4.7 Author disclosure statement .....</b>	<b>130</b>
<b>4.8. References.....</b>	<b>131</b>
<b>4.9. Tables .....</b>	<b>141</b>
<b>4.10 Figures .....</b>	<b>150</b>
<b>Chapitre 5 – Données additionnelles .....</b>	<b>163</b>
<b>5.1 Introduction .....</b>	<b>163</b>
<b>5.2. Épaisseur corticale.....</b>	<b>163</b>
5.2.1. Collaborateurs et affiliations .....	163
5.2.2. Participants .....	163
5.2.3. Méthode d’acquisition des données .....	164
5.2.4. Analyse des données et analyses statistiques .....	164
5.2.5. Résultats .....	164
<b>5.3. Spectroscopie par résonance magnétique.....</b>	<b>165</b>
5.3.1 Collaborateurs et affiliations .....	165
5.3.2. Participants .....	165
5.3.3. Méthode d’acquisition des données et analyse des données .....	165
5.3.4. Analyses statistiques .....	165
5.3.5. Résultats .....	165
<b>5.4. Imagerie par tenseur de diffusion .....</b>	<b>166</b>
5.4.1 Collaborateurs et affiliations .....	166
5.4.2. Participants .....	166
5.4.3. Méthode d’acquisition des données et analyse des données .....	166
5.4.4. Analyses statistiques .....	166
5.4.5. Résultats .....	167
<b>5.5 Figures .....</b>	<b>168</b>
<b>Chapitre 6 – Discussion générale.....</b>	<b>171</b>
<b>6.1 Rappel des objectifs .....</b>	<b>171</b>
<b>6.2. Discussion sur les biomarqueurs neurométaboliques .....</b>	<b>172</b>

6.2.1 Le myo-inositol comme marqueur de l'exposition répétée à des coups sous-cliniques .....	172
6.2.2. Le glutamate et le GABA comme marqueurs de l'interaction entre le sport et l'exposition répétée à des coups sous-cliniques .....	173
6.2.3. Variabilité des résultats .....	176
<b>6.3. Discussion sur les biomarqueurs microstructuraux.....</b>	<b>178</b>
6.3.1. La microstructure de la matière blanche comme marqueur de l'interaction entre le sport et l'exposition répétée à des coups sous-cliniques .....	178
6.3.2 Aucune évidence d'altération de la matière grise ou de microhémorragies.....	181
<b>6.4. Discussion sur la composante cognitive .....</b>	<b>182</b>
6.4.1. Les tâches cognitives et le lien anatomo-fonctionnel.....	183
<b>6.5. Analyse des différences dues au sexe .....</b>	<b>185</b>
<b>6.6. Limites et avenues de recherche .....</b>	<b>187</b>
6.6.1. La mesure directe de l'exposition répétée aux coups à la tête .....	187
6.6.2. La mesure directe de la condition physique .....	188
6.6.3. Implication possible du BDNF et de la plasticité cérébrale comme facteurs neuroprotecteurs associés à une meilleure forme physique .....	189
<b>6.7 Portrait global grâce à l'approche multimodale et portée clinique : que sait-on de plus sur l'équilibre risques-bénéfices ?.....</b>	<b>191</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>195</b>



## Liste des tableaux

### **Article 1 : Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex**

Table 1. TMS Main parameters and results .....	78
Table 2. Results of mTBI/concussed groups compared to controls.....	84

### **Article 2: Increased myo-inositol in primary motor cortex of contact sports athletes without a history of concussion**

Table 1. Demographic data.....	111
Table 2. Group characteristics .....	111
Table 3. Neuropsychological assessment.....	112

### **Article 3 : White matter microstructure after repeated head impact exposure and the influence of physical activity**

Table 1. Fractional anisotropy - Linear-Mixed Effect Model for each tract .....	141
Table 2. Fractional Anisotropy - Significant Interaction Effects - CC2b & CC6 .....	143
Table 3. Fractional anisotropy - Significant Group Effects - All tracts .....	145
Table 4. Radial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract .....	147
Table 5. Radial diffusivity - Significant Interaction Effects - CC2b .....	149
Table 6. Radial diffusivity – Significant Group Effects .....	150
Table 7. Mean Diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract.....	152
Table 8. Mean Diffusivity - Significant Interaction Effects - CC2b & CC6.....	154
Table 9. Mean diffusivity - Significant Group Effects.....	155
Table 10. Axial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract.....	157
Table 11. Axial diffusivity - Significant Interaction Effect – CC1 .....	159





## Liste des figures

### **Article 2: Increased myo-inositol in primary motor cortex of contact sports athletes without a history of concussion**

Figure 1. Possible micro-hemorrhages in participants.....	113
Figure 2. MRS ROI and metabolites concentrations .....	114
Figure 3. Correlational analyses between Glx concentrations and Rey Complex Figure Task...	115

### **Article 3 : White matter microstructure after repeated head impact exposure and the influence of physical activity**

Figure 1. Illustration of the segmentation of the CC .....	160
Figure 2. Between-group interaction effects for FA values in the CC subsections.....	161
Figure 3. Whole-tract between-groups effects for FA values in the CC subsections.....	162

### **Chapitre 5. Données supplémentaires**

Figure 1. Interaction du NAA dans la région préfrontale chez les participants masculins et féminins.....	168
Figure 2. Effets d'interaction de la FA dans le corps calleux des participants masculins.....	169
Figure 3. Effet de groupe de la FA dans le corps calleux des participants masculins.....	170



## Liste des sigles et abréviations

AD : diffusivité axiale

A-SC : athlètes pratiquant un sport de contact

A-SSC : athlètes pratiquant un sport sans contact

CC : corps calleux

Cho : choline

COF : cortex orbito-frontal

ETC : encéphalopathie traumatique chronique

FA : anisotropie fractionnelle

GABA : acide gamma-aminobutyrique

Gln : glutamine

Glu : glutamate

Glx : glutamate+glutamine

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITD : imagerie par tenseur de diffusion

JE : joueur exposé à un match ou une pratique

LAD : lésions axonales diffuses

M1 : cortex moteur primaire

MB : matière blanche

MD : diffusivité moyenne

MG : matière grise

mI : myo-inositol

NA : non athlètes

NAA : acide N-acétylaspartate

NMDA : récepteurs N-méthyl-D-aspartate

RD : diffusivité radiale

ROI : région d'intérêt

SMT : stimulation magnétique transcrânienne

SRM: spectroscopie par résonance magnétique

SWI : imagerie de susceptibilité

TCC : traumatisme craniocérébral

TCCL : traumatisme craniocérébral léger

Vo2Max : consommation maximale d'oxygène

*À mes proches*



## Remerciements

D'abord merci à mes directeurs de recherche, Hugo et Elaine pour votre support, votre générosité et votre bienveillance tout au long de ce cheminement. Merci pour toutes les merveilleuses opportunités auxquelles j'ai pu avoir accès. Hugo, la réalisation d'un doctorat avec toi fait paraître ce parcours tellement plus simple, de par ton efficacité légendaire, ta présence et ton esprit de synthèse.

Je tiens également à remercier tous les membres du laboratoire pour votre présence si précieuse et pour les bons moments passés à s'émerveiller devant un beau MEP et discuter autour d'une bière. Un merci particulier à Louis-Philippe, pour ton humour et ton écoute ; ces années n'auraient pas été pareilles sans toi. Merci également à Émilie, Sara, Vincent, Laurence, Marie, Jean-Marc, Gabrielle, Audrey. Un énorme merci à tous ceux qui ont collaboré, de proche ou de loin à mes projets de recherche, sans vous, cette thèse n'aurait certainement pas vu le jour. Je tiens également à remercier mes collègues du Cernec, de cohorte, de stage et d'internat ; Marie, Simona, Simon, Taline, Maude, Charlotte, Simon, Pénélope, c'était toujours un plaisir de vous croiser ! Merci aux éternels du Cernec, Franco et Stéphane. Merci également à mes superviseurs cliniques pour ces belles expériences; Nathalie, Christiane, Marjolaine, Mélanie, Régine, Stéphane.

Gab, Maude, Camille, PO, Marianne ... que de beaux souvenirs ! Merci pour tous les soupers au 7310 où on a voulu refaire le monde. Parce qu'après tout, on peut aussi avoir un Ph.D. en *backup* si on le veut ! Merci pour tous les fous rires et les moments partagés qui m'ont permis de décrocher. Merci d'être ces personnes si inspirantes, qui génèrent l'envie de se réaliser et au contact de qui tout semble possible.

Merci à Ju, Alex et Alex qui sont présentes depuis toujours. Merci d'avoir toujours été là malgré les moments où j'étais submergée. Ju, merci pour ta présence chaleureuse et aussi d'avoir

refait les 500 copies gâchées par la compote de pommes ; qui sait où j'en serais aujourd'hui sinon ! Alex, merci pour ton esprit fonceur, d'être cette *partner in crime* de si longue date, avec tous les voyages et les projets partagés. Merci également à Marie, pour ce merveilleux trio de *rebel toupets*. Merci à Alex2 pour ton humour et ton rire contagieux. Merci à Éliane pour ta sagesse et ta présence bienveillante. Merci également aux belges, avec qui il est toujours plaisant de se remémorer nos belles années.

Un merci particulier à Charles. Merci d'être la personne qui partage mes folies de voyage de fin de doc, merci d'avoir été là pour calmer mes inquiétudes et m'aider à garder un équilibre. Mais surtout, merci d'être l'homme que tu es et merci de croire en moi. Je suis tellement choyée de t'avoir.

Finalement, merci à ma famille. À mes grands-parents, qui ne sont plus tous présents aujourd'hui, mais qui ont toujours démontré tant d'amour et de fierté. Merci à Mathieu, Marie-Christine et Elliott. Merci aussi à Lily évidemment ! Un énorme merci à mes parents qui m'offrent un support inconditionnel et qui m'ont ouvert les portes de tant d'opportunités. Merci d'être si attentionnés et de vous être toujours assurés que je ne manquais jamais de rien !



# Chapitre 1 – Introduction générale

## 1.1 Mise en contexte

Les nombreux bénéfices de l'activité physique pour la santé générale, la santé cognitive et la santé mentale n'ont plus besoin d'être démontrés. Pourtant, dans les dernières années, une attention particulière a été portée vers les risques que pouvaient comporter les sports de contact pour l'intégrité du cerveau. En effet, malgré la croyance longuement entretenue que les effets délétères des commotions cérébrales étaient transitoires, les études plus récentes mettent en lumière leurs impacts cérébraux potentiellement persistants. Ainsi, de nombreuses études se sont employées à caractériser dans le détail les effets anatomiques et physiologiques des commotions cérébrales pour *i)* en faciliter le diagnostic ; et *ii)* déterminer comment celles-ci peuvent être liées à l'apparition de symptômes cognitifs, psychiatriques et dégénératifs chez certains athlètes présentant un historique de commotions cérébrales. Maintenant que la présentation symptomatologique et l'impact neuropathologique des commotions cérébrales sont mieux compris, une question se pose : les effets délétères des commotions cérébrales sont-ils tributaires d'une commotion cérébrale en tant que telle ou peuvent-ils survenir en réponse à une exposition répétée à des coups d'intensité sous-clinique ? Puisqu'il s'agit d'un domaine de recherche émergent, plusieurs questions demeurent sans réponses et sont de grande importance afin de mieux comprendre les risques associés à la pratique d'un sport de contact et orienter les approches préventives.

## 1.2 Les commotions cérébrales

### 1.2.1 Définition et prévalence

Selon un consensus obtenu à la 5<sup>e</sup> conférence internationale sur les commotions cérébrales dans le sport tenue en 2016 (McCroory et al., 2017), une commotion cérébrale est définie comme un sous-type de traumatisme craniocérébral léger (TCCL) qui survient exclusivement dans un

contexte sportif. C'est une pathophysiologie complexe du cerveau, impliquant une anomalie biochimique, causée par un impact direct ou indirect à la tête, au visage ou au cou. Elle est habituellement accompagnée de déficits immédiats des fonctions neurologiques, ayant des répercussions au plan fonctionnel et causant une variété de symptômes cliniques (somatiques, cognitifs, émotionnels). Certains des symptômes communs suite à une commotion cérébrale incluent des maux de tête, des étourdissements, des problèmes d'équilibre, de la fatigue ou de la somnolence, de l'irritabilité, de la labilité émotionnelle et des temps de réaction ralentis. Pour la majorité des athlètes, les symptômes évoluent dans les minutes et les heures suivant l'impact, avant de se résorber graduellement (McCroory et al., 2017).

Seulement aux États-Unis, il est estimé que 1,6 à 3,8 millions de traumatismes craniocérébraux (TCC) par année sont attribuables aux activités sportives. Bien que les athlètes adolescents soient les plus à risque, les commotions cérébrales sont également très fréquentes chez les athlètes universitaires et représentent environ 6 % de toutes les blessures encourues dans le contexte sportif universitaire (Coronado, McGuire, Faul, Sugerman et Pearson, 2013). Certains sports, comme le football, présentent un risque élevé de commotion cérébrale, estimé à 7,5 commotions cérébrales par 10 000 joueurs exposés (JE) à un match ou une pratique. D'autres sports présentent aussi de hauts risques de commotions cérébrales, notamment le hockey (7,8/10 000 JE chez les femmes et 7,4/10 000 JE chez les hommes), le soccer (5,4/10 000 JE chez les femmes et 2,6/10 000 JE chez les hommes) et le rugby (Baldwin, Breiding et Dawn Comstock, 2018). De façon générale, dans les sports où une comparaison homme-femme est possible, l'incidence des commotions cérébrales est plus élevée chez les femmes (Baldwin et al., 2018).

En raison de la prévalence élevée des commotions cérébrales, laquelle est deux fois plus élevée dans un contexte sportif que dans la population générale (Coronado et al., 2013), elles représentent sans aucun doute un enjeu de santé publique important. De nombreuses études se sont donc employées à caractériser le type de coups pouvant provoquer une commotion cérébrale grâce à des technologies telles que l'accéléromètre et la reconstruction des jeux grâce aux reprises vidéos. Les forces biomécaniques en jeu, ainsi que les processus pathologiques déclenchés par les coups, sont discutés dans la section suivante.

### **1.2.2. Biomécanique**

Une commotion cérébrale est causée par une énergie cinétique suffisante, en termes de masse déplacée et de vitesse, qui est absorbée (accélération) puis relâchée (décélération) rapidement par la tête et le cerveau lors d'un impact à la tête (coup direct) ou d'une impulsion transmise à la tête (mouvement de la tête induit par un impact au corps) (Shaw, 2002). Lors de l'impact, le cerveau, puisqu'il baigne dans le liquide céphalorachidien, a une accélération différente de celle du crâne (Shaw, 2002) ; ce mouvement désynchronisé provoque une pression ou une tension des tissus cérébraux lorsque leur limite de tolérance est dépassée (Rowson et al., 2016). Ces déformations surviennent soit au lieu de l'impact lors du coup (accélération), ou dans des régions cérébrales distantes lors du contrecoup (décélération) (Shaw, 2002).

Deux types de force d'accélération, toutes deux impliquées dans la majorité des coups, ont été identifiés. Premièrement, la force d'accélération linéaire se fait dans l'axe du centre de gravité (Stemper et Pintar, 2014) et pourrait induire une blessure focale (Shaw, 2002), alors que la force d'accélération rotationnelle, qui n'est pas dans l'axe du centre de gravité (Stemper et Pintar, 2014), pourrait provoquer une blessure diffuse (Rowson et al., 2016). Comme mentionné précédemment, la masse déplacée et la vitesse sont deux facteurs fondamentaux dans la mesure de l'énergie cinétique transmise au cerveau. Ces caractéristiques sont d'autant plus importantes lorsque l'on réalise que dans les dernières décennies, les athlètes ont gagné en masse et en rapidité de façon spectaculaire, provoquant des impacts de plus en plus sévères (Dashnaw, Petraglia et Bailes, 2012). Toutefois, au-delà de la force d'accélération, le type (collision, projectile, chute, etc.) et la durée de l'impact, sa direction, sa localisation, ainsi que sa fréquence et sa durée d'exposition, semblent être des caractéristiques pouvant en moduler les effets. De plus, on soupçonne que ces différents facteurs pourraient varier d'un sport à l'autre (Karton et Blaine Hoshizaki, 2018). Ainsi, malgré les efforts déployés au cours des dernières années afin de déterminer un seuil au-delà duquel un coup provoquerait une commotion cérébrale, aucun consensus n'a été établi (Karton et Blaine Hoshizaki, 2018; Rowson et al., 2016; Stemper et Pintar, 2014), notamment en raison des variations individuelles et des variations entre les différents sports (Post et al., 2019; Rowson et al., 2016).

### **1.2.3. Pathophysiologie**

#### **1.2.3.1. Lésions axonales diffuses (LAD)**

Un processus pathologique important associé au TCC est la présence de lésions axonales diffuses (LAD), causées par un étirement des axones dû à la force rotationnelle rapide d'accélération et de décélération provoquée par un impact à la tête. Les LAD ont d'abord été observées dans les TCC sévères et ont été associées à la présence d'un coma. Les LAD peuvent toutefois être présentes à divers degrés de sévérité et ont aussi été observées dans les TCCL et les TCC modérés. Elles seraient associées aux symptômes de perte de conscience, de confusion et de déficits cognitifs, et pourraient donc sous-tendre en partie les effets délétères du TCCL et de la commotion cérébrale (Johnson, Stewart et Smith, 2013). Dans un contexte sportif, les forces impliquées dans les collisions et les contacts sont suffisantes pour causer des dommages à la matière blanche. Lorsqu'elles sont moins importantes, les LAD sont caractérisées par des changements microscopiques de la matière blanche (MB) au niveau, notamment, du corps calleux (CC) (Choe, 2016; Meythaler, Peduzzi, Eleftheriou et Novack, 2001) et possiblement par des microdéchirures et des microhémorragies à la jonction de la MB et de la matière grise (MG) (Choe, 2016).

En plus des dommages provoqués par les forces mécaniques menant à la déformation des fibres de MB lors d'un impact (p. ex : interruption du transport axonal de certaines fibres), des mécanismes biochimiques secondaires (p. ex : dysfonction mitochondriale, inflammation, activation de la microglie) pourraient accentuer le dommage cellulaire (Choe, 2016; Johnson et al., 2013; Meythaler et al., 2001). Certaines longues fibres de MB seraient plus vulnérables à ces processus biochimiques, notamment la voie corticospinale (Meythaler et al., 2001). L'étude des LAD dans un contexte de TCC a longtemps été freinée par le fait qu'elles ne pouvaient être observées que par autopsie (Meythaler et al., 2001). Cependant, l'imagerie par tenseur de diffusion (ITD) s'est révélée particulièrement efficace pour détecter certaines anomalies de la matière blanche associées à la commotion cérébrale. L'ITD serait donc une méthode efficace de mesure des LAD (Shenton et al., 2012), tandis que l'imagerie de susceptibilité serait la mesure la plus précise de détection des microhémorragies (Choe, 2016).

### 1.2.3.2. Cascade neurométabolique

Des modèles animaux, subséquentement validés chez l'humain, ont permis de mieux comprendre la cascade pathophysiologique sous-tendant la réponse neuronale à une commotion cérébrale. Effectivement, tel qu'initialement décrit par Giza et Hovda (2001), un coup à la tête peut entraîner des altérations cellulaires et métaboliques menant à de l'inflammation, de l'excitotoxicité, de l'œdème et de la dysfonction mitochondriale. Plus précisément, les forces mécaniques menant à la commotion cérébrale déclencheraient, en phase hyperaigüe, une dysfonction de la membrane neuronale provoquant un déséquilibre ionique. Le potassium sortirait alors massivement de la cellule pour se retrouver en trop grande quantité dans l'espace extracellulaire, alors que le calcium entrerait dans l'espace intracellulaire. Ce déséquilibre serait accompagné d'une dépolarisation de la cellule et d'une libération indiscriminée de glutamate. Cette première vague de la cascade aurait pour effet, afin de rétablir l'homéostasie, d'activer les pompes sodium-potassium qui requièrent beaucoup d'énergie. Cette demande élevée en énergie augmenterait le métabolisme du glucose simultanément à une diminution marquée du débit sanguin cérébral, provoquant un écart entre la demande et l'apport en énergie. L'équilibre du calcium intracellulaire pourrait prendre plus de temps à se réaliser et les mécanismes compensatoires impliqués pourraient alors causer des dysfonctions mitochondriales et exacerber la crise énergétique. Après une phase initiale d'hypermétabolisation du glucose, il y aurait une phase d'hypométabolisation de 7 à 10 jours qui serait associée à des déficits cognitifs (Giza, Greco et Prins, 2018; Giza et Hovda, 2001, 2014). Sur le plan clinique, il a été suggéré que les symptômes aigus tels que les migraines, les nausées et la sensibilité à la lumière et aux sons seraient tributaires de ce déséquilibre ionique et que la crise énergétique serait liée à la vulnérabilité du cerveau à un deuxième impact dans les premiers jours post-commotionnels (Giza et Hovda, 2014).

Sur le plan neurochimique, la phase initiale de la cascade neurométabolique serait suivie d'un déséquilibre des concentrations de glutamate et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et d'un dysfonctionnement des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA; Blennow, Hardy, et Zetterberg, 2012; Giza et Hovda, 2001). Le déséquilibre glutamatergique et GABAergique associé à la commotion cérébrale semble être un facteur important du processus

neuropathologique. En effet, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau (Baker, Moulton, MacMillan et Shedden, 1993) et pourrait être impliqué dans les processus inflammatoires post-commotionnels et mener à une immuno-excitotoxicité endommageant les cellules (Giza et al., 2018). Le GABA, quant à lui, est un neurotransmetteur inhibiteur dont la disponibilité pourrait être accrue suite à une commotion cérébrale pour contrer l'effet glutamatergique, laquelle pourrait perdurer de façon pathologique pour plusieurs années (De Beaumont et al., 2009; Kuramoto et al., 2007; O'Dell, Gibson, Wilson, DeFord et Hamm, 2000).

#### **1.2.4. Symptômes cliniques et cognitifs**

Au-delà des effets neuronaux, les symptômes cliniques et cognitifs sont certainement les manifestations les plus représentatives de la commotion cérébrale. Or, chez l'athlète, la grande majorité des études révèle que les symptômes cliniques disparaissent dans les 10 à 14 jours suivant la commotion cérébrale (McCrary et al., 2017) dans 80 à 90 % des cas (McCrary et al., 2013). Pour ce qui est des symptômes cognitifs, leur résolution se ferait généralement dans les 7 jours suivant la commotion cérébrale (Bleiberg et al., 2004; Karr, Areshenkoff et Garcia-Barrera, 2014; McCrea et al., 2003).

Les nombreuses études rapportant les effets cognitifs d'une commotion cérébrale démontrent la présence de déficits principalement en période aiguë, particulièrement chez le jeune athlète (Karr et al., 2014). Les données sont beaucoup moins précises quant aux effets de la commotion cérébrale sur des fonctions cognitives spécifiques. Il n'existe ainsi pas de profil cognitif typique associé à la commotion cérébrale, bien que des fragilités au niveau des fonctions exécutives (Belanger, Spiegel et Vanderploeg, 2010; Karr et al., 2014) et de l'encodage et la récupération en mémoire (Belanger et al., 2010; Rabinowitz, Li et Levin, 2014) soient communément rapportées. La vitesse de traitement visuomotrice (Collie, Makdissi, Maruff, Bennell et McCrary, 2006; McCrea et al., 2003; Peterson, Ferrara, Mrazik, Piland et Elliott, 2003), le temps de réaction (Bleiberg et al., 2004; Collie et al., 2006), l'attention (Bleiberg et al., 2004; Killam, Cautin et Santucci, 2005), et la fluence verbale (McCrea et al., 2003) seraient également vulnérables à la commotion cérébrale.

La résolution rapide des symptômes cliniques et cognitifs, en plus de l'absence habituelle d'impact structurel visible du tissu neuronal à l'examen en imagerie par résonance magnétique (Johnston, Ptito, Chankowsky et Chen, 2001; McCrory et al., 2017), ont probablement contribué à la croyance longuement entretenue selon laquelle les commotions cérébrales seraient des atteintes mineures et réversibles, dont le rétablissement coïnciderait avec la résolution des symptômes cliniques et cognitifs (Bigler, 2008; Moser et al., 2007). Or, certains phénomènes recensés dans la littérature suggèrent un portrait beaucoup plus complexe. Par exemple, la présence de symptômes post-commotionnels persistants pouvant durer des mois, voire des années, et touchant principalement l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives est difficilement réconciliable avec un modèle de récupération complète et rapide (Bigler, 2008; Ryan et Warden, 2003).

Plus encore, des études récentes ont suggéré la présence d'un lien possible entre un historique de commotions cérébrales et le développement de maladies neurodégénératives provoquant un déclin cognitif, comportemental et affectif, telles que l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) (Baugh et al., 2012; McKee et al., 2013; Stern et al., 2011) et certains types de démences (Lee et al., 2013). Ces études suggèrent que l'évaluation clinique et cognitive des commotions cérébrales : *i*) ne révèle pas tous les impacts que celles-ci peuvent avoir au niveau cérébral ; et *ii*) ne permet pas d'identifier les effets physiologiques et structurels pouvant exister au-delà de la phase de récupération clinique et perdurer pour plusieurs années. Ainsi, bien que les recherches initiales sur les processus pathophysiologiques se soient principalement intéressées à la phase post-commotionnelle aiguë, des études récentes suggèrent un lien fort entre les LAD, la cascade neurométabolique et les effets à long terme associés à la commotion cérébrale (Giza et al., 2018). Grâce aux avancées technologiques en imagerie cérébrale, il est désormais possible d'identifier des biomarqueurs permettant de décrire de manière précise les effets anatomo-fonctionnels de la commotion cérébrale et de développer des marqueurs objectifs permettant de prédire les effets à long terme de celle-ci, et ce même après la résolution des symptômes cliniques.

## **1.3 Méthodes d’investigation des commotions cérébrales**

Avec l’avancée des techniques d’imagerie par résonance magnétique (IRM), l’évaluation *in vivo* des processus métaboliques, structurels et fonctionnels associés à la commotion cérébrale a fait l’objet d’un grand intérêt scientifique. Afin d’améliorer le diagnostic et de mieux comprendre les effets à long terme de la commotion cérébrale, plusieurs études se sont intéressées à l’identification de biomarqueurs spécifiques et objectifs (Dimou et Lagopoulos, 2014). Afin de bien comprendre ce processus dynamique, les études se sont intéressées tant à la phase immédiate (0-7 jour) et aigüe (1-2 semaine), correspondant à la période de résolution clinique des symptômes (McCrory et al., 2013), qu’aux phases post-aigüe (1-3 mois) et chronique (3-6 mois et plus). Quelques études se sont également intéressées aux effets à long terme, de quelques années à quelques décennies après la dernière commotion cérébrale.

La présente section propose une revue des études décrivant les effets physiologiques, métaboliques et structurels de la commotion cérébrale. Dans la présente thèse, tel que mentionné précédemment, le terme « commotion cérébrale » est utilisé pour décrire un traumatisme craniocérébral dans un contexte sportif, tandis que les abréviations « TCC » ou « TCCL » sont utilisés pour décrire un traumatisme craniocérébral survenant dans la population générale. Il est toutefois important de noter que dans la littérature, ces termes ont souvent été utilisés de façon interchangeable. Bien que nous les considérons maintenant comme deux diagnostics différents, et conséquemment deux champs de recherche distincts, il n’en demeure pas moins que ce sont des domaines d’étude connexes (McCrory et al., 2017). Ainsi, lorsque pertinent, les données provenant de l’étude des TCC seront décrites.

### **1.3.1. Mesures des impacts neurométaboliques**

#### **1.3.1.1. Stimulation magnétique transcrânienne**

Plusieurs études se sont intéressées aux effets des commotions cérébrales sur la réactivité corticale grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), laquelle est une technique permettant une mesure indirecte du glutamate et du GABA au niveau synaptique. La SMT est



une technique non invasive, qui permet de stimuler magnétiquement une région du cerveau afin de provoquer la dépolarisation d'une population de neurones ciblée. Lorsque la stimulation est appliquée au cortex moteur primaire (M1), la voie corticospinale est activée et engendre une contraction du muscle correspondant à la région corticale stimulée. Cette réponse musculaire, nommée potentiel évoqué moteur, est enregistrée et quantifiée par électromyographie. À l'aide de différents paradigmes de stimulation, il est possible d'évaluer l'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs corticaux à partir de la réponse musculaire (Hallett, 2007; Kobayashi et Pascual-Leone, 2003). La somme des études, qui seront résumées et discutées en détail dans le chapitre 2 de la présente thèse, suggère une activité GABAergique anormale en phase immédiate/aigüe (Pearce et al., 2015), chronique (De Beaumont, Lassonde, Leclerc et Theoret, 2007; De Beaumont et al., 2011; De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde et Theoret, 2012; Tremblay, de Beaumont, Lassonde et Theoret, 2011) et à encore plus long terme chez des athlètes retraités (De Beaumont et al., 2009; Pearce, Rist, Fraser, Cohen et Maller, 2018).

Ces données offrent une première piste de réponse quant aux effets neurophysiologiques de la commotion cérébrale en suggérant la présence d'un déséquilibre inhibiteur/excitateur au niveau cortical. La SMT, toutefois, est une mesure *indirecte* de l'efficacité glutamatergique et GABAergique (voir Chapitre 2). Il est possible, néanmoins, de mesurer *directement* les concentrations de métabolites et neurotransmetteurs grâce à la spectroscopie par résonance magnétique. Or, des études récentes suggèrent que les deux techniques (SMT et SRM) reflètent des mécanismes physiologiques différents (Stagg et al., 2011 ; Tremblay, Beaulieu, et al., 2013) : la SMT serait une mesure de l'activité synaptique tandis que la SRM serait sensible à la concentration extracellulaire du métabolite (Stagg et al., 2011). Ces études suggèrent donc que les deux techniques sont complémentaires et l'étude des effets métaboliques de la commotion cérébrale ne saurait être complète sans l'utilisation des deux méthodes.

### 1.3.1.2. Spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique non invasive qui permet la quantification directe et *in vivo* de différents neurométabolites dans des régions

d'intérêt spécifiques du cerveau. Chaque métabolite répond de façon distincte au champ magnétique en fonction des propriétés des noyaux atomiques, comme leur structure moléculaire et leur propriété de résonance. Ainsi, chaque métabolite émet un signal propre, dont les pics de résonance sont caractérisés par plusieurs paramètres, dont la fréquence, qui est exprimée en particules par millions (ppm), et qui permet de les représenter sur un spectre (Gardner, Iverson et Stanwell, 2014; Juchem et Rothman, 2014). L'amplitude des pics de résonance est un reflet direct de la concentration du métabolite. Les données sont extraites d'une région anatomique ou fonctionnelle spécifique en raison de l'hétérogénéité cellulaire et de la complexité des mécanismes biochimiques (Juchem et Rothman, 2014). Les régions d'intérêts, ou volumes d'intérêts puisqu'il s'agit d'un champ tridimensionnel, sont localisées à partir d'images anatomiques obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Basées sur le modèle de cascade métabolique de Giza et Hodva (2001), plusieurs études ont vérifié l'impact métabolique de la commotion cérébrale avec la SRM, notamment au niveau des concentrations de glutamate/glutamine. Tel que prévu, une altération des niveaux de glutamate (Glu), de glutamine (Gln ; son précurseur) ou de la combinaison glutamate+glutamine (Glx) a été observée à différentes périodes post-commotionnelles chez des athlètes universitaires. Alors que Henry et ses collaborateurs (2010) ont rapporté une diminution du glutamate dans M1 en phase immédiate, Chamard et ses collègues (2014) ont plutôt observé une augmentation du Glx dans M1 et dans le cortex préfrontal en phase chronique. Schranz et al. (2018) ont quant à eux observé une diminution de Gln en phase aigüe et chronique dans le cortex préfrontal.

Bien que les études en SMT aient suggéré des altérations persistantes de l'activité inhibitrice GABAergique, seulement trois études, à notre connaissance, ont rapporté les effets d'un historique de commotions cérébrales sur la concentration GABAergique (l'absence d'un corpus de littérature plus étoffé tient probablement au fait que la quantification du GABA avec la SRM est complexe et récente; Choi, Lee, Merkle et Shen, 2006). Tout d'abord, Tremblay, Beaulieu, et al. (2014), ont rapporté que les concentrations absolues de GABA, chez des footballeurs commotionnés trois ans auparavant, étaient équivalentes au groupe contrôle au niveau de M1. Par la suite, Wilke et al. (2017) ont rapporté des résultats similaires : aucune

modification des niveaux GABAergiques dans le cortex moteur primaire d'athlètes dont la dernière commotion cérébrale était survenue en moyenne 21 mois auparavant. Finalement, Yassen et al. (2018) ont aussi rapporté une absence d'effet au niveau du GABA dans le M1 d'athlètes 72 heures, 2 semaines, et 2 mois après la dernière commotion cérébrale. Toutefois, au niveau du cortex frontal, une augmentation du GABA fut observée 2 semaines et 2 mois après la dernière commotion cérébrale. Prises dans leur ensemble, ces études suggèrent que des altérations de la concentration GABAergique chez des athlètes ayant un historique de commotions cérébrales pourraient se distribuer de façon inégale à travers le cerveau.

En plus du glutamate et du GABA, la SRM permet la quantification de plusieurs autres métabolites importants pour l'étude des commotions cérébrales. Chez l'humain, le métabolite le plus étudié dans les populations commotionnées est certainement le N-acétylaspartate (NAA). Ce dernier est présent dans le corps neuronal, les dendrites et les axones de la cellule (Kirov, Whitlow et Zamora, 2018) et est un marqueur d'intégrité et de santé neuronale (Moffett, Ross, Arun, Madhavarao et Namboodiri, 2007) via son rôle dans le fonctionnement mitochondrial (Kirov et al., 2018). Dans le TCC sévère, une diminution du NAA a fréquemment été observée et serait liée à une récupération incomplète (Kirov et al., 2018). Dans le sport, une diminution des niveaux de NAA a été rapportée en phase immédiate/aigüe (Henry et al., 2010; Henry, Tremblay, Leclerc, et al., 2011; Vagnozzi et al., 2010; Vagnozzi et al., 2008) dans les régions frontales et dans le M1. En phase chronique, les résultats sont plus mitigés. Bien que certaines études aient rapporté une diminution persistante du NAA six mois après la dernière commotion cérébrale (Chamard et al., 2014; Henry, Tremblay, Leclerc, et al., 2011), d'autres études ont observé une concentration normale de NAA quelques semaines (Chamard et al., 2012; Vagnozzi et al., 2010; Vagnozzi et al., 2008) ou mois (Chamard et al., 2013) après la dernière commotion cérébrale.

Finalement, un autre métabolite important dans l'étude des commotions cérébrales est le myo-inositol (mI), lequel serait un marqueur d'activation gliale, de neuroinflammation et d'astroglie (Kirov et al., 2018; McGraw, Hiebert et Steeves, 2001). Ainsi, lorsqu'anormalement élevé, le mI serait un signe de dommage à la membrane cellulaire (Dimou et Lagopoulos, 2014; Gardner et al., 2014). Des fluctuations du myo-inositol (mI) dans M1 ont

été rapportées en phase chronique chez des athlètes asymptomatiques, 6 à 18 mois après la dernière commotion cérébrale (Chamard et al., 2013; Henry, Tremblay, Leclerc, et al., 2011b).

En bref, malgré l'hétérogénéité des résultats, l'ensemble des études suggère la présence d'une diminution du NAA et d'une altération des concentrations de glutamate et de mI dans le cerveau d'athlètes présentant un historique de commotions cérébrales (Gardner et al., 2014). Ces altérations métaboliques ont surtout été rapportées dans le cortex préfrontal et le cortex moteur primaire d'athlètes commotionnés (Dimou et Lagopoulos, 2014), mais ceci est probablement dû à un biais de sélection dans les volumes d'intérêts, puisque la SRM nécessite une sélection *a priori* de ceux-ci. En phase chronique, des changements métaboliques peuvent être détectés en l'absence de symptomatologie clinique, suggérant la présence d'un dommage neuronal persistant au-delà des symptômes observables (Gardner et al., 2014). La SRM semble donc être une méthode efficace pour évaluer la cascade métabolique accompagnant la commotion cérébrale (Dimou et Lagopoulos, 2014).

## **1.3.2. Mesure des impacts microstructuraux**

### **1.3.2.1. Imagerie par tenseur de diffusion**

L'imagerie par tenseur de diffusion (ITD) est une technique basée sur la différence de diffusion tridimensionnelle de l'eau dans les divers tissus cérébraux. Effectivement, alors que les molécules d'eau se diffusent de façon aléatoire dans le liquide céphalorachidien et la MG (diffusion dite isotropique), leur diffusion dans la MB saine est majoritairement dirigée parallèlement aux fibres, l'eau étant contrainte dans cette direction par la myéline (diffusion dite anisotropique). Puisque les noyaux atomiques de l'hydrogène sont les plus réactifs au champ magnétique de l'IRM, la quantification de leurs propriétés de diffusion est ainsi possible (Alger, 2012). Les mesures de diffusivité sont acquises dans les différents voxels d'un faisceau de MB, qui sont ensuite reconstruits grâce à des méthodes de tractographie (Yuh, Hawryluk et Manley, 2014). Il est ainsi possible d'en estimer indirectement l'intégrité (Alger, 2012).

La mesure de diffusivité principalement rapportée dans les études de TCC est la mesure d'anisotropie fractionnelle (FA), utilisée pour quantifier la force de la direction de la diffusion. Cette valeur peut varier entre 0 (diffusion isotropique) et 1 (diffusion anisotropique) (Alger, 2012). Typiquement, une valeur élevée de FA est associée à une homogénéité de l'orientation et une plus grande densité des fibres, tandis qu'une FA réduite est observée dans une variété de conditions pathologiques et pourrait représenter un dommage aux axones, à la myéline, ou encore une réduction du nombre d'axones (Borja, Chung et Lui, 2018). Les autres mesures habituellement utilisées en ITD décrivent la forme ellipsoïdale de la diffusivité et sont la diffusivité moyenne (MD) qui décrit la forme globale (allongée ou arrondie), ainsi que la diffusivité radiale (RD) et axiale (AD) qui quantifient respectivement la diffusion de façon perpendiculaire et parallèle à la direction de la fibre (Yuh et al., 2014). Les changements observés à la MD sont habituellement dans le sens opposé à ceux de la FA (lorsque la FA est élevée, la MD est basse et vice-versa; Yuh et al., 2014). Il a été proposé que la RD est principalement atteinte dans les pathologies touchant la myéline tandis que l'AD serait touchée dans les pathologies affectant l'intégrité des axones (Borja et al., 2018).

Chez l'athlète universitaire, Henry, Tremblay, Tremblay, et al. (2011a) ont rapporté des valeurs élevées de FA et de AD, ainsi qu'une diminution des valeurs de MD dans la voie corticospinale et le corps calleux, particulièrement dans les régions sous-tendant les aires motrices, chez des footballeurs universitaires en phase immédiate. Une étude de Meier, Bergamino, et al. (2016b) a également rapporté une augmentation de FA tout au long du premier mois post-commotionnel. Deux études ont de plus rapporté des valeurs de MD plus élevées chez des athlètes commotionnés symptomatiques (Cubon, Putukian, Boyer et Dettwiler, 2011; Mustafi et al., 2018).

Par ailleurs, d'autres études ont rapporté des anomalies de la MB chez des athlètes asymptomatiques, jugés rétablis cliniquement et de retour au jeu. Certaines études ont démontré une augmentation de la FA ou une diminution de la MD en phases post-aigüe et chronique (3 et 6 mois post-commotion) (Chamard, Lefebvre, Lassonde et Theoret, 2016; Churchill, Caverzasi, Graham, Hutchison et Schweizer, 2017; Henry et al., 2011a; Lancaster et al., 2018; Sasaki et al.,

2014), tandis que Chamard et al. (2013) a observé une augmentation des valeurs de MD chez des athlètes féminines asymptomatiques plus de 7 mois après la dernière commotion cérébrale. Une baisse de la FA en phase chronique a également été observée chez de jeunes athlètes (Wu et al., 2018) et des boxeurs (Ware et al., 2018).

À lumière des résultats cités précédemment, l'ITD semble être une mesure sensible aux changements microstructurels induits par une commotion cérébrale liée au sport, et ce en phase aigüe et en phase chronique. Notons toutefois qu'une grande variabilité existe quant à la direction des altérations microstructurelles (hausse ou baisse de la valeur de diffusion), de leur sévérité, de leur distribution, et de leur décours temporel (Dimou & Lagopoulos, 2014; Gardner et al., 2012). La variabilité des résultats pourrait être attribuable à la nature dynamique et évolutive de la blessure, reflétant autant la cytotoxicité (FA élevé) ou un dommage à l'intégrité de la matière blanche (FA diminué) (Dimou & Lagopoulos, 2014). Néanmoins, il semblerait que la mesure la plus utilisée pour caractériser les changements microstructurels de matière blanche associés à la commotion cérébrale, à savoir la FA, soit relativement fiable : la période aigüe (< 2 semaines) serait associée à une *augmentation* de la FA tandis que la période post-aigüe (> 2 semaines) serait caractérisée par une *diminution* de la FA (Eierud et al., 2014; Schneider et al., 2019). Finalement, certains faisceaux de matière blanche seraient particulièrement vulnérables aux anomalies microstructurelles suite à une commotion cérébrale, notamment le corps calleux et la voie corticospinale (Gardner et al., 2012; Henry, 2014).

### 1.3.2.2 Volume et épaisseur corticale

L'épaisseur corticale est mesurée à partir d'images anatomiques acquises dans une séance d'IRM. La segmentation de la matière grise, de la matière blanche et du liquide céphalorachidien est d'abord nécessaire (Hutton, De Vita, Ashburner, Deichmann et Turner, 2008). Le volume est ensuite calculé et comparé à chacun des voxels (Hutton et al., 2008) ou à l'aide des modèles de reconstruction des surfaces (Dale, Fischl et Sereno, 1999; Fischl et Dale, 2000). L'épaisseur corticale évolue avec l'âge, mais un amincissement ou un épaissement pathologique de la MG est caractéristique d'une variété de troubles neurologiques (Hutton et al., 2008).

Seulement quelques études ont rapporté la présence d'altération du volume de la MG ou de l'épaisseur corticale. Chez des athlètes universitaires, une réduction du volume de l'hippocampe (Meier, Savitz, Singh, Teague et Bellgowan, 2016c; Singh et al., 2014), ainsi qu'un amincissement de l'épaisseur corticale dans les régions frontales (Churchill, Hutchison, et al., 2017b) et cingulaires (Meier, Bellgowan, Bergamino, Ling et Mayer, 2016a) ont été rapportés chez des athlètes présentant un historique de commotions cérébrales. Il est toutefois à noter que certaines de ces études (Meier et al., 2016a; Meier et al., 2016b; Singh et al., 2014) ont rapporté des différences lorsque des athlètes commotionnés étaient comparés à des non-athlètes, alors qu'ils étaient équivalents à leurs coéquipiers sans historique de commotion cérébrale, mais pratiquant également un sport de contact. Il est donc difficile de déterminer si cet effet est dû aux capacités cardiovasculaires des athlètes plutôt qu'à un effet des commotions cérébrales.

### 1.3.2.3. Imagerie de susceptibilité magnétique

L'imagerie de susceptibilité magnétique (SWI) est une technique utilisée pour sa sensibilité aux lésions axonales diffuses. Elle permet d'établir un contraste entre les différents tissus et vaisseaux sanguins et repère les microhémorragies dans la MB (Xiong, Zhu et Zhang, 2014). Les contrastes sont créés par les différences de susceptibilité ou de réactivité des tissus au champ magnétique, créant un signal hypo-intense dans les régions hémorragiques (Haacke, Mittal, Wu, Neelavalli et Cheng, 2009). Dans le cas de dommage axonal diffus, la SWI permet de repérer 3 à 6 fois plus efficacement la présence de microhémorragies de la MB sous-corticale profonde comparativement aux images d'un IRM standard (Mittal, Wu, Neelavalli et Haacke, 2009). Des comparaisons avec les images anatomiques acquises à partir de séquences d'IRM standard sont importantes pour exclure les dépôts de calcium ou de fer, les os, ou autres structures ressemblant à des hémorragies dans les séquences de SWI (Huang et al., 2015a). La SWI constitue donc un complément aux images anatomiques, lesquelles permettent d'identifier les hémorragies plus importantes (Haacke et al., 2009).

La SWI a peu été utilisée dans un contexte de blessures sportives. Une étude rapporte une augmentation significative des régions de basse intensité associées à des vaisseaux endommagés 2 semaines après une commotion cérébrale chez des athlètes universitaires masculins, mais pas

chez des athlètes féminines (Helmer et al., 2014). Chez des boxeurs amateurs actifs et retraités, aucune différence significative n'a été rapportée comparativement à des sujets contrôles, bien que la prévalence de microhémorragies ait été plus élevée (Hahnel et al., 2008; Hasiloglu et al., 2011). Finalement, des études menées chez des non-athlètes ayant subi un TCCL, on rapporte que la présence et le nombre de microhémorragies sont associés à la sévérité de la symptomatologie clinique (Liu, Ghimire, Pang, Wu et Shi, 2014; Park et al., 2009).

### **1.3.3. Effets à long terme des commotions cérébrales**

Comme nous venons de le voir, les effets aigus et chroniques des commotions cérébrales ont été décrits à l'aide de plusieurs marqueurs anatomiques et physiologiques, lesquels ont permis de mieux comprendre la pathophysiologie sous-jacente et longtemps sous-estimée des commotions cérébrales. Cette problématique est d'autant plus d'actualité que des études récentes ont mis en évidence un certain nombre de liens entre un historique de commotions cérébrales et le développement de symptômes neuropsychiatriques, de troubles cognitifs persistants, et de troubles neurodégénératifs chez des athlètes retraités (Baugh et al., 2012; McKee et al., 2013; Stern et al., 2011). De plus, plusieurs études ont démontré que certaines altérations cérébrales observées dans les mois suivant une commotion cérébrale pouvaient être présentes plusieurs *décennies* après la dernière commotion cérébrale.

Sur le plan métabolique, une augmentation du mI (Tremblay, De Beaumont, et al., 2013) et une diminution exacerbée des concentrations de glutamate en lien avec l'âge (De Beaumont et al., 2013) ont été notées chez d'anciens footballeurs et hockeyeurs universitaires (51 à 75 ans). Alors que les niveaux de NAA semblaient normaux dans ce groupe d'athlètes retraités asymptomatiques (De Beaumont et al., 2013; Tremblay, De Beaumont, et al., 2013), une diminution du niveau de NAA a été rapportée dans un groupe d'anciens footballeurs professionnels présentant certaines atteintes cognitives ou comportementales (Alosco et al., 2019). Sur le plan structurel, une baisse des valeurs de FA et une hausse des valeurs de MD et RD, particulièrement dans la voie fronto-pariétale et le segment frontal du corps calleux (Tremblay, Henry, et al., 2014) a été rapportée, en plus d'une diminution accélérée de l'épaisseur



corticale dans les régions frontales (Goswami et al., 2016; Tremblay, De Beaumont, et al., 2013). Par ailleurs, chez des footballeurs professionnels retraités, la présence de microhémorragies n'a été détectée que chez 4 participants sur 45 (Casson, Viano, Haacke, Kou et LeStrange, 2014).

