

Université de Montréal

**Combinaison de l'évaluation cognitive et d'un effort
physique aérobie pour évaluer la disposition au retour au
jeu de l'athlète ayant subi une commotion cérébrale**

par Veronik Sicard

École de kinésiologie et sciences de l'activité physique
Faculté de la médecine

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Ph. D.
en sciences de l'activité physique

Février 2020

© Veronik Sicard, 2020

Résumé

Un grand défi des cliniciens dans le domaine des commotions cérébrales est de déterminer le moment où l'athlète est prêt à retourner au jeu. Pour guider cette décision, plusieurs ont recours à l'évaluation cognitive pour accompagner l'évaluation des symptômes de l'athlète. Toutefois, plusieurs études appuient la nécessité de développer des tâches cognitives plus raffinées avec des propriétés psychométriques adéquates. Par ailleurs, une étude récente montre que des déficits cognitifs sont exacerbés par l'exercice physique chez 27,7 % des athlètes ayant reçu l'autorisation médicale de retourner au jeu et montrant des résultats normaux à l'état de repos, suggérant une récupération incomplète.

Le but de cette thèse consiste en l'élaboration d'un outil, valide et accessible, pour évaluer la disposition d'un athlète à retourner au jeu à la suite d'une commotion, ainsi que pour évaluer les déficits à long terme (c.-à-d., plus de six mois) associés à la blessure. Cet outil comprend un protocole d'exercice standardisé (20 minutes à 80 % de la fréquence maximale théorique sur vélo) et une tâche cognitive, appelée la tâche d'alternance.

Dans l'article I, nous avons examiné les propriétés psychométriques de la tâche cognitive. Les résultats suggèrent que la tâche d'alternance est une mesure valide des fonctions exécutives et montre une bonne fidélité test-retest. Ils indiquent aussi que les coûts d'alternance, traditionnellement calculés pour isoler les différentes composantes des fonctions exécutives, ne montrent pas d'aussi bonnes propriétés psychométriques que les variables primaires (vitesse de réaction, précision des réponses et score d'efficacité inverse).

Dans l'article II, nous avons mesuré l'effet de pratique associé à la passation répétée de la tâche à des intervalles de 48 heures, dans le but de répliquer l'administration en série de cette tâche lors du suivi post-commotion. Les résultats indiquent que la performance s'améliore durant les trois premières passations de la tâche et que l'utilisation d'une version alternative ne permet pas d'éliminer l'effet de pratique.

Dans l'article III, nous avons déterminé que notre outil détenait la capacité de détecter des déficits cognitifs chez des athlètes ayant réussi le protocole de retour au jeu de Zurich. Spécifiquement, notre outil a permis de créer trois sous-groupes : 80 % des athlètes qui ne

montrent aucun déficit ; 20 % des athlètes qui montrent des déficits cognitifs au repos sur la tâche d’alternance ; 10 % des athlètes qui montrent des déficits seulement après l’exercice. Ainsi, lorsqu’utilisés ensemble, la tâche d’alternance et le protocole d’exercice permettent de détecter des déficits chez jusqu’à 30 % des athlètes, qui sont pourtant considérés comme rétablis.

Dans l’article IV, nous avons montré que notre outil peut détecter les déficits persistants associés à la commotion. Alors qu’au repos aucun déficit n’est observé, l’évaluation post-exercice révèle des déficits chez 20 % des athlètes avec un historique de commotions.

En somme, nos résultats soutiennent l’utilisation de notre outil pour l’évaluation du retour au jeu. Les résultats de cette thèse réaffirment la nécessité de changer la norme pour l’évaluation de la commotion. Sur la base des résultats actuels, l’utilisation de tâches cognitives valides et sensibles aux effets de la commotion au-delà de la phase symptomatique, associée à un protocole d’exercice, devrait devenir l’étalon-or.

Mots-clés : traumatisme crânien, récupération, effort physique, exercice aérobie, sports, validité de construit, fidélité test-retest, effet de pratique, psychométrie, fonctions exécutives, flexibilité cognitive

Abstract

Concussion is especially hard to detect because clinicians must rely on self-reported symptoms to diagnose the injury and to determine when an athlete is ready to safely return to play (RTP). To guide the latter decision, many use cognitive testing. However, several studies indicate the need to develop more refined cognitive tasks, with better psychometric properties than those currently used to assess concussion. Another option would be to perform the psychometric validation of experimental tasks frequently used in research settings. Further, a recent study suggests that physical exercise can reveal deficits that were not perceptible at rest in one in four athletes, thus indicating incomplete recovery in a significant minority of the concussed athletes.