Dans l'ensemble, ces études suggèrent un impact considérable des commotions cérébrales sur la structure et le fonctionnement du cerveau, et ce à très long terme. Effectivement, sur le plan clinique, les anomalies métaboliques et structurelles ont été associées à une diminution des fonctions mnésiques (Tremblay, De Beaumont, et al., 2013; Tremblay, Henry, et al., 2014) et à la présence accrue de symptômes comportementaux et psychoaffectifs (Alosco et al., 2019; Strain et al., 2013). Bien que le lien anatomo-fonctionnel mesuré empiriquement soit encore peu étudié (Manley et al., 2017), plusieurs études épidémiologiques se sont penchées sur l'association possible entre un historique de commotions cérébrales multiples et des effets à long terme. Globalement, il semblerait qu'un historique de commotions multiples soit fortement corrélé à la présence de déficits cognitifs (Manley et al., 2017), particulièrement au niveau de la mémoire et du trouble cognitif léger (Guskiewicz et al., 2005). De plus, un historique de commotions cérébrales serait associé à la présence de symptômes neuropsychiatriques, particulièrement au niveau des symptômes dépressifs (Hutchison, Di Battista, McCoskey et Watling, 2018; Manley et al., 2017).

Tel que proposé par certains auteurs (Alosco et al., 2018; Alosco et al., 2019), certaines des altérations répertoriées chez l'athlète présentant un historique de commotions cérébrales pourraient être prédictives d'encéphalopathie traumatique chronique (ETC), une maladie dégénérative qui a été observée chez d'anciens joueurs professionnels de football, de hockey, de soccer et de boxeurs, bien qu'un lien causal n'ait pu être établi (McAllister et McCrea, 2017). Un des principaux signes neuropathologiques observés dans l'ETC est la présence exacerbée de protéine Tau. Bien qu'une anomalie de la protéine Tau soit présente dans d'autres maladies neurodégénératives, comme l'Alzheimer, la distribution serait différente, et serait observable seulement en autopsie post-mortem (McAllister et McCrea, 2017). De façon alarmante, il existerait une association entre la présence anormale de protéines Tau et le nombre d'années d'exposition répétée à des coups à la tête, plutôt qu'avec le nombre de commotions cérébrales

subies par l'athlète, suggérant ainsi une contribution importante des coups dits « sous-cliniques » dans le développement de cette maladie (McKee, Alosco et Huber, 2016). Cette dernière donnée nous mène à évaluer la possibilité qu'une commotion cérébrale *en tant que telle* ne soit pas nécessaire au développement d'atteintes cognitives ou cérébrales. En effet, la seule exposition à des coups répétés à la tête dans un contexte sportif suffirait-elle à provoquer les d'anomalies décrites précédemment ?

## **1.4 Des impacts limités aux commotions cérébrales ? L'étude de l'exposition répétée à des coups sous-cliniques**

L'importance de s'intéresser à l'impact des coups sous-cliniques répétés dans un contexte sportif a notamment été soulevée par Bailes et ses collaborateurs en 2013. Le concept de coups sous-cliniques (de l'anglais « *subconcussive* ») réfère aux effets probables sur le cerveau du mouvement d'accélération-décélération résultant de coups directs ou indirects à la tête ne générant pas de dysfonction neurologique visible ni de symptômes cliniques permettant de diagnostiquer une commotion cérébrale. Ce serait par l'exposition répétée à ce type de coups, par exemple à travers la pratique répétée d'un sport de contact, qu'un effet délétère pourrait apparaître (Bailes, Petraglia, Omalu, Nauman et Talavage, 2013).

Dans les sports de contact, les joueurs sont particulièrement exposés à ce type d'impacts. En effet, au football universitaire, il a été démontré, à l'aide de technologies de télémétrie, que les joueurs reçoivent en moyenne  $586 \pm 408$  coups à la tête par saison (Nauman et Talavage, 2018). Bien que beaucoup moins de données existent pour les autres sports, une étude de King et collègues (2018) ont rapporté, dans une ligue de rugby féminin, un nombre de coups à la tête similaire à ce qui est rapporté au football universitaire, à savoir une moyenne de 14 coups par joueur par partie. Une autre étude a enregistré une moyenne de 412 impacts par saison chez les joueurs de soccer universitaire masculin et de 311 impacts par saison chez les femmes (Nauman et Talavage, 2018).

Bien que plusieurs études aient tenté d'identifier un seuil de force minimal pouvant provoquer une commotion cérébrale, il ne semble pas y avoir de réponse définitive. En effet, chez un même athlète, il a été observé que la force d'un coup déclenchant l'apparition de symptômes cliniques était très variable (Brennan et al., 2017), et que ce n'est pas nécessairement le coup le plus puissant reçu par le joueur qui est à l'origine des symptômes (Eckner, Sabin, Kutcher et Broglio, 2011). Il appert donc que les coups répétés à la tête dans un contexte sportif pourraient constituer un risque non négligeable pour la santé des athlètes, varier grandement en magnitude et en fréquence, et possiblement être équivalents aux coups provoquant une commotion cérébrale. De plus, certaines études ont proposé que l'accumulation de coups sous-cliniques répétés au cours d'une partie ou d'une saison pourrait être un facteur de risque pour l'apparition d'une commotion cérébrale (Stemper et al., 2018).

Ainsi, à la lumière des données suggérant des effets délétères à l'exposition aux coups répétés à la tête, plusieurs études récentes se sont penchées sur les conséquences cérébrales de ce type d'impacts, malgré l'absence de commotion cérébrale. Ces études seront décrites dans les sections suivantes.

#### **1.4.1. Symptômes cliniques et cognitifs**

Sur le plan cognitif, chez des jeunes de 13 à 19 ans, une atteinte légère du fonctionnement exécutif a été démontrée chez certains athlètes malgré l'absence de commotion cérébrale au cours d'une saison (Koerte et al., 2017; Talavage et al., 2014). Cependant, dans des études similaires réalisées auprès d'athlètes universitaires n'ayant pas subi de commotion cérébrale, peu d'impacts cognitifs ont été démontrés entre les mesures présaison et post-saison (Gysland et al., 2012; McAllister et al., 2012; Miller, Adamson, Pink et Sweet, 2007), suggérant que l'accumulation de coups répétés à la tête au cours d'une saison ne provoque pas de déficits cognitifs significatifs chez l'athlète.

### **1.4.2 Spectroscopie par résonance magnétique**

Encore peu d'études se sont penchées sur les impacts neurométaboliques des coups sous-cliniques répétés. Chez de jeunes footballeurs de 15 à 18 ans sans historique de commotion cérébrale, Poole et al. (2014) ont rapporté des niveaux plus élevés de mI dans le cortex orbito-frontal (COF) et de Glx dans le M1 comparativement à des jeunes pratiquant un sport sans contact, et ce même au temps de base en début de saison, suggérant un effet cumulatif et persistant des saisons précédentes. Effectivement, une diminution des taux de créatine, de mI et de Glx a ensuite été observée au cours de la saison, en l'absence de commotion cérébrale (Poole et al., 2014). Une étude récente a confirmé l'impact métabolique des coups répétés à la tête chez de jeunes athlètes en rapportant des modifications significatives des concentrations de Glx au cours d'une saison (Bari et al., 2019). Une diminution du Glx a été observée dans le COF de joueurs de football masculins tandis qu'une augmentation du Glx a été observée dans le M1 de joueuses de soccer féminin (Bari et al., 2019).

Chez l'athlète d'âge universitaire, Chamard et al. (2012) ont rapporté une diminution du NAA au cours d'une saison chez des joueurs de hockey n'ayant pas subi de commotion cérébrale, ce que Churchill et al. (2017c) et Panchal et al (2018) ont également observé chez des athlètes de football et de hockey. Cette dernière étude a, de plus, observé un patron de changement différent pour les hommes et les femmes quant à la concentration de Glu au niveau du corps calleux : tandis qu'il augmentait au cours d'une saison chez la femme, il diminuait chez l'homme (Panchal et al., 2018). Schranz et al. (2018) ont quant à eux rapporté une diminution du Gln au cours d'une saison de rugby chez des athlètes féminines. Finalement, une seule étude s'est intéressée aux athlètes retraités. Koerte et al. (2015) ont rapporté une augmentation de Cho et de mI chez d'anciens joueurs de soccer professionnels sans historique de commotion cérébrale comparativement à d'anciens athlètes de sport sans contact.

### **1.4.3 Imagerie par tenseur de diffusion**

L'impact structurel sur la MB des coups répétés à la tête en l'absence de commotion cérébrale a représenté un sujet de recherche particulièrement fertile dans les dernières années. À ce jour,

celles-ci semblent démontrer des fluctuations des valeurs d'anisotropie au cours d'une saison de jeu chez des athlètes pratiquant un sport de contact (Bahrami et al., 2016; Bazarian et al., 2014; Churchill, et al., 2017c; Davenport et al., 2014; Gajawelli et al., 2013; Koerte et al., 2012b; Kuzminski et al., 2018; Lao et al., 2015; Lipton et al., 2013; Marchi et al., 2013; Mayinger et al., 2018; McAllister et al., 2014; Slobounov et al., 2017). Dans leur ensemble, ces études suggèrent qu'une saison complète de pratique d'un sport de contact en l'absence d'une commotion cérébrale est associée à une augmentation des valeurs de FA, suivie d'une diminution de ces valeurs après un temps de repos sans contact après la saison (voir Schneider et al., 2019 pour une revue récente de la littérature).

#### **1.4.4. Volume et épaisseur corticale**

L'épaisseur corticale est une mesure qui a été très peu utilisée dans l'étude des coups sous-cliniques. Dans une première étude, Koerte et collaborateurs (2016) ont rapporté une diminution de l'épaisseur corticale chez d'anciens joueurs de soccer sans historique de commotion cérébrale dans les régions pariétales, temporales et occipitales. Une seconde étude ne rapporte toutefois aucune modification de la matière grise au cours d'une saison dans un groupe d'athlètes universitaires sans commotion cérébrale (Slobounov et al., 2017).

#### **1.4.5. Imagerie de susceptibilité magnétique**

À l'instar des techniques de mesure d'épaisseur et de volume de la MG, peu d'études ont utilisé l'imagerie de susceptibilité magnétique pour mesurer les impacts de coups sous-cliniques répétés chez l'athlète. Dans une étude d'imagerie multimodale, Slobounov et al. (2017) ont rapporté la présence de microhémorragies chez 6 des 18 footballeurs universitaires évalués. De plus, les athlètes présentant ces anomalies étaient ceux ayant reçu le plus de coups à la tête. Pour leur part, Helmer et al. (2014) ont rapporté l'absence de microhémorragies dans un groupe de hockeyeurs n'ayant pas subi de commotion cérébrale pendant une saison.

#### **1.4.6. Connaissances actuelles et avenues de recherche**

À ce jour, relativement peu d'études se sont penchées sur les effets de coups répétés à la tête dans le sport en l'absence de diagnostic formel de commotion cérébrale. De plus, les quelques études citées ont habituellement été menées avec un échantillon restreint, se limitant généralement à une population d'athlètes masculins. Or, les études sur les commotions cérébrales rapportent fréquemment des différences entre les profils cognitifs, métaboliques et structurels de participants masculins et féminins, suggérant des atteintes plus grandes chez les athlètes féminines (Broshek et al., 2005; Chamard et al., 2012; Fakhran, Yaeger, Collins et Alhilali, 2014). Par ailleurs, les groupes de référence se limitent presque exclusivement à des athlètes pratiquant un sport sans contact, voire sans groupe de comparaison. Sachant que la pratique régulière d'un sport est associée à des effets neuro-protecteurs sur le cerveau et la cognition (Gomez-Pinilla et Hillman, 2013; Hillman, Erickson et Kramer, 2008), ainsi qu'à des changements métaboliques et structurels (Tremblay, Pascual-Leone, et Theoret, 2018) il nous apparaît important de considérer ce facteur dans l'analyse des modifications cérébrales observées chez l'athlète. Il est possible que l'hétérogénéité des résultats dans la littérature soit partiellement associée au groupe contrôle sélectionné (*vs* non-athlètes, *vs* athlètes de sport sans contact ou *vs* aucun groupe contrôle). En effet, tel que nous le décrivons dans la prochaine section, l'activité physique aérobique a été associée à plusieurs modifications structurelles et fonctionnelles dans plusieurs régions du cerveau correspondant à celles identifiées dans l'étude des commotions cérébrales et des coups sous-cliniques, dont le cortex préfrontal, le cortex moteur primaire, le corps calleux et la voie corticospinale (Tremblay et al., 2018). Ici, la question centrale est la suivante : la forme physique et cardiovasculaire d'athlètes de niveau universitaire, par ses mécanismes plastiques sur l'anatomie et la physiologie du cerveau, module-t-elle la réponse cérébrale à l'exposition répétée à des coups à la tête ?

## **1.5 L'effet de l'activité physique aérobique sur le cerveau : un facteur à considérer dans l'étude des coups d'intensité sous-cliniques ?**

Plusieurs études démontrent que l'activité physique aérobique régulière provoque des changements plastiques au niveau de l'anatomie et de la physiologie du cerveau, ce qui aurait un rôle neuroprotecteur, notamment dans le vieillissement. L'activité physique favoriserait les processus de neurogenèse, d'angiogenèse, de synaptogenèse et de gliogenèse (Cotman, Berchtold et Christie, 2007; El-Sayes et al., 2019; Stillman, Cohen, Lehman et Erickson, 2016). Des facteurs d'oxygénation vasculaire, neurotrophiques, de prolifération d'oligodendrocytes, ainsi qu'une meilleure santé mentale et un meilleur bien-être général sont parmi les hypothèses explicatives des mécanismes sous-jacents pour expliquer ces changements bénéfiques (Sexton et al., 2016). Cependant, malgré ces évidences, encore très peu d'études se sont intéressées aux effets de la pratique d'un sport compétitif sur l'anatomie et la physiologie du cerveau d'athlètes universitaires. Les premières évidences suggèrent pourtant que le cerveau des athlètes se distingue de celui des non-athlètes. Il pourrait notamment se distinguer par une meilleure efficacité neuronale, particulièrement dans les régions sous-tendant les fonctions cognitives de plus haut niveau (Nakata, Yoshie, Miura et Kudo, 2010). La présente section s'attardera ainsi sur les connaissances actuelles quant aux effets de l'activité physique aérobique sur la cognition, ainsi que sur le métabolisme et la microstructure du cerveau.

### **1.5.1. Cognition**

Très peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'exercice physique sur la cognition chez de jeunes adultes et il est difficile de conclure sur un effet bénéfique dans ce groupe d'âge (Prakash, Voss, Erickson et Kramer, 2015), alors qu'un lien plus clair existerait dans l'enfance et dans le vieillissement (Erickson et al., 2019; Hillman et al., 2008). Effectivement, chez les enfants et les personnes âgées, la pratique régulière d'une activité physique vigoureuse a été mise en lien avec des changements positifs sur le fonctionnement attentionnel et exécutif, ainsi que sur la cognition générale. De plus, dans le vieillissement, cela aiderait à prévenir le déclin cognitif (Erickson et al., 2019). Selon une méta-analyse sur les performances cognitives des athlètes, il

pourrait tout de même y avoir un effet positif subtil de la pratique d'un sport universitaire ou professionnel sur la vitesse de traitement de l'information et l'attention, lequel serait plus important chez les hommes (Voss, Kramer, Basak, Prakash et Roberts, 2010).

Ces impacts bénéfiques de l'activité physique aérobique régulière sur la cognition seraient possiblement sous-tendus par divers changements structurels et fonctionnels du cerveau (Erickson et al., 2019), tels que décrits plus en détail dans les sections suivantes

### **1.5.2. Spectroscopie par résonance magnétique**

L'étude des effets de l'activité physique sur le métabolisme cérébral a démontré des effets à court et à long terme. Les études sur les effets aigus, c'est-à-dire immédiatement après un effort physique vigoureux, ont rapporté des fluctuations dans les taux de lactate (Coxon et al., 2018; Dennis et al., 2015), de Glu (Maddock, Casazza, Fernandez et Maddock, 2016) et de GABA (Coxon et al., 2018; Maddock et al., 2016), lesquels auraient tendance à augmenter. On rapporte également qu'une fréquence plus élevée d'exercice physique dans la semaine précédant les tests d'effort physique est corrélée à un niveau plus élevé de Glu au repos chez l'adulte (âge moyen : entre 25,8 et 28,1 ans) (Maddock et al., 2016).

Il existe peu d'études portant sur les effets à long terme d'une meilleure condition physique sur le neurométabolisme de jeunes athlètes. Effectivement, les études existantes ont été menées sur une population vieillissante (Erickson et al., 2012; Gonzales et al., 2013). Néanmoins, ces dernières ont rapporté un lien positif entre les niveaux de NAA et le Vo<sub>2</sub>max, une mesure de la capacité cardiorespiratoire, dans les régions frontales (Erickson et al., 2012; Gonzales et al., 2013). De plus, une étude récente rapporte que les des niveaux de NAA et de Cho sont plus élevés chez des individus ayant pratiqué plus d'activité physique au cours de leur vie comparativement à des individus sédentaires, ce qui reflèterait une plus grande intégrité neuronale (Engeroff et al., 2019).



### **1.5.3. Imagerie par tenseur de diffusion**

Encore une fois, les études utilisant l'ITD pour caractériser les impacts de l'activité physique sur la microstructure de la matière blanche ont rapporté des résultats mitigés. Effectivement, plusieurs études rapportent des valeurs de FA élevées chez différents types d'athlètes tels que des gymnastes (Wang et al., 2013) et des joueurs de handball (Hanggi et al., 2015), tandis que d'autres études rapportent une baisse de ces valeurs chez des gymnastes (Huang, et al., 2015b) et des coureurs (Chang, Tsai, Wang et Chang, 2015). Tout de même, de meilleures capacités cardiorespiratoires seraient corrélées à une meilleure intégrité de la matière blanche tant chez le jeunes adulte que chez l'adulte plus âgée (Marks, Katz, Styner et Smith, 2011; Marks et al., 2007), lesquelles agiraient comme facteur neuroprotecteur (Johnson, Kim, Clasey, Bailey et Gold, 2012; Tseng et al., 2013).

### **1.5.4. Volume et épaisseur corticale**

Encore une fois, le lien le plus probant entre l'activité physique et l'épaisseur corticale a été établi dans le vieillissement (Voss, Nagamatsu, Liu-Ambrose et Kramer, 2011). Effectivement, l'activité physique ralentirait l'amincissement de la matière grise dû à l'âge dans les régions frontales (Erickson, Leckie et Weinstein, 2014) et dans l'hippocampe (Firth et al., 2018). Ce processus neuroprotecteur serait sous-tendu par le rôle de l'activité physique sur la neurogenèse et la vascularisation (Voss et al., 2011) et, au plan cognitif, préviendrait un déclin de la mémoire (Erickson et al., 2011) et du fonctionnement exécutif (Weinstein et al., 2012).

Plusieurs études ont tout de même porté sur les effets du sport élite sur la MG chez des athlètes au début de l'âge adulte. Les études ont démontré une augmentation du volume de MG dans plusieurs régions cérébrales (Hanggi et al., 2015; Huang et al., 2015b; Schlaffke et al., 2014; Wei, Zhang, Jiang, & Luo, 2011), alors que d'autres études ont rapporté une réduction du volume de matière grise (Freund et al., 2014; Hanggi, Koeneke, Bezzola et Jancke, 2010). Les régions les plus susceptibles d'être modifiées par la pratique d'un sport sont les régions sensorimotrices, telles que le M1, l'aire motrice supplémentaire, l'aire somatosensorielle et le cervelet, ainsi que plus largement le lobe frontal et l'hippocampe (Tremblay et al., 2018). Finalement, contrairement

aux personnes plus âgées, de meilleures capacités cardiorespiratoires, mesurées par un test d'effort physique maximal (Vo2Max), ont été associées à l'épaisseur corticale chez de jeunes athlètes, notamment au niveau du COF et des régions temporo-pariétales (Williams et al., 2017).

### **1.5.5. Connaissances actuelles et avenues de recherche**

Malgré une certaine hétérogénéité dans les résultats et une absence de comparaison directe entre les différentes populations, les études décrites dans les sections précédentes nous permettent de dégager un constat important : les mêmes régions cérébrales, évaluées avec les mêmes techniques, semblent être impliquées dans les changements associés à la fois à un historique de commotions cérébrales, à l'exposition répétée à des coups sous-cliniques à la tête, et à l'activité physique soutenue telle que la pratique d'un sport cardiovasculaire de haut niveau. Pourtant, bien qu'un vif intérêt existe quant à l'utilité d'intégrer l'activité physique dans la routine d'un athlète peu de temps après une commotion cérébrale afin de diminuer les symptômes post-commotionnels (Leddy, Baker, Haider, Hinds et Willer, 2017; Makdissi et al., 2017; Sawyer, Vesci et McLeod, 2016; Schneider et al., 2017; Willer et al., 2019), seulement quelques auteurs ont tenté d'expliquer le rôle modulateur et neuroprotecteur que pourrait avoir le sport sur les impacts cérébraux encourus lors d'une commotion cérébrale (Dech, Bishop et Neary, 2019; Morris, Gomes Osman, Tormos Munoz, Costa Miserachs et Pascual Leone, 2016). À cet effet, l'activité physique pourrait être utile dans les efforts de réhabilitation de l'athlète commotionné, mais pourrait aussi en modifier les impacts en modulant les mécanismes pathophysiologiques qui y sont associés (Rabinowitz et al., 2014).

Par ailleurs, à notre connaissance, aucune étude n'a tenté de déterminer la contribution de l'exercice physique à la réponse cognitive, structurelle et métabolique à une exposition répétée à des coups à la tête en l'absence d'un historique de commotion cérébrale. En effet, la grande majorité des études antérieures ont comparé un groupe d'athlètes pratiquant un sport de contact à un groupe d'athlètes pratiquant un sport sans contact. Or, à la lumière des études décrites précédemment, il appert que le cerveau d'un athlète de haut niveau est différent de celui de la population générale, et ce *dans les régions susceptibles aux commotions cérébrales et aux*

*impacts sous-cliniques*. Donc, il nous semble impératif de déterminer si les effets délétères des impacts sous-cliniques rapportés dans la littérature ont une réelle signification clinique. En d'autres termes, les impacts structurels et métaboliques de l'exposition répétée aux coups à la tête sont-ils amoindris par le fait qu'ils surviennent chez des individus présentant une grande forme physique ?

## **1.6 Objectifs et hypothèses**

Nous proposons dans la présente thèse d'évaluer la présence d'altérations structurelles, métaboliques et cognitives chez des athlètes universitaires sans historique de commotion cérébrale pratiquant un sport de contact et susceptibles de recevoir des coups répétés à la tête, grâce à une approche multimodale d'imagerie par résonance magnétique. Un deuxième objectif est de déterminer la contribution de l'activité physique aérobique régulière associée à la pratique d'un sport universitaire, sur les changements associés à une exposition répétée à des coups sous-cliniques à la tête. Finalement, un objectif secondaire est de déterminer l'impact du sexe sur les effets structurels et métaboliques d'impacts sous-cliniques répétés à la tête. Pour ce faire, un groupe de 24 athlètes sans historique de commotion cérébrale pratiquant un sport de contact a été comparé à 2 groupes contrôles. Le premier était constitué de 24 athlètes pratiquant un sport sans contact, tandis que le deuxième était constitué de 24 individus sédentaires.

### **Article 1 : Revue de la littérature sur l'effet des TCCL, incluant les commotions cérébrales, sur la réactivité du cortex moteur primaire tel que mesuré par la stimulation magnétique transcrânienne.**

Afin de mieux cibler les objectifs et les hypothèses de recherche dans le domaine émergent des coups sous-cliniques, il importe de s'intéresser aux biomarqueurs qui ont été identifiés dans la littérature sur les commotions cérébrales. Effectivement, tel que décrit précédemment, les mécanismes associés aux commotions cérébrales semblent similaires à ceux associés à l'exposition aux coups répétés à la tête. Plus précisément, les études en stimulation magnétique transcrânienne ont permis d'identifier certains mécanismes pathophysiologiques à court et à long terme impliqués dans la cascade neurométabolique de la commotion cérébrale.

Ainsi, le premier article de la présente thèse propose une recension des études de stimulation magnétique transcrânienne, laquelle permettra d'identifier les systèmes de neurotransmetteurs particulièrement vulnérables aux commotions cérébrales.

## **Article 2 : Investigation des effets neurométaboliques et cognitifs de l'exposition à des coups sous-cliniques répétés et de l'activité physique.**

L'article 2 rapporte les résultats obtenus avec la SRM et la SWI, deux techniques de neuroimagerie permettant d'identifier des anomalies métaboliques et anatomiques chez l'athlète présentant un historique de commotion cérébrale. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les impacts neurométaboliques de la pratique d'un sport de contact et d'un sport sans contact sur le métabolisme du cortex moteur primaire et du cortex préfrontal. Le choix des régions d'intérêt était basé sur des études antérieures ayant rapporté leur vulnérabilité aux commotions cérébrales tel que démontré en SRM (Gardner et al., 2014), en ITD (Eierud et al., 2014) et en SMT (Lefebvre, Tremblay et Theoret, 2015; Major, Rogers et Pearce, 2015). De plus, le cortex préfrontal a été sélectionné pour son rôle dans certaines fonctions cognitives sensibles aux commotions cérébrales. Les métabolites suivants ont été mesurés : NAA, mI, Glu, Gln, Glx et GABA. De plus, les résultats à des tests cognitifs mesurant les fonctions suivantes ont été rapportés : attention sélective et soutenue, vitesse de traitement de l'information, inhibition et flexibilité cognitive (fonctionnement exécutif) et mémoire visuelle. Les tests ont été sélectionnés en raison de leur vulnérabilité aux effets des commotions cérébrales.

Les hypothèses principales sont les suivantes :

- Les athlètes pratiquant un sport de contact présenteront des anomalies métaboliques comparativement à *i)* des athlètes pratiquant un sport sans contact ; et *ii)* des non-athlètes
- Les athlètes pratiquant un sport de contact ne présenteront pas d'anomalies cognitives
- Les athlètes pratiquant un sport de contact ne présenteront pas un nombre plus élevé de microhémorragies que *i)* des athlètes pratiquant un sport sans contact et *ii)* des non-athlètes

- Des différences métaboliques seront observées entre des athlètes pratiquant un sport sans contact et des non-athlètes.

L'hypothèse secondaire est la suivante :

- Les changements métaboliques seront plus importants dans les groupes d'athlètes féminines que dans les groupes d'athlètes masculins.

### **Article 3 : Investigation des effets microstructuraux de l'exposition à des coups sous-cliniques répétés et de l'activité physique.**

L'article 3 avait pour but d'identifier les impacts microstructuraux associés à la pratique d'un sport de contact et d'un sport sans contact, comparativement à des non-athlètes, en terme d'intégrité de la matière blanche et de la matière grise. Un lien anatomo-fonctionnel a tenté d'être établi entre les changements microstructuraux et les résultats aux tests cognitifs rapportés dans l'article 2. Le corps calleux et la voie cortico-spinale ont été sélectionnés comme régions d'intérêt en raison des nombreuses études antérieures suggérant leur vulnérabilité aux effets des commotions cérébrales (Dimou et Lagopoulos, 2014).

Les hypothèses principales sont les suivantes :

- Les athlètes pratiquant un sport de contact présenteront des anomalies microstructurelles au niveau du corps calleux de la voie corticospinale comparativement à *i)* des athlètes pratiquant un sport sans contact ; et *ii)* des non-athlètes.
- Des différences microstructurelles pourraient également être observées entre des athlètes pratiquant un sport sans contact et des non-athlètes.

L'hypothèse secondaire est la suivante :

- Les changements microstructuraux seront plus importants dans les groupes d'athlètes féminines que dans les groupes d'athlètes masculins.



## **Chapitre 2**

### **Article 1 : Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex**

Geneviève Lefebvre, Sara Tremblay, Hugo Théoret

Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada

Ste-Justine Hospital Research Center, Montreal, Canada

Article publié dans *Brain Injury*, 2015, 29(9), 1032-1043, doi:10.3109/02699052.2015.1028447

## 2.1 Abstract

**Primary objective:** The present paper systematically reviews studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex (M1) to assess cortical excitability, intracortical inhibition/facilitation and synaptic plasticity following mild traumatic brain injury (mTBI).

**Methods:** Articles using TMS over M1 in patients with mTBI or sport-related concussion indexed in PubMed and published between 1998 and September 2014 were included in the present review.

**Main outcomes and results:** From the 17 articles that matched search criteria, results from various TMS paradigms were summarized and divided in three main areas of interest: motor cortical excitability/facilitation, motor cortical inhibition, and cortical plasticity. Although studies suggest a trend of abnormal intracortical inhibition following mTBI, no clear and specific pattern emerges from the surveyed data.

**Conclusions:** At this time and with the possible exception of intracortical inhibitory measures, TMS cannot reliably detect changes in M1 excitability in individuals with mTBI or a concussion at both the acute and chronic stages of injury. This may be explained by the small number of studies and large variety of stimulation parameters. Additional longitudinal and multimodal studies are needed to better understand the nature of the excitability changes that may occur within M1 following mTBI.

**Keywords:** Inhibition; Concussion; Cortical excitability; Primary motor cortex



## 2.2 Introduction

In 2009 only, over 3.5 million individuals in the USA were diagnosed with a traumatic brain injury (TBI), which represents a serious public health problem [1]. The most frequent causes of TBI being falls, motor-vehicle collisions, and violence, TBI affect all age groups, and more importantly adolescents and young adults, children and the elderly [1,2]. It is estimated that amongst treated brain injuries, about 70 to 90% are considered mild traumatic brain injuries (mTBI) [2]. Considering the large number of mild traumatic brain injuries that are not treated, the incidence of mTBI is estimated at 600 per 100,000 [2].

The World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury proposes a definition of mild traumatic brain injury (mTBI) as an ‘acute brain injury resulting from mechanical energy to the head from external physical forces. Operational criteria for clinical identification include: (i) 1 or more of the following: confusion or disorientation, loss of consciousness for 30 minutes or less, post-traumatic amnesia for less than 24hours, and/or other transient neurological abnormalities such as focal signs, seizure, and intracranial lesion not requiring surgery; (ii) Glasgow Coma Scale score of 13–15 after 30 minutes post-injury or later upon presentation for healthcare’ [3]. When a mTBI occurs in a sport context, the brain injury caused by a direct or indirect blow to the head is called a concussion. The terms concussion and mTBI, however, have often been used interchangeably in the literature [4]. A wide range of physical, cognitive, behavioural and affective symptoms follow mild traumatic brain injury or concussion, and are used to determine recovery. Among the most frequently reported symptoms are headaches, fatigue, slowness, irritability, balance problems, attention, and concentration and memory deficits [5,6].

Mild traumatic brain injury has long been considered a minor and completely reversible injury. This belief was supported by the typical spontaneous resolution of symptoms within 2-3 weeks post-injury and the failure to observe any gross brain damage as assessed by standard neuroimaging techniques [4]. However, the recent association of sport concussions with neurodegenerative disorders, such as dementia [7] and chronic traumatic encephalopathy [8]

suggests that there may be ‘silent’ pathological changes occurring in the brain following mTBI that could cause long-lasting alterations. Models of TBI derived from animal studies described by Giza and Hodva [9] suggest that the initial impact to the head provokes a pathological cascade of cellular and metabolic disruptions, including inflammation, excitotoxicity, oedema, and mitochondrial dysfunction. This neurometabolic cascade is thought to involve a sudden imbalance in glutamatergic, cholinergic and GABAergic levels, as well as ion channels and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor malfunctions [9,10].

The majority of patients with mTBI recover within days to weeks, but some experience symptoms that last for months or even become essentially permanent. Following a concussion, the potential for long-lasting neurobiological consequences remains unresolved, and the question of when recovery is complete and thus normal activities can be resumed is uncertain as we lack reliable biomarkers [11-14]. Traditional, purely clinical measures of the consequence of a concussion are unreliable indicators of brain injury, poor predictors of full recovery, return to work, sport activity or duty decisions. Therefore, there is a need to develop objective markers to facilitate diagnosis and gather prognostic insights, test treatment efficacy, and establish objective criteria on which to base activity decisions [14]. Neurophysiologic [15-17] and neuroimaging [18,19] methods, while promising, are still insufficiently reliable, perhaps because they fail to directly assess the pathophysiology of post-concussion symptoms and consequences. Indeed, mechanistic insights into the etiology of (lasting) deficits after a concussion are sparse. The recent development of powerful tools of noninvasive brain stimulation opens a new opportunity to explore diagnostic and prognostic markers of mTBI. More specifically, numerous recent studies have used transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex to identify areas of abnormality at both the acute and chronic stages of mTBI, and there is hope that such indices may serve as diagnostic and prognostic predictors for subjects after a concussion.

Introduced by Barker and collaborators in 1985 [20], TMS allows the assessment of motor neurophysiology via non-invasive, safe and painless stimulation of the human brain [21]. TMS is based on the principle that when a magnetic pulse is delivered over a brain region, the pulse induces a secondary ionic current in the brain, which produces a depolarization of a population of

neurons [21]. When applied over the primary motor cortex (M1), the depolarization activates the corticospinal pathway and induces a twitch in the corresponding muscle. This muscular activity can be quantified using electromyography, i.e. the motor evoked potential (MEP). Using specific paradigms involving single and paired pulses, it is possible to assess the integrity of excitatory and inhibitory mechanisms within M1, as well as synaptic plasticity, sensorimotor interactions and motor pathway integrity [22]. The present paper reports a systematic review of TMS studies in patients with mTBI to reveal patterns of primary motor cortex abnormalities and guide future efforts aiming at developing reliable markers of incomplete recovery.

### **2.3. Material and methods**

A systematic review of the literature was performed using the following databases: PubMed (1998 to sept 2014) and Medline (1998 to sept 2014). The following search keywords were used: ‘TMS’, ‘transcranial magnetic stimulation’, ‘traumatic brain injury’, ‘TBI’, ‘concussion’, ‘motor cortex’, and ‘M1’. We initially identified 106 articles corresponding to our search criteria. After carefully reviewing the abstract of all papers, we identified 15 articles investigating mild traumatic brain injury in humans. We also looked through the references of the selected papers for additional relevant articles, which led to the inclusion of two additional papers. Subsequently, we read through the full texts of the final sample of articles to gather the following information: population (athletes or non-athletes), number of participants, age of participants, number of concussions, time post injury, TMS parameters, and results. Studies were only included if they were published in English and described thoroughly their methodology.

### **2.4 Results**

Note that results are restricted to M1 stimulation, even though some studies investigated other regions or other methods were used (i.e. EEG, neuropsychological testing). When different levels of severity of traumatic brain injury were included in the studies, only results related to mTBI and sport-related concussions are reported. In order to be succinct, only the main results of the different studies are reported (see table 1 for full results). For a clearer understanding of the

impact of mTBI on the neurophysiology of the primary motor cortex, the results are divided into each TMS paradigm used to measure three main areas of interest: motor cortical excitability and facilitation, motor cortical inhibition and cortical plasticity (table 2). Note that for a clear identification of the populations, the term concussion refers to sport-related mTBI and the term mTBI refers to non-athlete populations.

### **2.4.1. Motor cortical excitability**

Resting motor threshold (rMT): The resting motor threshold is usually obtained by a single stimulation of the primary motor cortex (M1) at the lowest intensity of stimulation producing a 50 $\mu$ V peak-to-peak amplitude muscle contraction (MEP) of the resting targeted contralateral muscle in a minimum of five out of ten consecutive trials. The rMT is believed to reflect global excitability of the corticospinal system, including membrane excitability of corticospinal neurons and interneurons, and synaptic connections at the cortical and spinal levels [21]. Pharmacological studies suggest that motor thresholds are mediated by NMDA glutamate receptor activity [23]. The resting motor threshold was found to be normal in mTBI groups, i.e. equivalent to controls, in the majority of reviewed studies, in both acute and chronic phases. However, two studies found an elevated rMT 2 weeks after mTBI that returned to normal levels 3 months post-injury [24,25]. An elevated rMT was also observed, in both symptomatic and asymptomatic non-athletes, 5 years after injury [26,27].

Active motor threshold (aMT): The active motor threshold is usually obtained by a single stimulation of the primary motor cortex (M1) at the lowest intensity of stimulation producing a 100  $\mu$ V peak-to-peak amplitude activation (MEP) of the contracted targeted contralateral muscle in a minimum of 50% of ten consecutive trials [21]. Compared to the rMT, the active motor threshold is believed to depend more directly on axon thresholds [23]. Two studies reported results for the aMT. Pearce and colleagues [28] reported normal aMT values at 2, 4 and 10 days post-injury in amateur Australian football players while Chistyakov, et al. [25] reported a higher active threshold 2 weeks post-mTBI.

Motor evoked potential amplitude: To assess MEP amplitude, single pulse stimulation at a typical intensity of 120% rMT is delivered over M1 and mean peak-to-peak amplitudes are measured. MEP amplitudes reflect global excitability of the corticospinal tract, including the motor cortex, and can be used to assess the physiologic integrity of motor pathways [21]. Pharmacological studies suggest that MEP amplitude is mediated by the activity of many receptors, including GABA<sub>A</sub> and dopamine [23]. MEP amplitude was shown to be normal in the acute [28,29] and chronic phases post-injury [30,31].

MEP/M amplitude ratio: The MEP/M amplitude ratio is calculated by dividing the average peak-to-peak MEP amplitude by the MEP amplitude obtained through supramaximal peripheral electrical stimulation, which is related to activation of the M-wave [25]. A significant increase in the MEP/M amplitude ratio was observed between day 3 and day 5 following a sport concussion [32,33]. Two weeks post-injury, MEP/M wave amplitude ratios were shown to be reduced in another study [25].

MEP latency: MEP latency is defined as the onset latency of the peripheral motor response and is thought to reflect the integrity of fast-conducting fibres along the corticospinal pathway [34]. Livingston and colleagues [32,33] reported a significant prolongation of MEP latency between day 1 and day 10 following injury. However, other studies found normal latencies in the acute phase [28,29].

Input-output curve: Also called recruitment curve, this measure is obtained by successive single stimulations of varying intensities, where increased intensities lead to higher MEP amplitudes [22]. The slope of the MEP input-output curve is believed to reflect corticospinal excitability, with steeper slopes indicating increased excitability [35]. Insights from pharmacological studies suggest a relationship with glutamatergic activity [36]. The input-output curve was shown to be normal in the chronic phase (approximately 5 years and 30 years after the last sport concussion) [37,38]. Conversely, Pearce and collaborators [30] reported reduced input-output curves in retired athletes 21 years post-concussion.

Central motor conduction time (CMCT): CMCT represents the delay between motor cortex activation and motor neuron activation in the brainstem or in the spinal cord [22]. To assess CMCT, the latency of the peripheral conduction time, which is usually obtained by the stimulation of the spine root over the intravertebral foramina central, is subtracted from the central MEP latency [22]. Chistyakov, et al. [25] found prolonged CMCT two weeks after mTBI while other studies found normal conduction time in non-athletes and concussed athletes [24,32,33,39].

Intracortical facilitation (ICF): Based on a protocol first described by Kujirai, et al. [40], this paradigm consists of pairing of a sub-threshold stimulation (70 to 90% of rMT) to a supra-threshold (usually 120% of rMT) stimulation with a 8ms to 30ms inter-stimulation interval (ISI) [41], which produces a facilitation of the motor response. This facilitation is believed to reflect interneuron activity and is thought to be modulated by glutamatergic [42] and GABAergic activity (GABA<sub>A</sub> receptors) [43]. ICF was found to be reduced in concussed individuals between week 1 and week 4 post-injury [44]. In contrast, Bashir, et al. [45] have shown greater ICF at weeks 2 and 6 in a concussed individual. In the chronic phase, ICF was shown to be normal [37,38].

#### **2.4.2. Motor cortical inhibition**

Cortical silent period (CSP) duration: In this paradigm, a supra-threshold single pulse stimulation is applied over M1 while the participant maintains a slight voluntary contraction of the targeted muscle, creating a pause in the EMG signal occurring after the MEP [21,22]. The duration of this silent period, more precisely the later part, is thought to be modulated by intracortical inhibition [22]. Pharmacological studies suggest that the CSP reflects GABA<sub>B</sub> receptor activity [46]. In the acute phase of mTBI, the CSP tends to be prolonged on the first days [28,29], weeks [25,29] and months [29] following a concussive event. This prolongation of the CSP seems to be maintained over time as demonstrated in studies where athletes were tested more than 9-12 months post-injury [31,38,39,47]. Furthermore, prolongation of the CSP observed

in athletes tested more than 9 months post-concussion was shown to further increase when retested 6-15 months after a new injury[38]. De Beaumont, et al. [37] have also shown that abnormally high CSP duration values can be observed 30 years after the last concussion in retired athletes with a history of multiple concussions. In contrast, a study found a reduction of CSP duration in Australian football players tested on average 21 years post injury [30]. Also, the presence of CSP durations within normal limits was reported in the first 4 weeks [44] and again more than 10 months post injury [48].

Short intracortical inhibition (SICI): Based on a protocol first described by Kujirai, et al. [40], this paradigm consists of pairing of a sub-threshold stimulation (70 to 90% of rMT) to a supra-threshold (usually 120% of rMT) stimulation with a 1ms to 5ms inter-stimulation interval (ISI) [41], which produces an inhibition of the motor response. This protocol is believed to reflect intracortical inhibition, more specifically GABA<sub>A</sub> receptor activity [49,50]. In the acute phase, SICI was shown to be normal [28,44,45]. In the chronic phase, SICI was also shown to be normal in most studies [37-39]. However, one study reported a reduction of SICI in athletes tested at 21 years post-injury [30].

Long intracortical inhibition (LICI): Using a paired-pulse paradigm, suppression of the motor response can also be induced by two supra-threshold pulses with a longer inter-stimulus interval (50-200ms) [41]. This inhibitory measure is believed to be modulated by GABA<sub>B</sub> receptor activity [46,51]. In the acute phase, Powers, et al. [44] found normal LICI in the first 4 weeks post-injury in football athletes. However, Bashir, et al. [45] observed an absence of inhibition in a patient at 2weeks post-injury. This altered inhibition had returned to normal levels when retested at week 6 post-injury. In the chronic phase, LICI was shown to be normal in concussed athletes more than 10 months post-injury in one study [48]. In contrast, LICI was found to be enhanced more than 9-12 months post-concussion in football athletes [31,39,47]. When tested on average 21 years post-concussion, LICI was also found to be altered, but inhibition was reduced [30].

Short latency afferent inhibition (SAI): This paired-pulse protocol involves a peripheral stimulation followed by a cortical stimulation to examine sensorimotor interactions. Afferent inhibition of motor cortex excitability is elicited by an electrical stimulation of the median nerve. This stimulation is paired with a magnetic stimulation of the contralateral M1 with inter-stimulation intervals of 19 to 21ms [52]. SAI is thought to be a marker of sensorimotor integration and involves cholinergic [53] and GABA<sub>A</sub> [54] receptor activity. One study investigated SAI and reported normal inhibition in concussed athletes more than a year after the last concussive event [39].

Long latency afferent inhibition (LAI): Inhibition of the motor excitability is also possible using the same protocol as SAI, but with an ISI of 100 to 200ms [22]. This measure is thought to reflect M1-primary sensory cortex (S1) interactions [55]. Tremblay, et al. [39] reported no significant LAI differences between concussed and control athletes tested one year after the last concussion.

### **2.4.3. Cortical plasticity**

Potential for cortical plasticity can be evaluated by numerous TMS protocols. Depending on specific parameters, it is possible to modulate motor cortex excitability by increasing or inhibiting the potential for motor response. Two plasticity mechanisms are thought to be modulated by TMS: long-term potentiation (LTP), when synaptic strength is increased, and long-term depression (LTD), when synaptic strength is decreased [22].

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): With rTMS, successive pulses of the same intensity are applied at low (1Hz or less) or high (usually 5 Hz to 20Hz) frequencies. Generally, inhibition of motor excitability can be achieved by low-rate rTMS, whereas high-rate rTMS increases excitability [21]. Only one study has reported findings from rTMS in patients with a mTBI. A low frequency (1Hz) paradigm was used and showed irregular shape alternations of the MEP waveform. These abnormalities were observed 2 weeks after injury and normalized in 9 out of 15 patients when retested 3 months after injury [24].



Theta burst stimulation (TBS): In theta burst stimulation (TBS), bursts of stimulation are used to induce plasticity related to LTP and LTD. The effects of TBS depend upon the temporal pattern of stimulation: continuous (cTBS) trains of stimulation (3 stimuli at 50Hz every 200ms, for 20-40 sec) induce a reduction in excitability and intermittent (iTBS) trains of stimulation (2 sec bursts every 10 sec for a total duration of 190 sec) induce an increase of excitability [56].

Bashir, et al. [45] used cTBS and measured its effect on excitability at several time-points following stimulation (0, 5, 10, 20 minutes post-cTBS). In contrast with the expected inhibition and with the results obtained in control subjects, two weeks after the injury, a single patient presented MEP facilitation at every time point. However, normal inhibition was found in the patient 6 weeks post-injury.

Paired associative stimulation (PAS): This paradigm involves peripheral electric stimulation of the median nerve (afferent somatosensory pathway) paired with magnetic stimulation of M1. If the afferent peripheral signal arrives in motor cortex synchronously with a TMS pulse applied to M1, and paired stimulation is applied repetitively, it induces plasticity-like changes in excitability [57]. This synchronicity is usually obtained with a 25ms ISI (PAS<sub>25</sub>) and is thought to reflect LTP-like plasticity [22]. This technique has been shown to induce MEP amplitude and CSP duration increases [57] in healthy subjects. However, if a 10ms ISI is used (PAS<sub>10</sub>), the response is inhibited and is thought to reflect LTD-like plasticity [22]. A single study has reported the effects of PAS in individuals with a concussion during the chronic phase [31]. As expected, controls showed the usual increase in MEP amplitude and prolongation of the CSP following PAS<sub>25</sub> whereas athletes with a history of multiple concussions did not. For PAS<sub>10</sub>, a similar pattern was observed: controls showed the usual decrease in cortical excitability whereas concussed athletes did not.

## 2.5 Discussion

An increasing number of studies have explored the physiological integrity of primary motor cortex using TMS after mTBI or sport-related concussion. The present review highlights the wide variety of paradigms and parameters that have been used to assess cortical reactivity and plasticity following mTBI. Due to a significant disparity in procedures and results, there is a lack of consensus regarding the short- and long-term physiological response to mTBI or concussion. Whereas altered inhibitory function is generally observed, no clear pattern of changes in excitatory systems emerges from the literature. Additionally, very few studies have addressed the impact of mTBI on M1 plasticity.

The most frequently reported alteration in M1 function following mTBI is an abnormal level of intra-cortical inhibition. In both the acute and chronic phases, most studies have reported significantly altered values in inhibitory TMS protocols (CSP, SICI and LICI). Nine studies found increased CSP durations in concussed individuals, two studies found no difference with healthy controls and one reported a reduction in CSP duration (see table 1). As CSP duration is thought to reflect GABA<sub>B</sub> receptor activity [46], similar results should be expected with LICI, which also appears to be modulated by GABA<sub>B</sub> receptor activity [51]. Here again, alterations are commonly reported, but no clear pattern emerges. In the acute phase, two studies reported both normal and abnormal levels of LICI, although impaired LICI was found in a single patient and the abnormal values returned to baseline 6 weeks post injury [45]. In the chronic phase, LICI was reported to be enhanced in three studies, normal in one study and reduced in one study (see table 1). It has been hypothesized that altered intra-cortical inhibition at both the acute and chronic stages of mTBI are related to the complex neurometabolic events that accompany trauma to the head [28]. More specifically, the reviewed data point to significantly altered GABA transmission [30,37] in the motor cortex of concussed individuals.

It should be noted, however, that TMS is essentially an indirect measure of neurotransmitter function [43]. Neurotransmitter concentrations can be more directly assessed with proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS), which allows sensitive *in vivo* detection

and quantification of brain metabolites [58,59,60] such as *N*-acetylaspartate, glutamate and GABA [61]. It has been shown that athletes with a concussion suffer an initial increase in glutamate concentration (1-6 days post-injury) that resolves at 6 months post-injury [2]. MRS data have also shown that concussed athletes tested on average 3 years after their last concussion display normal MRS-GABA levels within M1 [48]. There is an apparent discrepancy, therefore, between the numerous TMS studies reporting altered GABAergic inhibition in M1 and the one study assessing GABA directly with MRS. However, it appears that MRS measures of GABA correlate weakly and imperfectly with TMS measures of inhibition, such as LIC1 and CSP [63,64]. This suggests that TMS and MRS may reflect distinct GABAergic mechanisms and thus be affected differently by mTBI, arguing in favour of multimodal approaches that could provide complementary information regarding neurotransmitter disruption and validate TMS measures in this population.

In addition to evaluating inhibitory function within M1, TMS provides a simple way to assess numerous other specific characteristics of M1 reactivity and plasticity in response to mTBI. Except for motor threshold, it is difficult at this point to detect any specific pattern of abnormalities that accompany mTBI due to the limited number of studies that have used each of these protocols. Four studies have reported increased resting motor threshold and one study found increased active motor threshold in both the acute and chronic phases following mTBI. Studies reporting higher MTs in brain-injured patient, combined with a single study showing reduced intracortical facilitation [44], suggest a general tendency towards reduced cortical excitability of the primary motor cortex. This would fall in line with the multiple reports of increased GABA-related intracortical inhibition in mTBI (See table 1).

Thus, when taken together, TMS studies of the short- and long-term effects of mTBI on primary motor cortex excitability suggest a general trend towards diffuse cortical hypoexcitability. Powers and collaborators [44] have suggested that the immediate effect of a concussion would be that of reduced cortical excitability, which would then move towards increased GABAergic tone (presumably related to GABA<sub>B</sub> receptor activity) in the chronic phase. This raises the important issue of determining whether increased cortical

inhibition/reduced cortical excitability is a beneficial adaptation to the cellular trauma that occurs following concussion or a marker of incomplete recovery. A possible clue in that regard is the fact that many of the reported M1 abnormalities have been found to correlate with specific TMS measures of cortical excitability/inhibition. For example, cortical silent period lengthening in concussed athletes has been associated with reduced motor execution velocity [37], reduced motor sequence learning [31] and reduced motor response time, movement time and attention performance [28]. Interestingly, correlations were also reported between CSP duration and visuomotor reaction time and fine motor control [30] in a group of athletes with a history of concussions (21 years after last concussive event) that displayed *reduced* CSP durations. These data suggest that TMS assessment of M1 function may have clinical value.

In conclusion, this systematic review shows that TMS, with the possible exception of intracortical inhibitory measures, cannot reliably detect changes in M1 excitability in individuals with mTBI or a concussion at both the acute and chronic stages of injury. As it stands, the clinical and predictive utility of this technique remains to be determined, as no clear pattern of excitability/inhibition impairments emerges from the literature. As the time post-trauma at which participants are tested varies significantly between studies, it is necessary to conduct longitudinal assessments of M1 reactivity and plasticity to get a better picture of the timeline of excitability changes that accompany mTBI. Additionally, these studies would benefit from larger sample sizes as the number of participants in all the reviewed studies is relative low. Finally, multimodal evaluations that include TMS measures would also greatly enhance the value of future studies. For example, MRS, magnetic resonance imaging (MRI; diffusion imaging, resting-state imaging, susceptibility weighted imaging) and electroencephalography could provide important complementary information that would allow evaluation of the relevance of TMS results in a greater context and validation of some of the specific findings. Finally, because TMS is a non-invasive, portable, and relatively easy to use technique, it could be used as a means to get very early physiological data that could help predict individual responses to mTBI, contribute to return to activity/play decisions, objectively evaluate recovery and test treatment efficacy.

## **2.6. Declaration of interest**

This work was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research and the Fonds de Recherche du Québec – Santé. ST was supported by a Vanier Canada Graduate scholarship from the Canadian Institutes of Health Research. The authors report no declarations of interest.

## 2.7 References

1. Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K, Bell J, Lionbarger MR, Jones CD, Geller AI, Khoury N, Xu L. Trends in traumatic brain injury in the u.S. And the public health response: 1995-2009. *Journal of safety research* 2012;43:299-307.
2. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, Kraus J, Coronado VG, Injury WHOCCTFoMTB. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: Results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *Journal of rehabilitation medicine* 2004:28-60.
3. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG, Injury WHOCCTFoMTB. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: The who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *Journal of rehabilitation medicine* 2004:113-25.
4. McCrory P, Meeuwisse W, Aubry M, Cantu B, Dvorak J, Echemendia R, Engebretsen L, Johnston K, Kutcher J, Raftery M and others. Consensus statement on concussion in sport - the 4th international conference on concussion in sport held in zurich, november 2012. *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine* 2013;14:e1-e13.
5. Cantu RC. Head injuries in sport. *British journal of sports medicine* 1996;30:289-96.
6. Paniak C, Reynolds S, Phillips K, Toller-Lobe G, Melnyk A, Nagy J. Patient complaints within 1 month of mild traumatic brain injury: A controlled study. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 2002;17:319-34.
7. Lee YK, Hou SW, Lee CC, Hsu CY, Huang YS, Su YC. Increased risk of dementia in patients with mild traumatic brain injury: A nationwide cohort study. *PloS one* 2013;8:e62422.
8. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM and others. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain : a journal of neurology* 2013;136:43-64.

9. Giza CC, Hovda DA. The neurometabolic cascade of concussion. *Journal of athletic training* 2001;36:228-235.
10. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron* 2012;76:886-99.
11. Reddy CC, Collins MW. Sports concussion: Management and predictors of outcome. *Current sports medicine reports* 2009;8:10-5.
12. Randolph C, Kirkwood MW. What are the real risks of sport-related concussion, and are they modifiable? *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2009;15:512-20.
13. Putukian M, Aubry M, McCrory P. Return to play after sports concussion in elite and non-elite athletes? *British journal of sports medicine* 2009;43 Suppl 1:i28-31.
14. Ellemberg D, Henry LC, Macciocchi SN, Guskiewicz KM, Broglio SP. Advances in sport concussion assessment: From behavioral to brain imaging measures. *Journal of neurotrauma* 2009;26:2365-82.
15. Lovell M. The neurophysiology and assessment of sports-related head injuries. *Neurologic clinics* 2008;26:45-62; viii.
16. Shaw NA. The neurophysiology of concussion. *Progress in neurobiology* 2002;67:281-344.
17. Nuwer MR, Hovda DA, Schrader LM, Vespa PM. Routine and quantitative eeg in mild traumatic brain injury. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2005;116:2001-25.
18. Green R, Koshimori Y, Turner G. Research digest. Understanding the organic basis of persistent complaints in mtbi: Findings from functional and structural neuroimaging. *Neuropsychological rehabilitation* 2010;20:471-8.
19. Mendez CV, Hurley RA, Lassonde M, Zhang L, Taber KH. Mild traumatic brain injury: Neuroimaging of sports-related concussion. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2005;17:297-303.

20. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
21. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology* 2003;2:145-56.
22. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
23. Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC, Ziemann U. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation* 2008;1:151-63.
24. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Elron M, Feinsod M. Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. *Acta neurochirurgica* 1998;140:467-72.
25. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;70:580-7.
26. Tallus J, Lioumis P, Hamalainen H, Kahkonen S, Tenovuo O. Long-lasting tms motor threshold elevation in mild traumatic brain injury. *Acta neurologica Scandinavica* 2012;126:178-82.
27. Tallus J, Lioumis P, Hamalainen H, Kahkonen S, Tenovuo O. Transcranial magnetic stimulation-electroencephalography responses in recovered and symptomatic mild traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2013;30:1270-7.
28. Pearce AJ, Hoy K, Rogers MA, Corp DT, Davies CB, Maller JJ, Fitzgerald PB. Acute motor, neurocognitive and neurophysiological change following concussion injury in australian amateur football. A prospective multimodal investigation. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia* 2014. Epub ahead of print.
29. Miller NR, Yasen AL, Maynard LF, Chou LS, Howell DR, Christie AD. Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain injury : [BI]* 2014;28:1270-6.



30. Pearce AJ, Hoy K, Rogers MA, Corp DT, Maller JJ, Drury HG, Fitzgerald PB. The long-term effects of sports concussion on retired Australian football players: A study using transcranial magnetic stimulation. *Journal of neurotrauma* 2014;31:1139-45.
31. De Beaumont L, Tremblay S, Poirier J, Lassonde M, Theoret H. Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cerebral cortex* 2012;22:112-21.
32. Livingston SC, Goodkin HP, Hertel JN, Saliba EN, Barth JT, Ingersoll CD. Differential rates of recovery after acute sport-related concussion: Electrophysiologic, symptomatic, and neurocognitive indices. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 2012;29:23-32.
33. Livingston SC, Saliba EN, Goodkin HP, Barth JT, Hertel JN, Ingersoll CD. A preliminary investigation of motor evoked potential abnormalities following sport-related concussion. *Brain injury : [BI]* 2010;24:904-13.
34. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rosler KM, Triggs WJ, Ugawa Y and others. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an ifcn committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2008;119:504-32.
35. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 2002;19:307-21.
36. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, Dileone M, Nicoletti R, Pasqualetti P, Tonali PA. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *The Journal of physiology* 2003;547:485-96.
37. De Beaumont L, Theoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, Ellemberg D, Lassonde M. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:695-708.
38. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Theoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery* 2007;61:329-36; discussion 336-7.

39. Tremblay S, de Beaumont L, Lassonde M, Theoret H. Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. *Journal of neurotrauma* 2011;28:493-502.
40. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 1993;471:501-19.
41. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *The Journal of physiology* 2008;586:325-51.
42. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *Journal of neural transmission* 1997;104:1207-14.
43. Ziemann U. Tms and drugs. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2004;115:1717-29.
44. Powers KC, Cinelli ME, Kalmar JM. Cortical hypoexcitability persists beyond the symptomatic phase of a concussion. *Brain injury : [BI]* 2014;28:465-71.
45. Bashir S, Vernet M, Yoo WK, Mizrahi I, Theoret H, Pascual-Leone A. Changes in cortical plasticity after mild traumatic brain injury. *Restorative neurology and neuroscience* 2012;30:277-82.
46. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of gaba uptake in humans. *The Journal of physiology* 1999;517 ( Pt 2):591-7.
47. De Beaumont L, Mongeon D, Tremblay S, Messier J, Prince F, Leclerc S, Lassonde M, Theoret H. Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *Journal of athletic training* 2011;46:234-40.
48. Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, Tremblay S, Marjanska M, Doyon J, Lassonde M, Theoret H. Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014;125:1371-9.

49. Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: The dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology* 2002;545:153-67.
50. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000;111:794-9.
51. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of gaba(b) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental brain research* 2006;173:86-93.
52. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *The Journal of physiology* 2000;523 Pt 2:503-13.
53. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Experimental brain research* 2000;135:455-61.
54. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of gabaa receptor subtypes: A tms study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2007;118:2207-14.
55. Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Interactions between short latency afferent inhibition and long interval intracortical inhibition. *Experimental brain research* 2009;199:177-83.
56. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.
57. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 Pt 3:572-84.

58. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, Serna T, Osterdock R, Gross M, Kido D. Proton mr spectroscopy detected glutamate/glutamine is increased in children with traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2004;21:1539-52.
59. Holshouser BA, Tong KA, Ashwal S, Oyoyo U, Ghamsary M, Saunders D, Shutter L. Prospective longitudinal proton magnetic resonance spectroscopic imaging in adult traumatic brain injury. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2006;24:33-40.
60. Gasparovic C, Yeo R, Mannell M, Ling J, Elgie R, Phillips J, Doezema D, Mayer AR. Neurometabolite concentrations in gray and white matter in mild traumatic brain injury: an 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Neurotrauma* 2009;26:1635-1643.
61. Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M, Gruetter R. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR in biomedicine* 1998;11:266-72.
62. Henry LC, Tremblay S, Leclerc S, Khiat A, Boulanger Y, ElleMBERG D, Lassonde M. Metabolic changes in concussed american football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC neurology* 2011;11:105.
63. Tremblay S, Beaulieu V, Proulx S, de Beaumont L, Marjanska M, Doyon J, Pascual-Leone A, Lassonde M, Theoret H. Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of gaba and glutamate+glutamine. *Journal of neurophysiology* 2013;109:1343-9.
64. Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno LM, Allman C, Melle R, Woolrich M, Near J, Johansen-Berg H, Rothwell JC. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and gaba in the human motor cortex. *The Journal of physiology* 2011;589:5845-55.

## 2.8 Tables

**Table 1:** ADM= abductor digiti minimi; aMT = active motor threshold; APB = abductor pollicis brevis ; CMCT = central motor conduction time; CSP = cortical silent period; cTBS= continuous theta burst stimulation; FDI = first dorsal interosseus; ICF= intracortical facilitation; ISI = inter-stimulus interval; LAI = long latency afferent inhibition; LICI = long intracortical inhibition; M = Mean; M1 = primary motor cortex; MEP = motor evoked potentials; mTBI= mild traumatic brain injury; N= sample size; PAS= paired associative stimulation; rMT= resting motor threshold; rTMS= repetitive transcranial magnetic stimulation; SAI = short latency afferent inhibition; SD = standard deviation; SICI = short interval intracortical inhibition; TMS= transcranial magnetic stimulation. \* : indicates studies that used the same cohorts.

**Table 2:** aMT = active motor threshold; CMCT = central motor conduction time; CSP = cortical silent period; cTBS= continuous theta burst stimulation; ICF= intracortical facilitation; LAI = long latency afferent inhibition; LICI = long intracortical inhibition; MEP = motor evoked potentials; PAS= paired associative stimulation; rMT= resting motor threshold; rTMS= repetitive transcranial magnetic stimulation; SAI = short latency afferent inhibition; SICI = short interval intracortical inhibition; TMS= transcranial magnetic stimulation. \* : indicates studies that used the same cohorts.

**Table 1.** TMS Main parameters and results

Reference	Population	Groups : n	Age range (M +/- SD)	TBI history	Time post-injury	Target cortical region / hand muscle	TMS protocol	Parameters	Results
1998 Chistyakov et al. [24]	Non-athletes	mTBI : 39	19-59 (33,1)		2 weeks	M1 / APB	Single pulse	rMT	mTBI group: higher rMT
		controls: 21	18-54 (36,2)					CMCT	No difference
		mTBI: 15			3 months	M1/ APB	Single pulse	rMT	9 out of 15 mTBI: return to normal
								rTMS slow rate (1Hz)	Relative amplitude variability
								Latency variability	No difference, stable
2001 Chistyakov et al. [25]	Non-Athletes with minor, mild, moderate TBI	mTBI: 38	18-60 (31,9)		2 weeks	M1 / APB	Single pulse	rMT	Significantly increased in mild and moderate groups.
		controls: 20	20-54 (33,2)					aMT	Increased in diffuse and combined injury
	Scan results: no structural injury, diffuse focal, combined damage							MEP/M amplitude ratio	Significantly increased in mild and moderate groups
								CMCT	Reduction in mild and moderate groups
									Slightly prolonged in all concussed group, but significant only in mild injury group
									Significantly prolonged in the diffuse and combined injury groups

								CSP Duration stimulation at 125%,150%, 175% of aMT, at 130% of rMT	At 130%, CSP duration significantly prolonged in mild and moderate TBI. At 125% of aMT, significantly prolonged in moderate group only. Other intensities: no effect. Minor TBI did not differ from controls Prolonged in focal and combined injury at 130%
								Interthreshold differences - MEP/SP	Significant increase in mild/moderate TBI group: Abnormal in 54% of patients with mild TBI and 50% of moderate TBI.
2007 De Beaumont et al. [38]	Asymptomatic American football athletes	Multiple concussions (2+) : 15 Single concussion (1): 15 Controls: 15	23,38±2,63 22,94±2,84 22,5±2,53	Multiple: 2 or more (2,75±1,29)	more than 9months (59,12±69,5 2 months for single, 31.00±22,0 8 months for multiple)	Left M1 / FDI	Single pulse rMT	Input-output curve Stimulation at 80%, 90%, 100%, 110%, 115%, 120%, 130%, 140% of rMT	No difference No difference, normal curves
								Paired pulse SICI, ISI: 1,2,3 ms ICF, ISI: 6,9,12,15 ms	CSP significantly prolonged when multiple concussions group was compared to normal controls. No other group interactions reached significance. No difference No difference
					retest 6-15 months after new concussion	Left M1 / FDI			All measures were equivalent to time 1, but CSP which was prolonged at time 2 (after a new concussion) in patient group.

2009 De Beaumont et al. [37]	Retired hockey and American football athletes	Concussion:	19	50-65	1 to 5. (Last concussion in young adulthood)	30 years (27 to 41, M= 34,74±9,21)	Left M1 /FDI	Single pulse	rMT	No difference
		Controls:	21	61±5,16 59±9,07					Input-output curve 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140% of rMT	No difference
									CSP Duration 110%,120%, 130% of rMT	Significantly longer in concussed group in all levels of stimulation
							Paired pulse	SICI, ISI: 2,3 ms ICF, ISI: 9,12,15 ms	No difference No difference	
2011 Tremblay et al. [39]	Asymptomatic American football athletes	Concussion:	12	22,36±1,69	2 or more (3,25±0,97)	12 months or more (23,17±5,92 )	Right Median nerve + Left M1 /APB		SAI, ISI: 18, 20, 22 ms	No difference
		controls:	14						LAI, ISI: 100, 200ms	Effect of time, 100ms interval increases inhibition compared to 200ms. No group effect
							M1 / APB	Single pulse	CMCT CSP duration	No difference Significantly prolonged in concussed group
							Paired pulse	SICI, ISI: 2ms LICI, ISI: 100ms	No difference Significantly enhanced in concussed group	
2011 De Beaumont et al. [47]	Asymptomatic American football athletes	Concussion:	21	19-26 22,3±3,45	more than 2 (2,65±1,45)	more than 9 months (19,03±13,7 7)	Left M1 /FDI	Single pulse	CSP Duration 110%,120%,130% of rMT	Longer CSP duration in all levels of stimulation



							Paired pulse	LICI, ISI: 100ms	Lower LICI ratios LICI correlated with CSP duration when stimulation 120 and 130%
2012 De Beaumont et al. [31]	Asymptomatic American football athletes	Concussion: 13 controls: 19	19-27 23,4±3,11	more than 2 : 2,87±1,41	more than 9 months 13,74±6,26	Left M1 /APB	Single pulse	rMT  MEP amplitude CSP duration 120%, 130% of rMT	No difference  No difference Significantly longer in concussed group
						Right Median nerve + Left M1 /APB	Paired pulse	LICI, ISI: 100ms  PAS <sub>25</sub>  MEP amplitude  CSP duration  PAS <sub>10</sub>  MEP amplitude  CSP duration	Significantly enhanced in concussed group  Significant increase in MEP size in control group. Inhibition of response in concussed but not significant  CSP prolongation after PAS in control group. Not prolonged after PAS in concussed group Significant difference in control group. No effect in concussed group after PAS No difference
2012-10 Livingston et al. [32,33] *	Athletes	Concussion: 9 controls: 9	20,4±1,3	not in last 6 m	1,3,5,10 days	Left M1 / APB and ADM	Single pulse	rMT  MEP latency  MEP/M amplitude ratio  CMCT	No difference  Significant difference in APB latencies between day 1 and 5, and day 1 and 10. Linear increase of latency over days ADM: no difference ADM amplitude significantly smaller on day 3 than day 5. APB: no difference No difference

2012 Bashir et al. [45]	Non-athlete	mTBI: 1 controls: 12	44 30±14	1	2 and 6 weeks	Left M1	Paired pulse	ICF, ISI: 12ms  SICI, ISI: 3ms  LICI, ISI: 100ms	Significantly greater in patient at both time points No difference Absent at week 2, but returned to normal at week 6
							cTBS	MEP amplitude	Significant MEP facilitation at week 2 at 0,5,10,20 minutes after cTBS in patient compared to controls. Normal inhibition at week 6.
2012-13 Tallus et al. [26,27] *	Non-athletes	Symptomatic: 11 Recovered: 8 controls: 9	43,7±11,63 35,9±15,9 33,6±13,2		5 years (6,1±5,4 /3,8±1,1)	Left M1 / APB	Single pulse	rMT	Both mTBI groups had a MT significantly higher than controls. More variance in results for MTBI groups
2014 Miller et al. [29]	Non-athletes	mTBI: 15 controls: 15	20,8±1,2 21,1±1,3	1 or 2	3 days, 1 and 2 weeks, 1 and 2 months	M1 / FDI	Single pulse	rMT  MEP amplitude  MEP latency  CSP duration 120%of rMT	No effect of group or time over the 2 months. No difference No effect of group or time over the 2 months. No difference No effect of group or time over the 2 months. No difference Significantly longer in concussed group at 72hrs and over the 2 months. No effect of time, duration stayed the same over the 2 months.
2014 Pearce et al. [28]	Amateur Australian football (AF) players	Concussion: 8 controls: 15	25,1±4,5	excluded if 1 in last 1 2months	2, 4, 10 days	M1 / FDI	Single pulse	rMT aMT MEP Amplitude MEP latency	No difference No difference No difference No difference

							Paired pulse	CSP duration 125% of aMT SICI, ISI : 2ms	Significantly longer in concussed group at 48h and 4days. No difference
2014 Pearce et al. [30]	Retired elite and amateur Australian football (AF) players	AF: 40 (20 elite, 20 amateur) controls: 20	49,74±5,67 48,46±6,86 47,56±6,85	multiple (M = 3.2)	21,9 years	M1 / FDI	Single pulse	MEP amplitude Input-output curve 90%, 110%, 130%, 150% of aMT	No difference No difference in amplitude and CSP. But, difference in curve top which is significantly higher in controls
							Paired pulse	CSP duration 125% of aMT SICI, ISI : 2ms LICI, ISI: 100ms	Significantly reduced in AF groups, no difference between amateur and elite Significantly reduced in AF groups, no difference between amateur and elite Significantly reduced in AF groups, no difference between amateur and elite
2014 Powers et al. [44]	American football athletes	Concussion: 8 Controls: 8	20,16±1,19 20,28±1,47	0 to 2	1-4 weeks	Left M1 / FDI	Single pulse	rMT Voluntary activation	No difference Lower maximal voluntary activation in concussed group
							Paired pulse	CSP duration ICF, ISI: 10 ms SICI, ISI: 2ms LICI, ISI: 100ms	No difference Reduced in concussed group No difference No difference
2014 Tremblay et al. [48]	Asymptomatic American football athletes	Concussion: 16 Controls: 14	22,00±1,09 22,03±1,08	1 to 4 (M:1,88)	more than 10 months	Left M1 / FDI	Single pulse	rMT	No difference
							Paired pulse	CSP duration 120%, 130% of rMT LICI, ISI: 100ms	No difference No difference

**Table 2.** Results of mTBI/concussed groups compared to controls.

Time post injury	Ref.	TMS paradigms															slow rate rTMS MEP amplitude		
		Cortical excitability/facilitation					Cortical inhibition					Plasticity							
		rMT	aMT	MEP amplitude	MEP/M amplitude ratio	MEP latency	Input output curve	CMCT	ICF	CSP	SICI	LICI	SAI	LAI	cTBS	PAS <sub>25</sub> MEP amplitude		PAS <sub>25</sub> CSP	PAS <sub>10</sub> MEP amplitude
<i>Recovery phase</i>																			
1,3,5,10 days	[32,33]*	normal			Lower day 5 vs 3	Longer day 10 vs 1		normal											
2,4,10 days	[28]	normal	normal	normal		normal				longer day 2/4	normal								
3 days, 1 and 2 weeks	[29]	normal		normal		normal				longer									
1 to 4 weeks	[44]	normal							reduced	normal	normal	normal							
2 weeks	[24]	higher					normal												lower
2 weeks	[25]	higher	higher		reduced		longer			longer									
2 weeks	[45]										normal	absent inhibition			MEP facilitation				
6 weeks	[45]								enhanced		normal	normal			normal				
1 and 2 months	[29]	normal		normal		normal				longer									
3 months	[24]	normal																	normal
<i>Chronic phase</i>																			
more than 9 months	[38]	normal					normal	normal	longer	normal									
6-15 months after new concussion		normal					normal	normal	longer than time 1	normal									
more than 9 months	[47]								longer		enhanced								
more than 9 months	[31]	normal		normal					longer		enhanced				slightly inhibited	not prolonged	not reduced	normal	
more than 10 months	[48]								normal		normal								
more than 12 months	[39]						normal		longer	normal	enhanced	normal	normal						
5 years	[26,27]*	higher																	
21 years	[30]			normal			lower			reduced	reduced	reduced							
30 years	[37]	normal					normal	normal	longer	normal									

## Chapitre 3

### **Article 2 : Increased myo-inositol in primary motor cortex of contact sports athletes without a history of concussion**

Geneviève Lefebvre, BSc<sup>1</sup>, Emilie Chamard, PhD<sup>1</sup>, Sébastien Proulx, MSc<sup>2</sup>, Sara Tremblay, PhD<sup>1</sup>, Mark Halko, PhD<sup>3</sup>, Salil Soman, MD<sup>4</sup>, Elaine de Guise, PhD<sup>1</sup>, Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD<sup>3,5</sup>, Hugo Théoret, PhD<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>2</sup>McGill University, Montreal, Canada

<sup>3</sup>Division of Cognitive Neurology and Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>4</sup>Department of Radiology, Division of Neuroradiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>5</sup>Institut de Neurorehabilitacion Guttmann, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

Publié dans *Journal of Neurotrauma*, 2018, 35, 953-962, doi:10.1089/neu.2017.5254

### 3.1 Abstract

The objective of this study was to determine whether repetitive hits to the head at a subclinical level are associated with structural and functional brain abnormalities and if these effects are influenced by high levels of fitness associated with intense physical activity. Seventy-two college students were recruited: 24 non-athletes, 24 athletes practicing a varsity contact sport, and 24 athletes practicing a varsity non-contact sport. They were recruited for a neuropsychological evaluation and a magnetic resonance imaging session that included magnetic resonance spectroscopy of primary motor cortex (M1) and prefrontal cortex and susceptibility-weighted imaging. There was no evidence for reduced cognitive performance or presence of microbleeds in contact sports athletes. Abnormalities in contact sports athletes were found for myo-inositol concentration (mIns) in M1, where levels were significantly higher compared to non-contact sports athletes ( $p = 0.016$ ) and non-athletes ( $p = 0.029$ ). In prefrontal cortex, glutamate+glutamine (Glx) was significantly reduced in contact sports athletes compared to non-contact sports athletes ( $p = 0.016$ ) and a similar reduction was observed for gamma-Aminobutyric acid (GABA) levels ( $p = 0.005$ ). Varsity contact sports are associated with area-specific alterations in mINS concentration in primary motor cortex. In prefrontal cortex, high levels of fitness could modulate the effects of head impact exposure on prefrontal metabolite concentration. Indeed, although contact- and non-contact sports athletes show different neurometabolic profiles, they do not differ from sedentary controls.

**Keywords :** Concussion; Brain imaging; Sports; Sub-concussive; Physical activity

## 3.2. Introduction

Sports-related concussions have long been considered minor and completely reversible insults to the brain. This belief is supported by the common spontaneous resolution of symptoms within 7 to 10 days<sup>1</sup> and failure to observe any overt brain damage as assessed by standard neuroimaging techniques.<sup>2</sup> However, sports concussions have been the object of intense scrutiny in the last decade leading to growing concerns of lasting physical, behavioral and cognitive dysfunction (post-concussion syndrome), and the possible risk of development of neurodegenerative pathology following multiple concussions.<sup>1,3</sup>

While the relation between clinical and cognitive symptoms and changes in brain structure and function remains uncertain, several studies have reported widespread brain abnormalities thought to be concussion-related.<sup>4</sup> At the neurochemical level, studies using magnetic resonance spectroscopy (MRS) have most consistently found lower levels of N-acetylaspartate (NAA), a marker of neuronal integrity, in athletes with a history of concussion.<sup>5</sup> These reductions have been found in the acute<sup>6</sup> and chronic<sup>7</sup> phases of concussion, although others have reported recovery of NAA abnormalities within 30 days post-concussion.<sup>8,9</sup> Imbalanced Glutamate (Glu) levels and post-acute fluctuations of myo-inositol (mIns) levels have also been identified, further suggesting lasting cellular alterations in the brain of athletes with a history of concussion.<sup>5</sup> Significantly, alterations in metabolite concentration have also been reported more than 30 years after the last concussive event. For example, increases in mINS and decreases in Choline (Cho) levels were found in the medial temporal lobe of athletes that sustained their last concussion more than 30 years prior to testing.<sup>10</sup> In a younger sample of retired rugby players, however, Gardner and collaborators<sup>11</sup> found no evidence for altered NAA, Cho, Glu and mINS concentrations in occipitoparietal cortex, although glutathione was significantly lower.

In recent years, the issue of whether alterations in brain anatomy and function are specific and caused by concussions has been raised.<sup>12</sup> Indeed, repetitive, subconcussive hits to the head have been associated with distributed structural damage to both white matter (WM)<sup>13,14</sup> and

gray<sup>15</sup> matter (GM). Abnormalities in GM metabolite concentration have also been reported in athletes without a history of clinically diagnosed concussions.<sup>16</sup> In a small sample study, retired soccer players who never sustained a concussion were compared to former athletes that competed in noncontact sports (NCS), revealing higher levels of mIns and Cho in the posterior cingulate gyrus.<sup>16</sup> Significantly, mIns levels in soccer players were positively correlated with the estimated number of headings performed during the last year and throughout the career of the athlete.<sup>16</sup> Along the same lines, a prospective study with American football high-school players reported decreases in Creatine (Cr), mINS, Cho, and glutamate+glutamine (Glx) throughout a season in the absence of a diagnosed concussion, which were not present in NCS athletes.<sup>17</sup>

Taken together, MRS findings in athletes practicing a contact sport (CS), with or without a history of concussion, suggest the presence of significant neurometabolic abnormalities that may persist decades after retirement. Most previous studies, however, have compared CS athletes (A-CS) with NCS athletes (A-NCS) or teammates without a history of concussion. This approach does not take into account the fact that elevated levels of fitness are associated with significant alterations in brain structure and function.<sup>18</sup>

Indeed, the brain of athletes differs from that of sedentary controls in terms of WM,<sup>19</sup> GM,<sup>20</sup> and neurochemistry.<sup>21</sup> Importantly, many of the brain effects associated with physical activity overlap those associated with concussion or repeated subconcussive hits to the head.<sup>18</sup> For example, MRS studies have shown that exercise increases brain Lactate (Lac) concentration in the brain<sup>22,23</sup> and that vigorous physical activity significantly increases cortical glutamate and gamma-Aminobutyric acid (GABA).<sup>24</sup>

In addition to the immediate effects of physical exercise, higher levels of fitness have also been associated with changes in metabolite concentration. Gonzalez and coworkers<sup>21</sup> have reported elevated levels of NAA and Cho in the frontal and occipitotemporal cortex, respectively, in a group of middle-aged endurance athletes compared to matched sedentary controls. Further, in older persons, high fitness levels have been shown to reduce the effects of age on NAA



concentration.<sup>25</sup> These studies make it clear that the brain of highly fit athletes differs from that of sedentary individuals, which in turn may modulate its response to repetitive head impact.

In the present study, MRS of primary motor cortex (M1) and the prefrontal cortex was used to examine whether a history of repeated exposure to subconcussive hits to the head in CS athletes is associated with neurochemical abnormalities as compared with NCS athletes. The M1 was selected as a region of interest (ROI) based on previous studies showing this area to be vulnerable to the effects of concussion using MRS,<sup>5</sup> diffusion tensor imaging<sup>26</sup> and transcranial magnetic stimulation,<sup>27</sup> whereas prefrontal cortex was chosen because of its central role in cognitive functioning. In addition, A-CS and A-NCS were compared to sedentary controls. Participants also underwent neuropsychological testing and susceptibility weighted imaging to assess cognitive function and presence of brain micro-hemorrhages.

### **3.3. Materials and Methods**

#### **3.3.1. Participants**

A total of 72 participants were recruited for this study (see Table 1 for demographic data), which included three groups: *i*) 24 athletes (12 women) practicing a contact sport in a university team (rugby, soccer; A-CS); *ii*) 24 athletes (12 women) practicing a non-contact sport in a university team (swimming; A-NCS); and *iii*) 24 non-athletes (12 women; NA). Athletes were recruited from local varsity athletics departments and were carefully screened with a semi-structured interview to rule out the presence of any history of concussions. A semi-structured interview was also conducted with NA participants to ensure they had not taken part in organized sports or regular physical activity (more than once per week). Participants had no psychological, psychiatric or neurological disorder, and no substance abuse history. The groups were matched with regards to gender, education level, and age.

Participants were recruited for a single session that included a neuropsychological assessment followed by magnetic resonance imaging. The study was conducted at the *Unité de*

*Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* and was approved by the local ethics committee. All subjects gave written informed consent and received financial compensation for their participation.

### **3.3.2 Training frequency**

Athletes were tested during the off-season or summer training camp and were never tested after vigorous physical activity or on a practice day. Frequency of training, number of university-level years of play and total years of practice are presented in Table 2 (information was available for NA:  $n=20$ ; A-NCS:  $n=22$ ; A-CS:  $n=19$ ). In contact sports athletes, position data were available for 12 soccer players (6 defenders, 5 midfielders and 1 forward), and 5 rugby players (1 prop, 1 lock, 1 wing, 1 scrum half and 1 outside centre).

### **3.3.3. Cognitive assessment**

Before the imaging session, participants were evaluated by a trained neuropsychologist. Neuropsychological tests were chosen to evaluate cognitive functions that have been reported to be vulnerable to the effects of concussion and head impact exposure.<sup>28,29</sup> These were *i*) Attention: focused and sustained attention (Ruff 2&7, D2), and processing speed (Symbol Digit Modality Test, Color Trail A, D-KEFS Color-Word Interference Test- Naming and Reading conditions); *ii*) Executive Functions: inhibition and mental flexibility (D-KEFS Color Word Interference Test – Inhibition and Inhibition/Switching Conditions, Color Trail B) and *iii*) Memory: visual memory (Rey Complex Figure Test).

### **3.3.4. Magnetic Resonance Imaging**

MR acquisitions were made using a Siemens Trio 3T whole-body MRI system (Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel receive-only head coil.

### 3.3.5 Susceptibility-Weighted Imaging

Data were acquired using a high-resolution three-dimensional gradient-echo sequence with the following parameters: time to repetition (TR) = 28 msec, time to echo (TE) = 20 msec, flip angle (FA) = 15°, voxel size = 0.8 × 0.7 × 1.2 mm<sup>2</sup>, BW = 120 Hz/Px. MRI images were reviewed by a board-certified neuroradiologist, blind to group information, to detect the presence of micro-hemorrhages. Micro-hemorrhages were defined as small round lesions with homogeneous low signal intensity, without continuity with surrounding vascular structures.

### 3.3.6. Magnetic Resonance Spectroscopy

Acquisition of neurometabolite signals was done using a MEGA-PRESS sequence<sup>30</sup> with the following parameters: T<sub>R</sub> = 3 sec, T<sub>E</sub> = 68 msec, FA = 9°. Double-banded pulses for water suppression and editing of c-CH<sub>2</sub> GABA resonance at 3ppm were used. Variable power with optimized relaxation delays (VAPOR<sup>31</sup>) and outer volume suppression were optimized for the human 3T system and used for additional water suppression. Four blocks of 32 ‘EDIT OFF’ and 32 ‘EDIT ON’ alternate scans were acquired. Frequency drift correction was applied between each block. Using anatomical landmarks described by Youstry et al.,<sup>32</sup> a first voxel-of-interest (VOI) (30x30x30mm<sup>3</sup>) was positioned over the knob-like area representing the hand in left M1. The second VOI (30x30x30mm<sup>3</sup>) was positioned over left prefrontal cortex.

MRS data were analyzed using LC Model<sup>33</sup> for the ‘EDIT DIFF’ (difference spectra) and the ‘EDIT OFF’ spectra. Data with Cramer-Rao lower bounds (CRLB) of 35% or more were excluded from further analysis. An experimentally measured metabolite-nulled macromolecular spectrum from the occipital region and metabolite spectra using chemical shifts and J couplings were used as the basis set for editOff spectra. The metabolite-nulled basis spectra used in this study were built from occipital acquisitions on an independent cohort of 11 healthy adults. The occipital region was chosen for its high SNR, and subjects were selected for having no medical, neurological or psychiatric conditions and for not being medicated. LC Model fitting was performed over the spectral range from 0.2 to 4.0 ppm, and LC Model spline model of the baseline was deactivated using the NOBASE = T input parameter.

An experimentally measured metabolite-nulled macromolecular spectrum from the occipital region (average from 11 subjects) and the experimentally measured spectra from 100 mM phantoms of NAA, GABA, Glu and Gln at 37°C and with pH adjusted to 7.2 was used as the basis set for difference spectra. LC Model spline model of the baseline was also deactivated using the NOBASE = T input parameter. No baseline correction, zero-filling, or apodization functions were applied to the *in vivo* data prior to LC Model analysis. tCr (Cr-CH<sub>3</sub> + PCr-CH<sub>3</sub>), mIns, and tNAA (sNAA+NAAG) concentrations were obtained from editOff spectra, and GABA and Glx concentrations were obtained from difference spectra.

Metabolite quantification was performed using a water reference. Tissue composition was obtained from the anatomical MR images of each subject, which were segmented to gray matter (GM), white matter (WM), and CSF content using the automated *FreeSurfer* pipeline (V 5.3.0). The T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> relaxation times of water used in the calculation of attenuation factors were taken from published reports [T<sub>1</sub>(GM) = 1.29 s, T<sub>1</sub>(WM) = 0.87 s, T<sub>1</sub>(CSF) = 4 s, T<sub>2</sub>(GM) = 110 ms, T<sub>2</sub>(WM) = 80 ms, and T<sub>2</sub>(CSF) = 400 ms].<sup>34,35</sup> Water attenuation was computed using the fractional volume of each compartment.

### **3.3.7. Statistical analysis**

Statistical analysis was performed with SPSS version 24 (IBM Corporation, Armonk, USA). One way ANOVAs with group (A-CS, A-NCS, NA) as the between-subjects factor were conducted for neuropsychological and neurometabolic data. A Kruskal-Wallis H test was used to compare the number of micro-hemorrhages between groups.

## **3.4 Results**

### **3.4.1. Cognitive assessment**

There were no significant differences between groups in terms of age and education level (Table 1), and any of the neuropsychological measures (Table 3).

### 3.4.2. Susceptibility weighted imaging

Possible micro-hemorrhages were found in one participant in the NA group in the right temporal, bilateral inferior frontal and right frontal lobes (Fig. 1A), and one participant in the A-NCS group in the left frontal lobe (Fig. 1B). A Kruskal-Wallis H test showed no difference between the 3 groups ( $h = 1.01, p = 0.60$ ).

### 3.4.3. MRS

Six participants were excluded from MRS GABA analysis. In the M1, one participant was excluded because of CRLB above 35% (A-NCS). In prefrontal cortex, five participants were excluded because of CRLB above 35% (A-CS: two participants; NA: three participants). Analysis of all MRS spectra in two additional participants (A-CS, A-NCS) in the prefrontal ROI could not be performed because of signal quality issues.

In the M1 (Fig. 2A), a significant group effect was found for mIns ( $n = 72; f = 3.76, p = 0.029$ ), which was higher in the A-CS group compared to both NA ( $p = 0.029$ ) and A-NCS ( $p = 0.016$ ) groups (Fig. 2B). In prefrontal cortex (Fig 2A), a significant group effect was found for GABA ( $n = 65; f = 4.32, p = 0.017$ ; Fig. 2C), where concentrations were lower in the A-CS group compared to the A-NCS group ( $p = 0.005$ ). A significant group effect was also found for Glx ( $n = 70; f = 3.15, p = 0.049$ ; Fig. 2D), where concentrations were lower in the A-CS group compared to the A-NCS group ( $p = 0.016$ ).

Exploratory correlational analysis was performed to determine whether GABA and Glx concentrations in prefrontal cortex were associated with neuropsychological test scores. For the whole sample, there was a significant correlation between GABA concentration and D2-*hits* scores ( $n = 65; r = 0.26; p = 0.036$ ). For the A-CS group, Glx was positively correlated with RCFT-*recognition* ( $n = 23; r = 0.50, p = 0.015$ ; Fig. 3A), RCFT-*immediate recall* ( $n = 23; r = 0.43, p = 0.042$ ; Fig. 3B) and RCFT-*delayed recall* ( $n = 23; r = 0.50, p = 0.016$ ; Fig. 3C).

### 3.5. Discussion

The present results provide evidence that repeated exposure to subconcussive hits to the head is associated with higher levels of mIns in the M1 of A-CS compared to both A-NCS and sedentary controls. In prefrontal cortex, GABA and Glx concentrations were lower in A-CS compared to A-NCS athletes only, as sedentary controls and A-CS did not differ significantly on both measures. Furthermore, in CS athletes, increased prefrontal Glx levels were associated with superior performance on the RCFT. Finally, groups were equivalent in terms of neuropsychological test scores and presence of micro-hemorrhages.

Elevated mIns levels have been reported following nonsports-related traumatic brain injury (TBI). In children with moderate-to-severe TBI with presumed diffuse axonal injury, mIns concentrations were higher in occipital gray matter compared to controls and higher in patients with poor outcome compared to patients with good outcome.<sup>36</sup> In adults, Kierans and colleagues<sup>37</sup> reported elevated putaminal mIns in patients with mild TBI at 21 days post-injury. Similar findings have been reported in human<sup>38,39</sup> and animal models of TBI.<sup>40,41</sup> Myo-inositol is an organic osmolyte that is believed to be a marker of glial cell activation associated with neuroinflammation and gliosis.<sup>42</sup> Following traumatic brain injury, reactive astrogliosis occurs leading to what is called glial scarring, which may limit axonal repair and regeneration.<sup>42</sup> In athletes with a history of concussion, mIns levels have also been found to be elevated in M1 six months post-concussion.<sup>7</sup> More importantly, the present findings are strikingly similar to those reported by Koerte and associates,<sup>16</sup> who found higher levels of mIns in the posterior cingulate cortex of former professional soccer players without a known concussion history, which were positively correlated with an estimate of lifetime headings.<sup>16</sup> The present study confirms these results in a larger sample and shows that mIns levels in M1 are elevated in A-CS compared to both A-NCS and sedentary controls. Further, because participants were not tested after vigorous physical activity or on a practice day, and in light of data showing that mIns levels remain unchanged immediately following high-intensity exercise,<sup>24</sup> the present results suggest that mIns alterations are independent of physical activity levels and most likely related to repeated exposure to head impacts.

In prefrontal cortex, GABA and Glx levels were lower in A-CS compared to A-NCS. The A-CS and A-NCS were not significantly different from sedentary controls, however. These data underscore the need to include participants with no sports exposure in studies assessing the effects of repeated subconcussive head impacts. Indeed, a simple comparison between the two athlete groups could lead to the conclusion that practicing a contact sport is associated with lower GABA and Glx concentrations. This is not necessarily the case, however, as we show that GABA and Glx levels in contact sports athletes are not different from those of non-athletes.

Two distinct mechanisms may therefore underlie the observed effect. First, repeated subconcussive hits may be associated with small, non-significant *reductions* in Glx and GABA. Although GABA levels have been shown to be normal in athletes with a history of concussion,<sup>43,44</sup> reduced Glx has been found in the acute<sup>7</sup> and chronic<sup>45</sup> phases of concussion. Second, high fitness levels may *increase* Glx and GABA concentrations. Vigorous physical activity has been associated with acute increases in Glutamate and GABA levels in visual cortex.<sup>24</sup> Furthermore, the same study reported that baseline Glutamate levels could be predicted by the amount of physical activity performed in the week before testing.<sup>24</sup> This suggests that high levels of fitness achieved through repeated physical activity could lead to sustained increases in baseline levels of Glx and GABA.

The present results cannot disentangle the relative contributions of a history of subconcussive hits to the head and sustained physical activity in explaining the differences in prefrontal metabolite concentration between contact and non-contact athletes. They suggest, however, that neurometabolic effects of subconcussive hits to the head in prefrontal cortex are, if present, modest.

Contrary to other neuroimaging methods such as functional MRI or diffusion imaging, MRS requires *a priori* selection of ROIs where metabolite concentrations are assessed. This has resulted in important study heterogeneity,<sup>4,5</sup> where neurochemical abnormalities in athletes with a history of concussion have been reported in areas such as corpus callosum,<sup>46</sup> thalamus,<sup>47</sup> primary motor cortex<sup>6</sup> and frontal cortex.<sup>9</sup> In the study of soccer players with no history of concussion,

increases in mINS, similar to those reported here, were found in posterior cingulate cortex.<sup>16</sup> Importantly, as mentioned by Dimou and coworkers,<sup>4</sup> these different ROIs can show different patterns of metabolic alterations, even within a single study.

The reason for these discrepancies remains difficult to determine. It has been suggested that cellular differences between brain areas may account for some of the differential effects reported between brain areas.<sup>7</sup> As concussions occur in response to linear and rotational accelerations, primarily through shear deformation, specific cortical areas may be more vulnerable to the biomechanical forces resulting from direct impact with the head.<sup>48</sup> Although concussions result from heterogeneous insults, possible gliosis in the present study was limited to the M1.