Accordingly, this dissertation aimed to develop a valid and easily accessible tool to assess the readiness of recently concussed athletes to safely return to play, as well as to assess deficits in the protracted phase of the recovery. The tool includes a standardized exercise protocol (20-min on an ergocycle at 80% theoretical maximum heart rate) and a cognitive task (color-shape switch task).

In the first manuscript, we examined the construct validity and the test-retest reliability of the switch task. The results suggest that the switch task is a valid measure of executive functions that shows an adequate test-retest reliability. The results also suggest that the switch costs, which are traditionally computed to isolate the different components of executive functions, do not show as good psychometric properties as primary variables do (i.e., reaction time, accuracy, and inverse efficiency score).

In the second manuscript, we measured the practice effect associated with serial administration of the switch task. The results indicate that the performance improves during the first three assessments when the task is completed every 48 hours. Also, they do not support the use of alternative versions of the task in order to eliminate the practice effect as it is still present.

In the third manuscript, we determined that our tool has the requisite sensitivity for detecting cognitive deficits in recently concussed athletes who had successfully completed the

RTP protocol. Specifically, our tool detected deficits in 20% of athletes when the switch task is completed at rest and in an additional 10% when it is completed post-exercise. Thus, our tool can detect deficits in up to 30% of athletes who had received their medical clearance to RTP.

In the 4th manuscript, we showed that our tool can detect persistent deficits stemming from sports concussion. The post-exercise testing showed deficits in 20% of athletes, deficits that were not detected at rest. Thus, the use of an acute bout of aerobic exercise may increase the sensitivity of the cognitive testing.

The results herein support the use of the switch task, before and after an acute bout of exercise of moderate intensity. Moreover, they reaffirm the necessity to change the standard for assessing sports concussion. Indeed, based on the current results, the use of valid and reliable cognitive tasks, sensitive to the effects of concussion beyond the symptomatic phase, in combination with an exercise protocol, should become the gold standard.

Keywords: traumatic brain injury, exertion, acute exercise, recovery, athletes, construct validity, test-retest reliability, practice effect, psychometrics, executive functions, cognitive flexibility

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des figures	xvi
Liste des sigles et abréviations	xvii
Remerciements	xxii
Introduction.....	1
Définition de la commotion	1
Conséquences des commotions multiples.....	2
Évaluation de la commotion en phase aiguë.....	3
Les fonctions exécutives	4
Protocole de retour au jeu de Zurich.....	5
Conséquences à long terme de la commotion.....	6
Évaluation à long terme de la commotion	7
Mon projet de thèse.....	8
Chapitre 1 — La commotion	10
1.1. Définition de la commotion cérébrale.....	10
1.2. Origine des symptômes : la cascade neurométabolique	24
1.3. Portrait clinique.....	40
1.4. Conclusion	65
Chapitre 2 — L'évaluation	67
2.1. Retour au jeu	67
2.2. Évaluation de la commotion en phase aiguë.....	71
2.3. Évaluation des altérations cognitives à long terme.....	90
2.4. Conclusion	101
Chapitre 3 — L'effet de l'exercice	103
3.1. Importance des fonctions cognitives dans le sport.....	103

3.2. Effets de l'exercice sur le cerveau chez les individus sains.....	106
3.3. Exercice chez des athlètes avec commotion	114
3.4. Conclusion	118
Buts et hypothèses.....	120
Article I : Construct Validity and Test-Retest Reliability of a Color-Shape Version of the Task-Switching Paradigm.....	130
Article II : Practice Effect Associated with the Serial Administration of the Switch Task and its Implications in the Evaluation of Sport-Related Concussion.....	166
Article III : Cognitive Testing and Exercise to Assess the Readiness to Return to Play Following Concussion	191
Article IV : Post-Exertion Cognitive Testing to Assess Persisting Deficits in Athletes with a History of Concussion.....	224
Analyses supplémentaires.....	243
Discussion générale	250
Variables cognitives les plus utiles	251
Critères de Randolph.....	252
La tâche d'alternance	254
Le protocole d'exercice aigu.....	261
Comparaison avec les autres tests utilisés.....	266
Limites méthodologiques.....	270
Conclusion	275
Bibliographie.....	278