Region-specific increases in mIns levels have been reported in previous studies of TBI patients.<sup>7,36,37</sup> For example, Kierans and associates<sup>37</sup> found higher mIns in the putamen 22 days after mTBI with normal levels in the caudate nucleus, globus pallidus and thalamus. Similarly, mIns in M1 was found to be higher in concussed athletes 6 months post-concussion while it remained unchanged in dorsolateral prefrontal cortex.<sup>7</sup> It has been shown that astrocytes are heterogeneous in terms of gene expression profile, physiology, developmental pattern, and functional specialization.<sup>49</sup> Further, reactive astrocytes do not respond to TBI in a spatially homogeneous fashion. Rather, studies in rats have shown that the morphology of reactive astrocytes can be very different across brain areas following brain injury, where the presence of a gliotic scar was found in the hippocampal area but not in the medial geniculate body after lateral fluid percussion.<sup>50</sup> Additionally, in the same study, the presence of gliosis was found to vary across locations as a function of time since brain injury.<sup>50</sup> These data suggest that glial response to repeated hits to the head is not homogeneous and that some brain areas may be more vulnerable than others.

Similarly, results from the present study show that the possible effects of sports practice on metabolite levels are also not distributed homogeneously across brain areas. In a study exploring the association between aerobic fitness and neurometabolite concentration, Gonzales



and collaborators<sup>21</sup> reported that higher cardiorespiratory fitness was associated with higher NAA in frontal cortex and higher Cho in occipitoparietal cortex. It was suggested that regional differences could be explained by the fact that the cognitive benefits of increased fitness are particularly important for executive functions, which are located primarily in frontal areas.<sup>21</sup> It is therefore possible that the frontal-specific modulation of GABA and Glx reported here are associated with cognitive functioning, despite the absence of group differences in neuropsychological testing. More studies are needed to identify the cause of regional heterogeneity in the metabolic response to head impacts and physical activity and determine whether the spatial pattern of abnormalities, in the case of concussion and subconcussive hits, has clinical significance.

Although the three groups were equivalent in terms of cognitive performance, Glx levels were positively correlated with scores on the *recognition*, *immediate recall*, and *delayed recall* tasks of the RCFT in CS-athletes, where a higher concentration of Glx in prefrontal cortex was associated with better performance. Whereas some studies have reported that subconcussive hits to the head, such as those associated with heading in soccer, can lead to long-term cognitive impairments,<sup>51</sup> recent data suggest that the impact of repeated blows to the head may disappear or have limited impact in later life.<sup>52-55</sup> Studies have also shown equivalent cognitive performance between contact- and non-contact sports athletes.<sup>16,56-58</sup>

Despite this evidence, recent data suggest that traditional neuropsychological tests may lack sensitivity and specificity in detecting subtle cognitive alterations associated with repetitive head impacts, especially in the absence of concussion.<sup>59</sup> Koerte and coworkers<sup>60</sup> recently addressed this issue by using pointing tasks to assess sensorimotor and cognitive control in adolescent soccer players with no history of concussion. Whereas cognitive control improved over time with practice in table tennis players and swimmers, performance remained stable in soccer players. Furthermore, improvement in cognitive performance was negatively correlated with the number of long headers performed by soccer players during the season.<sup>60</sup>

Taken together, the available data suggest that subtle impairments in cognitive function in contact sports athletes may have been missed in the present study. Indeed, traditional neuropsychological tests in a university-level, healthy population may lack the necessary sensitivity to detect impairments related to a history of subconcussive hits, although the present data also suggest that practicing contact sports does not lead to clinically relevant alterations in general cognitive functioning in young athletes.

Another important issue regarding neuropsychological results in the present study is the absence of significantly better cognitive performance in athletes, especially those practicing a non-contact sport, compared to non-athletes. Although contradictory findings have been reported when assessing the link between sports practice and cognitive performance,<sup>61</sup> some studies have shown that higher fitness levels may be associated with better cognition. For example, Zhu et al.<sup>62</sup> found that cardiorespiratory fitness at 25 years of age was associated with cognitive performance 25 years later on tests of memory (Rey Auditory Verbal Learning Test) and psychomotor speed (Digit Symbol Substitution Test). Furthermore, in a meta-analysis comprising mainly professional and varsity college athletes, Voss and collaborator<sup>61</sup> reported an overall positive and significant effect of sports practice on cognitive function. The most robust and straightforward result was found for processing speed, with a medium effect size of .67.<sup>61</sup>

The absence of significant group differences in the present study could be due to a ceiling effect, where neuropsychological tests lack sensitivity to detect subtle cognitive differences in young, healthy, university-level students. Nevertheless, in a measure of attention (D2), a statistical trend was found for a reduced number of errors in non-contact sports athletes compared to non-athletes and contact sports athletes. Further studies using sensitive laboratory tasks are therefore needed to better understand the cognitive effects of sports and their interaction with repeated hits to the head.

Finally, the present study found no evidence for the presence of cerebral micro-hemorrhages in the brain of CS athletes without a history of concussions, which is in line with previous studies. Indeed, Toth et al.<sup>63</sup> found no evidence for micro-hemorrhages in a sample of

14 uncomplicated mTBI patients compared to healthy controls, and Hasiloglu et al.<sup>64</sup> reported no significant difference in the number of micro-hemorrhages between amateur boxers and healthy controls. In another study conducted with patients with a mTBI unrelated to sports practice, however, it was found that patients presented up to 4 times more micro-hemorrhages in subcortical and cortical areas compared to healthy controls.<sup>65</sup> This discrepancy may be due to the fact that susceptibility-weighted angiography was used in the study of Huang and collaborators<sup>65</sup> and that TBI in a non-sporting context may be associated with different outcomes than sports concussions. Taken together, these data suggest that athletes without a history of concussion that practice a contact sport are not at a higher risk of presenting cerebral micro-hemorrhages than the general population.

Limitations to the present study include the absence of objective data detailing exposure to subconcussive hits. Although a detailed description of lifetime exposure was not possible, quantitative assessment can be achieved prospectively by using helmets fitted with systems that measure biomechanical impact<sup>66</sup> or patch accelerometers.<sup>67</sup> However, although head impact telemetry systems would have provided valuable data regarding recent exposure, the bulk of *lifetime* subconcussive hits would still have been missed. Nevertheless, in a study in soccer players, Koerte et al.<sup>16</sup> reported an average of 32.7 self-reported headers per week in the year preceding testing in a sample of former professional soccer players. Also, in a recent study using a mastoid patch accelerometer, Reynolds et al.<sup>67</sup> showed an estimated average of 2133 head impacts per year in male soccer players. Soccer is also one of the sports with the highest incidence of concussion at the collegiate level.<sup>68</sup>

While epidemiological and head impact exposure data is more scarce for rugby, a recent prospective epidemiological study found that concussion rates were significantly higher in college rugby than in college football. Taken together, these data strongly suggest that athletes in the contact sports group were repeatedly exposed to head contacts compared to sedentary and non-contact sports controls. It should be mentioned, however, that exposure to subconcussive hits and concussion rates are not necessarily correlated. Soccer is probably associated with higher numbers of sub-concussive hits due to frequent headings while high-velocity contact in rugby

could lead to more concussive events. Nevertheless, these data strongly suggest that in the present study, head impacts were frequent and sustained in contact sport athletes.

A second limitation to the present study is the absence of an objective measure of fitness levels, which is usually represented as maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ). Although  $VO_{2max}$  was not measured in the present study, there is overwhelming evidence that elite athletes present higher overall aerobic fitness compared to healthy, sedentary individuals. Maximal oxygen uptake has been shown to be around  $40 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in young<sup>69</sup> and adult<sup>70</sup> individuals within the general population. Values upwards of  $55$  to  $60 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , on the other hand, have been reported in elite athletes practicing soccer<sup>71</sup>, rugby<sup>72</sup> and swimming.<sup>73</sup> This suggests that athletes in the present study presented superior fitness levels than non-athletes, as inclusion in a varsity-level sports club such as soccer, rugby and swimming requires intense and repeated physical training. Additionally, it can be reasonably assumed that fitness levels were comparable for the three sports, as similar  $VO_{2max}$  values have been reported.<sup>71-73</sup>

### **3.6 Conclusion**

The present study suggests the existence of a specific neurochemical marker of repeated exposure to subconcussive hits in the M1 of athletes practicing a CS at the varsity level. The clinical significance of the present results, however, remains to be determined, as cognitive performance and vascular integrity were found to be normal in A-CS. Other neurometabolic group differences were observed in prefrontal cortex, which may be related to the beneficial effects of high levels of fitness in athletes. These findings are important in light of the recent surge in scientific and media interest to the issue of possible brain damage associated with sports concussion and hits to the head in general.<sup>74</sup> As suggested elsewhere, data supporting the notion of detrimental effects of contact sports on brain health should be weighted against the known beneficial effects of sports practice.<sup>74</sup>

### **3.7 Acknowledgements**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research, the Football Players Health Study at Harvard University the Football Players Health Study at Harvard University, and Harvard Catalyst | The Harvard Clinical and Translational Science Center (NCRR and the NCATS NIH, UL1 RR025758).

### **3.8 Author Disclosure**

Dr. Pascual- Leone serves on the scientific advisory boards for Nexstim, Neuronix, Starlab, Neuroelectrics, Constant Therapy, and Neosync; and is listed as an inventor on several issued and pending patents on the real-time integration of transcranial magnetic stimulation (TMS) with electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI). The other authors declare no competing financial interests.

The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of Harvard Catalyst, Harvard University or its affiliated academic health care centers.

### 3.9 References

1. McCrory, P., Meeuwisse, W.H., Aubry, M., Cantu, B., Dvorak, J., Echemendia, R.J., Engebretsen, L., Johnston, K., Kutcher, J.S., Raftery, M., Sills, A., Benson, B.W., Davis, G.A., Ellenbogen, R.G., Guskiewicz, K., Herring, S.A., Iverson, G.L., Jordan, B.D., Kissick, J., McCrea, M., McIntosh, A.S., Maddocks, D., Makdissi, M., Purcell, L., Putukian, M., Schneider, K., Tator, C.H. and Turner, M. (2013). Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med* 47, 250-258.
2. Johnston, K.M., Ptito, A., Chankowsky, J., Chen, J.K. (2001). New frontiers in diagnostic imaging in concussive head injury. *Clin J Sport Med* 11, 166-175.
3. McKee, A.C., Stern, R.A., Nowinski, C.J., Stein, T.D., Alvarez, V.E., Daneshvar, D.H., Lee, H.S., Wojtowicz, S.M., Hall, G., Baugh, C.M., Riley, D.O., Kubilus, C.A., Cormier, K.A., Jacobs, M.A., Martin, B.R., Abraham, C.R., Ikezu, T., Reichard, R.R., Wolozin, B.L., Budson, A.E., Goldstein, L.E., Kowall, N.W. and Cantu, R.C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 136, 43-64.
4. Dimou, S. and Lagopoulos, J. (2014). Toward objective markers of concussion in sport: a review of white matter and neurometabolic changes in the brain after sports-related concussion. *J Neurotrauma* 31, 413-424.
5. Gardner, A., Iverson, G.L. and Stanwell, P. (2014). A systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy findings in sport-related concussion. *J Neurotrauma* 31, 1-18.
6. Henry, L.C., Tremblay, S., Boulanger, Y., ElleMBERG, D., and Lassonde, M. (2010). Neurometabolic changes in the acute phase after sports concussions correlate with symptom severity. *J Neurotrauma* 27, 65-76.
7. Henry, L.C., Tremblay, S., Leclerc, S., Khiat, A., Boulanger, Y., ElleMBERG, D., and Lassonde, M. (2011). Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC Neurol* 11, 105.
8. Vagnozzi, R., Signoretti, S., Tavazzi, B., Floris, R., Ludovici, A., Marziali, S., Tarascio, G., Amorini, A.M., Di Pietro, V., Delfini, R., and Lazzarino, G. (2008). Temporal window of

metabolic brain vulnerability to concussion: a pilot 1H-magnetic resonance spectroscopic study in concussed athletes--part III. *Neurosurgery* 62, 1286-1295.

9. Vagnozzi, R., Signoretti, S., Cristofori, L., Alessandrini, F., Floris, R., Isgro, E., Ria, A., Marziale, S., Zoccatelli, G., Tavazzi, B., Del Bolgia, F., Sorge, R., Broglio, S.P., McIntosh, T.K., and Lazzarino, G. (2010). Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain* 133, 3232–3242.
10. Tremblay, S., De Beaumont, L., Henry, L.C., Boulanger, Y., Evans, A.C., Bourgooin, P., Poirier, J., Théoret, H., and Lassonde, M. (2013). Sports concussions and aging: A neuroimaging investigation. *Cereb Cortex* 23, 1159–1166.
11. Gardner, A.J., Iverson, G.L., Wojtowicz, M., Levi, C.R., Kay-Lambkin, F., Schofield, P.W., Zafonte, R., Shultz, S.R., Lin, A.P., and Stanwell, P. (2017). MR Spectroscopy Findings in Retired Professional Rugby League Players. *Int J Sports Med* 38, 241-252.
12. Bailes, J.E., Petraglia, A.L., Omalu, B.I., Nauman, E. and Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg* 119, 1235-1245.
13. Lipton, M.L., Kim, N., Zimmerman, M.E., Kim, M., Stewart, W.F., Branch, C.A., and Lipton, R.B. (2013). Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology* 268, 850-857.
14. Koerte, I.K., Ertl-Wagner, B., Reiser, M., Zafonte, R., and Shenton, M.E. (2012). White matter integrity in the brains of professional soccer players without a symptomatic concussion. *JAMA* 308, 1859-1861.
15. Koerte, I.K., Mayinger, M., Muehlmann, M., Kaufmann, D., Lin, A.P., Steffinger, D., Fisch, B., Rauchmann, B.S., Immler, S., Karch, S., Heinen, F.R., Ertl-Wagner, B., Reiser, M., Stern, R.A., Zafonte, R., and Shenton, M.E. (2016). Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain Imaging Behav* 10, 792-798.
16. Koerte, I.K., Lin, A.P., Muehlmann, M., Merugumala, S., Liao, H., Starr, T., Kaufmann, D., Mayinger, M., Steffinger, D., Fisch, B., Karch, S., Heinen, F., Ertl-Wagner, B., Reiser, M., Stern, R.A., Zafonte, R. and Shenton, M.E. (2015). Altered Neurochemistry in Former

- Professional Soccer Players without a History of Concussion. *J Neurotrauma* 32, 1287-1293.
17. Poole, V.N., Abbas, K., Shenk, T.E., Breedlove, E.L., Breedlove, K.M., Robinson, M.E., Leverenz, L.J., Nauman, E.A., Talavage, T.M. and Dydak, U. (2014). MR spectroscopic evidence of brain injury in the non-diagnosed collision sport athlete. *Dev Neuropsychol* 39, 459-473.
  18. Nakata, H., Yoshie, M., Miura, A. and Kudo, K. (2010). Characteristics of the athletes' brain: evidence from neurophysiology and neuroimaging. *Brain Res Rev* 62, 197-211.
  19. Wang, B., Fan, Y., Lu, M., Li, S., Song, Z., Peng, X., Zhang, R., Lin, Q., He, Y., Wang, J., and Huang, R. (2013). Brain anatomical networks in world class gymnasts: a DTI tractography study. *Neuroimage* 65, 476-487.
  20. Huang, R., Lu, M., Song, Z., and Wang, J. (2015). Long-term intensive training induced brain structural changes in world class gymnasts. *Brain Struct Funct* 220, 625-644.
  21. Gonzales, M.M., Tarumi, T., Kaur, S., Nualnim, N., Fallow, B.A., Pyron, M., Tanaka, H. and Haley, A.P. (2013). Aerobic fitness and the brain: increased N-acetyl-aspartate and choline concentrations in endurance-trained middle-aged adults. *Brain Topogr* 26, 126-134.
  22. Maddock, R.J., Casazza, G.A., Buonocore, M.H., and Tanase, C. (2011). Vigorous exercise increases brain lactate and Glx (glutamate + glutamine ): A dynamic 1H-MRS study. *Neuroimage* 57, 1324–1330.
  23. Dennis, A., Thomas, A.G., Rawlings, N.B., Near, J., Nichols, T.E., Clare, S., Johansenberg, H., Stagg, C.J., and Lin, A.P. (2015). An Ultra-High Field Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Post Exercise Lactate, Glutamate and Glutamine Change in the Human Brain. *Front Physiol* 6, 351.
  24. Maddock, R.J., Casazza, G.A., Fernandez, D.H. and Maddock, M.I. (2016). Acute Modulation of Cortical Glutamate and GABA Content by Physical Activity. *J Neurosci* 36, 2449-2457.
  25. Erickson, K.I., Weinstein, A.M., Sutton, B.P., Prakash, R.S., Voss, M.W., Chaddock, L., Szabo, A.N., Mailey, E.L., White, S.M., Wojcicki, T.R., McAuley, E., and Kramer, A.F.



- (2012). Beyond vascularization: Aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory. *Brain Behav* 2, 32–41.
26. Eierud, C., Craddock, R.C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., and LaConte, S.M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin* 4, 283-294.
  27. Major, B.P., Rogers, M.A., and Pearce, A.J. (2015). Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury: a systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 42, 394-405.
  28. Belanger, H.G. and Vanderploeg, R.D. (2005). The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 11, 345-357.
  29. Belanger, H.G., Spiegel, E. and Vanderploeg, R.D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 16, 262-267.
  30. Mescher, M., Merkle, H., Kirsch, J., Garwood, M. and Gruetter, R. (1998). Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 11, 266-272.
  31. Tkac, I., Starcuk, Z., Choi, I.Y. and Gruetter, R. (1999). In vivo <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time. *Magn Reson Med* 41, 649-656.
  32. Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A. and Winkler, P. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120, 141-157.
  33. Provencher, S.W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30, 672-679.
  34. Wansapura, J.P., Holland, S.K., Dunn, R.S., and Ball, W.S. (1999). NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *J Magn Reson Imaging* 9, 531-538.
  35. Rooney, W.D., Johnson, G., Li, X., Cohen, E.R., Kim, S.G., Ugurbil, K. and Springer, C.S., Jr. (2007). Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal <sup>1</sup>H<sub>2</sub>O relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 57, 308-318.

36. Ashwal, S., Holshouser, B., Tong, K., Serna, T., Osterdock, R., Gross, M., and Kido, D. (2004). Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res* 56, 630-638.
37. Kierans, A.S., Kirov, II, Gonen, O., Haemer, G., Nisenbaum, E., Babb, J.S., Grossman, R.I. and Lui, Y.W. (2014). Myoinositol and glutamate complex neurometabolite abnormality after mild traumatic brain injury. *Neurology* 82, 521-528.
38. Garnett, M.R., Blamire, A.M., Corkill, R.G., Cadoux-Hudson, T.A., Rajagopalan, B., and Styles, P. (2000). Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain* 123, 2046-2054.
39. Brooks, W.M., Stidley, C.A., Petropoulos, H., Jung, R.E., Weers, D.C., Friedman, S.D., Barlow, M.A., Sibbitt, W.L., and Yeo, R.A. (2000). Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study. *J Neurotrauma* 17, 629-640.
40. Pascual, J.M., Solivera, J., Prieto, R., Barrios, L., Lopez-Larrubia, P., Cerdan, S. and Roda, J.M. (2007). Time course of early metabolic changes following diffuse traumatic brain injury in rats as detected by (1)H NMR spectroscopy. *J Neurotrauma* 24, 944-959.
41. Harris, J.L., Yeh, H.W., Choi, I.Y., Lee, P., Berman, N.E., Swerdlow, R.H., Craciunas, S.C., and Brooks, W.M. (2012). Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: (1)H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 2122-2134.
42. McGraw, J., Hiebert, G.W. and Steeves, J.D. (2001). Modulating astrogliosis after neurotrauma. *J Neurosci Res* 63, 109-115.
43. Tremblay, S., Beaulé, V., Proulx, S., Tremblay, S., Marjańska, M., Doyon, J., Lassonde, M., and Théoret, H. (2014). Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clin Neurophysiol* 125, 1371–1379.
44. Wilke, S., List, J., Mekle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., Schubert, F., Ittermann, B., and Flöel, A. (2017). No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 34, 281-290.

45. De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L.C., Poirier, J., Lassonde, M., Théoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging and concussion history. *BMC Neurol* 13, 109.
46. Chamard, E., Théoret, H., Skopelja, E.N., Forwell, L.A., Johnson, A.M., and Echlin, P.S. (2012). A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: metabolic changes in ice hockey players. Part 4 of 4. *Neurosurg Focus* 33, 1-7.
47. Maugans, T.A., Farley, C., Altaye, M., Leach, J., Cecil, K.M. (2010). Pediatric sports-related concussion produces cerebral blood flow alterations. *Pediatrics* 129, 28-37.
48. Bayly, P.V., Cohen, T.S., Leister, E.P., Ajo, D., Leuthardt, E.C., Genin, G.M. (2005). Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma* 22, 845-856.
49. Zhang, Y., and Barres, B.A. (2010). Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 20, 588-594.
50. Hill, S.J., Barbarese, E., and McIntosh, T.K. (1996). Regional heterogeneity in the response of astrocytes following traumatic brain injury in the adult rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 55, 1221-1229.
51. Matser, E.J., Kessels, A.G., Lezak, M.D., Jordan, B.D., and Troost, J. (1999). Neuropsychological impairment in amateur soccer players. *JAMA* 282, 971-373.
52. Straume-Naesheim, T.M., Andersen, T.E., Dvorak, J. and Bahr, R. (2005). Effects of heading exposure and previous concussions on neuropsychological performance among Norwegian elite footballers. *Br J Sports Med* 39 Suppl 1, i70-77.
53. Vann Jones, S.A., Breakey, R.W. and Evans, P.J. (2014). Heading in football, long-term cognitive decline and dementia: evidence from screening retired professional footballers. *Br J Sports Med* 48, 159-161.
54. Kemp, S., Duff, A. and Hampson, N. (2016). The neurological, neuroimaging and neuropsychological effects of playing professional football: Results of the UK five-year follow-up study. *Brain Inj* 30, 1068-1074.

55. Kontos, A.P., Braithwaite, R., Chrisman, S.P., McAllister-Deitrick, J., Symington, L., Reeves, V.L. and Collins, M.W. (2016). Meta-analytical review of the effects of football heading. *Br J Sports Med*. doi:10.1136/ bjsports-2016-096276
56. Stephens, R., Rutherford, A., Potter, D., and Fernie, G. (2010). Neuropsychological consequence of soccer play in adolescent U.K. School team soccer players. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22, 295-303.
57. McAllister, T.W., Ford, J.C., Flashman, L.A., Maerlender, A., Greenwald, R.M., Beckwith, J.G., Bolander, R.P., Tosteson, T.D., Turco, J.H., Raman, R., and Jain, S. (2014). Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology* 82, 63-69
58. Tsushima, W.T., Geling, O., Arnold, M., and Oshiro, R. (2016). Are There Subconcussive Neuropsychological Effects in Youth Sports? An Exploratory Study of High- and Low-Contact Sports. *Appl Neuropsychol Child* 5, 149-155.
59. Register-Mihalik, J.K., Guskiewicz, K.M., Mihalik, J.P., Schmidt, J.D., Kerr, Z.Y., and McCrea, M.A. (2013). Reliable change, sensitivity, and specificity of a multidimensional concussion assessment battery: implications for caution in clinical practice. *J Head Trauma Rehabil* 28, 274-283.
60. Koerte, I.K., Nichols, E., Tripodis, Y., Schultz, V., Lehner, S., Igbinoba, R., Chuang, A.Z., Mayinger, M., Klier, E.M., Muehlmann, M., Kaufmann, D., Lepage, C., Heinen, F., Schulte-Körne, G., Zafonte, R., Shenton, and M.E., Sereno, A.B. (2017). Impaired Cognitive Performance in Youth Athletes Exposed to Repetitive Head Impacts. *J Neurotrauma* 34, 2389-2395.
61. Voss, M.W., Kramer, A.F., Basac, C., Shaurya Prakash, R., and Roberts, B. (2010). Are Expert Athletes ‘Expert’ in the Cognitive Laboratory? A Meta-Analytic Review of Cognition and Sport Expertise. *Appl Cognit Psychol* 24, 812–826.
62. Zhu, N., Jacobs, D.R., Schreiner, P.J., Yaffe, K., Bryan, N., Launer, L.J., Whitmer, R.A., Sidney, S., Demerath, E., Thomas, W., Bouchard, C., He, K., Reis, J., and Sternfeld, B. (2014). Cardiorespiratory fitness and cognitive function in middle age: the CARDIA study. *Neurology* 82, 1339-1346.

63. Toth, A., Kovacs, N., Perlaki, G., Orsi, G., Aradi, M., Komaromy, H., Ezer, E., Bukovics, P., Farkas, O., Janszky, J., Doczi, T., Buki, A. and Schwarcz, A. (2013). Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? *J Neurotrauma* 30, 2-10.
64. Hasiloglu, Z.I., Albayram, S., Selcuk, H., Ceyhan, E., Delil, S., Arkan, B. and Baskoy, L. (2011). Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 99-102.
65. Huang, Y.L., Kuo, Y.S., Tseng, Y.C., Chen, D.Y., Chiu, W.T. and Chen, C.J. (2015). Susceptibility-weighted MRI in mild traumatic brain injury. *Neurology* 84, 580-585.
66. Broglio, S.P., Williams, R.M., O'Connor, K.L. and Goldstick, J. (2016). Football Players' Head-Impact Exposure After Limiting of Full-Contact Practices. *J Athl Train* 51, 511-518.
67. Reynolds, B.B., Patrie, J., Henry, E.J., Goodkin, H.P., Broshek, D.K., Wintermark, M., and Druzgal, T.J. (2017). Effects of Sex and Event Type on Head Impact in Collegiate Soccer. *Orthop J Sports Med* 5, 2325967117701708.
68. Zuckerman, S.L., Kerr, Z.Y., Yengo-Kahn, A., Wasserman, E., Covassin, T., Solomon, G.S. (2015). Epidemiology of Sports-Related Concussion in NCAA Athletes From 2009-2010 to 2013-2014: Incidence, Recurrence, and Mechanisms. *Am J Sports Med* 43, 2654-2662.
69. Pate, R.R., Wang, C.Y., Dowda, M., Farrell, S.W., and O'Neill, J.R. (2002). Cardiorespiratory fitness levels among US youth 12 to 19 years of age: findings from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 160, 1005-1012.
70. Ring-Dimitriou, S., von Duvillard, S.P., Stadlmann, M., Kinnunen, H., Drachta, O., Müller, E., Laukkanen, R., Hamra, J., Weeks, S., and Peak, K. (2008). Changes in physical fitness in moderately fit adults with and without the use of exercise telemetry monitors. *Eur J Appl Physiol* 102, 505-513.
71. Da Silva, C.D., Bloomfield, J., and Marins, J.C. (2008). A review of stature, body mass and maximal oxygen uptake profiles of u17, u20 and first division players in brazilian soccer. *J Sports Sci Med* 7, 309-319.

72. Brewer J, and Davis, J. (1995). Applied physiology of rugby league. *Sports Med* 20, 129-135.
73. Fernandes, R.J., Keskinen, K.L., Colaço, P., Querido, A.J., Machado, L.J., Morais, P.A., Novais, D.Q., Marinho, D.A., and Vilas Boas, J.P. (2008). Time limit at VO<sub>2</sub>max velocity in elite crawl swimmers. *Int J Sports Med* 29, 145-150.
74. Mannix, R., Meehan, W.P., 3rd and Pascual-Leone, A. (2016). Sports-related concussions - media, science and policy. *Nat Rev Neurol* 12, 486-490.

### 3.10. Tables

**Table 1.** Demographic data

Group	Gender	Age	Education (years)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
N-A	♂ (n=12)	23.58(3.29)	16.50(2.43)	22.25 (2.76)
	♀ (n=12)	22.33(2.42)	16.08(2.30)	20.97 (2.44)
A-NCS (swimming)	♂ (n=12)	21.83(2.33)	15.83(1,90)	23.30 (2.16)
	♀ (n=12)	21.67(1.92)	16.08(1.78)	21.65 (1.54)
A-CS (rugby&soccer)	♂ (n=12)	22.83(3.01)	16.33(2.77)	23.26 (2.01)
	♀ (n=12)	23.83(2.51)	17.25(1.37)	24.30 (2.52)

Numbers in parentheses represent standard deviations

**Table 2.** Group characteristics

Group	Frequency of training (times/week)	University level years	Total years of practice
N-A	0.80 (0.76)	-	-
A-NCS (swimming)	6.41 (2.92)	2.07(1.28)	11.93(3.43)
A-CS (rugby&soccer)	4.68 (1.00)	2.53(1.18)	13.00(6.66)

Numbers in parentheses represent standard deviations

**Table 3.** Neuropsychological assessment

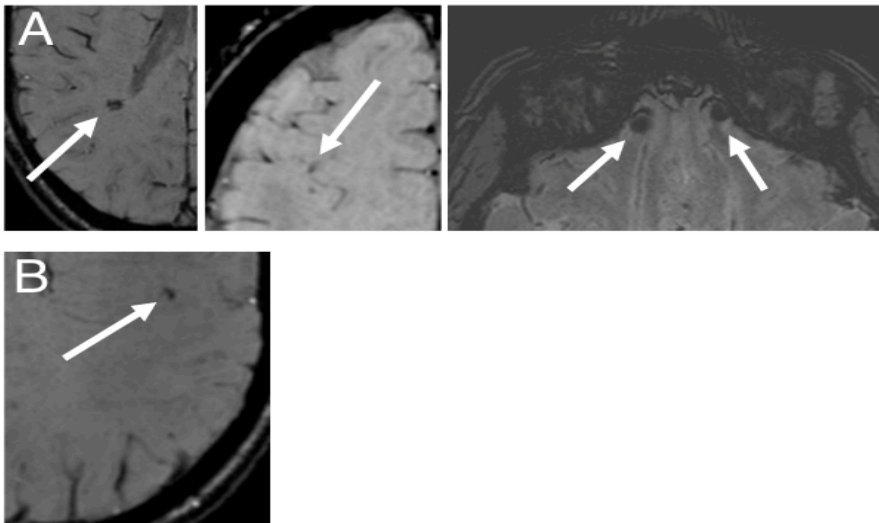
Function	Test	Scales	Raw score			Group effect	
			NA	A-NCS	A-CS	f	p
Attention	Ruff 2&7	AD speed	176.9	181.1	186.0	0.75	0.48
		AD errors	5.5	5.0	4.5	0.21	0.81
		AD accuracy	97.0	97.4	97.7	0.45	0.64
		CS speed	139.6	144.9	150.0	1.55	0.22
		CS errors	11.7	10.2	9.8	0.44	0.64
		CS accuracy	92.4	93.5	93.8	0.69	0.51
	D2	Total hits	198.1	206.7	203.0	0.49	0.62
		Total errors	16.7	12.1	19.1	2.57	0.09
Processing speed	SDMT	Total Correct	60.8	64.1	58.2	2.43	0.10
	CWIT	Color name time	25.4	24.1	25.8	1.34	0.27
		Color read time	19.5	17.8	19.0	1.91	0.16
	Color trail	CT-A time	29.6	24.9	27.70	1.74	0.19
Inhibition/flexibility	CWIT	Inhibition time	41.9	41.8	40.7	0.26	0.77
		Inhib/flex time	49.8	47.1	50.1	0.95	0.39
	Color trail	CT-B time	58.6	54.8	52.3	1.53	0.23
Visual memory	RCFT	Copy	33.9	33.6	33.7	0.10	0.91
		Immediate recall	23.6	22.9	21.0	1.36	0.26
		Delayed recall	23.6	22.7	20.6	1.54	0.22
		Recognition	21.3	21.5	20.6	2.24	0.12



### 3.11 Figures

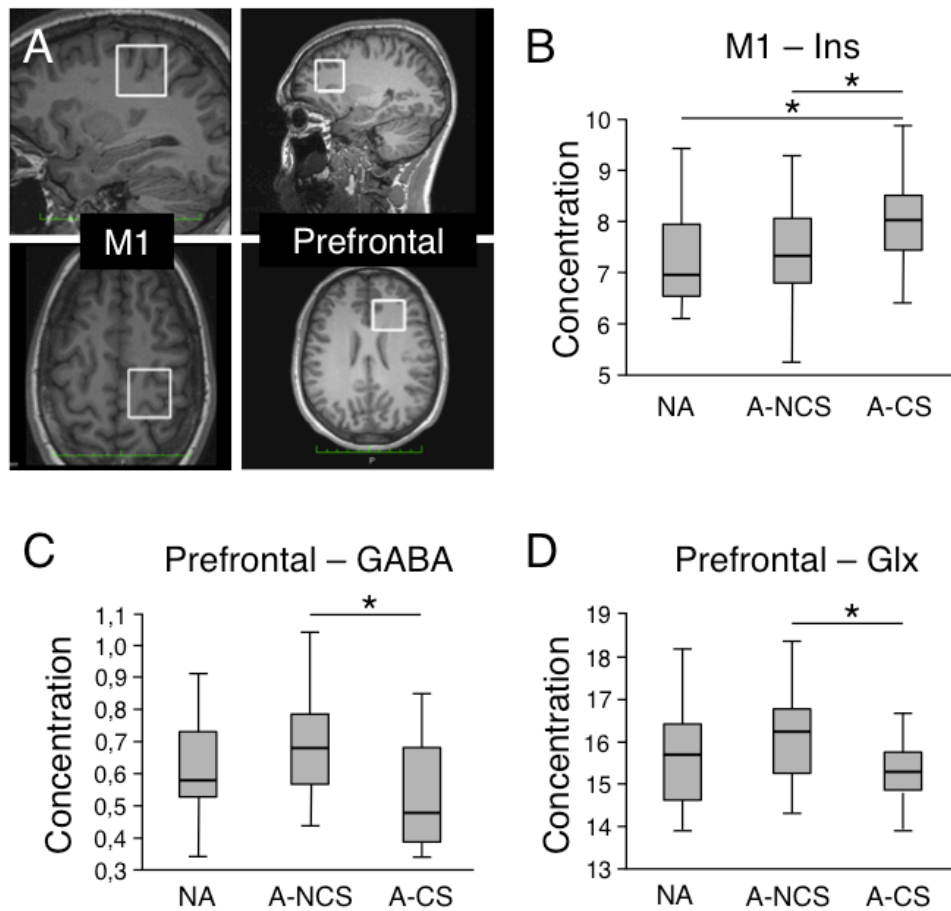
**Figure 1.** Possible micro-hemorrhages in participants.

**Legend :** (A) Non-athlete (right temporal, bilateral inferior frontal and right frontal lobes). (B) Athlete in a non-contact sport (left frontal lobe).



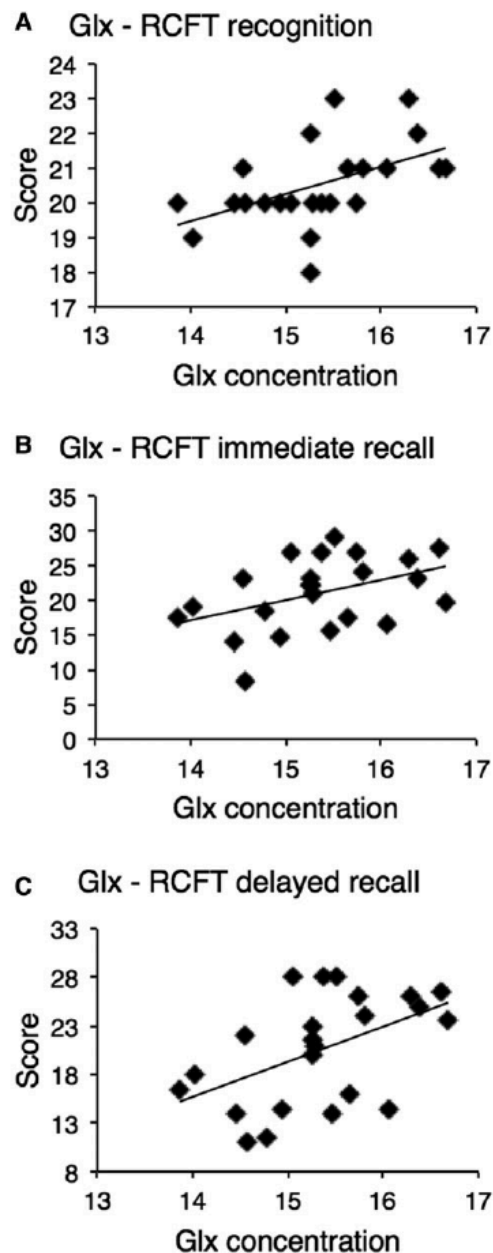
**Figure 2.** MRS ROI and metabolites concentrations

**Legend :** Magnetic resonance spectroscopy analysis. *a*, position of the voxels-of-interest in the left M1 and left prefrontal cortex. *b*, mIns concentration in primary motor cortex. *c*, GABA concentration in prefrontal cortex. *d*, Glx concentration in prefrontal cortex.



**Figure 3.** Correlational analyses between Glx concentrations and Rey Complex Figure Task

**Legend:** Correlational analysis in contact sports athletes. *a*, positive correlation between prefrontal Glx concentration and performance on RCFT recognition task. *b*, positive correlation between prefrontal Glx concentration and performance on RCFT immediate recall task. *c*, positive correlation between prefrontal Glx concentration and performance on RCFT delayed recall task.





## Chapitre 4 –

### **Article 3 : White matter microstructure after repeated head impact exposure and the influence of physical activity**

Geneviève Lefebvre, BSc<sup>1</sup>, Samuel Guay, BSc<sup>1,2</sup>, Emilie Chamard, PhD<sup>1</sup>, Elaine de Guise, PhD<sup>1</sup>, Louis de Beaumont, PhD<sup>2,3</sup>, Hugo Théoret, PhD<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>2</sup>Research center, Hôpital Sacré-Coeur de Montréal

<sup>3</sup>Department of surgery, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>4</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

L'article sera soumis à *Journal of Neurotrauma* (en préparation)

## 4.1 Abstract

The aim of the present study was to determine whether repeated exposure to subconcussive hits to the head in university level contact sports was associated with white matter microstructure alterations. Second, the study aimed to determine if high level of fitness in athletes influenced these effects. Seventy-two college students participated in the study: 24 athletes practicing a varsity contact sport (A-CS), and 24 athletes practicing a varsity non-contact sport (A-NCS) were recruited from local college teams, and 24 healthy non athletes were recruited as a control group. They underwent a magnetic resonance imaging session that included diffusion-weighted imaging. Between-groups statistical analyses were performed with diffusion metrics extracted by tractometry of the corpus callosum and the corticospinal tracts. Most significant effects were shown in A-NCS who exhibited higher fractional anisotropic values than A-CS in almost all segments of the corpus callosum and in the corticospinal tracts, and than NA in the anterior regions of the corpus callosum as well as the corticospinal tracts. Importantly, no group differences were found between the A-CS and the NA groups. In conclusion, the current study shows enhanced WM microstructure in A-NCS, which was not equally found in CS athletes who were rather comparable to NA. Rather, repeated subconcussive hits leads to white matter microstructure changes that seem to counterbalance those of physical activity.

**Keywords :** Subconcussive; Sport-related concussion; Physical activity; Brain imaging; Diffusion-weighted imaging

## 4.2 Introduction

There is a large body of literature describing the positive effects of physical activity on general health (Warburton & Bredin, 2017), mental health (Biddle & Asare, 2011; Lubans et al., 2016), cognition (Hillman et al., 2008; Saraulli et al., 2017) and well-being (Penedo & Dahn, 2005; Puterman et al., 2017). More specifically, aerobic fitness has been associated with wide-ranging modifications of brain structure and function that may be exacerbated in athletes with a long history of sustained physical activity (Nakata et al., 2010; Tremblay et al., 2018). Indeed, studies have reported differences in the brain of athletes compared to sedentary controls that include white matter (WM) microstructure (Hanggi et al., 2015; Wang et al., 2013), grey matter volume (Hanggi et al., 2010; Wei et al., 2011), functional connectivity (Raichlen et al., 2016) and metabolism (Gonzales et al., 2013).

Despite the positive outcomes and possible neuroprotective effects of physical activity and sports (Saraulli et al., 2017), recent years have seen a resurgence in public health concerns over sports presenting a high risk for head impacts and concussions (Alosco et al., 2017; Alosco et al., 2018). Numerous long-lasting abnormalities in the brain of athletes with a history of concussion have been reported (Bigler, 2018; Dimou & Lagopoulos, 2014), and white matter microstructure has been shown to be particularly vulnerable to the effects of sport concussion (see Dimou & Lagopoulos, 2014; Schneider et al., 2019). Alterations in WM integrity are believed to be caused by the extension forces (back-and-forth movement) resulting from a blow to the head (Meythaler et al., 2001). Through quantification of water diffusion in WM paths, diffusion-weighted imaging (DWI) enables *in vivo* assessment of white matter tract microstructure and has consistently revealed differences in anisotropic values between the brain of athletes with or without a history of concussion (Schneider et al., 2019) or individuals with or without mild traumatic brain injury (Eierud et al., 2014).

While evidence on the deleterious effects of sport-related concussions has been largely reported, repetitive « subconcussive » blows to the head in collision and contact sports may also be associated with neurological damage, even in the absence of clinical symptoms (Bailes et al., 2013). Supporting this idea, studies conducted in high school (Bazarian et al., 2012; Chun et al.,

2015; Davenport et al., 2014; Kuzminski et al., 2018) and collegiate (Bazarian et al., 2014; Koerte et al., 2012; Mayinger et al., 2018) contact sport athletes have shown microstructural alterations over a single season in the absence of a history of concussion. Furthermore, the number of impacts (Bazarian et al., 2014; Kuzminski et al., 2018; Lipton et al., 2013; McAllister et al., 2014) and risk-weighted cumulative exposure (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2014) have consistently been associated with distributed structural changes to white matter, suggesting a cumulative effect of subconcussive events. Importantly, impact-related changes in white matter microstructure have been associated with reduced cognitive performance (Davenport et al., 2014; Kuzminski et al., 2018; Lipton et al., 2013; McAllister et al., 2014).

The extent and duration of injury associated with repetitive blows to the head in the absence of concussion are not yet clear (Mainwaring et al., 2018) but may have significant clinical impact. Indeed, cumulative exposure to subconcussive hits has been suggested as a predisposing factor for concussion onset (Stemper et al., 2018) and may lead to behavioral, cognitive and brain health sequelae, including degenerative diseases (McKee et al., 2016; Montenegro et al., 2017). However, as previously described, the brain of athletes may have benefited from years of sustained physical activity and, as a result, the deleterious effects of repeated exposure to subconcussive head impacts may be confounded by better general health and sport-related brain plasticity (Tremblay et al., 2018).

The objective of the present study was to determine whether high levels of fitness, achieved through regular sports practice, modulate the effects of repeated subconcussive blows to the head. To this end, white matter microstructure was assessed in university-level contact sport athletes with no history of concussion and compared with groups of non-contact sport athletes and sedentary non-athletes. Participants underwent neuropsychological testing and white matter microstructure was evaluated with advanced high angular resolution diffusion imaging (HARDI) crossing fiber modeling and tractometry (Cousineau et al., 2017). Based on previous data (Churchill et al., 2017; Gajawelli et al., 2013; Koerte et al., 2012a,2012b; McAllister et al., 2014; Rubin et al., 2018; Sollman et al., 2018), the corpus callosum (CC) and corticospinal tract (CST)



were chosen as regions of interest because of their susceptibility to white matter abnormalities following exposure to repetitive hits to the head.

## **4.3 Materials and Methods**

### **4.3.1. Participants**

The present study included 24 contact sport athletes (rugby and soccer; A-CS), 24 non-contact sport athletes (swimming; A-NCS), and 24 non-athletes (NA). All participants reported no history of concussion. Groups were matched with regards to gender (12 males and 12 females per group), education level (mean = 16.3 years) and age (mean = 22.7 years). As previously reported, there were no significant differences between groups for sex, educational level, age and body mass index (Lefebvre et al., 2018). Participants reported no psychological, psychiatric or neurological disorder, and no history of substance abuse.

Athletes were recruited from local varsity athletics departments and were screened with a semi-structured interview to verify that they presented no history of concussion. Athletes were tested during the off-season or summer training camp. Non-contact sport athletes trained on average 6.4 times per week (SD = 2.9) and played university-level sports for an average of 2.1 years (SD = 1.3) at the time of testing. Contact sport athletes trained on average 4.7 times per week (SD = 1.0) and played university-level sports for an average of 2.5 years (SD = 1.2) at the time of testing. In-season, training varied between 5 to 14 times per week. A semi-structured interview was also conducted with NA participants to ensure they had not taken part in organized sports or regular vigorous physical activity in the last year and had never taken part in high level or competitive sport. They reported moderate-to-intense physical activity less than once per week (mean = 0.8 times per week, SD = 0.8) at the time of testing.

All participants underwent an assessment that included neuropsychological testing and a multimodal magnetic resonance imaging (MRI) session. DWI data were analyzed for the present paper. Results of neuropsychological testing, magnetic resonance spectroscopy (MRS) and

susceptibility-weighted imaging (SWI) were reported previously (Lefebvre et al., 2018). The study was conducted at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal and was approved by the local ethics committee. All subjects gave written informed consent and received financial compensation for their participation.

### **4.3.2. Cognitive assessment**

Neuropsychological assessment was designed to evaluate sustained attention, processing speed, executive functioning (inhibition and flexibility), and visual memory. The following tests were administered : Color Trail A&B (D'Elia et al., 1996), D2 Test of Attention (Brickenkamp & Zillmer, 2003), D-KEFS' Color Word Interference Test (Delis et al., 2001), Rey Complex Figure Test (Meyers & Meyers, 1995), Ruff 2&7 (Ruff & Christopher Allen, 1996), Symbol Digit Modality Test (Smith, 1982). As previously reported, there were no significant differences between groups for all cognitive measures (Lefebvre et al., 2018).

### **4.3.3. MRI data acquisition**

MR images were acquired with a Siemens Trio 3T wholebody MRI system (Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel receive-only head coil. Anatomical acquisitions were performed using a T<sub>1</sub>-weighted MPRAGE sequence with the following parameters: repetition time (T<sub>R</sub>) = 2300 msec, echo time (T<sub>E</sub>) = 2.98 msec, inversion time (T<sub>I</sub>) = 900 msec, flip angle (FA) = 9°, field of view (FOV) = 256 mm, matrix = 256 × 256 × 176, voxel size = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>, 176 slices. DWI data were acquired using a diffusion weighting gradients sequence with the following parameters: T<sub>R</sub>=9300 msec, T<sub>E</sub>=94 msec, FOV = 192mm, voxel size = 2 × 2 × 2 mm<sup>3</sup>, 64 directions with b = 1000 mm<sup>2</sup>/s and b=0 mm<sup>2</sup>/s.

### **4.3.4. Data processing**

DWI and T1-weighted images were analysed using TractoFlow, an automated and reproducible tool for processing of DWI data to extract several diffusion measures (see (Theaud

et al., 2019) for the fully detailed workflow). This pipeline leverages the power of Nextflow (Di Tommaso et al., 2017) and Singularity (Kurtzer, Sochat, & Bauer, 2017). Denoising was executed with the *dwidenoise* tool from MRtrix3 (Tournier et al., 2019) in the original spatial resolution with the MP-PCA method. Then, the following steps were taken using commands from FSL (Jenkinson et al., 2012): a brain mask was extracted with the *bet* command, and Topup then Eddy corrections were applied using the reversed phase  $b=0$  images. The brain mask was again extracted from the  $b=0$   $\text{mm}^2/\text{s}$  sequence and applied to the whole brain using the *bet* command from the FSL package. A N4 bias correction, in order to normalize intensities, was applied to the  $b=0$   $\text{mm}^2/\text{s}$  image, then to the whole brain using the ANTs command (Avants et al., 2009). The image was cropped using the DIPY package (Garyfallidis et al., 2014). The *dwnormalise* script from MRtrix3 was used to normalise the DWI to a mean value around 1000. Data was resampled to 1mm isotropic spatial resolution using DIPY in order to improve anatomical details.

DTI shells, then metrics, were extracted using DIPY. Fiber orientation distribution function (fODF) shells were also extracted and mean fiber response function was used to compute fODF metrics. T1-weighted images were preprocessed using the same protocol for denoising, N4 bias correction, resampling, brain extraction and cropping tasks described for DWI data. The T1 image was registered with non-linear SynANTs multivariate option on the  $b=0\text{mm}^2/\text{s}$  and FA images. Segmentation of white matter, gray matter and cerebrospinal fluid was done with the *fast* command from FSL. Tracking was performed with an anatomically-constrained particle filter algorithm that uses the fODF images, an inclusion and exclusion map, and a seeding mask. A probabilistic tractography with ten seeds per voxel was used. Based on a connectivity matrix atlas, two regions of interest (ROI) were chosen and extracted for final tractometry metrics. The first ROI was the corpus callosum (CC), which was segmented in eight fiber bundles based on their cortical projection (see figure 1; Witelson, 1989): CC1 (rostrum): caudal/orbital prefrontal and inferior premotor cortices; CC2 (genu) : prefrontal cortex (CC2 was further segmented in two subsections : CC2a and CC2b); CC3 (rostral body) : premotor and supplemental motor cortices; CC4 (anterior midbody) : primary motor cortex; CC5 (posterior midbody) : somesthetic and posterior parietal cortices; CC6 (isthmus): superior temporal and

posterior parietal cortices; CC7 (splenium): occipital and inferior temporal cortices). The second ROI were the corticospinal tracts (CST) which were analyzed separately for the two hemispheres. Using a published method (Cousineau et al., 2017), classic diffusion measures (FA, MD, RD and AD) were extracted at specific points along each tract. This pipeline allows us to extract information by combining subjects's fiber bundles and diffusion MRI metrics. Once all white matter bundles were extracted, each of them was independently processed. Spurious streamlines considered outliers were first removed. Then, centroids were computed as a mean streamline of the pathway using the minimum-distance-flipped metric. Finally, each tract was subsampled in 5 equidistant parts on which metric values are averaged, giving a tract profile for each desired measure.

#### **4.3.5 Statistical analysis**

All statistical analyses were performed using R version 3.6.1 (R core team, 2019). A linear mixed-effects model (nlme package (Pinheiro et al., 2019) was used to compare how DWI measures (FA, MD, RD, AD) varied along tracts between groups. This procedure was based on previously published methods (Colby et al., 2012; Yeatman et al., 2012). Linear mixed-effects (LME) models were applied serially for each tract. Fixed effects included in the models were an overall intercept, a Position factor, a Group factor (A-CS, A-NCS or NA), and a Group X Point interaction. A subject-level random effect was included to account for variance associated with a repeated measures design. A Group X Point interaction term was used to test whether the effect of « Group » on tractometry measures varies along the tracts instead of treating each tract as homogeneous. Then, standard ANOVAs were used to test for the significance of these sets of terms in the model. Visual inspection of the residuals indicated no obvious deviations from normality or homoscedasticity. For statistically significant interaction and main effects, the emmeans package (Lenth, 2019) was used to calculate additional contrasts. To control for multiple comparisons, we first used the Benjamini and Hochberg (1995) procedure on the output of all LME models and then used the Tukey's HSD method for comparing a family of 3 estimates. The level of statistical significance was set at 0.05.

Exploratory correlational analyses were performed to determine whether anisotropic modifications in the subsections of the CC projecting to the prefrontal cortex (CC1, CC2a, CC2b) and motor areas (CC3, CC4) were associated with performance on executive, attentional, graphomotor processing speed and visual memory tasks in both athlete groups. Additionally, subsections projecting to the temporal lobe (CC6, CC7) were correlated to performance on memory tasks (RCFT copy, immediate and delayed recalls, recognition).

#### **4.4. Results**

One male participant in the A-CS group was excluded from statistical analysis because of technical problems during data processing.

As illustrated in Figure 2, segment-specific between-groups differences were found in two subsections of the corpus callosum. In the posterior section of the genu (CC2b), FA values were higher in A-NCS in segment 1 compared to the other two groups (*vs* A-CS:  $p=0.0285$ ; *vs* NA:  $p=0.0199$ ). In segment 2, FA values were higher in A-CS compared to NA in segment 2 ( $p=0.0161$ ). In segment 4, FA values were higher in A-NCS compared to A-CS ( $p=0.0043$ ). In the isthmus (CC6), FA values were higher in A-NCS in segment 4 compared to the other two groups (*vs* A-CS:  $p=0.0002$ ; *vs* NA:  $p=0.0049$ ). See tables 1 and 3 for details.

As illustrated in Figure 3, significant whole-tract group effects were found in almost all CC subsections between A-NCS and A-CS, where FA values were higher in A-NCS: CC1 ( $p=0.0407$ ), CC2a ( $p=0.0017$ ), CC3 ( $p=0.0301$ ), CC4 ( $p=0.0368$ ), CC5 ( $p=0.0233$ ), and CC7 ( $p=0.0285$ ). Additionally, group effects were found between A-NCS and NA for the prefrontal subsections of the CC, where FA values were higher in A-NCS at CC1 ( $p=0.0407$ ) and CC2a ( $p=0.0051$ ). For the CST, a whole-tract group effect was found in the left hemisphere, where FA values were significantly higher A-NCS compared to NA ( $p=0.0299$ ). Importantly, no group effect was found for the A-CS *vs* NA comparison in any WM tract or segment. See tables 2 and 3 for details.

For RD, segment-specific between-groups differences were found in CC2b. RD values were lower in A-NCS in segment 1 compared to the other two groups (*vs* A-CS :  $p=0.014$ ; *vs* NA :  $p=0.0398$ ). In segment 2, RD values were higher in NA compared to A-CS ( $p=0.0034$ ). Significant whole-tract group effects were also found, where RD values were lower in A-NCS in CC2a (*vs* A-CS :  $p=0.0151$ ; *vs* NA :  $p=0.0269$ ); CC3 (*vs* A-CS :  $p=0.0324$ , *vs* NA :  $p=0.0282$ ); CC4 (*vs* A-CS :  $p=0.0134$ ), CC5 (*vs* A-CS :  $p=0.0232$ ); CC6 (*vs* A-CS :  $p=0.0064$ ), CC7 (*vs* A-CS :  $p=0.0193$ ); left CST (*vs* A-CS :  $p=0.0062$ ; *vs* NA :  $p=0.0015$ ) and right CST (*vs* A-CS :  $p=0.0142$ ; *vs* NA :  $p=0.0055$ ). See tables 4 to 6 for details.

For MD, significant whole-tract group effects were found in CC2a. MD values were lower in A-NCS compared to A-CS in CC2a ( $p=0.0295$ ), CC4 ( $p=0.0331$ ), CC6 ( $p=0.0095$ ), and right CST ( $p=0.036$ ), while it differed from NA in CC3 ( $p=0.0212$ ), CC6 ( $p=0.0126$ ), CC7 ( $p=0.0314$ ) and right CST ( $p=0.0274$ ). See tables 7 to 9 for details.

Finally, for AD, a segment-specific between-groups difference was found in CC1, where values were higher in segment 2 in A-NCS compared to A-CS ( $p=0.0002$ ) and NA ( $p=0.0045$ ). See tables 10 and 11 for details.

*Correlational analyses.* No correlation survived multiple comparison correction in any of the groups.

## 4.5 Discussion

The purpose of the present study was to determine whether repeated exposure to subconcussive hits to the head through the practice of contact sports was associated with alterations in white matter microstructure. In the corpus callosum and corticospinal tract, a general pattern of increased FA and reduced RD was found in non-contact sport athletes compared to contact sport athletes and sedentary non-athletes. Significantly, no difference was found between contact sports athletes and non-athletes on any WM metric. Performance on

measures of sustained attention, processing speed, executive functions and visual memory was equal between groups and did not correlate with WM microstructure.

The pattern of WM alterations found in NCS athletes is strikingly similar to that which has been associated with sustained physical activity. Indeed, elevated FA values have been reported in professional gymnasts (Wang et al., 2013), handball players (Hanggi et al., 2015), high-fit children (Chaddock-Heyman et al., 2014) and older athletes (Tseng et al., 2013). Furthermore, aerobic fitness was found to correlate positively with FA in older adults (Marks et al., 2011; Marks et al., 2007; Oberlin et al., 2016) and a one-year intervention study reported that increasing aerobic fitness in older adults correlated with elevated FA in frontal and temporal areas (Voss et al., 2013). Most studies to date have reported the effects of physical activity on white matter microstructure in the context of aging and have argued for its neuroprotective role through cerebrovascular oxygenation, neurotrophic factors, oligodendrocyte proliferation, general health, mental health, and well being (see Sexton et al., 2016).

In young adults, data are scarce but a recent large-scale study (n=1206) reported a positive correlation between physical fitness (endurance walking) and FA in several white matter tracts that included the corpus callosum and corticospinal tract (Opel et al., 2019). The present study adds to these findings by showing that physically fit young adults also display altered WM microstructure in the CC and CST compared to individuals with a non-active lifestyle. While objective measures of physical fitness such as maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) were not collected, endurance athletes (e.g. runners and cyclists) and team athletes (e.g. soccer and basketball players) have significantly higher aerobic capacity ( $VO_{2max}$  (L min<sup>-1</sup>)) than non-athletes (Degens et al., 2019). Considering the fact that athletes and non-athletes in the present study were equivalent in terms of age, level of education and cognitive scores (Lefebvre et al., 2018), the present data suggest that patterns of WM alterations in the CC and CST reflect sports-related changes in brain anatomy that are related to enhanced fitness.

Similarly to older adults, several mechanisms have been proposed to explain the effects of long-term physical activity on brain function and anatomy. Animal studies have suggested a model by which exercise promotes growth factor signaling (e.g. brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF)), which in turns leads to cellular plasticity (e.g. neurogenesis, angiogenesis, synaptogenesis and gliogenesis) (Cotman et al., 2007; El-Sayes et al. , 2019; Stillman et al., 2016). Although studies in humans have reported findings that support this model, such as increased BDNF levels following acute or long-term aerobic training (Dinoff et al., 2016; Huang et al., 2014), how changes in WM microstructure fit into this model is not yet clear, and studies using advanced DWI metrics are needed (Cousineau et al., 2017).

Non-contact sports athletes also presented a general pattern of increased FA and reduced RD in the corpus callosum and corticospinal tract compared to contact sport athletes. Taken in isolation, these data suggest that repeated exposure to subconcussive hits through the practice of a contact sport may be associated with damage to WM microstructure. This is in line with numerous studies that have consistently shown WM alterations in contact sport athletes with no history of concussion compared to athletes practicing a no-contact sport (Chun et al., 2015; Chruchill et al., 2017; Koerte et al., 2012a; Gajawelli et al., 2013; McAllister et al., 2014) and throughout a season with no concussive event (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2016; Koerte et al., 2012b; Sollman et al., 2017). The present data are also in agreement with a meta-analysis suggesting a dynamic pattern of FA modification where anisotropy values increase in the acute phase of a sport concussion and decrease in the chronic phase (Eierud et al., 2014).

The comparison of A-CS with A-NCS suggests that repeated subconcussive hits have a detrimental effect on white matter microstructure. This may be misleading, however, as the present study also showed that A-CS do not differ from sedentary controls on any WM metric. This raises the possibility that instead of subconcussive hits leading to *abnormal* WM diffusivity, repetitive blows to the head may reduce the benefits associated with increased levels of physical fitness, at least in terms of WM microstructure. The uncertainty regarding the interaction between subconcussive hits and physical fitness is further compounded by the fact that many studies



reporting a link between WM microstructure and subconcussive hits did not include a control group (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2014; Koerte et al., 2012; Kuzminski et al., 2018; Lao et al., 2015; Lipton et al., 2013; Marchi et al., 2013; Slobounov et al., 2017). In a small sample study (19 athletes, 5 controls) that directly compared the effects of subconcussive hits in football players and non-athletes, however, FA was found to be significantly reduced in contact sport athletes at the end of the football season (Bazarian et al., 2014; Mayinger et al., 2018). The difference with the present results may be partly explained by the fact that collision sports such as football and rugby are associated with greater WM alterations compared to contact sports such as soccer (Churchill et al., 2017). Furthermore, studies assessing the mean impact burden per event (game and practices) in college football and soccer reported greater severity of hits in football (King et al., 2018; Reynolds et al., 2017). Taken together, the present results argue for the need to include both sedentary non-athletes and athletes practicing a non-contact sport in studies evaluating the effects of repetitive subconcussive hits to the head. Indeed, subconcussion and fitness-induced changes in WM microstructure show strong spatial overlap and converging evidence suggests that the athlete brain differs from that of non-athletes in significant ways (Tremblay et al., 2018). As a result, high levels of fitness and their presumed neuroprotective effects may limit the detrimental effects of subconcussive impacts. Longitudinal studies are needed to evaluate the clinical outcome of cumulative head impact exposure (Hutchison et al., 2018; McAllister & McCrea, 2017; Spiotta et al., 2012; Tarnutzer et al., 2017).

## **4.6 Acknowledgements**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research.

## **4.7 Author disclosure statement**

No competing financial interests exist.

## 4.8. References

- Alosco, M. L., Kasimis, A. B., Stamm, J. M., Chua, A. S., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., . . . Stern, R. A. (2017). Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Transl Psychiatry*, 7(9), e1236. doi:10.1038/tp.2017.197
- Alosco, M. L., Mez, J., Tripodis, Y., Kiernan, P. T., Abdolmohammadi, B., Murphy, L., . . . McKee, A. C. (2018). Age of first exposure to tackle football and chronic traumatic encephalopathy. *Ann Neurol*, 83(5), 886-901. doi:10.1002/ana.25245
- Avants, B. B., Tustison, N., & Song, G. (2009). Advanced normalization tools (ants). *Insight journal*, 1–35. doi:http://hdl.handle.net/10380/3113
- Bahrami, N., Sharma, D., Rosenthal, S., Davenport, E. M., Urban, J. E., Wagner, B., . . . Maldjian, J. A. (2016). Subconcussive Head Impact Exposure and White Matter Tract Changes over a Single Season of Youth Football. *Radiology*, 281(3), 919-926. doi:10.1148/radiol.2016160564
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 119(5), 1235-1245. doi:10.3171/2013.7.JNS121822
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Blyth, B., Borrino, A., & Zhong, J. (2012). Subject-specific changes in brain white matter on diffusion tensor imaging after sports-related concussion. *Magn Reson Imaging*, 30(2), 171-180. doi:10.1016/j.mri.2011.10.001
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Zhong, J., Janigro, D., Rozen, E., Roberts, A., . . . Blackman, E. G. (2014). Persistent, long-term cerebral white matter changes after sports-related repetitive head impacts. *PLoS One*, 9(4), e94734. doi:10.1371/journal.pone.0094734
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 289–300.

- Biddle, S. J., & Asare, M. (2011). Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *Br J Sports Med*, *45*(11), 886-895. doi:10.1136/bjsports-2011-090185
- Bigler, E. D. (2018). Structural neuroimaging in sport-related concussion. *Int J Psychophysiol*, *132*(Pt A), 105-123. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.006
- Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (2003). *The D2 Test of Attention Manual*. Toronto, CA: Hogrefe & Huber publishers.
- Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I., Holtrop, J. L., Voss, M. W., Pontifex, M. B., Raine, L. B., . . . Kramer, A. F. (2014). Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. *Front Hum Neurosci*, *8*, 584. doi:10.3389/fnhum.2014.00584
- Chun, I. Y., Mao, X., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). DTI Detection of Longitudinal WM Abnormalities Due to Accumulated Head Impacts. *Dev Neuropsychol*, *40*(2), 92-97. doi:10.1080/87565641.2015.1020945
- Churchill, N. W., Hutchison, M. G., Di Battista, A. P., Graham, S. J., & Schweizer, T. A. (2017). Structural, Functional, and Metabolic Brain Markers Differentiate Collision versus Contact and Non-Contact Athletes. *Front Neurol*, *8*, 390. doi:10.3389/fneur.2017.00390
- Colby, J. B., Soderberg, L., Lebel, C., Dinov, I. D., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2012). Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *Neuroimage*, *59*(4), 3227-3242. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.004
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, *30*(9), 464-472. doi:10.1016/j.tins.2007.06.011
- Cousineau, M., Jodoin, P. M., Morency, F. C., Rozanski, V., Grand'Maison, M., Bedell, B. J., & Descoteaux, M. (2017). A test-retest study on Parkinson's PPMI dataset yields statistically significant white matter fascicles. *Neuroimage Clin*, *16*, 222-233. doi:10.1016/j.nicl.2017.07.020
- D'Elia, L. F., Satz, P., Uchiyama, C. L., & White, T. (1996). *Color Trails Test. Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

- Davenport, E. M., Whitlow, C. T., Urban, J. E., Espeland, M. A., Jung, Y., Rosenbaum, D. A., . . . Maldjian, J. A. (2014). Abnormal white matter integrity related to head impact exposure in a season of high school varsity football. *J Neurotrauma*, *31*(19), 1617-1624. doi:10.1089/neu.2013.3233
- Degens, H., Stasiulis, A., Skurvydas, A., Statkeviciene, B., & Venckunas, T. (2019). Physiological comparison between non-athletes, endurance, power and team athletes. *Eur J Appl Physiol*, *119*(6), 1377-1386. doi:10.1007/s00421-019-04128-3
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan D-KEFS Executive Function System*. San Antonio, Tx: : The psychological Corporation. Harcourt Assessment Company.
- Di Tommaso, P., Chatzou, M., Floden, E. W., Barja, P. P., Palumbo, E., & Notredame, C. (2017). Nextflow enables reproducible computational workflows. *Nature biotechnology*(35), 316.
- Dimou, S., & Lagopoulos, J. (2014). Toward objective markers of concussion in sport: a review of white matter and neurometabolic changes in the brain after sports-related concussion. *J Neurotrauma*, *31*(5), 413-424. doi:10.1089/neu.2013.3050
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., & Lanctot, K. L. (2016). The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One*, *11*(9), e0163037. doi:10.1371/journal.pone.0163037
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, *4*, 283-294. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.009
- El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist*, *25*(1), 65-85. doi:10.1177/1073858418771538
- Gajawelli, N., Lao, Y., Apuzzo, M. L., Romano, R., Liu, C., Tsao, S., . . . Law, M. (2013). Neuroimaging changes in the brain in contact versus noncontact sport athletes using diffusion tensor imaging. *World Neurosurg*, *80*(6), 824-828. doi:10.1016/j.wneu.2013.10.020

- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., Van Der Walt, S., Descoteaux, M., & Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion mri data. *Frontiers in neuroinformatics*, 8(8).
- Gonzales, M. M., Tarumi, T., Kaur, S., Nualnim, N., Fallow, B. A., Pyron, M., . . . Haley, A. P. (2013). Aerobic fitness and the brain: increased N-acetyl-aspartate and choline concentrations in endurance-trained middle-aged adults. *Brain Topogr*, 26(1), 126-134. doi:10.1007/s10548-012-0248-8
- Hanggi, J., Koeneke, S., Bezzola, L., & Jancke, L. (2010). Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Hum Brain Mapp*, 31(8), 1196-1206. doi:10.1002/hbm.20928
- Hanggi, J., Langer, N., Lutz, K., Birrer, K., Merillat, S., & Jancke, L. (2015). Structural brain correlates associated with professional handball playing. *PLoS One*, 10(4), e0124222. doi:10.1371/journal.pone.0124222
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 58-65. doi:10.1038/nrn2298
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Moller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*, 24(1), 1-10. doi:10.1111/sms.12069
- Hutchison, M. G., Di Battista, A. P., McCoskey, J., & Watling, S. E. (2018). Systematic review of mental health measures associated with concussive and subconcussive head trauma in former athletes. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 55-61. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.11.006
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *Neuroimage*(62), 782–790.
- King, D. A., Hume, P. A., Gissane, C., Kieser, D. C., & Clark, T. N. (2018). Head impact exposure from match participation in women's rugby league over one season of domestic competition. *J Sci Med Sport*, 21(2), 139-146. doi:10.1016/j.jsams.2017.10.026

- Koerte, I. K., Ertl-Wagner, B., Reiser, M., Zafonte, R., & Shenton, M. E. (2012a). White matter integrity in the brains of professional soccer players without a symptomatic concussion. *JAMA*, *308*(18), 1859-1861. doi:10.1001/jama.2012.13735
- Koerte, I. K., Kaufmann, D., Hartl, E., Bouix, S., Pasternak, O., Kubicki, M., . . . Shenton, M. E. (2012b). A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: white matter integrity in ice hockey players. Part 3 of 4. *Neurosurg Focus*, *33*(6), E3: 1-7. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12303
- Kurtzer, G. M., Sochat, V., & Bauer, M. W. (2017). Singularity: Scientific containers for mobility of compute. *PLoS One*, *12*(5). doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177459
- Kuzminski, S. J., Clark, M. D., Fraser, M. A., Haswell, C. C., Morey, R. A., Liu, C., . . . Petrella, J. R. (2018). White Matter Changes Related to Subconcussive Impact Frequency during a Single Season of High School Football. *AJNR Am J Neuroradiol*, *39*(2), 245-251. doi:10.3174/ajnr.A5489
- Lao, Y., Law, M., Shi, J., Gajawelli, N., Haas, L., Wang, Y., & Lepore, N. (2015). A T1 and DTI fused 3D Corpus Callosum analysis in pre- vs. post-season contact sports players. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, *9287*. doi:10.1117/12.2072600
- Lefebvre, G., Chamard, E., Proulx, S., Tremblay, S., Halko, M., Soman, S., . . . Theoret, H. (2018). Increased Myo-Inositol in Primary Motor Cortex of Contact Sports Athletes without a History of Concussion. *J Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2017.5254
- Lenth, R. (2019). emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package version 1.4.1. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
- Lipton, M. L., Kim, N., Zimmerman, M. E., Kim, M., Stewart, W. F., Branch, C. A., & Lipton, R. B. (2013). Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology*, *268*(3), 850-857. doi:10.1148/radiol.13130545
- Lubans, D., Richards, J., Hillman, C., Faulkner, G., Beauchamp, M., Nilsson, M., . . . Biddle, S. (2016). Physical Activity for Cognitive and Mental Health in Youth: A Systematic Review of Mechanisms. *Pediatrics*, *138*(3). doi:10.1542/peds.2016-1642

- Mainwaring, L., Ferdinand Pennock, K. M., Mylabathula, S., & Alavie, B. Z. (2018). Subconcussive head impacts in sport: A systematic review of the evidence. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 39-54. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.01.007
- Marchi, N., Bazarian, J. J., Puvenna, V., Janigro, M., Ghosh, C., Zhong, J., . . . Janigro, D. (2013). Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. *PLoS One*, 8(3), e56805. doi:10.1371/journal.pone.0056805
- Marks, B. L., Katz, L. M., Styner, M., & Smith, J. K. (2011). Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *Br J Sports Med*, 45(15), 1208-1215. doi:10.1136/bjism.2009.068114
- Marks, B. L., Madden, D. J., Bucur, B., Provenzale, J. M., White, L. E., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2007). Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Ann N Y Acad Sci*, 1097, 171-174. doi:10.1196/annals.1379.022
- Mayinger, M. C., Merchant-Borna, K., Hufschmidt, J., Muehlmann, M., Weir, I. R., Rauchmann, B. S., . . . Bazarian, J. J. (2018). White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*, 12(1), 44-53. doi:10.1007/s11682-017-9672-4
- McAllister, T., & McCrea, M. (2017). Long-Term Cognitive and Neuropsychiatric Consequences of Repetitive Concussion and Head-Impact Exposure. *J Athl Train*, 52(3), 309-317. doi:10.4085/1062-6050-52.1.14
- McAllister, T. W., Ford, J. C., Flashman, L. A., Maerlender, A., Greenwald, R. M., Beckwith, J. G., . . . Jain, S. (2014). Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology*, 82(1), 63-69. doi:10.1212/01.wnl.0000438220.16190.42
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am*, 27(4), 529-535. doi:10.1016/j.nec.2016.05.009
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. . Lutz, FL: Psychological Assessment Resources inc.



- Meythaler, J. M., Peduzzi, J. D., Eleftheriou, E., & Novack, T. A. (2001). Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(10), 1461-1471.
- Montenigro, P. H., Alosco, M. L., Martin, B. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Chaisson, C. E., . . . Tripodis, Y. (2017). Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. *J Neurotrauma*, 34(2), 328-340. doi:10.1089/neu.2016.4413
- Nakata, H., Yoshie, M., Miura, A., & Kudo, K. (2010). Characteristics of the athletes' brain: evidence from neurophysiology and neuroimaging. *Brain Res Rev*, 62(2), 197-211. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.11.006
- Oberlin, L. E., Verstynen, T. D., Burzynska, A. Z., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock-Heyman, L., . . . Erickson, K. I. (2016). White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults. *Neuroimage*, 131, 91-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.053
- Opel, N., Martin, S., Meinert, S., Redlich, R., Enneking, V., Richter, M., . . . Repple, J. (2019). White matter microstructure mediates the association between physical fitness and cognition in healthy, young adults. *Sci Rep*, 9(1), 12885. doi:10.1038/s41598-019-49301-y
- Penedo, F. J., & Dahn, J. R. (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*, 18(2), 189-193.
- Pinheiro, J., Bates, D., DebRoy, S., Sarkar, D., & Team, R. C. (2019). nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>
- Puterman, E., Weiss, J., Beauchamp, M. R., Mogle, J., & Almeida, D. M. (2017). Physical activity and negative affective reactivity in daily life. *Health Psychol*, 36(12), 1186-1194. doi:10.1037/hea0000532
- R core team, (2019). R Foundation for Statistical Computing,. Retrieved from <https://www.R-project.org/>
- Raichlen, D. A., Bharadwaj, P. K., Fitzhugh, M. C., Haws, K. A., Torre, G. A., Trouard, T. P., & Alexander, G. E. (2016). Differences in Resting State Functional Connectivity between

- Young Adult Endurance Athletes and Healthy Controls. *Front Hum Neurosci*, 10, 610. doi:10.3389/fnhum.2016.00610
- Reynolds, B. B., Patrie, J., Henry, E. J., Goodkin, H. P., Broshek, D. K., Wintermark, M., & Druzgal, T. J. (2017). Comparative Analysis of Head Impact in Contact and Collision Sports. *J Neurotrauma*, 34(1), 38-49. doi:10.1089/neu.2015.4308
- Rubin, T. G., Catenaccio, E., Fleysher, R., Hunter, L. E., Lubin, N., Stewart, W. F., . . . Lipton, M. L. (2018). MRI-defined White Matter Microstructural Alteration Associated with Soccer Heading Is More Extensive in Women than Men. *Radiology*, 289(2), 478-486. doi:10.1148/radiol.2018180217
- Ruff, R. M., & Christopher Allen, C. (1996). *Ruff 2&7 Selective Attention Test*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources inc. .
- Sarauli, D., Costanzi, M., Mastroilli, V., & Farioli-Vecchioli, S. (2017). The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age. *Curr Neuropharmacol*, 15(4), 519-533. doi:10.2174/1570159X14666160412150223
- Schneider, D. K., Galloway, R., Bazarian, J. J., Diekfuss, J. A., Dudley, J., Leach, J. L., . . . Myer, G. D. (2019). Diffusion Tensor Imaging in Athletes Sustaining Repetitive Head Impacts: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2019.6398
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., & Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*, 131, 81-90. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.071
- Slobounov, S. M., Walter, A., Breiter, H. C., Zhu, D. C., Bai, X., Bream, T., . . . Talavage, T. M. (2017). The effect of repetitive subconcussive collisions on brain integrity in collegiate football players over a single football season: A multi-modal neuroimaging study. *Neuroimage Clin*, 14, 708-718. doi:10.1016/j.nicl.2017.03.006
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles, CA.: Western Psychological Services.

- Sollmann, N., Echlin, P. S., Schultz, V., Viher, P. V., Lyall, A. E., Tripodis, Y., . . . Koerte, I. K. (2018). Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *Neuroimage Clin*, *17*, 642-649. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.020
- Spiotta, A. M., Bartsch, A. J., & Benzel, E. C. (2012). Heading in soccer: dangerous play? *Neurosurgery*, *70*(1), 1-11; discussion 11. doi:10.1227/NEU.0b013e31823021b2
- Stemper, B. D., Shah, A. S., Harezlak, J., Rowson, S., Mihalik, J. P., Duma, S. M., . . . Investigators, C. C. (2018). Comparison of Head Impact Exposure Between Concussed Football Athletes and Matched Controls: Evidence for a Possible Second Mechanism of Sport-Related Concussion. *Ann Biomed Eng*. doi:10.1007/s10439-018-02136-6
- Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Front Hum Neurosci*, *10*, 626. doi:10.3389/fnhum.2016.00626
- Tarnutzer, A. A., Straumann, D., Brugger, P., & Feddermann-Demont, N. (2017). Persistent effects of playing football and associated (subconcussive) head trauma on brain structure and function: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*, *51*(22), 1592-1604. doi:10.1136/bjsports-2016-096593
- Theaud, G., Houde, J. C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2019). TractoFlow: A robust and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *bioRxiv*. doi:10.1101/631952
- Tournier, J. D., Smith, R. E., Raffelt, D. A., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., . . . Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *bioRxiv*. doi:551739
- Tremblay, S., Pascual-Leone, A., & Theoret, H. (2018). A review of the effects of physical activity and sports concussion on brain function and anatomy. *Int J Psychophysiol*, *132*(Pt A), 167-175. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.005
- Tseng, B. Y., Gundapuneedi, T., Khan, M. A., Diaz-Arrastia, R., Levine, B. D., Lu, H., . . . Zhang, R. (2013). White matter integrity in physically fit older adults. *Neuroimage*, *82*, 510-516. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.011

- Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp*, *34*(11), 2972-2985. doi:10.1002/hbm.22119
- Wang, B., Fan, Y., Lu, M., Li, S., Song, Z., Peng, X., . . . Huang, R. (2013). Brain anatomical networks in world class gymnasts: a DTI tractography study. *Neuroimage*, *65*, 476-487. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.007
- Warburton, D. E. R., & Bredin, S. S. D. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*, *32*(5), 541-556. doi:10.1097/HCO.0000000000000437
- Wei, G., Zhang, Y., Jiang, T., & Luo, J. (2011). Increased cortical thickness in sports experts: a comparison of diving players with the controls. *PLoS One*, *6*(2), e17112. doi:10.1371/journal.pone.0017112
- Witelson, S. F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*, *112* ( Pt 3), 799-835. doi:10.1093/brain/112.3.799
- Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., Myall, N. J., Wandell, B. A., & Feldman, H. M. (2012). Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification. *PLoS One*, *7*(11), e49790. doi:10.1371/journal.pone.0049790

## 4.9. Tables

**Table 1.** Fractional anisotropy - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_1	(Intercept)	1	266.000	50790.161	0.000	0.000
CC_1	Point	4	266.000	596.130	0.000	0.000
CC_1	Group	2	68.000	3.531	0.035	0.046
CC_1	Point:Group	8	266.000	1.204	0.297	0.331
CC_2a	(Intercept)	1	256.000	60608.130	0.000	0.000
CC_2a	Point	4	256.000	1768.786	0.000	0.000
CC_2a	Group	2	68.000	7.357	0.001	0.002
CC_2a	Point:Group	8	256.000	1.202	0.298	0.331
CC_2b	(Intercept)	1	257.000	59580.971	0.000	0.000
CC_2b	Point	4	257.000	1192.580	0.000	0.000
CC_2b	Group	2	68.000	3.662	0.031	0.043
CC_2b	Point:Group	8	257.000	2.965	0.003	0.006
CC_3	(Intercept)	1	264.000	77859.265	0.000	0.000
CC_3	Point	4	264.000	2044.008	0.000	0.000
CC_3	Group	2	68.000	3.755	0.028	0.041
CC_3	Point:Group	8	264.000	0.760	0.638	0.654
CC_4	(Intercept)	1	260.000	75934.193	0.000	0.000
CC_4	Point	4	260.000	1481.144	0.000	0.000
CC_4	Group	2	68.000	3.180	0.048	0.060
CC_4	Point:Group	8	260.000	0.549	0.819	0.819
CC_5	(Intercept)	1	257.000	73658.083	0.000	0.000
CC_5	Point	4	257.000	2258.878	0.000	0.000
CC_5	Group	2	68.000	3.790	0.028	0.041
CC_5	Point:Group	8	257.000	1.999	0.047	0.060

**Table 1.** Fractional anisotropy - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_6	(Intercept)	1	263.000	63732.512	0.000	0.000
CC_6	Point	4	263.000	2077.648	0.000	0.000
CC_6	Group	2	68.000	5.128	0.008	0.015
CC_6	Point:Group	8	263.000	2.400	0.016	0.027
CC_7	(Intercept)	1	253.000	58837.348	0.000	0.000
CC_7	Point	4	253.000	1763.855	0.000	0.000
CC_7	Group	2	68.000	3.913	0.025	0.038
CC_7	Point:Group	8	253.000	0.986	0.447	0.471
CST_L_cut	(Intercept)	1	264.000	64787.660	0.000	0.000
CST_L_cut	Point	4	264.000	214.774	0.000	0.000
CST_L_cut	Group	2	68.000	4.162	0.020	0.032
CST_L_cut	Point:Group	8	264.000	1.129	0.344	0.372
CST_R_cut	(Intercept)	1	262.000	48041.498	0.000	0.000
CST_R_cut	Point	4	262.000	110.925	0.000	0.000
CST_R_cut	Group	2	68.000	3.000	0.056	0.068
CST_R_cut	Point:Group	8	262.000	1.669	0.106	0.125

**Table 2.** Fractional Anisotropy - Significant Interaction Effects - CC2b & CC6

tract	contrast	Point	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	1	0.031	0.011	68.000	0.004	0.057	2.800	0.018
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.026	0.011	68.000	0.000	0.051	2.403	0.049
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	1	-0.005	0.011	68.000	-0.031	0.021	-0.476	0.883
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	2	0.011	0.011	68.000	-0.016	0.037	0.970	0.598
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	2	-0.020	0.011	68.000	-0.046	0.006	-1.824	0.169
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	2	-0.031	0.011	68.000	-0.056	-0.005	-2.877	0.015
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	3	0.005	0.011	68.000	-0.021	0.031	0.443	0.898
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.001	0.011	68.000	-0.027	0.025	-0.094	0.995
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.006	0.011	68.000	-0.032	0.020	-0.539	0.852
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	4	0.019	0.011	68.000	-0.007	0.045	1.736	0.199
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	4	0.036	0.011	68.000	0.010	0.062	3.324	0.004
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	4	0.017	0.011	68.000	-0.008	0.042	1.622	0.243
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	5	0.016	0.011	68.000	-0.010	0.042	1.436	0.329
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.016	0.011	68.000	-0.011	0.042	1.415	0.339
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	5	-0.000	0.011	68.000	-0.026	0.026	-0.006	1.000
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	1	0.008	0.009	68.000	-0.013	0.030	0.927	0.625
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.016	0.009	68.000	-0.005	0.037	1.838	0.165
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.008	0.009	68.000	-0.013	0.029	0.905	0.639

**Table 2.** Fractional Anisotropy - Significant Interaction Effects - CC2b & CC6

tract	contrast	Point	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	2	0.017	0.009	68.000	-0.005	0.038	1.863	0.157
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.020	0.009	68.000	-0.001	0.041	2.234	0.073
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.003	0.009	68.000	-0.018	0.024	0.356	0.933
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	3	0.004	0.009	68.000	-0.017	0.026	0.478	0.882
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	3	0.021	0.009	68.000	-0.001	0.042	2.241	0.071
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	3	0.016	0.009	68.000	-0.005	0.038	1.822	0.170
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	4	0.027	0.009	68.000	0.006	0.048	3.045	0.009
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	4	0.038	0.009	68.000	0.017	0.059	4.249	0.000
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	4	0.011	0.009	68.000	-0.010	0.032	1.242	0.433
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	5	-0.011	0.009	68.000	-0.033	0.010	-1.241	0.434
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.003	0.009	68.000	-0.018	0.024	0.329	0.942
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.014	0.009	68.000	-0.007	0.035	1.581	0.261



**Table 3.** Fractional anisotropy - Significant Group Effects - All tracts

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.016	0.007	68.000	-0.001	0.034	2.258	0.041
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.017	0.007	68.000	-0.001	0.035	2.348	0.041
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.001	0.007	68.000	-0.017	0.018	0.089	0.930
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.020	0.006	68.000	0.005	0.034	3.243	0.005
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.022	0.006	68.000	0.007	0.037	3.596	0.002
CC2a	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.002	0.006	68.000	-0.012	0.017	0.378	0.924
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.016	0.006	68.000	0.001	0.031	2.607	0.030
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.011	0.006	68.000	-0.004	0.026	1.808	0.175
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.005	0.006	68.000	-0.020	0.010	-0.808	0.699
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.011	0.005	68.000	-0.002	0.024	2.001	0.120
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.014	0.005	68.000	0.001	0.027	2.602	0.030
CC3	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.003	0.005	68.000	-0.010	0.016	0.606	0.817
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.007	0.006	68.000	-0.007	0.020	1.137	0.495
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.014	0.006	68.000	0.001	0.028	2.523	0.037
CC4	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.008	0.006	68.000	-0.006	0.021	1.391	0.351
CC5	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.010	0.006	68.000	-0.003	0.024	1.818	0.172
CC5	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.015	0.006	68.000	0.002	0.029	2.703	0.023
CC5	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.005	0.006	68.000	-0.008	0.019	0.902	0.641

**Table 3.** Fractional anisotropy - Significant Group Effects - All tracts

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.009	0.006	68.000	-0.006	0.024	1.482	0.306
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.019	0.006	68.000	0.005	0.034	3.211	0.006
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.010	0.006	68.000	-0.004	0.025	1.744	0.197
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.014	0.007	68.000	-0.003	0.030	2.001	0.120
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.018	0.007	68.000	0.002	0.034	2.625	0.028
CC7	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.004	0.007	68.000	-0.012	0.020	0.615	0.812
Left CST	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.014	0.005	68.000	0.001	0.027	2.605	0.030
Left CST	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.012	0.005	68.000	-0.000	0.025	2.338	0.057
Left CST	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.001	0.005	68.000	-0.014	0.011	-0.270	0.961
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.013	0.006	68.000	-0.002	0.028	2.153	0.087
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.013	0.006	68.000	-0.002	0.028	2.094	0.099
Right CST	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.006	68.000	-0.015	0.014	-0.061	0.998

**Table 4.** Radial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_1	(Intercept)	1	260.000	15051.834	0.000	0.000
CC_1	Point	4	260.000	497.099	0.000	0.000
CC_1	Group	2	68.000	3.157	0.049	0.063
CC_1	Point:Group	8	260.000	0.287	0.970	0.990
CC_2a	(Intercept)	1	259.000	18569.954	0.000	0.000
CC_2a	Point	4	259.000	1476.450	0.000	0.000
CC_2a	Group	2	68.000	5.009	0.009	0.015
CC_2a	Point:Group	8	259.000	0.507	0.851	0.896
CC_2b	(Intercept)	1	249.000	19365.290	0.000	0.000
CC_2b	Point	4	249.000	1069.139	0.000	0.000
CC_2b	Group	2	68.000	3.296	0.043	0.057
CC_2b	Point:Group	8	249.000	3.227	0.002	0.003
CC_3	(Intercept)	1	246.000	27963.333	0.000	0.000
CC_3	Point	4	246.000	1851.138	0.000	0.000
CC_3	Group	2	68.000	4.571	0.014	0.021
CC_3	Point:Group	8	246.000	1.112	0.356	0.431
CC_4	(Intercept)	1	266.000	17124.316	0.000	0.000
CC_4	Point	4	266.000	1199.708	0.000	0.000
CC_4	Group	2	68.000	4.335	0.017	0.025
CC_4	Point:Group	8	266.000	0.675	0.714	0.773
CC_5	(Intercept)	1	249.000	28722.716	0.000	0.000
CC_5	Point	4	249.000	1351.584	0.000	0.000
CC_5	Group	2	68.000	4.280	0.018	0.025
CC_5	Point:Group	8	249.000	0.205	0.990	0.990
CC_6	(Intercept)	1	251.000	23047.821	0.000	0.000

**Table 4.** Radial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_6	Point	4	251.000	1336.513	0.000	0.000
CC_6	Group	2	68.000	5.200	0.008	0.013
CC_6	Point:Group	8	251.000	1.953	0.053	0.066
CC_7	(Intercept)	1	252.000	14589.021	0.000	0.000
CC_7	Point	4	252.000	1678.080	0.000	0.000
CC_7	Group	2	68.000	4.059	0.022	0.030
CC_7	Point:Group	8	252.000	0.673	0.715	0.773
CST_L_cut	(Intercept)	1	256.000	66458.194	0.000	0.000
CST_L_cut	Point	4	256.000	181.832	0.000	0.000
CST_L_cut	Group	2	68.000	7.742	0.001	0.002
CST_L_cut	Point:Group	8	256.000	0.721	0.672	0.769
CST_R_cut	(Intercept)	1	258.000	42589.065	0.000	0.000
CST_R_cut	Point	4	258.000	128.934	0.000	0.000
CST_R_cut	Group	2	68.000	6.280	0.003	0.005
CST_R_cut	Point:Group	8	258.000	0.931	0.491	0.578

**Table 5.** Radial diffusivity - Significant Interaction Effects - CC2b

tract	contrast	Point	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	1	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.639	0.237
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	1	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.528	0.284
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.123	0.992
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	2	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-4.354	0.000
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	2	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-4.098	0.000
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.237	0.970
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.847	0.675
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.655	0.790
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	3	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.174	0.983
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.446	0.044
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-3.335	0.004
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.932	0.622
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	5	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.448	0.322
CC2b	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	5	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.483	0.306
CC2b	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.002	1.000

**Table 6.** Radial diffusivity – Significant Group Effects

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.931	0.138
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.610	0.030
CC2a	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.687	0.772
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.725	0.022
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.686	0.218
CC3	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.022	0.566
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.995	0.121
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.566	0.033
CC4	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.594	0.824
CC5	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.010	0.006	68.000	-0.003	0.024	1.818	0.172
CC5	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.015	0.006	68.000	0.002	0.029	2.703	0.023
CC5	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.005	0.006	68.000	-0.008	0.019	0.902	0.641
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.932	0.013
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-3.032	0.010
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.104	0.994
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.586	0.031
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-2.374	0.053
CC7	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.211	0.976

**Table 6.** Radial diffusivity – Significant Group Effects

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
Left CST	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	0.014	0.005	68.000	0.001	0.027	2.605	0.030
Left CST	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	0.012	0.005	68.000	-0.000	0.025	2.338	0.057
Left CST	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.001	0.005	68.000	-0.014	0.011	-0.270	0.961
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.640	0.027
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.531	0.036
Right CST	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.104	0.994

**Table 7.** Mean Diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_1	(Intercept)	1	248.000	95477.952	0.000	0.000
CC_1	Point	4	248.000	1.697	0.151	0.202
CC_1	Group	2	68.000	0.251	0.779	0.865
CC_1	Point:Group	8	248.000	1.348	0.220	0.275
CC_2a	(Intercept)	1	258.000	70453.711	0.000	0.000
CC_2a	Point	4	258.000	40.767	0.000	0.000
CC_2a	Group	2	68.000	3.639	0.032	0.049
CC_2a	Point:Group	8	258.000	0.325	0.956	0.956
CC_2b	(Intercept)	1	251.000	78992.182	0.000	0.000
CC_2b	Point	4	251.000	17.256	0.000	0.000
CC_2b	Group	2	68.000	2.716	0.073	0.101
CC_2b	Point:Group	8	251.000	1.958	0.052	0.075
CC_3	(Intercept)	1	258.000	92693.075	0.000	0.000
CC_3	Point	4	258.000	61.216	0.000	0.000
CC_3	Group	2	68.000	3.760	0.028	0.045
CC_3	Point:Group	8	258.000	1.245	0.273	0.331
CC_4	(Intercept)	1	250.000	106626.859	0.000	0.000
CC_4	Point	4	250.000	134.469	0.000	0.000
CC_4	Group	2	68.000	3.770	0.028	0.045
CC_4	Point:Group	8	250.000	0.434	0.900	0.923
CC_5	(Intercept)	1	256.000	147761.991	0.000	0.000
CC_5	Point	4	256.000	12.940	0.000	0.000
CC_5	Group	2	68.000	3.189	0.047	0.070
CC_5	Point:Group	8	256.000	0.543	0.823	0.868
CC_6	(Intercept)	1	248.000	108610.588	0.000	0.000



**Table 7.** Mean Diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_6	Point	4	248.000	6.104	0.000	0.000
CC_6	Group	2	68.000	5.736	0.005	0.010
CC_6	Point:Group	8	248.000	2.319	0.020	0.037
CC_7	(Intercept)	1	258.000	86906.670	0.000	0.000
CC_7	Point	4	258.000	100.321	0.000	0.000
CC_7	Group	2	68.000	4.029	0.022	0.039
CC_7	Point:Group	8	258.000	0.726	0.668	0.764
CST_L_cut	(Intercept)	1	260.000	150716.982	0.000	0.000
CST_L_cut	Point	4	260.000	82.277	0.000	0.000
CST_L_cut	Group	2	68.000	1.791	0.175	0.225
CST_L_cut	Point:Group	8	260.000	0.541	0.825	0.868
CST_R_cut	(Intercept)	1	250.000	168802.670	0.000	0.000
CST_R_cut	Point	4	250.000	59.610	0.000	0.000
CST_R_cut	Group	2	68.000	4.709	0.012	0.023
CST_R_cut	Point:Group	8	250.000	0.748	0.649	0.763

**Table 8.** Mean Diffusivity - Significant Interaction Effects - CC2b & CC6

tract	contrast	Point	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	1	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.639	0.237
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	1	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.528	0.284
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.123	0.992
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	2	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-4.354	0.000
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	2	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-4.098	0.000
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.237	0.970
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.847	0.675
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.655	0.790
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	3	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.174	0.983
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.446	0.044
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-3.335	0.004
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.932	0.622
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	5	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.448	0.322
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	5	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.483	0.306
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.002	1.000

**Table 9.** Mean diffusivity - Significant Group Effects

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.931	0.138
CC2a	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.610	0.030
CC2a	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.687	0.772
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.725	0.022
CC3	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.686	0.218
CC3	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.022	0.566
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.995	0.121
CC4	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.566	0.033
CC4	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.594	0.824
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.932	0.013
CC6	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-3.032	0.010
CC6	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.104	0.994
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.586	0.031
CC7	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-2.374	0.053
CC7	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.211	0.976
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.640	0.027
Right CST	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	-0.000	0.000	68.000	-0.000	-0.000	-2.531	0.036

**Table 9.** Mean diffusivity - Significant Group Effects

tract	contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
Right CST	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.104	0.994