Liste des tableaux

Tableau I.	Classification des traumatismes crâniens cérébraux.....	12
Tableau II.	Comparaison des définitions de la commotion.....	18
Tableau III.	Comparaison des systèmes de gradation des commotions cérébrales	22
Tableau IV.	Association possible entre les changements neurophysiologiques observés chez les rats à la suite d'un TCC et les signes et symptômes associés aux commotions.....	39
Tableau V.	Signes et symptômes communs de la commotion cérébrale.....	43
Tableau VI.	Protocole de Zurich (à gauche) et protocole de Berlin (à droite)	71
Tableau VII.	Validité de construit des batteries de tests informatisés	84
Tableau VIII.	Fidélité test-retest à court terme des batteries de tests utilisées dans l'évaluation des commotions	86
Tableau IX.	Fidélité test-retest à long terme des batteries de tests utilisées dans l'évaluation des commotions	94
Tableau X.	Effet de différents facteurs liés à l'exercice sur la performance cognitive	114
Tableau XI.	Calcul des différents coûts d'alternance.....	123
Tableau XII.	Article 1. Table 1 - Summary of Participants demographic information (n=96)	158
Tableau XIII.	Article 1 - Table 2. Global switch-costs correlations	159
Tableau XIV.	Article 1 - Table 3. Local switch-costs correlation matrix	160
Tableau XV.	Article 1 - Table 4. Working memory switch-costs correlation matrix..	161
Tableau XVI.	Article 1 - Table 5. Primary variables correlation matrix.....	162
Tableau XVII.	Article 1 - Table 6. Switch-costs correlation matrix.....	163
Tableau XVIII.	Article 1 - Table 7. Summary of Participants demographic information (n= 48)	164
Tableau XIX.	Article 1 - Table 8. ICC Calculation in SPSS using single-rating, absolute-agreement, 2-way random-effects model.....	165

Tableau XX.	Article II - Table 1. Summary of Participants Demographic Information....	183
Tableau XXI.	Article III - Table 1. Participants demographic information	210
Tableau XXII.	Article II - Table 2. Exercise parameters	211
Tableau XXIII.	Article III - Table 3. Description of total participants, passes, failures, and results from chi-squared analysis.....	212
Tableau XXIV.	Article IV - Table 1. Demographic information and exercise parameters	240
Tableau XXV.	Analyses supplémentaires – Article III - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur la précision à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro ACC)	245
Tableau XXVI.	Analyses supplémentaires – Article III - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro IES)	246
Tableau XXVII.	Analyses supplémentaires – Article IV - Fréquence d'échec au repos et post-exercice et résultats des tests de khi-carré pour les coûts d'alternance chez des athlètes avec un historique de commotions.....	248
Tableau XXVIII.	Analyses supplémentaires – Article IV - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur la précision des réponses (Hétéro ACC) le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro IES).....	249

Liste des figures

Figure 1.	Exemple de stimuli utilisés lors de la version A de la tâche d’alternance développée par notre laboratoire.....	121
Figure 2.	Article II - Figure 1. Graphical representation of the practice effect associated with repeated assessment on the switch task with 48-hour intervals.....	184
Figure 3.	Article III - Figure 1. Color-word switch task	213
Figure 4.	Article III - Figure 2. Performance on the switch task	214
Figure 5.	Article III – Figure 3. Distribution of the performance on the switch task.....	216
Figure 6.	Article IV - Figure 1. Version A of the switch task.....	241
Figure 7.	Article IV - Figure 2. Chi-square analysis results for outcome variables on the switch task.....	242

Liste des sigles et abréviations

AAE : Amino-acides excitateurs

ACC : Précision des réponses (*Accuracy*)

ACSM : *American College of Sports Medicine*

ADHD : Trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (*Attention Deficit and Hyperactivity Disorder*)

AAN : *American Academy of Neurology*

AMPA : Acide D-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMSSM : *American Medical Society for Sports Medicine*

ANAM : *Automated Neuropsychological Metrics*

ANT: *Attentional Network Task*

ANOVA : Analyse de la variance (*Analysis of Variance*)

APT : Amnésie post-traumatique

APMHR : Fréquence cardiaque maximale prévue par l'âge (*Age-Predicted Maximal Heart Rate*)

ATP : Adénosine triphosphate

ASL : *Arterial Spin Labelling*

BAI : *Beck Anxiety Inventory*

BDI-II : *Beck Depression Inventory version 2*

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

BESS : *Balance Error Scoring System*

Beery VMI : *Beery Visual-Motor Integration*

BMI : Indice de masse corporelle (*Body Mass Index*)

BOLD : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin (*Blood Oxygen-Level Dependent*)

BRI : *Behavioral Rating Index*

BRIEF-A : *Behavioral Rating Inventory of Executive Functions for Adults*

BVMT : *Brief Visual Memory Test*

BVMT-R : *Brief Visual Memory Test Revised*

Ca²⁺ : Calcium

CAARS : *Conners Adult ADHD Rating Scales*

CFS : *Cognitive Flexibility Scale*
CIHR : *Canadian Institute of Health Research*
CISG : *Concussion in Sports Group*
COWA : *Controlled Oral Word Association Test*
CMS : *Children's Memory Scale*
CMS : *Colorado Medical Society*
CNS : *Congress of Neurological Surgeon*
CNS : *Système nerveux central (Central Nervous System)*
CTMT : *Comprehensive Trail Making Test*
CRI : *Concussion Resolution Index*
DCS : *Débit cérébral sanguin*
D-KEFS : *Delis-Kaplan Executive Function System*
DLPFC : *Cortex préfrontal dorsolatéral (Dorsolateral prefrontal cortex)*
dmlC : *Cortex médian dorsolatéral (Dorso mid-lateral cortex)*
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
ETC : *Encéphalopathie traumatique chronique*
EDGE : *Échelle globale des fonctions exécutives*
FC : *Fréquence cardiaque*
FCmax : *Fréquence cardiaque maximale*
GABA : *Acide gamma-aminobutyrique*
GCS : *Glasgow Coma Scale*
GEC : *Global Executive Composite*
G-PAQ : *Global Physical Activity Questionnaire*
GPB : *Grooved Pegboard Test*
GSC : *Graded Symptom Checklist*
Hetero RT : *Temps de réaction à la condition hétérogène de la tâche d'alternance*
Hetero ACC : *Précision des réponses à la condition hétérogène de la tâche d'alternance*
Hetero IES : *Score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance*
HIIT : *Entraînement à haute intensité par intervalles (High Intensity Interval Training)*
HOC : *Historique de commotion (History of concussion)*
HR : *Fréquence cardiaque (Heart Rate)*

HVLT : *Hopkins Verbal Learning Test*
HVLT-R : *Hopkins Verbal Learning Test Revised*
ICC : Coefficient de corrélation intraclasse (*Intraclass Correlation Coefficient*)
ICD-10-CM : *International Classification of Disease—10th Edition — Clinical Manual*
IES : Score d'efficacité inverse (*Inverse Efficiency Score*)
IFC : Cortex frontal inférieur (*Inferior Frontal Cortex*)
ImPACT : *Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Test*
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
K⁺ : Potassium
MACT : *Memory and Concentration Test*
MI : *Metacognition Index*
mTBI : Traumatisme crânio-cérébral léger (*mild traumatic brain injury*)
Na²⁺ : Sodium
NAA : N-acétylaspartate
NIRSf : Spectroscopie par poche infrarouge fonctionnelle (*Functional Near-Infrared Spectroscopy*)
NIST : *National Institute of Standards and Technology*
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NSE : Énolase neurone spécifique (*Neuron-Specific Enolase*)
PaCO₂ : Pression partielle de dioxyde de carbone artériel
PaO₂ : Pression partielle d'oxygène artériel
PASAT : *Paced Auditory Serial Addition Test*
PCSS : *Post-Concussion Symptom Scale*
PDC : Perte de conscience
PET : Tomographie par émission de positrons (*Positron Emission Tomography*)
PKC : Protéine kinase C
Pre-SMA : Aire motrice supplémentaire (*Pre-Supplemental Motor Area*)
RCFT : *Rey Complex Figure Test*
RCFT-R : *Rey Complex Figure Test delayed recall*
RCI : Indice de changement fiable (*Reliable Change Index*)

rMFG : Gyrus frontal moyen droit (*Right mid-frontal gyrus*)
RMN : Résonance magnétique nucléaire
RPE : Mesure de la perception de l'effort (*Rating of Perceived Exertion*)
RT : Temps de réaction (*Reaction Time*)
RTP : Retour au jeu (*Return to play*)
SAC : *Standardized Assessment of Concussion*
SCAT : *Sports Concussion Assessment Tool*
SCAT : *Sports Concussion Assessment Tool 2*
SCAT-3 : *Sports Concussion Assessment Tool 3*
SD : Écart-type (*Standard Deviation*)
SDMT : *Symbol Digit Modalities Test*
SF-36 : *Short Form Health Survey*
SOT : *Sensory Organization Test*
SPC : Syndrome post-commotionnel
SSRT : Test de réaction Signal-Stop (*Stop-Signal Reaction Time*)
STS : Sulcus temporal supérieur (*Superior temporal sulcus*)
TBI : Traumatisme crânien (*Traumatic Brain Injury*)
TCC : Traumatisme crânien cérébral (aussi appelé traumatisme craniocérébral)
TCCL : Traumatisme crânien cérébral (aussi appelé traumatisme craniocérébral) léger
TDA : Trouble du déficit de l'attention
TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité
TMS : Stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation*)
TMT : *Trail-Making Test*
WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*
WAIS-IV : *Wechsler Adult Intelligence Scale version 4*
WCST : *Wisconsin Card Sorting Test*
WISC : *Wechsler Intelligence Scale for Children*
WMS : *Wechsler Memory Scale*

À mes parents, mes idoles

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, Dr Dave Ellemberg, qui m'a pris sous son aile, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes ambitions. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie, car outre son appui scientifique dans mes recherches, il m'a offert mille opportunités de présenter mes travaux lors de congrès scientifiques, de collaborer sur des projets de livre, d'enseigner dans divers milieux universitaires, de rencontrer des personnes merveilles et plus encore. Je ne pourrai jamais le remercier suffisamment pour tout.