**Table 10.** Axial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_1	(Intercept)	1	254.000	96279.772	0.000	0.000
CC_1	Point	4	254.000	331.618	0.000	0.000
CC_1	Group	2	68.000	2.633	0.079	0.127
CC_1	Point:Group	8	254.000	2.639	0.009	0.016
CC_2a	(Intercept)	1	263.000	84527.297	0.000	0.000
CC_2a	Point	4	263.000	1211.858	0.000	0.000
CC_2a	Group	2	68.000	1.635	0.203	0.289
CC_2a	Point:Group	8	263.000	1.077	0.380	0.506
CC_2b	(Intercept)	1	249.000	94285.012	0.000	0.000
CC_2b	Point	4	249.000	714.209	0.000	0.000
CC_2b	Group	2	68.000	0.067	0.935	0.935
CC_2b	Point:Group	8	249.000	1.939	0.055	0.095
CC_3	(Intercept)	1	252.000	110388.322	0.000	0.000
CC_3	Point	4	252.000	748.162	0.000	0.000
CC_3	Group	2	68.000	2.629	0.079	0.127
CC_3	Point:Group	8	252.000	0.837	0.571	0.653
CC_4	(Intercept)	1	257.000	127462.101	0.000	0.000
CC_4	Point	4	257.000	870.049	0.000	0.000
CC_4	Group	2	68.000	0.991	0.377	0.506
CC_4	Point:Group	8	257.000	0.511	0.848	0.870
CC_5	(Intercept)	1	255.000	177409.200	0.000	0.000
CC_5	Point	4	255.000	1922.990	0.000	0.000
CC_5	Group	2	68.000	0.265	0.768	0.813
CC_5	Point:Group	8	255.000	2.114	0.035	0.064
CC_6	(Intercept)	1	263.000	190461.297	0.000	0.000

**Table 10.** Axial diffusivity - Linear-Mixed Effect Model for each tract

Tract	Term	numDF	denDF	F.value	p.value	q.value
CC_6	Point	4	263.000	1620.981	0.000	0.000
CC_6	Group	2	68.000	1.889	0.159	0.236
CC_6	Point:Group	8	263.000	1.753	0.087	0.133
CC_7	(Intercept)	1	254.000	97536.489	0.000	0.000
CC_7	Point	4	254.000	750.356	0.000	0.000
CC_7	Group	2	68.000	0.728	0.486	0.608
CC_7	Point:Group	8	254.000	0.606	0.772	0.813
CST_L_cut	(Intercept)	1	250.000	104778.554	0.000	0.000
CST_L_cut	Point	4	250.000	114.424	0.000	0.000
CST_L_cut	Group	2	68.000	0.660	0.520	0.624
CST_L_cut	Point:Group	8	250.000	0.980	0.452	0.583
CST_R_cut	(Intercept)	1	255.000	73972.587	0.000	0.000
CST_R_cut	Point	4	255.000	42.058	0.000	0.000
CST_R_cut	Group	2	68.000	0.469	0.628	0.697
CST_R_cut	Point:Group	8	255.000	0.884	0.530	0.624

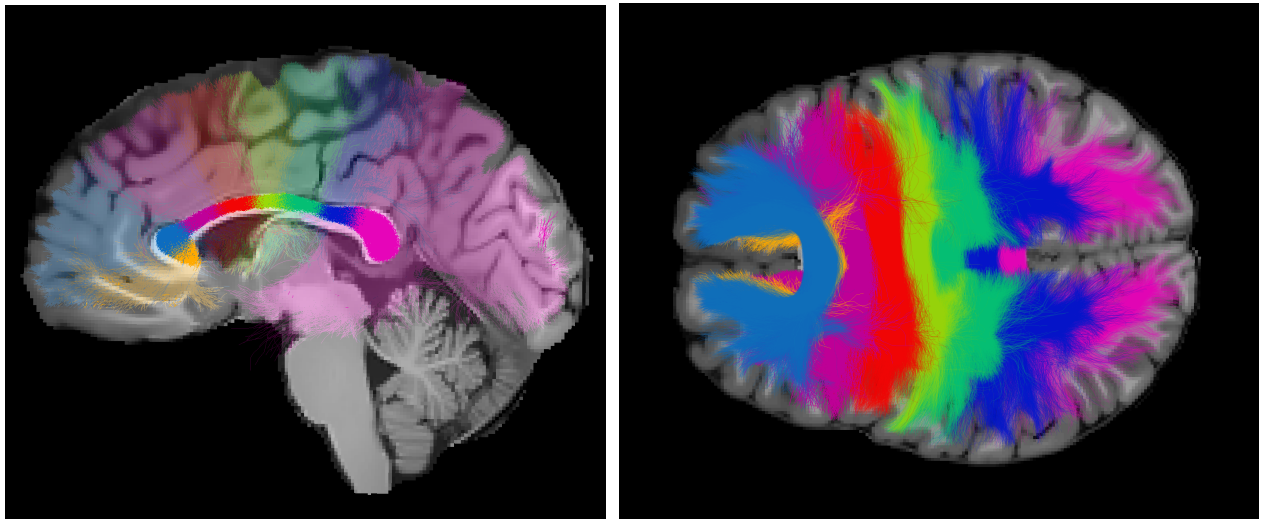
**Table 11.** Axial diffusivity - Significant Interaction Effect – CC1

tract	contrast	Point	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL	t.ratio	p.value
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	1	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.150	0.487
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	1	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.040	0.555
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	1	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.110	0.993
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	2	0.000	0.000	68.000	0.000	0.000	3.285	0.005
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.000	0.000	68.000	0.000	0.000	4.311	0.000
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	2	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.062	0.541
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	3	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	1.156	0.483
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.182	0.982
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	3	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.419	0.337
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.239	0.435
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-1.230	0.440
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	4	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.031	0.999
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Non-Athletes	5	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.312	0.948
CC1	Non-Contact Sport Athletes - Contact Sport Athletes	5	0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	0.193	0.980
CC1	Non-Athletes - Contact Sport Athletes	5	-0.000	0.000	68.000	-0.000	0.000	-0.121	0.992

## 4.10 Figures

**Figure 1.** Illustration of the segmentation of the CC

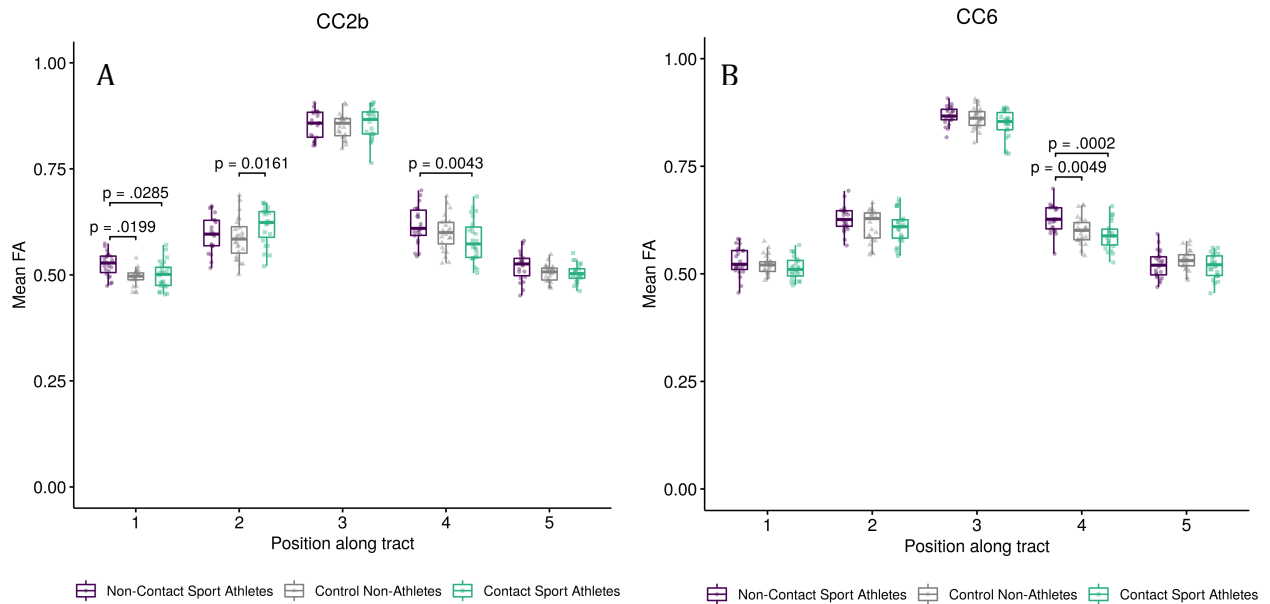
**Legend :** Sagittal (let) and axial (right) views of the segmentation of the CC. From left to right : *in orange* : CC1 (rostrum); *in light blue and pink* : CC2a and b (genu); *in red*: CC3 (rostral body); *in light green*: CC4 (anterior midbody); *in green*: CC5 (posterior midbody); *in dark blue*: CC6 (isthmus); *in pink*: CC7 (splenium).





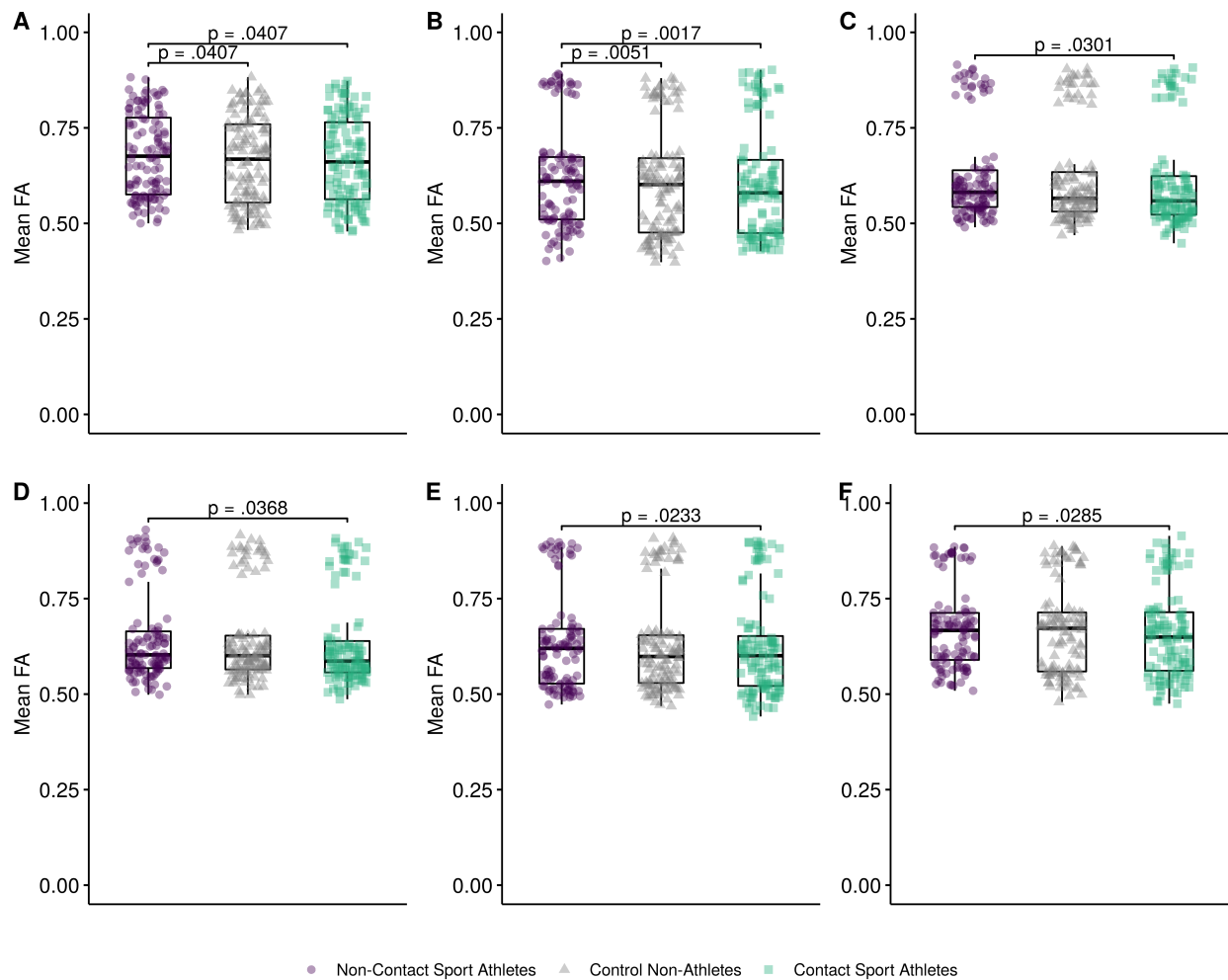
**Figure 2.** Between-group interaction effects for FA values in the CC subsections.

**Legend :** Figure shows significant interaction effects for (A) Segment specific between-group differences in points 1, 2 and 4 along the CC2b segment. (B) Segment specific between-group differences in point 4 along the CC6 segment.



**Figure 3.** Whole-tract between-groups effects for FA values in the CC subsections.

**Legend :** Figure shows significant group effects for the (A) CC1, (B) CC2a, (C) CC3, (D) CC4, (E) CC5, (F) CC7 subsections of the corpus callosum.



# Chapitre 5 – Données additionnelles

## 5.1 Introduction

Certaines analyses exploratoires des données présentées dans cette thèse n'ont pas été intégrées dans les articles présentés dans les chapitres 3 et 4. Cependant, elles permettent de dresser un portrait plus complet des effets de l'exposition aux coups sous-cliniques et sont donc présentées ici. Premièrement, des données comparant l'épaisseur corticale entre les trois groupes de participants seront présentées. Deuxièmement, des analyses exploratoires portant sur les différences inter-sexe seront décrites.

## 5.2. Épaisseur corticale

### 5.2.1. Collaborateurs et affiliations

Geneviève Lefebvre, BSc<sup>1</sup>, Emilie Chamard, PhD<sup>1</sup>, Mark Halko, PhD<sup>2</sup>, Salil Soman, MD<sup>3</sup>, Elaine de Guise, PhD<sup>1,4,5</sup>, Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD<sup>2,6</sup>, Hugo Théoret, PhD<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, Montreal, Canada; <sup>2</sup>Division of Cognitive Neurology and Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>3</sup>Department of Radiology, Division of Neuroradiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>4</sup>Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR); <sup>5</sup>Institut de recherche du CUSM; <sup>6</sup>Institut de Neurorehabilitacion Guttmann, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain; <sup>7</sup>Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

### 5.2.2. Participants

L'échantillon de participants est le même que celui présenté dans les articles 2 et 3. Se référer au tableau 1 du chapitre 3 pour les données démographiques.

### **5.2.3. Méthode d'acquisition des données**

Les images anatomiques ont été acquises grâce à un IRM Siemens Trio 3T (Siemens, Erlangen, Germany) avec une antenne réceptrice de tête à 32 canaux, dans une séquence T1 de type MPRAGE. Les paramètres suivants ont été utilisés : Temps de répétition = 2300 ms, temps d'écho = 2,98 ms, temps d'inversion = 900 ms, angle 9°, matrice: 256x256x176, taille des voxels: 1mm<sup>3</sup>, 176 tranches.

### **5.2.4. Analyse des données et analyses statistiques**

À partir des images anatomiques acquises à l'IRM, une segmentation anatomique automatique a été réalisée grâce au programme *Freesurfer* (v5.3.1) afin d'obtenir l'extraction de 39 volumes non-corticaux, dont le liquide céphalo-rachidien. Les analyses statistiques ont ensuite été réalisées sur les volumes d'intérêt avec le logiciel SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA). Une série d'ANOVA à un facteur (facteur : groupe) a été réalisée pour chaque volume d'intérêt. La reconstruction de la carte d'épaisseur corticale a été transformée en valeurs moyennes afin de permettre la comparaison des groupes.

### **5.2.5. Résultats**

L'analyse globale n'a révélée aucune différence d'épaisseur corticale entre les groupes. Une analyse indépendante des 39 volumes d'intérêt n'a pas non plus révélée de différences significatives entre les groupes, sauf pour la partie antérieure du corps calleux ( $f_{(2,71)} = 3.53$ ,  $p = 0.03$ ). Cette différence n'a toutefois pas survécu à la correction pour les comparaisons multiples.

## **5.3. Spectroscopie par résonance magnétique**

### **5.3.1 Collaborateurs et affiliations**

Geneviève Lefebvre, BSc<sup>1</sup>, Emilie Chamard, PhD<sup>1</sup>, Sébastien Proulx, MSc<sup>2</sup>, Sara Tremblay, PhD<sup>1</sup>, Elaine de Guise, PhD<sup>1,3,4</sup>, Hugo Théoret, PhD<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Département de psychologie, Université de Montréal; <sup>2</sup>McGill University, Montreal, Canada; <sup>3</sup>Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR); <sup>4</sup>Institut de recherche du CUSM; <sup>5</sup>Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

### **5.3.2. Participants**

L'échantillon de participants est le même que celui présenté dans les articles 2 et 3. Se référer au tableau 1 du chapitre 3 pour les données démographiques.

### **5.3.3. Méthode d'acquisition des données et analyse des données**

Se référer à la section 3.3.6 du chapitre 3.

### **5.3.4. Analyses statistiques**

Une série d'ANOVA à deux facteurs (facteurs : Groupe X Sexe) a été réalisée pour les concentrations de NAA, mI, Glx, GABA et Cho à l'aide du logiciel SPSS 24 (IBM Corporation, Armonk, US). Une analyse *post hoc* de Bonferroni a été réalisée afin de comparer les groupes.

### **5.3.5. Résultats**

Un effet d'interaction a été observé dans la région d'intérêt préfrontale pour le NAA ( $F_{(2,64)}=5,61, p=0,006$ ). Une analyse *post hoc* a révélé des concentrations de NAA moins élevées

chez les athlètes féminines pratiquant un sport de contact comparativement aux athlètes féminines pratiquant un sport sans contact ( $p=0,02$ ), tel qu'illustré dans la figure 5.1.

## **5.4. Imagerie par tenseur de diffusion**

### **5.4.1 Collaborateurs et affiliations**

Geneviève Lefebvre, BSc<sup>1</sup>, Samuel Guay<sup>1</sup>, BSc<sup>1</sup>, Emilie Chamard, PhD<sup>1</sup>, Elaine de Guise, PhD<sup>1,2,3</sup>, Louis de Beaumont, PhD<sup>4,5</sup>, Hugo Théoret, PhD<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada; <sup>2</sup>Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR); <sup>3</sup>Institut de recherche du CUSM; <sup>4</sup>Department de chirurgie, Université de Montréal, Montréal, Canada; <sup>5</sup>Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal; <sup>6</sup>Centre de recherché du CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

### **5.4.2. Participants**

L'échantillon de participants est le même que celui présenté dans les articles 2 et 3. Se référer au tableau 1 du chapitre 3 pour les données démographiques.

### **5.4.3. Méthode d'acquisition des données et analyse des données**

Se référer aux sections 4.3.3 et 4.3.4 du chapitre 4.

### **5.4.4. Analyses statistiques**

Une analyse comparative des sexes a été réalisée selon la procédure statistique décrite à la section 4.3.5 du chapitre 4.

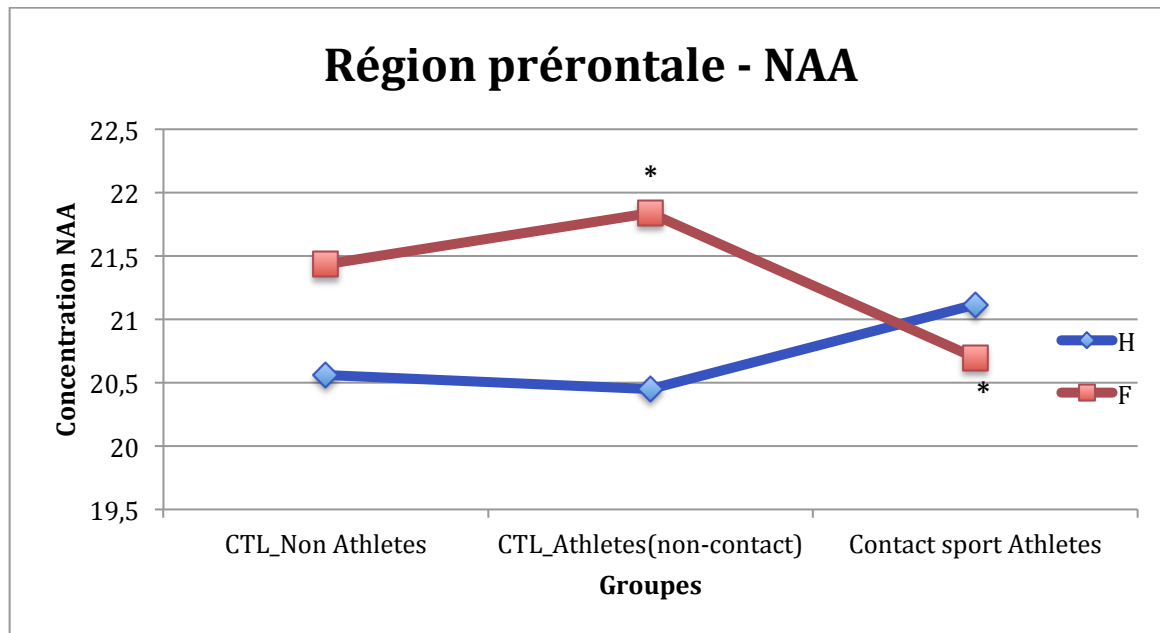
### 5.4.5. Résultats

Aucun effet significatif ou d'interaction n'a été observé dans les groupes de femmes (valeurs de p entre 0,0879 et 0,9999). Chez les hommes, des interactions ont été observées pour les régions suivantes : CC2b (A-NCS > A-CS pour le segment 2 ( $p = 0.0008$ ) et CS-A > NA pour le segment 4 ( $p < 0.0001$ )), CC5 (A-NCS > A-CS pour le segment 2 ( $p = 0.0280$ ) et A-NCS > NA pour le segment 4 ( $p = 0.0246$ )), et CC6 (A-NCS > NA pour le segment 4 ( $p = 0.0001$ ) et A-NCS > A-CS pour le segment 4 ( $p = 0.0036$ )). De plus, un effet de groupe pour la région CC7 a été observé (A-NCS > A-CS ( $p = 0.002$ )). Les effets d'interaction et de groupe chez les hommes sont présentés dans les figures 2 et 3.

## 5.5 Figures

**Figure 1.** Interaction du NAA dans la région préfrontale chez les participants masculins et féminins

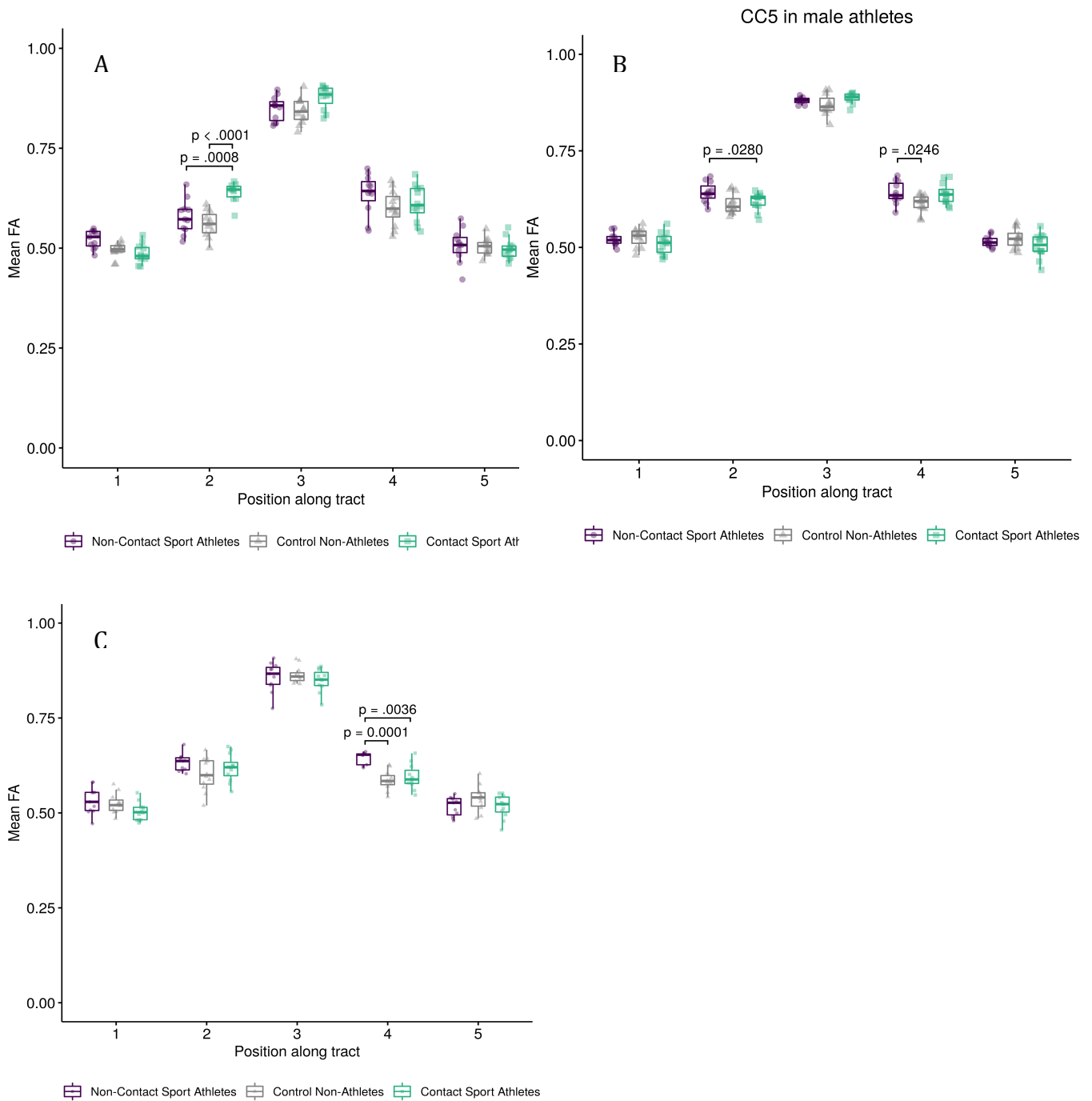
**Légende :** Une différence significative du niveau de NAA dans la région préfrontale est observée entre les athlètes féminines des groupes de sport de contact et de sport sans contact.





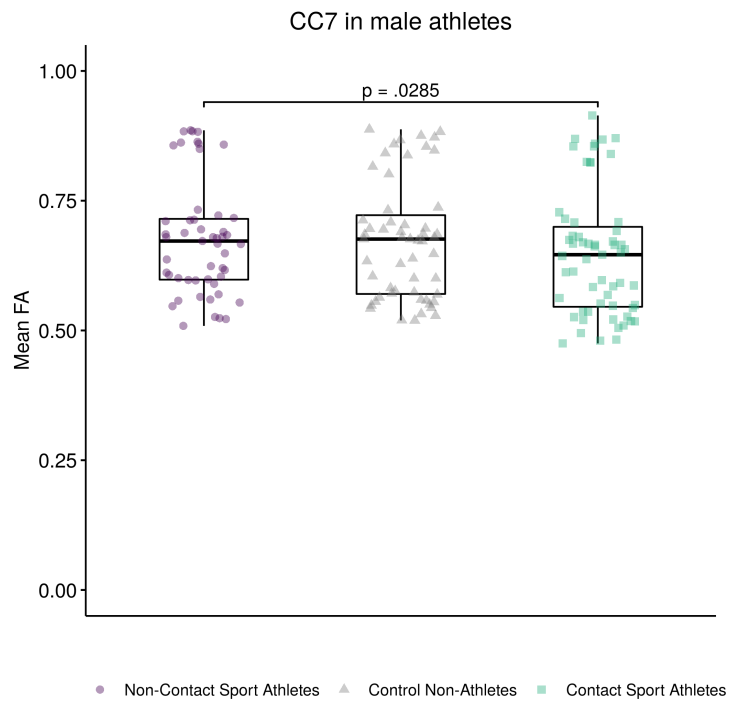
**Figure 2.** Effets d'interaction de la FA dans le corps calleux des participants masculins.

**Légende :** Les effets d'interaction retrouvés entre les groupes d'hommes pour les valeurs de FA. La figure représente les valeurs obtenues pour (A) le segment CC2b, (B) le segment CC5 et (C) le segment CC6 du corps calleux.



**Figure 3.** Effet de groupe de la FA dans le corps calleux des participants masculins.

**Légende :** Effet de groupe chez les participants masculins dans le segment 7 du corps calleux.



# Chapitre 6 – Discussion générale

## 6.1 Rappel des objectifs

Maintenant que l'évolution pathologique causée par les commotions cérébrales est mieux comprise, la question se pose quant à la spécificité de ces impacts. Dans les dernières années, un vif intérêt est né quant à l'évaluation des coups dits « sous-cliniques ». Il a été proposé que l'exposition cumulative à ce type de coups pourrait entraîner des conséquences biochimiques et microstructurelles, malgré l'absence de symptomatologie clinique et de diagnostic de commotion cérébrale (Bailes et al., 2013). En effet, il a été suggéré que ces impacts pourraient être un facteur prédisposant à l'apparition d'une commotion cérébrale (Stemper et al., 2018) et qu'ils pourraient être liés à des altérations cognitives, comportementales et même dégénératives à long terme (McKee et al., 2016; Montenigro et al., 2017). Puisqu'il s'agit d'un domaine de recherche émergent, plusieurs questions demeurent sans réponse, notamment l'ampleur et la portée clinique de ces atteintes (Mainwaring, Ferdinand Pennock, Mylabathula et Alavie, 2018) et sont de grande importance afin de mieux comprendre les risques associés à la pratique d'un sport de contact et orienter les méthodes préventives.

Ainsi, grâce aux connaissances acquises sur les anomalies cérébrales associées à une commotion cérébrale, l'objectif principal de cette thèse était de décrire les impacts neurométaboliques, microstructurels et cognitifs de l'exposition répétée à des coups à la tête associés à la pratique d'un sport universitaire chez des athlètes sans historique de commotion cérébrale. Afin de vérifier nos hypothèses, nous avons opté pour une approche multimodale, utilisant l'évaluation neuropsychologique et l'examen par résonance magnétique (spectroscopie par résonance magnétique, imagerie par tenseur de diffusion, imagerie de susceptibilité magnétique et évaluation de l'épaisseur corticale).

Le deuxième objectif de cette thèse était d'offrir une mesure contrôlée des effets de la pratique d'un sport aérobique régulier sur les effets cérébraux d'une exposition répétée aux coups sous-cliniques à la tête. En effet, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué la contribution de l'exercice physique sur la réponse cognitive, structurelle et métabolique à une exposition répétée à des coups à la tête en l'absence d'un historique de commotion cérébrale. Pourtant, il a été démontré que le cerveau d'un athlète diffère de celui d'un individu sédentaire à plusieurs égards (Nakata et al., 2010; Tremblay et al., 2018). Ainsi, trois groupes ont été comparés dans la présente thèse : des athlètes pratiquant un sport de contact, des athlètes pratiquant un sport sans contact et des non-athlètes.

Finalement, puisque les études antérieures ont généralement rapporté des résultats obtenus dans une population d'athlètes masculins, bien que les athlètes féminines soient considérées comme particulièrement vulnérables aux coups à la tête, nous avons opté pour des groupes mixtes afin de rendre possible la comparaison intersexe.

## **6.2. Discussion sur les biomarqueurs neurométaboliques**

### **6.2.1 Le myo-inositol comme marqueur de l'exposition répétée à des coups sous-cliniques**

L'étude rapportée dans l'article 2 de la présente thèse nous permet de croire que la spectroscopie par résonance magnétique est une méthode efficace permettant l'étude des biomarqueurs liés à l'exposition répétée à des coups sous-cliniques. En effet, un résultat important, et probablement le plus significatif et spécifique en ce qui concerne l'impact des coups sous-cliniques, est la présence d'une augmentation de la concentration de myo-inositol dans le M1 de joueurs de rugby et de soccer comparativement aux deux groupes contrôles. Le mI est un marqueur d'activation gliale, dont l'augmentation anormale serait associée à une réaction neuroinflammatoire et à la gliose. Ainsi, un taux élevé de mI reflèterait une prolifération de cellules gliales formant une cicatrice astrocytaire, ce qui pourrait limiter la réparation axonale et la neurogenèse (McGraw et al., 2001). Ce mécanisme pathologique a d'ailleurs été observé dans des modèles animaux (Harris et al., 2012; Pascual et al., 2007) et humains (Brooks et al., 2000;

Garnett et al., 2000) du TCC. Chez l'humain, une augmentation du mI a notamment été observée chez des enfants ayant subi un TCC modéré ou sévère (Ashwal et al., 2004). Elle pourrait d'ailleurs représenter un marqueur de lésions axonales diffuses, et serait un prédicteur d'une moins bonne récupération fonctionnelle (Ashwal et al., 2004). Chez l'athlète, un taux élevé de mI a été observé en phase chronique post-commotionnelle (Henry et al., 2011b), ainsi qu'à plus long terme chez des athlètes retraités (Tremblay, De Beaumont, et al., 2013).

Un des aspects les plus significatifs de ces premiers résultats est qu'ils confirment ceux obtenus dans une étude antérieure menée sur un petit échantillon (n = 14) de joueurs de soccer retraités sans historique de commotion cérébrale, où on rapportait un taux anormalement élevé de mI (Koerte et al., 2015). De plus, la même étude rapportait que le taux de mI était corrélé avec le nombre estimé de coups à la tête reçus pendant la carrière. Ainsi, le mI pourrait être un marqueur des effets des coups répétés à la tête puisque *i)* on ne trouve pas de taux élevé de mI chez des athlètes pratiquant un sport sans contact (Lefebvre et al., 2018) ; *ii)* le taux de mI est associé au nombre de coups à la tête reçus durant une carrière (Koerte et al., 2015) ; et *iii)* le mI n'est pas modulé par l'activité physique (Maddock et al., 2016). Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent qu'une augmentation anormale du mI pourrait être spécifique à une exposition répétée à des coups à la tête et représenter un processus pathophysiologique associé à une gliose ou à une neuroinflammation du tissu cérébral.

### **6.2.2. Le glutamate et le GABA comme marqueurs de l'interaction entre le sport et l'exposition répétée à des coups sous-cliniques**

L'étude présentée dans l'article 2 a, de plus, démontré la présence de concentrations réduites de Glx et de GABA dans le cortex préfrontal d'athlètes pratiquant un sport de contact, comparativement à des athlètes pratiquant un sport sans contact. Ainsi, lorsque ces deux groupes sont comparés, l'exposition à des coups répétés à la tête semble être associée à des effets significatifs sur les concentrations de Glx et de GABA. Prises isolément, il serait tentant de conclure que la pratique d'un sport de contact chez des athlètes sans historique de commotion cérébrale est associée à des effets délétères sur le métabolisme cérébral. Or, le profil

neurométabolique (GABA et Glx) des athlètes pratiquant un sport de contact ne diffère pas de celui des non-athlètes, dont les concentrations de Glx et de GABA sont moyennes aux deux groupes d'athlètes. Cette comparaison, prise isolément, suggérerait plutôt que la pratique d'un sport de contact affecte peu les concentrations de GABA et de Glx. Cette apparente contradiction soulève un point méthodologique important dans l'étude des effets des commotions cérébrales et des impacts sous-cliniques quant au choix du groupe de comparaison. Il apparaît en effet que des conclusions tout-à-fait différentes auraient pu être tirées des données de la présente thèse si un seul des deux groupes contrôles avait été évalué. Ainsi, la comparaison entre les *trois* groupes suggère la présence d'atteintes subtiles, mais probablement pas *anormales*, dans le groupe d'athlètes pratiquant un sport de contact.

Ainsi, bien que la comparaison entre les athlètes pratiquant un sport sans contact et les non-athlètes n'ait pas atteint le seuil de signification statistique, nous croyons que les capacités cardiorespiratoires accrues associées à la pratique soutenue d'un sport d'élite pourraient moduler la réponse métabolique aux coups répétés à la tête. Suivant ce raisonnement il est possible que les différences observées soient expliquées d'une part par une *légère augmentation* des concentrations de Glx et de GABA associée à la condition physique des athlètes. En effet, il a été rapporté que la pratique d'une activité physique rigoureuse (> 80 % du rythme cardiaque maximum) entraîne une augmentation des taux de Glu et de GABA dans le cortex visuel de participants en santé (Maddock et al., 2016). De plus, une plus grande activité physique dans les semaines précédant un examen en SRM serait prédictive de taux plus élevés de Glu (Maddock et al., 2016). D'autre part, il est possible qu'une *diminution* du Glx et du GABA soit attribuable à l'exposition répétée à des coups sous-cliniques. En effet, une diminution du Glx (De Beaumont et al., 2013; Henry et al., 2011b; Yassen et al., 2018) et du GABA (Yassen et al., 2018) a été rapportée suite à une commotion cérébrale. De plus, une diminution du glutamate et de la glutamine a été observée après une saison complète durant laquelle des athlètes ont été exposés à des coups répétés à la tête sans diagnostic de commotion cérébrale (Bari et al., 2019; Poole et al., 2014; Schranz et al., 2018). Nos données suggèrent donc une interaction entre les facteurs *forme physique* et *coups à la tête* dans la réponse neurochimique du cerveau à la pratique d'un sport de contact. La contribution respective de ces deux facteurs reste évidemment à déterminer, mais les résultats présentés dans cette thèse nous semblent importants dans la mesure où un modèle des

impacts cérébraux des coups répétés la tête doit nécessairement prendre en compte les particularités du cerveau de l'athlète de haut niveau. Nous croyons que la comparaison à des groupes contrôles appropriés est un premier pas vers une détermination des impacts de la forme physique sur la réponse cérébrale à des coups répétés à la tête.

Il est particulièrement pertinent de s'intéresser au glutamate et au GABA en raison de leur rôle important dans la cascade métabolique associée à une commotion cérébrale, tel que démontré dans les études animales (Giza et Hovda, 2001). Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus important du cerveau et il contribue de façon significative à la plasticité et l'apprentissage. Il peut toutefois s'avérer toxique lorsque présent en trop grande quantité (Dimou et Lagopoulos, 2014). Quant au GABA, il est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important et pourrait jouer un rôle modulateur sur le glutamate après un TCC ou une commotion cérébrale (De Beaumont et al., 2009; Kuramoto et al., 2007; O'Dell et al., 2000). En plus de la SRM, la SMT permet également de mesurer le glutamate et le GABA à la suite d'une commotion cérébrale ou d'un TCCL, via des mesures d'excitabilité et d'inhibition intracorticale. Le premier article de cette thèse, lequel présentait un recensement exhaustif de cette littérature, n'a pas permis d'identifier un patron clair de changements d'excitabilité corticale associés à un TCCL ou à une commotion cérébrale. Toutefois, certains indices d'hypoexcitabilité du M1 ont été observés. Powers et collaborateurs (2014) ont proposé que l'hypoexcitabilité corticale de l'athlète présentant un historique de commotion cérébrale pourrait être expliquée par une réduction de l'activité glutamatergique en phase aiguë, suivie d'une augmentation de l'activité GABAergique en phase chronique (comme mécanisme compensatoire). Effectivement, plusieurs études ont rapporté des anomalies du système inhibiteur intracortical de l'athlète commotionné, lesquelles seraient sous-tendues par une activité GABAergique excessive (De Beaumont et al., 2007; De Beaumont et al., 2009; De Beaumont et al., 2012; Tremblay et al., 2011).

Donc, les mesures de GABA et de glutamate obtenues à l'aide de la SRM et de la SMT chez l'athlète commotionné semblent contradictoires. En effet, une *augmentation* du GABA est suggérée par la SMT tandis qu'une *diminution* du GABA est suggérée par la SRM. Étant donné la similarité des effets recensés chez l'athlète avec un historique de commotion cérébrale et

l'athlète sans historique de commotion cérébrale pratiquant un sport de contact, on peut se questionner sur ces contradictions dans le contexte de la présente thèse. Ainsi, alors que certaines études suggèrent une plus grande excitabilité corticospinale chez l'athlète (Nakata et al., 2010), à notre connaissance, deux études ont utilisé la SMT afin de mesurer l'impact des coups sous-cliniques à la tête. Dans un petit échantillon (n = 19), Di Virgilio et al. (2016), ont observé une augmentation de l'inhibition intracorticale jusqu'à 24 h après une série de 20 têtes (*heading*) avec un ballon de soccer. De manière similaire, une augmentation de l'inhibition intracorticale a aussi été rapportée 1 h après une pratique de boxe (Di Virgilio, Ietswaart, Wilson, Donaldson et Hunter, 2019). Dans un contexte de développement de marqueurs neurochimiques de l'impact de coups répétés à la tête sur le fonctionnement cérébral de l'athlète, ces contradictions pourraient se révéler importantes, notamment dans le choix des outils de mesure. Des études méthodologiques pourraient expliquer l'apparente contradiction : il a été démontré que tandis que la SMT mesure le GABA au niveau synaptique, la SRM mesurerait la disponibilité GABAergique dans l'espace post-synaptique (Stagg et al., 2011; Tremblay, Beaulieu, et al., 2013). Ainsi, les deux méthodes seraient complémentaires et leur utilisation en parallèle permettrait une détermination plus précise des effets neurochimiques de l'exposition aux coups répétés à la tête en identifiant quelles composantes cellulaires sont vulnérables aux impacts sous-cliniques, et de quelle manière.

En bref, ces résultats suggèrent l'importance de considérer le niveau de forme physique comme facteur modulant les impacts de l'exposition à des coups sous-cliniques répétés à la tête et confirment l'efficacité de la SRM comme moyen d'en évaluer l'impact au niveau sous clinique. Bien qu'il soit difficile pour le moment d'isoler l'effet de chacun des facteurs indépendamment, il semble qu'il y ait bel et bien des altérations significatives du système neurochimique du cerveau d'athlètes pratiquant un sport de contact. Cet impact semble néanmoins modeste, puisque ces mesures ne montrent aucune différence significative entre les athlètes pratiquant un sport de contact et les non-athlètes.

### **6.2.3. Variabilité des résultats**

L'ensemble de la littérature suggère que les commotions cérébrales, et plus récemment les impacts sous-cliniques répétés, sont associés à divers changements métaboliques. Une grande



hétérogénéité existe toutefois quant à la *direction* des résultats. Cette variabilité pourrait être attribuable en partie au fait que la SRM nécessite une sélection *a priori* des régions d'intérêt. Ainsi, des anomalies biochimiques ont été répertoriées à la suite d'une commotion cérébrale ou à l'exposition à un sport de contact dans le corps calleux (Chamard et al., 2012; Panchal et al., 2018), le thalamus (Maugans, Farley, Altaye, Leach et Cecil, 2012), le cortex moteur primaire (Henry et al., 2010), le cortex préfrontal (Bari et al., 2019; Vagnozzi et al., 2010) et le cortex cingulaire (Koerte et al., 2015) chez différentes populations d'athlètes. Tel que mentionné par Dimou et Lagopoulos (2014) dans leur revue de la littérature, les études rapportent des patrons de changements neurométaboliques qui peuvent différer d'une région à l'autre, et ce dans une même étude, ce qui est notamment le cas dans la présente thèse. La raison de ces disparités demeure difficilement interprétable. Il a été suggéré que les différences cellulaires entre les différentes aires cérébrales pourraient en expliquer une partie (Henry et al., 2011b). Par ailleurs, puisque des forces linéaires et rotationnelles induisant des tensions et déformations au cerveau sont à la base de la biomécanique d'une commotion cérébrale, certaines régions corticales pourraient être plus vulnérables que d'autres (Bayly et al., 2005). Par exemple, notre étude démontre que le processus pathologique présumé de gliose est limité à M1, n'affectant pas significativement le cortex préfrontal. Supportant cette hypothèse, il a été démontré que les astrocytes sont hétérogènes en termes de profil d'expression génétique, de physiologie, de patron développemental et de spécialisation fonctionnelle (Zhang et Barres, 2010). En fait, des études animales ont démontré que des astrocytes réactionnels présentaient une morphologie très différente entre diverses régions cérébrales après un TCC, et que la présence et la localisation de la gliose pouvaient varier en fonction de l'intervalle post-commotionnel (Hill, Barbarese et McIntosh, 1996). Ainsi, ces résultats suggèrent que la mesure de la réponse gliale associée aux impacts sous-cliniques répétés pourrait être biaisée par le choix des régions d'intérêt.

Dans le même ordre d'idées, les résultats de la présente thèse suggèrent que les effets neurochimiques de l'activité physique sont aussi représentés de façon inégale à travers le cerveau. À cet effet, Gonzales et al. (2013) ont démontré, dans une étude corrélant les capacités cardiovasculaires et les concentrations de neurométabolites dans le cerveau, que seule la région frontale montrait un lien significatif entre la forme physique et le métabolisme cérébral. Ces auteurs ont suggéré que ces changements régionaux spécifiques étaient liés à un effet bénéfique

du sport sur le fonctionnement exécutif. Nous avons donc émis l'hypothèse que les variations de GABA et de Glx pouvaient être liées à la performance cognitive des athlètes. Ce point sera discuté plus en détail dans une section suivante.

## **6.3. Discussion sur les biomarqueurs microstructurels**

### **6.3.1. La microstructure de la matière blanche comme marqueur de l'interaction entre le sport et l'exposition répétée à des coups sous-cliniques**

L'étude rapportée dans l'article 3 de la présente thèse nous permet de croire, en accord avec la littérature (Schneider et al., 2019), que l'imagerie par tenseur de diffusion est une méthode efficace permettant d'identifier certains changements associés à l'exposition répétée à des coups sous-cliniques. Le patron général des résultats suggère une augmentation significative des valeurs de FA dans les groupes d'athlètes pratiquant un sport sans contact. Tandis que les valeurs de FA étaient plus élevées chez les nageurs comparativement aux athlètes pratiquant un sport de contact sur presque tous les segments de MB évalués, ces dernières différaient des non-athlètes particulièrement dans les segments préfrontaux. Fait important, aucune différence dans les mesures d'anisotropie ne fut trouvée entre les athlètes pratiquant un sport de contact et les non-athlètes. Ainsi, encore une fois, les facteurs *forme physique* et *exposition répétée aux coups à la tête*, semblent interagir.

Les résultats obtenus dans cette thèse chez les athlètes pratiquant un sport sans contact sont en accord avec la littérature antérieure. En effet, des valeurs de FA élevées ont été rapportées chez plusieurs groupes d'athlètes pratiquant notamment la gymnastique (Wang et al., 2013), le handball (Hanggi et al., 2015), le judo (Toh et al., 2018) et la course à pied (Tseng et al., 2013). De plus, bien qu'une corrélation positive entre de meilleures capacités cardiovasculaires et une plus grande intégrité de la matière blanche (FA élevée) ait été rapportée principalement dans une population âgée (Marks et al., 2011; Marks et al., 2007; Oberlin et al., 2016), une étude récente menée chez de jeunes adultes en santé suggère la même association. Effectivement, dans un très grand échantillon (n = 1206), Opel et al. (2019) ont montré que plus les participants performaient bien à une tâche d'endurance physique, plus leurs valeurs de FA étaient élevées, notamment au

niveau du corps calleux et la voie corticospinale. Dans cette même étude, il fut rapporté que la FA était un médiateur prédictif de la performance cognitive (Opel et al. (2019). Nos données sont donc un ajout intéressant à la littérature puisqu'elles suggèrent, chez l'athlète pratiquant un sport sans contact, une plus grande intégrité de la matière blanche (MB), particulièrement dans les régions antérieures du corps calleux (projetant vers le cortex préfrontal) et dans la voie corticospinale. Mentionnons d'ailleurs que ce patron préférentiel de modification de la MB dans les réseaux frontaux avait été démontré antérieurement chez des participants âgés (Voss et al., 2013).