I wish to express my deepest gratitude to Dr. Robert Davis Moore, who shared his limitless knowledge and experience with me throughout my graduate studies. His comments, sometimes harsher than those from Reviewer 3, greatly improved the quality of my manuscripts. His tough love made me a rigorous and autonomous researcher. I am grateful I had the chance to work alongside Davis.

Un merci spécial va aux membres du VeroDEV lab pour toutes nos discussions scientifiques (ou pas) et vos conseils précieux sur mes projets, particulièrement (mais pas *nécessairement* en ordre de priorité) Jean-Christophe Lortie, Alexe Simard, Gabriel Caron, William Sauvé, William Archambault, Fanny Redlinger, et Gabriel Lavoie. C'est avec grande tristesse que je vous redonne le contrôle du laboratoire, mais ne vous inquiétez pas : I am here forever. *May the switch always be in your favor.*

J'adresse mes sincères remerciements à tout le corps professoral et au personnel de l'École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique pour leur soutien, leurs encouragements et, surtout, pour leur accueil chaleureux au sein de leur département. Vous m'avez permis de me sentir comme chez moi au CEPSUM durant ces quatre dernières années.

Pour tous leurs encouragements (venant sous différentes formes — cafés, repas, bières, conversations, danses, etc. — toutes aussi appréciées les unes que les autres), mes derniers remerciements vont à : Pascal Boisvert, Zakaria Bounouar, Geneviève Cardella-Rinfret, Maxime Caru, Justin Chan, Elodie Champoux, Audrey Francoeur, Stéphanie Gravel, Philippe Huot, Kapria-Jad Josaphat, Jean-Baptiste Lefebvre, Julien Lépine, Marc Létourneau,

Alejandra Martinez, Jean-Michel Mercier, Mélanie Paradis, Crystal Samson, Soraya Saidj et Leonardo Uliano. Je tiens, finalement, à souligner toutes et tous les athlètes, étudiant. e. s qui ont participé à mes études. Merci de votre générosité.

Introduction

Alors qu'une attention médiatique et scientifique grandissante est portée à la commotion cérébrale d'origine sportive, les données probantes quant à ses effets sur le fonctionnement du cerveau et à sa prise en charge sont à un stade embryonnaire. Souvent sans signe visible, la commotion est difficile à reconnaître, obligeant, dans plusieurs cas, le personnel médical à fonder leur diagnostic sur les symptômes rapportés par les athlètes. La recherche estime que plus de 50 % des incidents ne sont pas rapportés au personnel médical (Delaney, Caron, Correa, & Bloom, 2018 ; Delaney, Lamfookon, Bloom, Al-Kashmiri, & Correa, 2015 ; McCrea, Hammeke, Olsen, Leo, & Guskiewicz, 2004), soit par peur d'être retiré du jeu pour une longue période, soit parce que l'athlète ne reconnaît pas forcément que les symptômes soient le fruit d'une commotion (Delaney et coll., 2018 ; Delaney, Lacroix, Gagne, & Antoniou, 2001 ; Delaney, Lacroix, Leclerc, & Johnston, 2002 ; Delaney et coll., 2015 ; McCrea et coll., 2004). Par ailleurs, la décision de retour au jeu d'un athlète ayant récemment subi une commotion est un défi majeur auquel font face les cliniciens œuvrant puisque peu d'outils sensibles, valides et fidèles, sont disponibles pour les guider. Sachant qu'un retour au jeu tôt rapide peut amener des conséquences catastrophiques, cette décision est cruciale (Wetjen, Pichelmann, & Atkinson, 2010).

Définition de la commotion

Étant auparavant perçue comme une blessure mineure, la commotion cérébrale est maintenant considérée par la communauté scientifique comme étant un sous-type de traumatismes crâniens légers, représentant jusqu'à 75 % de ces derniers (Bazarian et coll., 2005 ; Tagliaferri, Compagnone, Korsic, Servadei, & Kraus, 2006 ; Belanger, Curtiss, Demery, Lebowitz, & Vanderploeg, 2005 ; Belanger & Vanderploeg, 2005). La commotion est un processus pathophysiologique complexe altérant le fonctionnement du cerveau induit par une force biomécanique (McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013 ; Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010). Elle peut être causée par un coup direct à la tête, au visage, au cou ou ailleurs sur le corps avec une force « impulsive » transmise jusqu'à la tête (McCrary et coll., 2017). Durant la phase aiguë, les athlètes ayant subi une commotion ressentent des symptômes

somatiques, cognitifs, affectifs ou des symptômes reliés au sommeil (Henry, Elbin, Collins, Marchetti, & Kontos, 2016). La commotion peut amener des changements neuropathologiques, mais les symptômes cliniques reflètent une perturbation fonctionnelle plutôt qu'une blessure macro-structurelle. Chez les adultes, ces symptômes disparaissent typiquement à l'intérieur de trois semaines, mais peuvent perdurer chez 10-35 % des athlètes (Bressan & Babl, 2015 ; Castile, Collins, McIlvain, & Comstock, 2012 ; McCrory et coll., 2017 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013 ; Morgan et coll., 2015). Cette persistance de symptômes de plusieurs semaines ou mois est souvent nommée dans la documentation « syndrome post-commotionnel », quoique le terme tende à disparaître.

Conséquences des commotions multiples

Un problème tout aussi complexe que le diagnostic est d'établir un délai sécuritaire pour le retour au jeu à la suite d'une commotion. Les cliniciens doivent trouver un équilibre entre la sécurité des athlètes et les pressions liées à la pratique des sports (Kroshus et coll., 2015), comme le désir de retourner à la compétition le plus rapidement possible. À la suite d'une commotion cérébrale s'ensuit une période de vulnérabilité durant laquelle le cerveau est susceptible à une nouvelle blessure et à aggraver les symptômes déjà présents (Giza & Hovda, 2014). Dans ce cas, un stress physique ou cognitif (pour ne nommer que quelques exemples : une longue période de devoirs, un sprint, travailler sur son ordinateur, un deuxième impact) amène non seulement une augmentation dans le nombre et la gravité des symptômes, mais aussi une augmentation du temps nécessaire à la récupération (Elleberg, 2013).

L'accumulation de commotions sur une courte période, c'est-à-dire avant que le cerveau n'ait eu le temps de récupérer de sa blessure initiale, est associée au syndrome du second impact. Cette conséquence rare, mais catastrophique, se caractérise par le déclenchement d'une cascade dérégulant la pression sanguine qui entraîne l'enflure du cerveau et la mort chez la majorité des victimes (Bowen, 2003 ; Cobb & Battin, 2004 ; Weinstein, Turner, Kuzma, & Feuer, 2013 ; Wetjen et coll., 2010). Cette vulnérabilité du cerveau semble être une conséquence de la cascade métabolique induite par la commotion. En effet, le mouvement rapide du cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne génère des dommages aux neurones et une crise énergétique dans toutes les aires cérébrales (Giza & Hovda, 2014).

Évaluation de la commotion en phase aiguë

Puisque les athlètes montrent des déficits cognitifs dans la phase aiguë (c.-à-d., les jours et semaines suivants la commotion), l'évaluation neuropsychologique, c'est-à-dire l'évaluation des fonctions cognitives, est fréquemment utilisée dans l'évaluation de la récupération. Les résultats aux tests neuropsychologiques fournissent aux cliniciens des résultats objectifs pour aider la décision de retourner au jeu de façon sécuritaire d'un athlète (Aubry et coll., 2002). Par ailleurs, les déficits cognitifs semblent persister au-delà de la phase de récupération des symptômes (Broglia, Macciocchi, & Ferrara, 2007 ; Fazio, Lovell, Pardini, & Collins, 2007 ; Peterson, Ferrara, Mrazik, Piland, & Elliott, 2003). Ainsi, l'utilisation de l'évaluation des fonctions cognitives en complément aux symptômes rapportés par les athlètes semble plus sensible que l'utilisation seule des symptômes (Van Kampen, Lovell, Pardini, Collins, & Fu, 2006).