Ces changements plastiques, et possiblement neuroprotecteurs, pourraient être soutenus par différents facteurs tels qu'un meilleur niveau de bien-être physique et psychologique, une oxygénation cérébrovasculaire accrue et une prolifération d'oligodendrocytes (Sexton et al., 2016). De plus, plusieurs études animales suggèrent que certains facteurs de croissance auraient un rôle important à jouer dans un possible processus neuroprotecteur, notamment le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF ; *brain-derived neurotrophic factor*), le facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1; *insulin-like growth factor*) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF ; *vascular endothelial growth factor*; El-Sayes et al., 2019). Ces facteurs seraient impliqués dans la plasticité cellulaire et engendreraient des processus de neurogenèse, d'angiogenèse, de synaptogénèse et de gliogenèse (Cotman et al., 2007; El-Sayes et al., 2019; Stillman, Cohen et al., 2016). Le lien entre ces différents facteurs et les modifications de matière blanche rapportées chez l'athlète pratiquant un sport de contact reste toutefois à être identifié. Le développement de méthodes avancées d'imagerie de diffusion pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes cellulaires expliquant les changements de matière blanche observés chez l'athlète (Cousineau et al., 2017), permettant ainsi d'en identifier les causes de manière précise.

Au niveau des athlètes pratiquant un sport de contact, notre étude a démontré des valeurs de FA significativement réduites comparativement aux athlètes pratiquant un sport sans contact. Ces données suggèrent donc un effet néfaste de l'exposition à des coups sous-cliniques sur la microstructure de la MB. Ces résultats sont en tous points similaires à plusieurs études récentes

comparant des athlètes pratiquant un sport de contact à des athlètes pratiquant un sport sans contact (Chun et al., 2015; Churchillet et al., 2017b; Gajawelli et al., 2013; Koerte, Ertl-Wagner, Reiser, Zafonte et Shenton, 2012a; McAllister et al., 2014). De plus, ces résultats sont en accord avec ceux démontrant que les changements au niveau de la MB pouvaient survenir au cours d'une saison en l'absence de commotion cérébrale (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2014; Koerte, Kaufmann, et al., 2012; Sollmann et al., 2018). Lorsque l'on regarde les études en fonction de la période où les mesures de FA sont prises, on remarque une augmentation de la FA au cours d'une saison, laquelle est suivie d'une diminution de la FA dans la saison morte (Schneider et al., 2019). À ce niveau, la similarité est frappante avec les données obtenues chez l'athlète commotionné, où une augmentation de la FA a été observée en phase aiguë et une diminution a été rapportée en phase chronique (Eierud et al., 2014).

Cependant, nous en appelons à la prudence dans l'interprétation de cette différence entre les groupes d'athlètes, puisque les athlètes pratiquant un sport de contact ne diffèrent pas des non-athlètes dans la présente thèse. Ainsi, l'exposition à des coups à la tête chez ces athlètes ne semble pas associée à des valeurs *anormales* de FA. Nous proposons plutôt que cette exposition réduit, voire élimine, les changements qui sont associés à de meilleures capacités cardiovasculaires. Ainsi, encore une fois, les deux facteurs semblent interagir, suggérant qu'il serait erroné de les considérer de manière indépendante dans l'analyse des effets d'une exposition répétée à des impacts sous-cliniques. Pourtant, la majorité des études ayant rapporté des mesures de microstructure de la MB suite à une saison complète d'exposition à des coups à la tête ne comptent pas de groupe contrôle (Bahrami et al., 2016; Davenport et al., 2014; Koerte, Kaufmann, et al., 2012; Kuzminski et al., 2018; Lao et al., 2015; Lipton et al., 2013; Marchi et al., 2013; Slobounov et al., 2017). Ainsi, il est impossible de déterminer la part de variabilité expliquée par la condition physique des athlètes et, selon nous, il est primordial d'inclure des groupes de comparaison adéquats pour contrôler l'aspect *forme physique* des athlètes de haut niveau.

### **6.3.2 Aucune évidence d'altération de la matière grise ou de microhémorragies**

Les résultats obtenus en SWI ne démontrent aucune évidence de microhémorragies dans le groupe d'athlètes pratiquant un sport de contact. Ce résultat n'est pas surprenant lorsqu'on se réfère à la littérature antérieure. Effectivement, les études portant sur les commotions cérébrales (Hasiloglu et al., 2011; Jarrett et al., 2016) et les coups sous-cliniques (Jarrett et al., 2016) n'ont généralement pas rapporté une présence chronique de microhémorragies avec la SWI. Une seule étude, celle de Helmer et al. (2014), rapporte une augmentation des régions hypointenses suggérant la présence de microhémorragies chez des hockeyeurs commotionnés. Il est toutefois important de noter que cette étude s'est faite avec une méthode d'analyse différente de celle utilisée dans la présente thèse. Alors que la détection du nombre et de la grosseur des microhémorragies se fait habituellement par inspection visuelle des images, Helmer et al. (2014) ont utilisé une méthode automatisée permettant de détecter des lésions de plus petite taille. Ils ont observé une accumulation significative d'hypointensités à la suite d'une commotion cérébrale, mais pas chez les joueurs sans historique de commotion cérébrale au cours d'une saison, suggérant encore une fois un impact relativement limité des coups d'intensité sous-clinique sur cette mesure. Seul Slobounov et al. (2017) ont rapporté une augmentation du nombre de microhémorragies au cours d'une saison chez certains footballeurs universitaires (6 sur 18) ayant reçu un plus grand nombre de coups de forte intensité. Contrairement aux autres études, celle-ci fut réalisée chez des footballeurs universitaires, ce qui pourrait expliquer une partie de ce résultat divergeant, le football étant associé à des coups plus sévères que le soccer et le rugby (King et al., 2018; Reynolds et al., 2017). Par ailleurs, l'étude ne mentionne pas si les joueurs testés avaient subi des commotions cérébrales dans le passé, ce qui peut être un facteur contributif à l'augmentation des lésions hémorragiques, tel qu'identifié dans l'étude de Helmer et al. (2014).

Pourtant, dans la population générale, quelques études ont observé la présence de microhémorragies après un TCCL. Effectivement, une étude de Huang et al. (2015a) a montré jusqu'à quatre fois plus de microhémorragies chez des patients ayant subi un TCCL dans des régions sous-corticales et corticales. Ici encore, la méthode était différente de celle habituellement utilisée dans ce contexte, à savoir l'angiographie de susceptibilité, ce qui pourrait

expliquer cette différence. Toutefois, d'autres études menées chez des patients présentant un TCCL ont également observé un nombre significativement élevé de microhémorragies, lequel était positivement corrélé à des mesures cliniques (Trifan, Gattu, Haacke, Kou et Benson, 2017; Wang et al., 2014). Il est donc possible que la présentation clinique soit différente entre une population générale et une population d'athlètes, suggérant un rôle protecteur possible de l'activité physique et du sport.

De façon similaire, aucune différence entre les groupes n'a été observée pour les volumes de MG et l'épaisseur corticale. Certaines études ont rapporté des changements de la MG en lien avec l'activité physique chez des personnes jeunes et âgées actives (Erickson et al., 2010; Wei et al., 2011). Des altérations de la MG ont également été rapportées dans les aires pré et post-centrales, dans l'aire motrice supplémentaire et dans l'hippocampe suite à une commotion cérébrale (Churchill et al., 2017b; Meier et al., 2016a,2016c; Singh et al., 2014). Une plus grande diminution de l'épaisseur corticale associée au vieillissement a également été rapportée chez un groupe d'athlètes de soccer retraités sans historique de commotion cérébrale ayant été exposés à plusieurs coups sous-cliniques au cours de leur carrière (Koerte et al., 2016). Cependant, deux études similaires à la nôtre, menées chez des joueurs de football universitaire sans historique de commotion cérébrale, n'ont rapporté aucun effet sur la MG d'une exposition répétée à des coups à la tête (Meier et al., 2016a; Slobounov et al., 2017).

Bref, prises dans leur ensemble, les données obtenues dans notre échantillon d'athlètes universitaires suggèrent que la pratique d'un sport de contact n'est pas associée à la présence de microhémorragies et à des modifications significatives de la MG. De plus, la seule pratique d'un sport de haut niveau, sans exposition à des coups à la tête, n'entraîne pas de changements majeurs de la MG.

## **6.4. Discussion sur la composante cognitive**

Bien que des différences microstructurelles et neurométaboliques aient été observées dans notre échantillon, il importe de se questionner sur la portée clinique de ces résultats.

Effectivement, bien que certains changements aient été identifiés dans la phase asymptomatique suite à une commotion cérébrale ou chez des athlètes exposés à des coups d'intensité sous-clinique, il est difficile de statuer de manière définitive quant au rôle que pourraient jouer ces anomalies sur le fonctionnement cognitif de l'athlète. Elles pourraient effectivement refléter des adaptations plastiques aux effets des impacts à la tête ou plutôt être des marqueurs de dommage ou de récupération incomplète.

#### **6.4.1. Les tâches cognitives et le lien anatomo-fonctionnel**

Nous avons choisi dans la présente thèse d'évaluer l'impact fonctionnel de la pratique d'un sport de contact à l'aide d'une batterie de tests cognitifs. Tel que décrit dans l'article 2, nous avons examiné les performances des trois groupes à des tâches d'attention, de fonctionnement exécutif, de vitesse de traitement et de mémoire visuelle. Aucune différence n'a été trouvée entre les trois groupes quant à leur performance aux tâches cognitives. Encore une fois, ce résultat est très similaire à ce qui a été rapporté antérieurement chez l'athlète universitaire : la performance cognitive varie très peu entre le début et la fin d'une saison de football ou de hockey (McAllister et al., 2012; Miller et al., 2007), et ce même si plus de 1000 coups à la tête peuvent avoir été encaissés au cours d'une même saison (Gysland et al., 2012). Notons toutefois que des atteintes au niveau du fonctionnement exécutif ont été observées chez l'athlète adolescent sans historique de commotion cérébrale pratiquant un sport de contact (Koerte et al., 2017; Talavage et al., 2014), suggérant une plus grande vulnérabilité dans une population dont les fonctions exécutives sont en plein développement.

L'absence de différence significative entre les trois groupes à l'étude pourrait possiblement être due à la limite des tests neuropsychologiques. Effectivement, des données récentes suggèrent que les tests neuropsychologiques traditionnels ne sont probablement pas assez sensibles et spécifiques pour permettre la détection d'atteintes cognitives subtiles, par exemple dans le cas d'une exposition à des coups sous-cliniques (Register-Mihalik et al., 2013). Une façon d'examiner la possibilité que des changements cognitifs subtils soient néanmoins présents chez l'athlète pratiquant un sport de contact mais ne présentant pas de déficit cognitif identifié est de déterminer s'il existe un lien corrélationnel entre l'ampleur des changements

identifiés à l'aide de techniques d'imagerie cérébrale et les résultats aux tests cognitifs. Ainsi, plusieurs études ont suggéré la présence d'atteintes cognitives subtiles en établissant un lien anatomo-fonctionnel entre l'ampleur de changements métaboliques (Panchal et al., 2018) ou structurels (Davenport et al., 2014; Koerte et al., 2016; Kuzminski et al., 2018; Lipton et al., 2013; McAllister et al., 2014) et la performance à des tâches de mémoire chez des athlètes sans historique de commotion cérébrale pratiquant un sport de contact.

Puisque les régions préfrontales sous-tendent le fonctionnement attentionnel et exécutif (Kane et Engle, 2002), nous avons évalué le lien entre les changements métaboliques de Glx et de GABA dans le lobe préfrontal et les résultats aux tâches cognitives. Dans le groupe pratiquant un sport de contact, où les niveaux de Glx étaient plus bas que ceux présents chez l'athlète pratiquant un sport sans contact, une corrélation positive a été observée avec les scores de rappel immédiat et différé et le score de reconnaissance de la figure complexe de Rey (Meyers et Meyers, 1995). En d'autres mots, une plus faible performance à la tâche de mémoire visuelle était associée à une plus faible concentration de Glx chez les athlètes pratiquant un sport de contact. De façon intéressante, une étude évaluant les facteurs contributifs à une baisse de performance à la figure complexe de Rey à la suite d'un TCCL a conclu que des atteintes exécutives expliquaient une partie significative de la variance. En effet, le fonctionnement exécutif prédisait 12 % de la variance à la tâche de rappel immédiat, 15 % de la variance à la tâche de rappel différé et 16 % de la variance à la tâche de reconnaissance. Plus encore, lorsque l'aspect exécutif de la réalisation de cette tâche était contrôlé, les patients TCCL ne présentaient plus de difficulté significative à la tâche de mémoire (Schwarz, Penna et Novack, 2009). Ainsi, le résultat obtenu dans notre étude à la figure de Rey pourrait suggérer une atteinte légère des fonctions de planification et d'organisation, sous-tendues par des changements métaboliques au niveau du lobe préfrontal, plutôt qu'à une difficulté réelle de mémoire.

Ce facteur pourrait aussi aider à comprendre la disparité observée entre notre étude et la littérature quant au lien entre les mesures d'anisotropie fractionnelle et les scores à des tâches cognitives chez des athlètes pratiquant un sport de contact. En effet, tel que rapporté dans l'article 3 de cette thèse, aucun lien n'a été établi entre les valeurs anisotropiques des segments



antérieurs du corps calleux (reliant entre elles les régions préfrontales) et la performance aux tâches cognitives. Pourtant, certaines études ont rapporté que les athlètes présentant les plus grandes altérations de la matière blanche obtenaient des scores moins élevés à des tâches de mémoire (Davenport et al., 2014; Kuzminski et al., 2018; Lipton et al., 2013; McAllister et al., 2014). Il est toutefois important de noter que dans toutes ces études, les tâches de mémoire utilisées étaient différentes de celle utilisée dans notre étude (figure complexe de Rey) et pourrait donc impliquer des processus différents, reflétant moins le fonctionnement attentionnel.

Bref, en considérant les résultats de la littérature et ceux obtenus dans cette thèse, il semble que les atteintes cognitives et fonctionnelles chez l'individu pratiquant un sport de contact de niveau universitaire soient très légères et associées à des impacts cliniques négligeables. Certains facteurs pourraient toutefois représenter des facteurs de risque. Effectivement, les impacts semblent plus marqués chez les athlètes plus jeunes (adolescents). De plus, un historique de commotion cérébrale pourrait exacerber l'impact des coups sous-cliniques ou être un facteur de risque pour le développement ultérieur d'atteintes cognitives et fonctionnelles. Ces hypothèses devront toutefois être vérifiées et des études longitudinales menées à travers la carrière sportive de l'athlète et son vieillissement seront nécessaires.

## **6.5. Analyse des différences dues au sexe**

De plus en plus de données suggèrent que les athlètes féminines représentent une population particulièrement vulnérable aux commotions cérébrales. Effectivement, des données épidémiologiques montrent que, pour un même sport, le risque de commotion cérébrale est plus élevé chez l'athlète féminine (Baldwin et al., 2018). Quelques hypothèses ont été proposées afin d'expliquer ce risque accru. Des caractéristiques physiques telles que la circonférence et la force du cou, ainsi que des caractéristiques hormonales telles que l'estrogène, ont été évoquées (Brook, Luo, Curry et Matzkin, 2016; Covassin, Savage, Bretzin et Fox, 2018). En plus, les femmes auraient tendance à rapporter plus de symptômes commotionnels et exhiberaient un temps de récupération plus long que les hommes (Covassin et al., 2018). Il est possible que des différences au niveau du métabolisme cérébral exacerbent la cascade métabolique associée à une commotion

cérébrale (Broshek et al., 2005), bien qu'il soit aussi possible que les femmes aient tout simplement plus tendance que les hommes à divulguer leurs symptômes (Covassin et al., 2018).

Malheureusement, les études portant sur les effets de coups d'intensité sous-clinique sur l'anatomie et le fonctionnement cérébral n'ont commencé à inclure des femmes dans leurs échantillons que très récemment, expliquant l'existence de peu de données probantes (Mainwaring et al., 2018). Dans la présente thèse, bien que nous ayons opté pour des groupes mixtes, seules des analyses de groupe ont été présentées dans les articles 2 et 3 afin de maintenir une puissance statistique adéquate. Cependant, nous avons effectué des analyses exploratoires avec le facteur *sexe*, et ces données offrent une perspective intéressante quant aux impacts différentiels d'une exposition répétée à des coups à la tête d'intensité sous-clinique chez l'homme et la femme. La nature exploratoire de ces analyses, toutefois, nous impose de les interpréter avec prudence.

Sur le plan structurel, Sollmann et al. (2018) ont été les premiers à rapporter un patron d'altérations anatomiques différent entre des hockeyeurs et des hockeyeuses universitaires au cours d'une saison complète. Alors que les valeurs sont demeurées stables chez les hommes, les valeurs de FA ont diminué et les valeurs de MD, AD et RD ont augmenté chez les femmes dans plusieurs régions cérébrales. De même, Rubin et al. (2018) ont rapporté que, pour un nombre équivalent d'impacts à la tête chez des joueurs de soccer amateurs, une plus grande diminution de FA était observée chez la femme. Ces deux études suggèrent une vulnérabilité aux effets des coups répétés à la tête chez l'athlète féminine. Pour notre part, nous avons observé que lorsque les groupes étaient analysés en fonction du sexe, des différences significatives émergeaient seulement chez les hommes, tandis que les trois groupes de femmes étaient équivalents sur les mesures de FA dans tous les faisceaux. Chez l'homme, des valeurs de FA plus élevées ont principalement été observées chez les athlètes pratiquant un sport sans contact comparativement aux autres groupes, suggérant un effet lié aux capacités cardiovasculaires et à l'exposition répétée à des coups à la tête. Les raisons pour lesquelles ces effets seraient plus importants chez l'homme demeurent nébuleuses. La petite taille de l'échantillon pour cette analyse (12 participants par

groupe) incite à la prudence et des études seront nécessaires afin de déterminer l'impact réel du sexe sur les effets microstructurel d'une exposition répétée à des coups à la tête.

Sur le plan métabolique, les analyses exploratoires nous ont permis d'observer un effet différentiel du sexe pour les concentrations de NAA. En effet, seulement chez les femmes a-t-on observé des valeurs moins élevées dans le cortex préfrontal d'athlètes pratiquant un sport de contact comparativement aux athlètes pratiquant un sport sans contact. De façon intéressante, un effet très similaire a été observé par Chamard et al. (2012) dans le CC de joueurs de hockey, où les niveaux de NAA étaient significativement diminués en fin de saison seulement chez les femmes. Panchal et al. (2018) ont observé une diminution similaire du NAA au cours d'une saison chez des hockeyeurs non-commotionnés, mais cette fois-ci, sans identifier de différence entre les athlètes masculins et féminins.

En résumé, nos analyses suggèrent la présence de différences dues au sexe dans la réponse cérébrale associée à la pratique d'un sport avec ou sans contact, en l'absence d'un historique de commotion cérébrale. Bien qu'exploratoires, ces données soulignent l'importance de considérer le sexe comme une variable importante dans l'étude des impacts associés à pratique d'un sport de contact de manière à cibler les risques associés à chaque population.

## **6.6. Limites et avenues de recherche**

### **6.6.1. La mesure directe de l'exposition répétée aux coups à la tête**

Une limite importante du projet présenté dans les articles 2 et 3 est que nous n'avons pas intégré de mesure *directe* du nombre et de la force des coups reçus par les participants (en utilisant un système de télémétrie, par exemple). De plus, nous ne les avons pas évalués de manière *indirecte*, par le biais d'une estimation de l'exposition cumulative au cours d'une saison et de la vie de l'athlète. Les études récentes tendent en effet à démontrer la présence d'un lien entre le nombre de coups à la tête et l'ampleur des changements neurométaboliques (Koerte et al., 2015) et microstructurels (Bazarian et al., 2014; Kuzminski et al., 2018; Lipton et al., 2013;

McAllister et al., 2014). Ainsi, il appert donc qu'une mesure indirecte de la fréquence des coups à la tête et de la durée de l'exposition aurait permis de mieux cerner le lien entre les coups répétés à la tête et les modifications structurelles et métaboliques qui y sont associées.

### **6.6.2. La mesure directe de la condition physique**

Tel qu'il a été suggéré à maintes reprises dans cette thèse, il semble que le niveau de condition physique puisse être un facteur expliquant une partie de la variabilité observée dans les études portant sur les effets d'une exposition répétée à des coups sous-cliniques à la tête. Effectivement, la plupart des études recensées ne tiennent pas compte du fait qu'outre les variations dans l'exposition aux coups sous-cliniques au cours d'une saison, le niveau d'activité physique et les capacités cardiovasculaires peuvent également varier sur cette période. Une méta-analyse récente rapporte en effet que dépendamment du moment où un athlète est testé durant une saison, les capacités cardiovasculaires, mesurées par Vo2Max, peuvent varier de manière significative (Slimani, Znazen, Miarka et Bragazzi, 2019). Or, il a également été démontré que les capacités cardiovasculaires sont étroitement associées au métabolisme cérébral et à la microstructure de la matière blanche, et ce dans des régions particulièrement vulnérables aux effets des commotions cérébrales (Tremblay et al., 2018).

Une technique reconnue pour mesurer les capacités cardiovasculaires est la mesure directe de consommation maximale d'oxygène (Vo2Max). La valeur obtenue au test de Vo2Max représente la capacité maximale du système cardiorespiratoire à transmettre de l'oxygène aux différents tissus du corps, dont les muscles en action. Il est mesuré à l'aide de tests d'effort physique incrémentiels jusqu'à l'atteinte d'un effort physique maximal (Hawkins, Raven, Snell, Stray-Gundersen et Levine, 2007). L'exercice physique est associé à diverses adaptations des systèmes pulmonaire, cardiovasculaire et neuromusculaire et à une augmentation du Vo2max et l'endurance physique (Jones et Carter, 2000). Le Vo2max d'un athlète diffère largement de celui d'un non-athlète (Degens, Stasiulis, Skurvydas, Statkeviciene et Venckunas, 2019; Hammami et al., 2018; Morgan et al., 1995), même hors saison (Miller, Kieffer, Kemp et Torres, 2011). Toutefois, un programme d'entraînement de quelques semaines ne serait pas suffisant pour atteindre un niveau de capacités cardiorespiratoires similaire à celui d'un athlète (Degens et al.,

2019; Hammami et al., 2018), ce qui suggère des effets cumulatifs à long terme de l'activité physique. Toutefois, bien que le niveau d'endurance cardiorespiratoire d'un athlète demeure nettement plus élevé qu'un non-athlète, certaines variations du Vo2Max peuvent être observées au cours d'une saison (Stolen, Chamari, Castagna et Wisloff, 2005), et peuvent survenir sur une courte période de temps, par exemple à la suite d'un camp d'entraînement présaison (Michaelides, Parpa et Zacharia, 2019), et varier selon la position du joueur dans les sports d'équipe (Duthie, Pyne et Hooper, 2003; Slimani et al., 2019).

Une limite importante de notre étude est donc que les capacités cardiorespiratoires n'ont pas été mesurées chez nos participants. Ainsi, à l'instar de la fréquence et de l'intensité des coups à la tête, il n'a pas été possible de corrélérer les variations individuelles au Vo2Max aux mesures obtenues en imagerie cérébrale ou aux tests cognitifs. Néanmoins, il a été rapporté que les athlètes pratiquant un sport d'endurance et ceux pratiquant un sport d'équipe présentent des valeurs de Vo2Max bien supérieures à celles observées chez le non-athlète, ce qui suggère que la forme physique des deux groupes d'athlètes dans la présente thèse était supérieure à celle des non-athlètes, bien que les capacités cardiorespiratoires des joueurs de rugby soient légèrement inférieures à celles de joueurs de soccer (Degens et al., 2019).

### **6.6.3. Implication possible du BDNF et de la plasticité cérébrale comme facteurs neuroprotecteurs associés à une meilleure forme physique**

L'étude de la plasticité cérébrale pourrait permettre de mieux comprendre le rôle neuroprotecteur du sport sur la réponse cérébrale à l'exposition répétée à impacts sous-cliniques (rôle neuroprotecteur) et sur le processus de rétablissement suivant un impact traumatique (rôle neuroréparateur).

Au niveau *neuroréparateur*, les études visant à réintroduire l'activité physique dans le quotidien d'un athlète commotionné suggèrent que les effets bénéfiques du sport sur le rétablissement fonctionnel seraient sous-tendus par la stimulation de facteurs neurotrophiques comme le facteur de croissance BDNF (de l'anglais *brain-derived neurotrophic factor*; Dech et

al., 2019; Morris et al., 2016). Le BDNF contribue au fonctionnement neuronal par son rôle régulateur des processus ioniques, énergétiques, métaboliques et structurels (Dech et al., 2019). Il a notamment été démontré chez l'animal qu'une commotion cérébrale entraîne une réduction du BDNF, laquelle pourrait être contrée par un exercice physique provoquant un rétablissement des niveaux de BDNF (Dech et al., 2019; Griesbach, Hovda, Molteni, Wu et Gomez-Pinilla, 2004). Par ce mécanisme, l'exercice physique permettrait un rétablissement de l'équilibre entre la demande énergétique et l'apport en nutriments (Dech et al., 2019). De plus, elle favoriserait la neuroplasticité à travers son effet modulateur sur le système neurovasculaire exercé via l'action du BDNF sur la biosynthèse mitochondriale, la restructuration d'organelles et l'intégrité membranaire des cellules (Dech et al., 2019). Chez l'humain, plusieurs études ont rapporté des effets positifs de l'activité physique sur la récupération fonctionnelle suite à une commotion cérébrale ou un TCCL (Leddy et al., 2017; Makdissi et al., 2017; Sawyer et al., 2016; Schneider et al., 2017; Willer et al., 2019).

Cependant, qu'en est-il du rôle *neuroprotecteur* de l'activité physique dans le contexte d'une exposition répétée à coups d'intensité sous-clinique ? Encore ici, le BDNF serait un des facteurs impliqués dans la réponse aux impacts sous-cliniques (Cotman et Engesser-Cesar, 2002; Hillman et al., 2008). En effet, des études chez l'animal (Cotman et Engesser-Cesar, 2002) et l'humain (Dinoff et al., 2016; Huang, Larsen, Ried-Larsen, Moller et Andersen, 2014) ont rapporté la présence d'une corrélation positive entre l'exercice physique aérobique, aigu et à long terme, et les concentrations de BDNF. De plus, la concentration de BDNF augmente suite à un court programme d'entraînement cardiovasculaire (Gold et al., 2003), et son niveau est plus élevé chez l'individu âgé présentant un mode de vie actif (Engeroff et al., 2019). Finalement, le BDNF aurait un rôle protecteur sur la cognition dans le vieillissement en prévenant le déclin cognitif en mémoire (Cotman et Engesser-Cesar, 2002; Hillman et al., 2008; Tari et al., 2019) et en mémoire de travail (Erickson et al., 2013).

Mais qu'en est-il de l'athlète universitaire pratiquant un sport de contact ? Si des niveaux de BDNF élevés sont présents en réponse à une activité physique soutenue, pourraient-ils jouer un rôle neuroprotecteur face aux coups répétés à la tête ? En d'autres termes, des concentrations

élevées de BDNF pourraient-elles moduler la réponse à des coups sous-cliniques afin d'en réduire les effets délétères ? Des études menées chez des boxeurs ont rapporté qu'une exposition à des coups à la tête n'est pas associée à une hausse des niveaux de BDNF (Neselius, Zetterberg, Blennow, Marcusson et Brisby, 2013; Zetterberg et al., 2009). À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée au lien entre les concentrations de BDNF et les impacts sous-cliniques à la tête (Bamac et al., 2011). Dans cette dernière, les niveaux de BDNF ont été mesurés chez des joueurs de soccer avant et après une série de 15 têtes (*headings*) contre un ballon. Une augmentation significative du BDNF fut observée après la pratique, suggérant que l'expression de BDNF pourrait être associée à une réponse à des microtraumas causés par les impacts à la tête (Bamac et al., 2011). Ces résultats sont évidemment préliminaires, mais suggèrent qu'une étude approfondie du lien entre le BDNF et la réponse à une exposition répétée à des coups à la tête pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes qui y sont associés.

## **6.7 Portrait global grâce à l'approche multimodale et portée clinique : que sait-on de plus sur l'équilibre risques-bénéfices ?**

Dans une revue de la littérature, Tremblay et al. (2018) rapportaient que les données provenant d'études portant sur les commotions cérébrales et les coups sous-cliniques, ainsi que celles provenant de l'étude des effets de l'activité physique, démontraient des patrons inverses de changements microstructurels, métaboliques et fonctionnels, mais dans des régions cérébrales communes. La présente thèse avait pour objectif de comparer directement ces deux facteurs, soit les effets cérébraux dus à l'exposition répétée à des coups sous-cliniques dans un contexte de sport de contact et ceux associés à la pratique d'un sport aérobique au niveau universitaire. Celle-ci nous a permis de constater qu'il semble effectivement y avoir une interaction entre ces facteurs dans la réponse de plusieurs structures cérébrales à une exposition répétée à des coups à la tête.

Les données obtenues dans les articles 2 et 3 démontrent une seule altération spécifique à la pratique d'un sport de contact, à savoir une augmentation du mI dans M1, suggérant une réaction neuroinflammatoire. Par ailleurs, les autres résultats obtenus dans cette thèse soutiennent l'hypothèse d'une interaction entre les effets associés à la pratique d'un sport et ceux causés par

l'exposition à des coups sous-cliniques à la tête. En effet, les athlètes pratiquant un sport de contact présentaient une baisse des niveaux de Glx et de GABA dans le cortex préfrontal et des valeurs d'anisotropie de la MB dans le CC et la voie corticospinale comparativement aux athlètes pratiquant un sport sans contact. Toutefois, aucune différence significative ne fut trouvée entre le groupe d'athlètes pratiquant un sport de contact et le groupe de non-athlètes. Bien que la baisse de Glx ait été liée des atteintes subtiles dans une tâche de mémoire visuelle, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur le plan cognitif. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour le volume de MG et la présence de microhémorragies.

Ainsi, ces résultats indiquent un effet certain de l'exposition répétée à des coups sous-cliniques dans un contexte de pratique d'un sport de contact au niveau universitaire, et ce même chez des athlètes n'ayant jamais subi de commotion cérébrale. Cependant, la portée clinique de ces résultats nous semble limitée en raison de l'absence d'impact cognitif mesurable et des mesures métaboliques et structurelles identiques entre les non-athlètes et les athlètes pratiquant un sport de contact. Ainsi, tel que le proposait Tremblay et al. (2018), il semblerait qu'une exposition à des coups sous-cliniques répétés, au soccer et au rugby universitaire, tempère les changements bénéfiques induits par la pratique d'un sport de haut niveau, sans pour autant mener à un profil *anormal*.

Toutefois, il est très important de considérer que ces résultats ne représentent qu'un reflet limité dans le temps et il est difficile de prédire la portée clinique de ces résultats à long terme. De plus, il est impossible de généraliser ces résultats à d'autres populations, comme les athlètes pratiquant un sport plus risqué comme le football, les enfants ou encore les athlètes professionnels. Plus de recherches seront nécessaires afin de comprendre l'impact à long terme, notamment dans le vieillissement, de l'exposition à des coups répétés dans un sport de contact en l'absence d'un historique de commotion cérébrale. Alors que certains auteurs parlent d'un risque élevé pour l'athlète pratiquant un sport de contact de développer des séquelles à long terme (Alosco et al., 2017; McKee et al., 2016; Montenigro et al., 2017), d'autres voient plutôt un manque d'évidences probantes (Belanger, Vanderploeg et McAllister, 2016; Hutchison et al.,



2018; McAllister et McCrea, 2017; Rodrigues, Lasmar et Caramelli, 2016) ou émettent l'hypothèse que les effets sont transitoires et n'ont pas d'impact à long terme (Kemp, Duff et Hampson, 2016; Vann Jones, Breakey et Evans, 2014).

Un constat commun, toutefois, est que davantage d'études sont nécessaires avant de condamner la pratique des sports de collision et de contact (Mannix, Meehan et Pascual-Leone, 2016; McAllister et McCrea, 2017). Notamment, les recherches pourraient s'orienter vers le développement de meilleures méthodes préventives afin de limiter les risques de commotions cérébrales et d'exposition répétée à des coups à la tête. Bien que des recherches intéressantes se font afin de trouver des technologies permettant de réduire l'impact des coups sous-cliniques répétés (Myer et al., 2018; Myer et al., 2016a, 2016b; Yuan et al., 2019; Yuan et al., 2017), les améliorations proposées aux équipements (Brueggen et al., 2019), et la réglementation (Stemper et al., 2019) n'ont pas encore porté leurs fruits. Finalement, tout comme Mannix et al. (2016) l'ont proposé, il serait prématuré de considérer que les risques associés aux sports de contact sont plus grands que les bénéfices sociaux, psychologiques et physiologiques pouvant en découler. Davantage d'études prospectives seront nécessaires afin de mieux comprendre les risques propres à chaque population de sportifs (jeunes, adultes, professionnels, etc.), sur les méthodes préventives, ainsi que les facteurs de risque et de protection individuels. La présente thèse suggère que les nombreux bénéfices, sur le plan cérébral notamment, liés à la pratique d'une activité sportive sont des facteurs qui doivent être considérés dans l'évaluation des risques et des bénéfices qui y sont associés.



## Références bibliographiques

- Alger, J. R. (2012). The diffusion tensor imaging toolbox. *J Neurosci*, *32*(22), 7418-7428. doi:10.1523/JNEUROSCI.4687-11.2012
- Alosco, M. L., Kasimis, A. B., Stamm, J. M., Chua, A. S., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., . . . Stern, R. A. (2017). Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Transl Psychiatry*, *7*(9), e1236. doi:10.1038/tp.2017.197
- Alosco, M. L., Koerte, I. K., Tripodis, Y., Mariani, M., Chua, A. S., Jarnagin, J., . . . Stern, R. A. (2018). White matter signal abnormalities in former National Football League players. *Alzheimers Dement (Amst)*, *10*, 56-65. doi:10.1016/j.dadm.2017.10.003
- Alosco, M. L., Tripodis, Y., Rowland, B., Chua, A. S., Liao, H., Martin, B., . . . Lin, A. (2019). A magnetic resonance spectroscopy investigation in symptomatic former NFL players. *Brain Imaging Behav*. doi:10.1007/s11682-019-00060-4
- Ashwal, S., Holshouser, B., Tong, K., Serna, T., Osterdock, R., Gross, M., & Kido, D. (2004). Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res*, *56*(4), 630-638. doi:10.1203/01.PDR.0000139928.60530.7D
- Bahrami, N., Sharma, D., Rosenthal, S., Davenport, E. M., Urban, J. E., Wagner, B., . . . Maldjian, J. A. (2016). Subconcussive Head Impact Exposure and White Matter Tract Changes over a Single Season of Youth Football. *Radiology*, *281*(3), 919-926. doi:10.1148/radiol.2016160564
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*, *119*(5), 1235-1245. doi:10.3171/2013.7.JNS121822
- Baker, A. J., Moulton, R. J., MacMillan, V. H., & Shedden, P. M. (1993). Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg*, *79*(3), 369-372. doi:10.3171/jns.1993.79.3.0369
- Baldwin, G. T., Breiding, M. J., & Dawn Comstock, R. (2018). Epidemiology of sports concussion in the United States. *Handb Clin Neurol*, *158*, 63-74. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00007-0

- Bamac, B., Tamer, G. S., Colak, T., Colak, E., Seyrek, E., Duman, C., . . . Ozbek, A. (2011). Effects of repeatedly heading a soccer ball on serum levels of two neurotrophic factor of brain tissue, BDNF and NGF, in professional soccer players. *Biology of Sport*, *28*, 177-188. doi:10.5604/959284
- Bari, S., Svaldi, D. O., Jang, I., Shenk, T. E., Poole, V. N., Lee, T., . . . Talavage, T. M. (2019). Dependence on subconcussive impacts of brain metabolism in collision sport athletes: an MR spectroscopic study. *Brain Imaging Behav*, *13*(3), 735-749. doi:10.1007/s11682-018-9861-9
- Baugh, C. M., Stamm, J. M., Riley, D. O., Gavett, B. E., Shenton, M. E., Lin, A., . . . Stern, R. A. (2012). Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav*, *6*(2), 244-254. doi:10.1007/s11682-012-9164-5
- Bayly, P. V., Cohen, T. S., Leister, E. P., Ajo, D., Leuthardt, E. C., & Genin, G. M. (2005). Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma*, *22*(8), 845-856. doi:10.1089/neu.2005.22.845
- Bazarian, J. J., Zhu, T., Zhong, J., Janigro, D., Rozen, E., Roberts, A., . . . Blackman, E. G. (2014). Persistent, long-term cerebral white matter changes after sports-related repetitive head impacts. *PLoS One*, *9*(4), e94734. doi:10.1371/journal.pone.0094734
- Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, *16*(2), 262-267. doi:10.1017/S1355617709991287
- Belanger, H. G., Vanderploeg, R. D., & McAllister, T. (2016). Subconcussive Blows to the Head: A Formative Review of Short-term Clinical Outcomes. *J Head Trauma Rehabil*, *31*(3), 159-166. doi:10.1097/HTR.0000000000000138
- Bigler, E. D. (2008). Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*, *14*(1), 1-22. doi:10.1017/S135561770808017X
- Bleiberg, J., Cernich, A. N., Cameron, K., Sun, W., Peck, K., Ecklund, P. J., . . . Warden, D. L. (2004). Duration of cognitive impairment after sports concussion. *Neurosurgery*, *54*(5), 1073-1078; discussion 1078-1080.
- Blennow, K., Hardy, J., & Zetterberg, H. (2012). The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*, *76*(5), 886-899. doi:10.1016/j.neuron.2012.11.021

- Borja, M. J., Chung, S., & Lui, Y. W. (2018). Diffusion MR Imaging in Mild Traumatic Brain Injury. *Neuroimaging Clin N Am*, 28(1), 117-126. doi:10.1016/j.nic.2017.09.009
- Brennan, J. H., Mitra, B., Synnot, A., McKenzie, J., Willmott, C., McIntosh, A. S., . . . Rosenfeld, J. V. (2017). Accelerometers for the Assessment of Concussion in Male Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, 47(3), 469-478. doi:10.1007/s40279-016-0582-1
- Brook, E. M., Luo, X., Curry, E. J., & Matzkin, E. G. (2016). A heads up on concussions: are there sex-related differences? *Phys Sportsmed*, 44(1), 20-28. doi:10.1080/00913847.2016.1142834
- Brooks, W. M., Stidley, C. A., Petropoulos, H., Jung, R. E., Weers, D. C., Friedman, S. D., . . . Yeo, R. A. (2000). Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study. *J Neurotrauma*, 17(8), 629-640. doi:10.1089/089771500415382
- Broshek, D. K., Kaushik, T., Freeman, J. R., Erlanger, D., Webbe, F., & Barth, J. T. (2005). Sex differences in outcome following sports-related concussion. *J Neurosurg*, 102(5), 856-863. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0856
- Brueggen, K., Dyrba, M., Cardenas-Blanco, A., Schneider, A., Fliessbach, K., Buerger, K., . . . Group, D. S. (2019). Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-019-09429-3
- Casson, I. R., Viano, D. C., Haacke, E. M., Kou, Z., & LeStrange, D. G. (2014). Is There Chronic Brain Damage in Retired NFL Players? Neuroradiology, Neuropsychology, and Neurology Examinations of 45 Retired Players. *Sports Health*, 6(5), 384-395. doi:10.1177/1941738114540270
- Chamard, E., Henry, L., Boulanger, Y., Lassonde, M., & Theoret, H. (2014). A follow-up study of neurometabolic alterations in female concussed athletes. *J Neurotrauma*, 31(4), 339-345. doi:10.1089/neu.2013.3083
- Chamard, E., Lassonde, M., Henry, L., Tremblay, J., Boulanger, Y., De Beaumont, L., & Theoret, H. (2013). Neurometabolic and microstructural alterations following a sports-related concussion in female athletes. *Brain Inj*, 27(9), 1038-1046. doi:10.3109/02699052.2013.794968

- Chamard, E., Lefebvre, G., Lassonde, M., & Theoret, H. (2016). Long-Term Abnormalities in the Corpus Callosum of Female Concussed Athletes. *J Neurotrauma*, *33*(13), 1220-1226. doi:10.1089/neu.2015.3948
- Chamard, E., Theoret, H., Skopelja, E. N., Forwell, L. A., Johnson, A. M., & Echlin, P. S. (2012). A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: metabolic changes in ice hockey players. Part 4 of 4. *Neurosurg Focus*, *33*(6), E4: 1-7. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12305
- Chang, Y. K., Tsai, J. H., Wang, C. C., & Chang, E. C. (2015). Structural differences in basal ganglia of elite running versus martial arts athletes: a diffusion tensor imaging study. *Exp Brain Res*, *233*(7), 2239-2248. doi:10.1007/s00221-015-4293-x
- Choe, M. C. (2016). The Pathophysiology of Concussion. *Curr Pain Headache Rep*, *20*(6), 42. doi:10.1007/s11916-016-0573-9
- Choi, I. Y., Lee, S. P., Merkle, H., & Shen, J. (2006). In vivo detection of gray and white matter differences in GABA concentration in the human brain. *Neuroimage*, *33*(1), 85-93. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.016
- Chun, I. Y., Mao, X., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). DTI Detection of Longitudinal WM Abnormalities Due to Accumulated Head Impacts. *Dev Neuropsychol*, *40*(2), 92-97. doi:10.1080/87565641.2015.1020945
- Churchill, N. W., Caverzasi, E., Graham, S. J., Hutchison, M. G., & Schweizer, T. A. (2017a). White matter microstructure in athletes with a history of concussion: Comparing diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). *Hum Brain Mapp*, *38*(8), 4201-4211. doi:10.1002/hbm.23658
- Churchill, N. W., Hutchison, M., Richards, D., Leung, G., Graham, S., & Schweizer, T. A. (2017b). Brain Structure and Function Associated with a History of Sport Concussion: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurotrauma*, *34*(4), 765-771. doi:10.1089/neu.2016.4531
- Churchill, N. W., Hutchison, M. G., Di Battista, A. P., Graham, S. J., & Schweizer, T. A. (2017c). Structural, Functional, and Metabolic Brain Markers Differentiate Collision versus Contact and Non-Contact Athletes. *Front Neurol*, *8*, 390. doi:10.3389/fneur.2017.00390

- Collie, A., Makdissi, M., Maruff, P., Bennell, K., & McCrory, P. (2006). Cognition in the days following concussion: comparison of symptomatic versus asymptomatic athletes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *77*(2), 241-245. doi:10.1136/jnnp.2005.073155
- Coronado, V. G., McGuire, L. C., Faul, M., Sugerman, D. E., & Pearson, W. S. (2013). Traumatic brain injury epidemiology and public health issues. In N. D. Zasler, D. I. Katz, & R. D. Zafonte (Eds.), *Brain injury medicine: Principles and practice* (2 ed., pp. 84-100). New-York, NY: Demos Medical Pub.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, *30*(9), 464-472. doi:10.1016/j.tins.2007.06.011
- Cotman, C. W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*, *30*(2), 75-79.
- Cousineau, M., Jodoin, P. M., Morency, F. C., Rozanski, V., Grand'Maison, M., Bedell, B. J., & Descoteaux, M. (2017). A test-retest study on Parkinson's PPMI dataset yields statistically significant white matter fascicles. *Neuroimage Clin*, *16*, 222-233. doi:10.1016/j.nicl.2017.07.020
- Covassin, T., Savage, J. L., Bretzin, A. C., & Fox, M. E. (2018). Sex differences in sport-related concussion long-term outcomes. *Int J Psychophysiol*, *132*(Pt A), 9-13. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.010
- Coxon, J. P., Cash, R. F. H., Hendrikse, J. J., Rogasch, N. C., Stavrinou, E., Suo, C., & Yucel, M. (2018). GABA concentration in sensorimotor cortex following high-intensity exercise and relationship to lactate levels. *J Physiol*, *596*(4), 691-702. doi:10.1113/JP274660
- Cubon, V. A., Putukian, M., Boyer, C., & Dettwiler, A. (2011). A diffusion tensor imaging study on the white matter skeleton in individuals with sports-related concussion. *J Neurotrauma*, *28*(2), 189-201. doi:10.1089/neu.2010.1430
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Dashnaw, M. L., Petraglia, A. L., & Bailes, J. E. (2012). An overview of the basic science of concussion and subconcussion: where we are and where we are going. *Neurosurg Focus*, *33*(6), E5: 1-9. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12284

- Davenport, E. M., Whitlow, C. T., Urban, J. E., Espeland, M. A., Jung, Y., Rosenbaum, D. A., . . . Maldjian, J. A. (2014). Abnormal white matter integrity related to head impact exposure in a season of high school varsity football. *J Neurotrauma*, *31*(19), 1617-1624. doi:10.1089/neu.2013.3233
- Davis, D. W., Dempster, R., Myers, J. A., Jones, V. F., Ryan, L., & Logsdon, M. C. (2014). Evaluation of the factor structure of the obstacles to engagement scale with low-income african american parents. *Front Pediatr*, *2*, 139. doi:10.3389/fped.2014.00139
- De Beaumont, L., Lassonde, M., Leclerc, S., & Theoret, H. (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*, *61*(2), 329-336; discussion 336-327. doi:10.1227/01.NEU.0000280000.03578.B6
- De Beaumont, L., Mongeon, D., Tremblay, S., Messier, J., Prince, F., Leclerc, S., . . . Theoret, H. (2011). Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *J Athl Train*, *46*(3), 234-240.
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, *132*(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L. C., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging and concussion history. *BMC Neurol*, *13*, 109. doi:10.1186/1471-2377-13-109
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*, *22*(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Dech, R. T., Bishop, S. A., & Neary, J. P. (2019). Why exercise may be beneficial in concussion rehabilitation: A cellular perspective. *J Sci Med Sport*, *22*(10), 1090-1096. doi:10.1016/j.jsams.2019.06.007
- Degens, H., Stasiulis, A., Skurvydas, A., Statkeviciene, B., & Venckunas, T. (2019). Physiological comparison between non-athletes, endurance, power and team athletes. *Eur J Appl Physiol*, *119*(6), 1377-1386. doi:10.1007/s00421-019-04128-3
- Dennis, A., Thomas, A. G., Rawlings, N. B., Near, J., Nichols, T. E., Clare, S., . . . Stagg, C. J. (2015). An Ultra-High Field Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Post Exercise