Malgré leur utilisation répandue, certains estiment que les batteries de tests actuellement utilisées en milieu clinique et en recherche sont problématiques (Kirkwood, Randolph, & Yeates, 2009 ; Randolph, 2011 ; Randolph, McCrea, & Barr, 2005). En effet, plusieurs préoccupations sont avancées quant à leur sensibilité et leur spécificité, leurs propriétés psychométriques et leur applicabilité globale dans l'évaluation et la gestion des commotions (Collie, Maruff, et coll., 2003 ; Grindel, 2006 ; Putukian, 2011). Effectivement, les mesures doivent être assez sensibles pour détecter des changements subtils dans le fonctionnement cognitif (Taylor, 2012). Plusieurs tests, notamment ceux qui mesurent les fonctions cognitives de bas niveau (c.-à-d., les fonctions qui sont basées sur une seule modalité, p. ex. la vision et la prise de décision simple) ne semblent pas assez sensibles pour détecter les altérations au-delà de quelques jours après la commotion (Broglia, Macciocchi, et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006). Étant donné que la commotion cérébrale touche le fonctionnement du cerveau dans son ensemble, les fonctions cognitives de haut niveau, appelées fonctions exécutives, devraient être évaluées avant le retour au jeu (Aubry et coll., 2002). Les fonctions exécutives (aussi appelées contrôle exécutif ou contrôle cognitif par certains auteurs) sont nécessaires au succès académique et professionnel, ainsi qu'au bien-être personnel et relationnel (Diamond, 2013 ; Luna, Paulsen, Padmanabhan, & Geier, 2013). Les aires cérébrales sous-jacentes aux fonctions exécutives sont particulièrement vulnérables aux

commotions, rendant les tests mesurant ce construit particulièrement sensibles (Baillargeon, Lassonde, Leclerc, & Ellemberg, 2012 ; Broglio, Pontifex, O'Connor, & Hillman, 2009 ; Ellemberg, Leclerc, Couture, & Daigle, 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Sicard, Moore, & Ellemberg, 2018, 2019).

Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives réfèrent aux fonctions cognitives qui travaillent séparément et de concert pour coordonner la sélection et l'exécution d'actions orientées vers un but (Diamond, 2013 ; Friedman, Nessler, Cycowicz, & Horton, 2009). Les fonctions exécutives comprennent trois fonctions clés : mémoire de travail, la flexibilité cognitive, ainsi que contrôle d'inhibition et d'interférence (Diamond, 2013 ; Miyake, Friedman, Emerson et al., 2000). Cet ensemble de fonctions permet de varier le traitement de l'information et le comportement à chaque instant en fonction des demandes de l'environnement. Les fonctions exécutives sont nécessaires pour effectuer des activités complexes telles que l'élaboration de stratégie, l'organisation, la gestion du temps et de l'espace, l'analyse de l'information, porter attention et se souvenir de détails.

Peu de batteries de tests cognitifs utilisées dans l'évaluation des commotions comportent des tâches évaluant ces fonctions. Cependant, plusieurs études suggèrent que plusieurs tâches expérimentales qui visent les fonctions exécutives sont sensibles aux effets des commotions au-delà de la phase de la récupération (Ellemberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Howell, Osternig, Van Donkelaar, Mayr, & Chou, 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore, 2014 ; Moore, Hillman, & Broglio, 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Ozen, Itier, Preston, & Fernandes, 2013 ; Sicard et coll., 2019). La tâche d'alternance, aussi appelée « tâche Switch », semble particulièrement intéressante pour étudier les conséquences de la commotion cérébrale, puisqu'elle nécessite l'utilisation simultanée de plusieurs aspects des fonctions exécutives. En effet, deux études récentes ont utilisé une version spatiale et numérique de la tâche Switch (c.-à-d., que la réponse à effectuer dépend de l'endroit où est situé le stimulus, qui est un numéro) afin d'étudier les déficits dans les fonctions exécutives chez des athlètes ayant subi une commotion cérébrale (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014). Les athlètes avec commotion

présentaient un coût global d'alternance (c.-à-d., la différence de performance entre les résultats à une condition où les participants devaient alterner entre deux règles pour déterminer la bonne réponse et une condition avec une seule règle) plus élevé pour le temps de réponse et pour la précision des réponses que les athlètes-témoins (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014).

Ainsi, l'identification et l'utilisation de tâches cognitives qui se montrent sensibles aux conséquences de la commotion au-delà de la disparition des symptômes sont primordiales pour évaluer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire et pour évaluer les déficits cognitifs à plus long terme.

Protocole de retour au jeu de Zurich

Afin d'éviter un retour au jeu prématuré et le risque de commotions multiples sur une courte période, le panel d'experts du Concussion In Sports Group (CISG) a proposé un protocole de retour progressif, communément appelé le « protocole de Zurich » (McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Ce protocole a été mis à jour lors de la dernière déclaration de consensus, mais le protocole est essentiellement le même (à noter qu'au moment de la conception de l'étude et de la collecte de données, la déclaration de Berlin n'était pas encore publiée ; McCrary et coll., 2017).