- Lactate, Glutamate and Glutamine Change in the Human Brain. *Front Physiol*, 6, 351. doi:10.3389/fphys.2015.00351
- Di Virgilio, T. G., Hunter, A., Wilson, L., Stewart, W., Goodall, S., Howatson, G., . . . Ietswaart, M. (2016). Evidence for Acute Electrophysiological and Cognitive Changes Following Routine Soccer Heading. *EBioMedicine*, 13, 66-71. doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.029
- Di Virgilio, T. G., Ietswaart, M., Wilson, L., Donaldson, D. I., & Hunter, A. M. (2019). Understanding the Consequences of Repetitive Subconcussive Head Impacts in Sport: Brain Changes and Dampened Motor Control Are Seen After Boxing Practice. *Front Hum Neurosci*, 13, 294. doi:10.3389/fnhum.2019.00294
- Dimou, S., & Lagopoulos, J. (2014). Toward objective markers of concussion in sport: a review of white matter and neurometabolic changes in the brain after sports-related concussion. *J Neurotrauma*, 31(5), 413-424. doi:10.1089/neu.2013.3050
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., & Lanctot, K. L. (2016). The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(9), e0163037. doi:10.1371/journal.pone.0163037
- Duthie, G., Pyne, D., & Hooper, S. (2003). Applied physiology and game analysis of rugby union. *Sports Med*, 33(13), 973-991. doi:10.2165/00007256-200333130-00003
- Eckner, J. T., Sabin, M., Kutcher, J. S., & Broglio, S. P. (2011). No evidence for a cumulative impact effect on concussion injury threshold. *J Neurotrauma*, 28(10), 2079-2090. doi:10.1089/neu.2011.1910
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 4, 283-294. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.009
- El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist*, 25(1), 65-85. doi:10.1177/1073858418771538
- Engeroff, T., Vogt, L., Fleckenstein, J., Fuzeki, E., Matura, S., Pilatus, U., . . . Banzer, W. (2019). Lifespan leisure physical activity profile, brain plasticity and cognitive function in old age. *Aging Ment Health*, 23(7), 811-818. doi:10.1080/13607863.2017.1421615

- Erickson, K. I., Banducci, S. E., Weinstein, A. M., Macdonald, A. W., 3rd, Ferrell, R. E., Halder, I., . . . Manuck, S. B. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychol Sci*, *24*(9), 1770-1779. doi:10.1177/0956797613480367
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., . . . For Physical Activity Guidelines Advisory, C. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(6), 1242-1251. doi:10.1249/MSS.0000000000001936
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging*, *35* Suppl 2, S20-28. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., . . . Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, *75*(16), 1415-1422. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f88359
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(7), 3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M., Sutton, B. P., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2012). Beyond vascularization: aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory. *Brain Behav*, *2*(1), 32-41. doi:10.1002/brb3.30
- Fakhran, S., Yaeger, K., Collins, M., & Alhilali, L. (2014). Sex differences in white matter abnormalities after mild traumatic brain injury: localization and correlation with outcome. *Radiology*, *272*(3), 815-823. doi:10.1148/radiol.14132512
- Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*, *166*, 230-238. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.007
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*, *97*(20), 11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797

- Freund, W., Faust, S., Gaser, C., Gron, G., Birklein, F., Wunderlich, A. P., . . . Schutz, U. H. (2014). Regionally accentuated reversible brain grey matter reduction in ultra marathon runners detected by voxel-based morphometry. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, *6*(1), 4. doi:10.1186/2052-1847-6-4
- Gajawelli, N., Lao, Y., Apuzzo, M. L., Romano, R., Liu, C., Tsao, S., . . . Law, M. (2013). Neuroimaging changes in the brain in contact versus noncontact sport athletes using diffusion tensor imaging. *World Neurosurg*, *80*(6), 824-828. doi:10.1016/j.wneu.2013.10.020
- Gardner, A., Iverson, G. L., & Stanwell, P. (2014). A systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy findings in sport-related concussion. *J Neurotrauma*, *31*(1), 1-18. doi:10.1089/neu.2013.3079
- Gardner, A., Kay-Lambkin, F., Stanwell, P., Donnelly, J., Williams, W. H., Hiles, A., . . . Jones, D. K. (2012). A systematic review of diffusion tensor imaging findings in sports-related concussion. *J Neurotrauma*, *29*(16), 2521-2538. doi:10.1089/neu.2012.2628
- Garnett, M. R., Blamire, A. M., Corkill, R. G., Cadoux-Hudson, T. A., Rajagopalan, B., & Styles, P. (2000). Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain*, *123* ( Pt 10), 2046-2054. doi:10.1093/brain/123.10.2046
- Giza, C., Greco, T., & Prins, M. L. (2018). Concussion: pathophysiology and clinical translation. *Handb Clin Neurol*, *158*, 51-61. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00006-9
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2001). The Neurometabolic Cascade of Concussion. *J Athl Train*, *36*(3), 228-235.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, *75 Suppl 4*, S24-33. doi:10.1227/NEU.0000000000000505
- Gold, S. M., Schulz, K. H., Hartmann, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., . . . Heesen, C. (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*, *138*(1-2), 99-105. doi:10.1016/s0165-5728(03)00121-8
- Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol*, *3*(1), 403-428. doi:10.1002/cphy.c110063

- Gonzales, M. M., Tarumi, T., Kaur, S., Nualnim, N., Fallow, B. A., Pyron, M., . . . Haley, A. P. (2013). Aerobic fitness and the brain: increased N-acetyl-aspartate and choline concentrations in endurance-trained middle-aged adults. *Brain Topogr*, *26*(1), 126-134. doi:10.1007/s10548-012-0248-8
- Goswami, R., Dufort, P., Tartaglia, M. C., Green, R. E., Crawley, A., Tator, C. H., . . . Davis, K. D. (2016). Frontotemporal correlates of impulsivity and machine learning in retired professional athletes with a history of multiple concussions. *Brain Struct Funct*, *221*(4), 1911-1925. doi:10.1007/s00429-015-1012-0
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., Molteni, R., Wu, A., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience*, *125*(1), 129-139. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.01.030
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, *57*(4), 719-726; discussion 719-726. doi:10.1093/neurosurgery/57.4.719
- Gysland, S. M., Mihalik, J. P., Register-Mihalik, J. K., Trulock, S. C., Shields, E. W., & Guskiewicz, K. M. (2012). The relationship between subconcussive impacts and concussion history on clinical measures of neurologic function in collegiate football players. *Ann Biomed Eng*, *40*(1), 14-22. doi:10.1007/s10439-011-0421-3
- Haacke, E. M., Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., & Cheng, Y. C. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, *30*(1), 19-30. doi:10.3174/ajnr.A1400
- Hahnel, S., Stippich, C., Weber, I., Darm, H., Schill, T., Jost, J., . . . Meyding-Lamade, U. (2008). Prevalence of cerebral microhemorrhages in amateur boxers as detected by 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *29*(2), 388-391. doi:10.3174/ajnr.A0799
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, *55*(2), 187-199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Hammami, A., Randers, M. B., Kasmi, S., Razgallah, M., Tabka, Z., Chamari, K., & Bouhlel, E. (2018). Effects of soccer training on health-related physical fitness measures in male adolescents. *J Sport Health Sci*, *7*(2), 169-175. doi:10.1016/j.jshs.2017.10.009

- Hanggi, J., Koeneke, S., Bezzola, L., & Jancke, L. (2010). Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Hum Brain Mapp*, *31*(8), 1196-1206. doi:10.1002/hbm.20928
- Hanggi, J., Langer, N., Lutz, K., Birrer, K., Merillat, S., & Jancke, L. (2015). Structural brain correlates associated with professional handball playing. *PLoS One*, *10*(4), e0124222. doi:10.1371/journal.pone.0124222
- Harris, J. L., Yeh, H. W., Choi, I. Y., Lee, P., Berman, N. E., Swerdlow, R. H., . . . Brooks, W. M. (2012). Altered neurochemical profile after traumatic brain injury: (1)H-MRS biomarkers of pathological mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab*, *32*(12), 2122-2134. doi:10.1038/jcbfm.2012.114
- Hasiloglu, Z. I., Albayram, S., Selcuk, H., Ceyhan, E., Delil, S., Arkan, B., & Baskoy, L. (2011). Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(1), 99-102. doi:10.3174/ajnr.A2250
- Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(1), 103-107. doi:10.1249/01.mss.0000241641.75101.64
- Helmer, K. G., Pasternak, O., Fredman, E., Preciado, R. I., Koerte, I. K., Sasaki, T., . . . Echlin, P. S. (2014). Hockey Concussion Education Project, Part 1. Susceptibility-weighted imaging study in male and female ice hockey players over a single season. *J Neurosurg*, *120*(4), 864-872. doi:10.3171/2013.12.JNS132093
- Henry, L. C. (2014). Understanding concussive injuries using investigational imaging methods. *Prog Neurol Surg*, *28*, 63-74. doi:10.1159/000358763
- Henry, L. C., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., . . . Lassonde, M. (2011a). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *J Neurotrauma*, *28*(10), 2049-2059. doi:10.1089/neu.2011.1836
- Henry, L. C., Tremblay, S., Boulanger, Y., ElleMBERG, D., & Lassonde, M. (2010). Neurometabolic changes in the acute phase after sports concussions correlate with symptom severity. *J Neurotrauma*, *27*(1), 65-76. doi:10.1089/neu.2009.0962
- Henry, L. C., Tremblay, S., Leclerc, S., Khiat, A., Boulanger, Y., ElleMBERG, D., & Lassonde, M. (2011b). Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC Neurol*, *11*, 105. doi:10.1186/1471-2377-11-105

- Hill, S. J., Barbarese, E., & McIntosh, T. K. (1996). Regional heterogeneity in the response of astrocytes following traumatic brain injury in the adult rat. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(12), 1221-1229. doi:10.1097/00005072-199612000-00005
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), 58-65. doi:10.1038/nrn2298
- Huang, R., Lu, M., Song, Z., & Wang, J. (2015b). Long-term intensive training induced brain structural changes in world class gymnasts. *Brain Struct Funct*, 220(2), 625-644. doi:10.1007/s00429-013-0677-5
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Moller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*, 24(1), 1-10. doi:10.1111/sms.12069
- Huang, Y. L., Kuo, Y. S., Tseng, Y. C., Chen, D. Y., Chiu, W. T., & Chen, C. J. (2015a). Susceptibility-weighted MRI in mild traumatic brain injury. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0000000000001237
- Hutchison, M. G., Di Battista, A. P., McCoskey, J., & Watling, S. E. (2018). Systematic review of mental health measures associated with concussive and subconcussive head trauma in former athletes. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 55-61. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.11.006
- Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 40(4), 1701-1710. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.01.027
- Jarrett, M., Tam, R., Hernandez-Torres, E., Martin, N., Perera, W., Zhao, Y., . . . Rauscher, A. (2016). A Prospective Pilot Investigation of Brain Volume, White Matter Hyperintensities, and Hemorrhagic Lesions after Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*, 7, 11. doi:10.3389/fneur.2016.00011
- Johnson, N. F., Kim, C., Clasey, J. L., Bailey, A., & Gold, B. T. (2012). Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *Neuroimage*, 59(2), 1514-1523. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.032
- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2013). Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*, 246, 35-43. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.013
- Johnston, K. M., Ptito, A., Chankowsky, J., & Chen, J. K. (2001). New frontiers in diagnostic imaging in concussive head injury. *Clin J Sport Med*, 11(3), 166-175.

- Jones, A. M., & Carter, H. (2000). The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med*, 29(6), 373-386. doi:10.2165/00007256-200029060-00001
- Juchem, C., & Rothman, D. L. (2014). Basis of Magnetic Resonance. In C. Stagg & D. L. Rothman (Eds.), *Magnetic Resonance Spectroscopy. Tools for Neuroscience Research and Emerging Clinical Applications*: Academic Press.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev*, 9(4), 637-671.
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 28(3), 321-336. doi:10.1037/neu0000037
- Karton, C., & Blaine Hoshizaki, T. (2018). Concussive and subconcussive brain trauma: the complexity of impact biomechanics and injury risk in contact sport. *Handb Clin Neurol*, 158, 39-49. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00005-7
- Kemp, S., Duff, A., & Hampson, N. (2016). The neurological, neuroimaging and neuropsychological effects of playing professional football: Results of the UK five-year follow-up study. *Brain Inj*, 30(9), 1068-1074. doi:10.3109/02699052.2016.1148776
- Killam, C., Cautin, R. L., & Santucci, A. C. (2005). Assessing the enduring residual neuropsychological effects of head trauma in college athletes who participate in contact sports. *Arch Clin Neuropsychol*, 20(5), 599-611. doi:10.1016/j.acn.2005.02.001
- King, D. A., Hume, P. A., Gissane, C., Kieser, D. C., & Clark, T. N. (2018). Head impact exposure from match participation in women's rugby league over one season of domestic competition. *J Sci Med Sport*, 21(2), 139-146. doi:10.1016/j.jsams.2017.10.026
- Kirov, II, Whitlow, C. T., & Zamora, C. (2018). Susceptibility-Weighted Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Concussion. *Neuroimaging Clin N Am*, 28(1), 91-105. doi:10.1016/j.nic.2017.09.007
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2(3), 145-156.
- Koerte, I. K., Ertl-Wagner, B., Reiser, M., Zafonte, R., & Shenton, M. E. (2012a). White matter integrity in the brains of professional soccer players without a symptomatic concussion. *JAMA*, 308(18), 1859-1861. doi:10.1001/jama.2012.13735

- Koerte, I. K., Kaufmann, D., Hartl, E., Bouix, S., Pasternak, O., Kubicki, M., . . . Shenton, M. E. (2012b). A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: white matter integrity in ice hockey players. Part 3 of 4. *Neurosurg Focus*, 33(6), E3: 1-7. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12303
- Koerte, I. K., Lin, A. P., Muehlmann, M., Merugumala, S., Liao, H., Starr, T., . . . Shenton, M. E. (2015). Altered Neurochemistry in Former Professional Soccer Players without a History of Concussion. *J Neurotrauma*, 32(17), 1287-1293. doi:10.1089/neu.2014.3715
- Koerte, I. K., Mayinger, M., Muehlmann, M., Kaufmann, D., Lin, A. P., Steffinger, D., . . . Shenton, M. E. (2016). Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain Imaging Behav*, 10(3), 792-798. doi:10.1007/s11682-015-9442-0
- Koerte, I. K., Nichols, E., Tripodis, Y., Schultz, V., Lehner, S., Igbinoba, R., . . . Sereno, A. B. (2017). Impaired Cognitive Performance in Youth Athletes Exposed to Repetitive Head Impacts. *J Neurotrauma*, 34(16), 2389-2395. doi:10.1089/neu.2016.4960
- Kuramoto, N., Wilkins, M. E., Fairfax, B. P., Revilla-Sanchez, R., Terunuma, M., Tamaki, K., . . . Moss, S. J. (2007). Phospho-dependent functional modulation of GABA(B) receptors by the metabolic sensor AMP-dependent protein kinase. *Neuron*, 53(2), 233-247. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.015
- Kuzminski, S. J., Clark, M. D., Fraser, M. A., Haswell, C. C., Morey, R. A., Liu, C., . . . Petrella, J. R. (2018). White Matter Changes Related to Subconcussive Impact Frequency during a Single Season of High School Football. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39(2), 245-251. doi:10.3174/ajnr.A5489
- Lancaster, M. A., Meier, T. B., Olson, D. V., McCrea, M. A., Nelson, L. D., & Muftuler, L. T. (2018). Chronic differences in white matter integrity following sport-related concussion as measured by diffusion MRI: 6-Month follow-up. *Hum Brain Mapp*, 39(11), 4276-4289. doi:10.1002/hbm.24245
- Lao, Y., Law, M., Shi, J., Gajawelli, N., Haas, L., Wang, Y., & Lepore, N. (2015). A T1 and DTI fused 3D Corpus Callosum analysis in pre- vs. post-season contact sports players. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 9287. doi:10.1117/12.2072600
- Leddy, J., Baker, J. G., Haider, M. N., Hinds, A., & Willer, B. (2017). A Physiological Approach to Prolonged Recovery From Sport-Related Concussion. *J Athl Train*, 52(3), 299-308. doi:10.4085/1062-6050-51.11.08



- Lee, Y. K., Hou, S. W., Lee, C. C., Hsu, C. Y., Huang, Y. S., & Su, Y. C. (2013). Increased risk of dementia in patients with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *PLoS One*, 8(5), e62422. doi:10.1371/journal.pone.0062422
- Lefebvre, G., Chamard, E., Proulx, S., Tremblay, S., Halko, M., Soman, S., . . . Theoret, H. (2018). Increased Myo-Inositol in Primary Motor Cortex of Contact Sports Athletes without a History of Concussion. *J Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2017.5254
- Lefebvre, G., Tremblay, S., & Theoret, H. (2015). Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Brain Inj*, 29(9), 1032-1043. doi:10.3109/02699052.2015.1028447
- Lipton, M. L., Kim, N., Zimmerman, M. E., Kim, M., Stewart, W. F., Branch, C. A., & Lipton, R. B. (2013). Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology*, 268(3), 850-857. doi:10.1148/radiol.13130545
- Liu, G., Ghimire, P., Pang, H., Wu, G., & Shi, H. (2014). Improved sensitivity of 3.0 Tesla susceptibility-weighted imaging in detecting traumatic bleeds and its use in predicting outcomes in patients with mild traumatic brain injury. *Acta Radiol*. doi:10.1177/0284185114552883
- Maddock, R. J., Casazza, G. A., Fernandez, D. H., & Maddock, M. I. (2016). Acute Modulation of Cortical Glutamate and GABA Content by Physical Activity. *J Neurosci*, 36(8), 2449-2457. doi:10.1523/JNEUROSCI.3455-15.2016
- Mainwaring, L., Ferdinand Pennock, K. M., Mylabathula, S., & Alavie, B. Z. (2018). Subconcussive head impacts in sport: A systematic review of the evidence. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 39-54. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.01.007
- Major, B. P., Rogers, M. A., & Pearce, A. J. (2015). Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury: a systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 42(4), 394-405. doi:10.1111/1440-1681.12363
- Makdissi, M., Schneider, K. J., Feddermann-Demont, N., Guskiewicz, K. M., Hinds, S., Leddy, J. J., . . . Johnston, K. M. (2017). Approach to investigation and treatment of persistent symptoms following sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*, 51(12), 958-968. doi:10.1136/bjsports-2016-097470

- Manley, G., Gardner, A. J., Schneider, K. J., Guskiewicz, K. M., Bailes, J., Cantu, R. C., . . . Iverson, G. L. (2017). A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. *Br J Sports Med, 51*(12), 969-977. doi:10.1136/bjsports-2017-097791
- Mannix, R., Meehan, W. P., 3rd, & Pascual-Leone, A. (2016). Sports-related concussions - media, science and policy. *Nat Rev Neurol, 12*(8), 486-490. doi:10.1038/nrneurol.2016.99
- Marchi, N., Bazarian, J. J., Puvenna, V., Janigro, M., Ghosh, C., Zhong, J., . . . Janigro, D. (2013). Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. *PLoS One, 8*(3), e56805. doi:10.1371/journal.pone.0056805
- Marks, B. L., Katz, L. M., Styner, M., & Smith, J. K. (2011). Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *Br J Sports Med, 45*(15), 1208-1215. doi:10.1136/bjism.2009.068114
- Marks, B. L., Madden, D. J., Bucur, B., Provenzale, J. M., White, L. E., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2007). Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Ann N Y Acad Sci, 1097*, 171-174. doi:10.1196/annals.1379.022
- Maugans, T. A., Farley, C., Altaye, M., Leach, J., & Cecil, K. M. (2012). Pediatric sports-related concussion produces cerebral blood flow alterations. *Pediatrics, 129*(1), 28-37. doi:10.1542/peds.2011-2083
- Mayinger, M. C., Merchant-Borna, K., Hufschmidt, J., Muehlmann, M., Weir, I. R., Rauchmann, B. S., . . . Bazarian, J. J. (2018). White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav, 12*(1), 44-53. doi:10.1007/s11682-017-9672-4
- McAllister, T., & McCrea, M. (2017). Long-Term Cognitive and Neuropsychiatric Consequences of Repetitive Concussion and Head-Impact Exposure. *J Athl Train, 52*(3), 309-317. doi:10.4085/1062-6050-52.1.14
- McAllister, T. W., Flashman, L. A., Maerlender, A., Greenwald, R. M., Beckwith, J. G., Tosteson, T. D., . . . Turco, J. H. (2012). Cognitive effects of one season of head impacts in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology, 78*(22), 1777-1784. doi:10.1212/WNL.0b013e3182582fe7
- McAllister, T. W., Ford, J. C., Flashman, L. A., Maerlender, A., Greenwald, R. M., Beckwith, J. G., . . . Jain, S. (2014). Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of

collegiate contact sport athletes. *Neurology*, 82(1), 63-69.  
doi:10.1212/01.wnl.0000438220.16190.42

- McCrea, M., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Barr, W., Randolph, C., Cantu, R. C., . . . Kelly, J. P. (2003). Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*, 290(19), 2556-2563. doi:10.1001/jama.290.19.2556
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Aubry, M., Cantu, B., Dvorak, J., Echemendia, R., . . . Turner, M. (2013). Consensus statement on Concussion in Sport - The 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Phys Ther Sport*, 14(2), e1-e13. doi:10.1016/j.ptsp.2013.03.002
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Dvorak, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., . . . Vos, P. E. (2017). Consensus statement on concussion in sport-the 5(th) international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*, 51(11), 838-847. doi:10.1136/bjsports-2017-097699
- McGraw, J., Hiebert, G. W., & Steeves, J. D. (2001). Modulating astrogliosis after neurotrauma. *J Neurosci Res*, 63(2), 109-115. doi:10.1002/1097-4547(20010115)63:2<109::AID-JNR1002>3.0.CO;2-J
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am*, 27(4), 529-535. doi:10.1016/j.nec.2016.05.009
- McKee, A. C., Stern, R. A., Nowinski, C. J., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Daneshvar, D. H., . . . Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, 136(Pt 1), 43-64. doi:10.1093/brain/aws307
- Meier, T. B., Bellgowan, P. S., Bergamino, M., Ling, J. M., & Mayer, A. R. (2016a). Thinner Cortex in Collegiate Football Players With, but not Without, a Self-Reported History of Concussion. *J Neurotrauma*, 33(4), 330-338. doi:10.1089/neu.2015.3919
- Meier, T. B., Bergamino, M., Bellgowan, P. S., Teague, T. K., Ling, J. M., Jeromin, A., & Mayer, A. R. (2016b). Longitudinal assessment of white matter abnormalities following sports-related concussion. *Hum Brain Mapp*, 37(2), 833-845. doi:10.1002/hbm.23072
- Meier, T. B., Savitz, J., Singh, R., Teague, T. K., & Bellgowan, P. S. (2016c). Smaller Dentate Gyrus and CA2 and CA3 Volumes Are Associated with Kynurenine Metabolites in

- Collegiate Football Athletes. *J Neurotrauma*, 33(14), 1349-1357.  
doi:10.1089/neu.2015.4118
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources inc.
- Meythaler, J. M., Peduzzi, J. D., Eleftheriou, E., & Novack, T. A. (2001). Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(10), 1461-1471.
- Michaelides, M. A., Parpa, K. M., & Zacharia, A. I. (2019). Effects of an 8-Week Pre-seasonal Training on the Aerobic Fitness of Professional Soccer Players. *J Strength Cond Res*. doi:10.1519/JSC.0000000000003209
- Miller, D. K., Kieffer, H. S., Kemp, H. E., & Torres, S. E. (2011). Off-season physiological profiles of elite National Collegiate Athletic Association Division III male soccer players. *J Strength Cond Res*, 25(6), 1508-1513. doi:10.1519/JSC.0b013e3181dba3df
- Miller, J. R., Adamson, G. J., Pink, M. M., & Sweet, J. C. (2007). Comparison of preseason, midseason, and postseason neurocognitive scores in uninjured collegiate football players. *Am J Sports Med*, 35(8), 1284-1288. doi:10.1177/0363546507300261
- Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., & Haacke, E. M. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 232-252. doi:10.3174/ajnr.A1461
- Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N., & Namboodiri, A. M. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*, 81(2), 89-131. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.12.003
- Montenigro, P. H., Alosco, M. L., Martin, B. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Chaisson, C. E., . . . Tripodis, Y. (2017). Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. *J Neurotrauma*, 34(2), 328-340. doi:10.1089/neu.2016.4413
- Morgan, D. W., Bransford, D. R., Costill, D. L., Daniels, J. T., Howley, E. T., & Krahenbuhl, G. S. (1995). Variation in the aerobic demand of running among trained and untrained subjects. *Med Sci Sports Exerc*, 27(3), 404-409.

- Morris, T., Gomes Osman, J., Tormos Munoz, J. M., Costa Miserachs, D., & Pascual Leone, A. (2016). The role of physical exercise in cognitive recovery after traumatic brain injury: A systematic review. *Restor Neurol Neurosci*, *34*(6), 977-988. doi:10.3233/RNN-160687
- Moser, R. S., Iverson, G. L., Echemendia, R. J., Lovell, M. R., Schatz, P., Webbe, F. M., . . . Donna K. Broshek, S. (2007). Neuropsychological evaluation in the diagnosis and management of sports-related concussion. *Arch Clin Neuropsychol*, *22*(8), 909-916. doi:10.1016/j.acn.2007.09.004
- Mustafi, S. M., Harezlak, J., Koch, K. M., Nencka, A. S., Meier, T. B., West, J. D., . . . Wu, Y. C. (2018). Acute White-Matter Abnormalities in Sports-Related Concussion: A Diffusion Tensor Imaging Study from the NCAA-DoD CARE Consortium. *J Neurotrauma*, *35*(22), 2653-2664. doi:10.1089/neu.2017.5158
- Myer, G. D., Barber Foss, K., Thomas, S., Galloway, R., DiCesare, C. A., Dudley, J., . . . Yuan, W. (2018). Altered brain microstructure in association with repetitive subconcussive head impacts and the potential protective effect of jugular vein compression: a longitudinal study of female soccer athletes. *Br J Sports Med*. doi:10.1136/bjsports-2018-099571
- Myer, G. D., Yuan, W., Barber Foss, K. D., Smith, D., Altaye, M., Reches, A., . . . Krueger, D. (2016a). The Effects of External Jugular Compression Applied during Head Impact Exposure on Longitudinal Changes in Brain Neuroanatomical and Neurophysiological Biomarkers: A Preliminary Investigation. *Front Neurol*, *7*, 74. doi:10.3389/fneur.2016.00074
- Myer, G. D., Yuan, W., Barber Foss, K. D., Thomas, S., Smith, D., Leach, J., . . . Altaye, M. (2016b). Analysis of head impact exposure and brain microstructure response in a season-long application of a jugular vein compression collar: a prospective, neuroimaging investigation in American football. *Br J Sports Med*, *50*(20), 1276-1285. doi:10.1136/bjsports-2016-096134
- Nakata, H., Yoshie, M., Miura, A., & Kudo, K. (2010). Characteristics of the athletes' brain: evidence from neurophysiology and neuroimaging. *Brain Res Rev*, *62*(2), 197-211. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.11.006
- Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2018). Subconcussive trauma. *Handb Clin Neurol*, *158*, 245-255. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00024-0

- Neselius, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Marcusson, J., & Brisby, H. (2013). Increased CSF levels of phosphorylated neurofilament heavy protein following bout in amateur boxers. *PLoS One*, *8*(11), e81249. doi:10.1371/journal.pone.0081249
- O'Dell, D. M., Gibson, C. J., Wilson, M. S., DeFord, S. M., & Hamm, R. J. (2000). Positive and negative modulation of the GABA(A) receptor and outcome after traumatic brain injury in rats. *Brain Res*, *861*(2), 325-332.
- Oberlin, L. E., Verstynen, T. D., Burzynska, A. Z., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock-Heyman, L., . . . Erickson, K. I. (2016). White matter microstructure mediates the relationship between cardiorespiratory fitness and spatial working memory in older adults. *Neuroimage*, *131*, 91-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.053
- Opel, N., Martin, S., Meinert, S., Redlich, R., Enneking, V., Richter, M., . . . Repple, J. (2019). White matter microstructure mediates the association between physical fitness and cognition in healthy, young adults. *Sci Rep*, *9*(1), 12885. doi:10.1038/s41598-019-49301-y
- Panchal, H., Sollmann, N., Pasternak, O., Alosco, M. L., Kinzel, P., Kaufmann, D., . . . Lin, A. P. (2018). Neuro-Metabolite Changes in a Single Season of University Ice Hockey Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Front Neurol*, *9*, 616. doi:10.3389/fneur.2018.00616
- Park, J. H., Park, S. W., Kang, S. H., Nam, T. K., Min, B. K., & Hwang, S. N. (2009). Detection of traumatic cerebral microbleeds by susceptibility-weighted image of MRI. *J Korean Neurosurg Soc*, *46*(4), 365-369. doi:10.3340/jkns.2009.46.4.365
- Pascual, J. M., Solivera, J., Prieto, R., Barrios, L., Lopez-Larrubia, P., Cerdan, S., & Roda, J. M. (2007). Time course of early metabolic changes following diffuse traumatic brain injury in rats as detected by (1)H NMR spectroscopy. *J Neurotrauma*, *24*(6), 944-959. doi:10.1089/neu.2006.0190
- Pearce, A. J., Hoy, K., Rogers, M. A., Corp, D. T., Davies, C. B., Maller, J. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). Acute motor, neurocognitive and neurophysiological change following concussion injury in Australian amateur football. A prospective multimodal investigation. *J Sci Med Sport*, *18*(5), 500-506. doi:10.1016/j.jsams.2014.07.010
- Pearce, A. J., Rist, B., Fraser, C. L., Cohen, A., & Maller, J. J. (2018). Neurophysiological and cognitive impairment following repeated sports concussion injuries in retired professional rugby league players. *Brain Inj*, *32*(4), 498-505. doi:10.1080/02699052.2018.1430376

- Peterson, C. L., Ferrara, M. S., Mrazik, M., Piland, S., & Elliott, R. (2003). Evaluation of neuropsychological domain scores and postural stability following cerebral concussion in sports. *Clin J Sport Med, 13*(4), 230-237.
- Poole, V. N., Abbas, K., Shenk, T. E., Breedlove, E. L., Breedlove, K. M., Robinson, M. E., . . . Dydak, U. (2014). MR spectroscopic evidence of brain injury in the non-diagnosed collision sport athlete. *Dev Neuropsychol, 39*(6), 459-473. doi:10.1080/87565641.2014.940619
- Post, A., Hoshizaki, T. B., Karton, C., Clark, J. M., Dawson, L., Cournoyer, J., . . . Cusimano, M. D. (2019). The biomechanics of concussion for ice hockey head impact events. *Comput Methods Biomech Biomed Engin, 22*(6), 631-643. doi:10.1080/10255842.2019.1577827
- Powers, K. C., Cinelli, M. E., & Kalmar, J. M. (2014). Cortical hypoexcitability persists beyond the symptomatic phase of a concussion. *Brain Inj, 28*(4), 465-471. doi:10.3109/02699052.2014.888759
- Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2015). Physical activity and cognitive vitality. *Annu Rev Psychol, 66*, 769-797. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015249
- Rabinowitz, A. R., Li, X., & Levin, H. S. (2014). Sport and nonsport etiologies of mild traumatic brain injury: similarities and differences. *Annu Rev Psychol, 65*, 301-331. doi:10.1146/annurev-psych-010213-115103
- Register-Mihalik, J. K., Guskiewicz, K. M., Mihalik, J. P., Schmidt, J. D., Kerr, Z. Y., & McCrea, M. A. (2013). Reliable change, sensitivity, and specificity of a multidimensional concussion assessment battery: implications for caution in clinical practice. *J Head Trauma Rehabil, 28*(4), 274-283. doi:10.1097/HTR.0b013e3182585d37
- Reynolds, B. B., Patrie, J., Henry, E. J., Goodkin, H. P., Broshek, D. K., Wintermark, M., & Druzgal, T. J. (2017). Comparative Analysis of Head Impact in Contact and Collision Sports. *J Neurotrauma, 34*(1), 38-49. doi:10.1089/neu.2015.4308
- Rodrigues, A. C., Lasmar, R. P., & Caramelli, P. (2016). Effects of Soccer Heading on Brain Structure and Function. *Front Neurol, 7*, 38. doi:10.3389/fneur.2016.00038
- Rowson, S., Bland, M. L., Campoletano, E. T., Press, J. N., Rowson, B., Smith, J. A., . . . Duma, S. M. (2016). Biomechanical Perspectives on Concussion in Sport. *Sports Med Arthrosc Rev, 24*(3), 100-107. doi:10.1097/JSA.0000000000000121

- Rubin, T. G., Catenaccio, E., Fleysler, R., Hunter, L. E., Lubin, N., Stewart, W. F., . . . Lipton, M. L. (2018). MRI-defined White Matter Microstructural Alteration Associated with Soccer Heading Is More Extensive in Women than Men. *Radiology*, *289*(2), 478-486. doi:10.1148/radiol.2018180217
- Ryan, L. M., & Warden, D. L. (2003). Post concussion syndrome. *Int Rev Psychiatry*, *15*(4), 310-316. doi:10.1080/09540260310001606692
- Sasaki, T., Pasternak, O., Mayinger, M., Muehlmann, M., Savadjiev, P., Bouix, S., . . . Koerte, I. K. (2014). Hockey Concussion Education Project, Part 3. White matter microstructure in ice hockey players with a history of concussion: a diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg*, *120*(4), 882-890. doi:10.3171/2013.12.JNS132092
- Sawyer, Q., Vesci, B., & McLeod, T. C. (2016). Physical Activity and Intermittent Postconcussion Symptoms After a Period of Symptom-Limited Physical and Cognitive Rest. *J Athl Train*, *51*(9), 739-742. doi:10.4085/1062-6050-51.12.01
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Brune, M., Juckel, G., Hinrichs, T., . . . Schmidt-Wilcke, T. (2014). Sports and brain morphology - a voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists. *Neuroscience*, *259*, 35-42. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.046
- Schneider, D. K., Galloway, R., Bazarian, J. J., Diekfuss, J. A., Dudley, J., Leach, J. L., . . . Myer, G. D. (2019). Diffusion Tensor Imaging in Athletes Sustaining Repetitive Head Impacts: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2019.6398
- Schneider, K. J., Leddy, J. J., Guskiewicz, K. M., Seifert, T., McCrea, M., Silverberg, N. D., . . . Makdissi, M. (2017). Rest and treatment/rehabilitation following sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*, *51*(12), 930-934. doi:10.1136/bjsports-2016-097475
- Schranz, A. L., Manning, K. Y., Dekaban, G. A., Fischer, L., Jevremovic, T., Blackney, K., . . . Bartha, R. (2018). Reduced brain glutamine in female varsity rugby athletes after concussion and in non-concussed athletes after a season of play. *Hum Brain Mapp*, *39*(4), 1489-1499. doi:10.1002/hbm.23919
- Schwarz, L., Penna, S., & Novack, T. (2009). Factors contributing to performance on the Rey Complex Figure Test in individuals with traumatic brain injury. *Clin Neuropsychol*, *23*(2), 255-267. doi:10.1080/13854040802220034



- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., & Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*, *131*, 81-90. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.071
- Shaw, N. A. (2002). The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol*, *67*(4), 281-344.
- Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., . . . Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav*, *6*(2), 137-192. doi:10.1007/s11682-012-9156-5
- Singh, R., Meier, T. B., Kuplicki, R., Savitz, J., Mukai, I., Cavanagh, L., . . . Bellgowan, P. S. (2014). Relationship of collegiate football experience and concussion with hippocampal volume and cognitive outcomes. *JAMA*, *311*(18), 1883-1888. doi:10.1001/jama.2014.3313
- Slimani, M., Znazen, H., Miarka, B., & Bragazzi, N. L. (2019). Maximum Oxygen Uptake of Male Soccer Players According to their Competitive Level, Playing Position and Age Group: Implication from a Network Meta-Analysis. *J Hum Kinet*, *66*, 233-245. doi:10.2478/hukin-2018-0060
- Slobounov, S. M., Walter, A., Breiter, H. C., Zhu, D. C., Bai, X., Bream, T., . . . Talavage, T. M. (2017). The effect of repetitive subconcussive collisions on brain integrity in collegiate football players over a single football season: A multi-modal neuroimaging study. *Neuroimage Clin*, *14*, 708-718. doi:10.1016/j.nicl.2017.03.006
- Sollmann, N., Echlin, P. S., Schultz, V., Viher, P. V., Lyall, A. E., Tripodis, Y., . . . Koerte, I. K. (2018). Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *Neuroimage Clin*, *17*, 642-649. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.020
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno, L. M., Allman, C., Mecke, R., . . . Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*, *589*(Pt 23), 5845-5855. doi:10.1113/jphysiol.2011.216978
- Stemper, B. D., & Pintar, F. A. (2014). Biomechanics of concussion. *Prog Neurol Surg*, *28*, 14-27. doi:10.1159/000358748

- Stemper, B. D., Shah, A. S., Harezlak, J., Rowson, S., Duma, S., Mihalik, J. P., . . . And the, C. C. I. (2019). Repetitive Head Impact Exposure in College Football Following an NCAA Rule Change to Eliminate Two-A-Day Preseason Practices: A Study from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Ann Biomed Eng*, 47(10), 2073-2085. doi:10.1007/s10439-019-02335-9
- Stemper, B. D., Shah, A. S., Harezlak, J., Rowson, S., Mihalik, J. P., Duma, S. M., . . . Investigators, C. C. (2018). Comparison of Head Impact Exposure Between Concussed Football Athletes and Matched Controls: Evidence for a Possible Second Mechanism of Sport-Related Concussion. *Ann Biomed Eng*. doi:10.1007/s10439-018-02136-6
- Stern, R. A., Riley, D. O., Daneshvar, D. H., Nowinski, C. J., Cantu, R. C., & McKee, A. C. (2011). Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM R*, 3(10 Suppl 2), S460-467. doi:10.1016/j.pmrj.2011.08.008
- Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Front Hum Neurosci*, 10, 626. doi:10.3389/fnhum.2016.00626
- Stolen, T., Chamari, K., Castagna, C., & Wisloff, U. (2005). Physiology of soccer: an update. *Sports Med*, 35(6), 501-536. doi:10.2165/00007256-200535060-00004
- Strain, J., Didehbani, N., Cullum, C. M., Mansinghani, S., Conover, H., Kraut, M. A., . . . Womack, K. B. (2013). Depressive symptoms and white matter dysfunction in retired NFL players with concussion history. *Neurology*, 81(1), 25-32. doi:10.1212/WNL.0b013e318299ccf8
- Talavage, T. M., Nauman, E. A., Breedlove, E. L., Yoruk, U., Dye, A. E., Morigaki, K. E., . . . Leverenz, L. J. (2014). Functionally-detected cognitive impairment in high school football players without clinically-diagnosed concussion. *J Neurotrauma*, 31(4), 327-338. doi:10.1089/neu.2010.1512
- Tari, A. R., Norevik, C. S., Scrimgeour, N. R., Kobro-Flatmoen, A., Storm-Mathisen, J., Bergersen, L. H., . . . Wisloff, U. (2019). Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Prog Cardiovasc Dis*, 62(2), 94-101. doi:10.1016/j.pcad.2019.02.003
- Toh, Z. H., Gu, Q. L., Seah, T. A. C., Wong, W. H., McNab, J. A., Chuang, K., . . . Tang, P. H. (2018). Increased white matter connectivity seen in young judo athletes with MRI. *Clinical*

*Radiology*, 73(10), 911.e917-911.e921.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.003>.

- Tremblay, S., Beaulieu, V., Proulx, S., de Beaumont, L., Marjanska, M., Doyon, J., . . . Theoret, H. (2013). Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *J Neurophysiol*, 109(5), 1343-1349. doi:10.1152/jn.00704.2012
- Tremblay, S., Beaulieu, V., Proulx, S., Tremblay, S., Marjanska, M., Doyon, J., . . . Theoret, H. (2014). Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clin Neurophysiol*, 125(7), 1371-1379. doi:10.1016/j.clinph.2013.11.040
- Tremblay, S., De Beaumont, L., Henry, L. C., Boulanger, Y., Evans, A. C., Bourgouin, P., . . . Lassonde, M. (2013). Sports concussions and aging: a neuroimaging investigation. *Cereb Cortex*, 23(5), 1159-1166. doi:10.1093/cercor/bhs102
- Tremblay, S., de Beaumont, L., Lassonde, M., & Theoret, H. (2011). Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. *J Neurotrauma*, 28(4), 493-502. doi:10.1089/neu.2010.1615
- Tremblay, S., Henry, L. C., Bedetti, C., Larson-Dupuis, C., Gagnon, J. F., Evans, A. C., . . . De Beaumont, L. (2014). Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain*, 137(Pt 11), 2997-3011. doi:10.1093/brain/awu236
- Tremblay, S., Pascual-Leone, A., & Theoret, H. (2018). A review of the effects of physical activity and sports concussion on brain function and anatomy. *Int J Psychophysiol*, 132(Pt A), 167-175. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.09.005
- Trifan, G., Gattu, R., Haacke, E. M., Kou, Z., & Benson, R. R. (2017). MR imaging findings in mild traumatic brain injury with persistent neurological impairment. *Magn Reson Imaging*, 37, 243-251. doi:10.1016/j.mri.2016.12.009
- Tseng, B. Y., Gundapuneedi, T., Khan, M. A., Diaz-Arrastia, R., Levine, B. D., Lu, H., . . . Zhang, R. (2013). White matter integrity in physically fit older adults. *Neuroimage*, 82, 510-516. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.011
- Vagnozzi, R., Signoretti, S., Cristofori, L., Alessandrini, F., Floris, R., Isgro, E., . . . Lazzarino, G. (2010). Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic

- brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain*, *133*(11), 3232-3242. doi:10.1093/brain/awq200
- Vagnozzi, R., Signoretti, S., Tavazzi, B., Floris, R., Ludovici, A., Marziali, S., . . . Lazzarino, G. (2008). Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussion: a pilot 1H-magnetic resonance spectroscopic study in concussed athletes--part III. *Neurosurgery*, *62*(6), 1286-1295; discussion 1295-1286. doi:10.1227/01.neu.0000333300.34189.74
- Vann Jones, S. A., Breakey, R. W., & Evans, P. J. (2014). Heading in football, long-term cognitive decline and dementia: evidence from screening retired professional footballers. *Br J Sports Med*, *48*(2), 159-161. doi:10.1136/bjsports-2013-092758
- Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp*, *34*(11), 2972-2985. doi:10.1002/hbm.22119
- Voss, M. W., Kramer, A. F., Basak, C., Prakash, R. S., & Roberts, B. (2010). are Expert Athletes 'Expert' in the Cognitive Laboratory? A Meta-Analytic Review of Cognition and Sport Expertise. *Applied Cognitive Psychology*, *24*, 812-826.
- Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A. F. (2011). Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol (1985)*, *111*(5), 1505-1513. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2011
- Wang, B., Fan, Y., Lu, M., Li, S., Song, Z., Peng, X., . . . Huang, R. (2013). Brain anatomical networks in world class gymnasts: a DTI tractography study. *Neuroimage*, *65*, 476-487. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.007
- Wang, X., Wei, X. E., Li, M. H., Li, W. B., Zhou, Y. J., Zhang, B., & Li, Y. H. (2014). Microbleeds on susceptibility-weighted MRI in depressive and non-depressive patients after mild traumatic brain injury. *Neurol Sci*, *35*(10), 1533-1539. doi:10.1007/s10072-014-1788-3
- Ware, A. L., Wilde, E. A., Newsome, M. R., Moretti, P., Abildskov, T., Vogt, G. S., . . . Levin, H. S. (2018). A preliminary investigation of corpus callosum subregion white matter vulnerability and relation to chronic outcome in boxers. *Brain Imaging Behav*. doi:10.1007/s11682-018-0018-7

- Wei, G., Zhang, Y., Jiang, T., & Luo, J. (2011). Increased cortical thickness in sports experts: a comparison of diving players with the controls. *PLoS One*, *6*(2), e17112. doi:10.1371/journal.pone.0017112
- Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., . . . Erickson, K. I. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun*, *26*(5), 811-819. doi:10.1016/j.bbi.2011.11.008
- Wilke, S., List, J., Mekle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., . . . Floel, A. (2017). No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, *34*(2), 281-290. doi:10.1089/neu.2016.4399
- Willer, B. S., Haider, M. N., Bezherano, I., Wilber, C. G., Mannix, R., Kozlowski, K., & Leddy, J. J. (2019). Comparison of Rest to Aerobic Exercise and Placebo-like Treatment of Acute Sport-Related Concussion in Male and Female Adolescents. *Arch Phys Med Rehabil*. doi:10.1016/j.apmr.2019.07.003
- Williams, V. J., Hayes, J. P., Forman, D. E., Salat, D. H., Sperling, R. A., Verfaellie, M., & Hayes, S. M. (2017). Cardiorespiratory fitness is differentially associated with cortical thickness in young and older adults. *Neuroimage*, *146*, 1084-1092. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.10.033
- Wu, T., Merkley, T. L., Wilde, E. A., Barnes, A., Li, X., Chu, Z. D., . . . Levin, H. S. (2018). A preliminary report of cerebral white matter microstructural changes associated with adolescent sports concussion acutely and subacutely using diffusion tensor imaging. *Brain Imaging Behav*, *12*(4), 962-973. doi:10.1007/s11682-017-9752-5
- Xiong, K. L., Zhu, Y. S., & Zhang, W. G. (2014). Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury: a review of recent literature. *Brain Imaging Behav*, *8*(4), 487-496. doi:10.1007/s11682-013-9288-2
- Yasen, A. L., Smith, J., & Christie, A. D. (2018). Glutamate and GABA concentrations following mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurophysiol*, *120*(3), 1318-1322. doi:10.1152/jn.00896.2017
- Yuan, W., Barber Foss, K. D., Dudley, J., Thomas, S., Galloway, R., DiCesare, C., . . . Myer, G. D. (2019). Impact of Low-Level Blast Exposure on Brain Function after a One-Day Tactile

Training and the Ameliorating Effect of a Jugular Vein Compression Neck Collar Device. *J Neurotrauma*, 36(5), 721-734. doi:10.1089/neu.2018.5737

- Yuan, W., Leach, J., Maloney, T., Altaye, M., Smith, D., Gubanich, P. J., . . . Myer, G. D. (2017). Neck Collar with Mild Jugular Vein Compression Ameliorates Brain Activation Changes during a Working Memory Task after a Season of High School Football. *J Neurotrauma*, 34(16), 2432-2444. doi:10.1089/neu.2016.4834
- Yuh, E. L., Hawryluk, G. W., & Manley, G. T. (2014). Imaging concussion: a review. *Neurosurgery*, 75 Suppl 4, S50-63. doi:10.1227/NEU.0000000000000491
- Zetterberg, H., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Kelestimur, F., & Blennow, K. (2009). Sustained release of neuron-specific enolase to serum in amateur boxers. *Brain Inj*, 23(9), 723-726. doi:10.1080/02699050903120399
- Zhang, Y., & Barres, B. A. (2010). Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol*, 20(5), 588-594. doi:10.1016/j.conb.20