Le protocole, en six étapes, est basé sur une règle de régression. Si l'athlète réussit l'étape, c'est-à-dire qu'il l'a complété sans apparition de symptômes sur une période de 24 heures, il peut passer à la suivante. Si l'athlète ne réussit pas, il doit retourner à l'étape précédente pendant 24 heures supplémentaires et répéter. La première étape est un repos physique et cognitif complet tant que l'athlète est symptomatique. Lors des étapes subséquentes, l'athlète introduit progressivement des exercices, jusqu'à ce qu'il atteigne l'étape 4 qui correspond à un entraînement sans contact. Pour continuer de progresser dans le protocole, l'athlète a besoin d'une autorisation médicale. Ce moment correspond à la décision de retour au jeu. L'étape 5 consiste en une pratique avec plein contact et l'étape 6 est le retour au jeu ou à la compétition.

Le moment critique de ce protocole se trouve entre les étapes 4 et 5 : on doit s'assurer que non seulement l'athlète est asymptomatique, mais aussi qu'il ne présente aucun déficit cognitif avant le retour au jeu complet, qui nécessite sans arrêt les fonctions cognitives (c.-à-d. prises de décision, attention, flexibilité cognitive, vitesse visuelle motrice, inhibition des éléments distractifs, etc.). Ainsi, comme les athlètes sont en mouvement lorsqu'ils sont sur le terrain, l'évaluation cognitive ne devrait pas se faire après une période prolongée de repos. En effet, une étude récente montre qu'un athlète sur quatre, asymptomatique et présentant des résultats normaux à la batterie de tests cognitifs lorsqu'elle est effectuée au repos, présente une diminution significative dans la mémoire verbale après un protocole d'exercice aérobie d'intensité moyenne d'une durée de 25 minutes (McGrath et coll., 2013).

Étant donné les conséquences risquées des commotions répétées et d'un retour au jeu prématuré, l'évaluation cognitive à la suite d'un effort physique devrait être une composante intégrale du processus de décision des cliniciens sportifs. Les athlètes ne devraient pas obtenir l'autorisation de retourner au jeu tant qu'ils ne montrent pas une bonne performance aux tests cognitifs au repos et après un protocole d'exercice physique d'intensité similaire à celle sur le terrain (p. ex. lors d'une pratique ou d'une partie).

Conséquences à long terme de la commotion

Une méta-analyse suggère que des déficits persistants de la mémoire à long terme et des fonctions exécutives sont associés aux commotions multiples (Belanger, Spiegel, & Vanderploeg, 2010). L'accumulation de commotions a des impacts au niveau du fonctionnement du cerveau et il semble y avoir un nombre critique de commotions à ne pas dépasser : trois. Effectivement, les athlètes ayant subi trois traumatismes ou plus montrent des altérations de la neurophysiologie, des altérations marquées de la mémoire, un risque plus élevé d'obtenir un diagnostic de dépression et rapportent une qualité de vie moindre que les athlètes en ayant eu moins de trois (Gaetz, Goodman, & Weinberg, 2000 ; Guskiewicz, McCrea, Marshall, & et al., 2003 ; Guskiewicz et coll., 2007 ; Iverson, Echemendia, Lamarre, Brooks, & Gaetz, 2012 ; Iverson, Gaetz, Lovell, & Collins, 2004 ; Kuehl, Snyder, Erickson, & McLeod, 2010 ; Macciocchi, Barth, Littlefield, & Cantu, 2001). Le cerveau semble réagir de façon différente lorsqu'il a subi trois commotions ou plus ; cependant, subir une seule

commotion semble également laisser des traces permanentes au cerveau (Sicard et coll., 2018, 2019). Il est fréquent que les équipes de recherche n'aient pas accès au dossier médical des athlètes, devant ainsi se fier sur le nombre de commotions rapporté par les athlètes. Il est possible que certaines commotions n'aient pas été identifiées ou rapportées, rendant difficile de déterminer l'historique exact de commotions de l'athlète. Pour ces raisons, l'état actuel de la documentation scientifique ne permet point de déterminer le « seuil » de commotions à ne pas dépasser. Il est également possible que ce seuil diffère d'un individu à l'autre, selon plusieurs facteurs, comme la génétique, l'historique médical, le sexe et l'âge. On peut seulement conclure que de multiples commotions ont un effet à long terme sur le fonctionnement du cerveau.

L'accumulation de commotions cérébrales pourrait mener à plusieurs pathologies, dont l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC ; McKee et coll., 2009 ; McKee et coll., 2013 ; Omalu et coll., 2005). L'ETC réfère à une maladie neurodégénérative progressive et insidieuse qui serait causée par des coups répétés à la tête (Omalu, 2014). Les athlètes qui montrent, à un jeune âge, lorsqu'ils sont toujours physiquement actifs, des altérations cognitives pourraient être à risque de développer cette condition.

Ainsi, développer et valider des tâches cognitives assez sensibles pour détecter les altérations subtiles qui persistent après la commotion et identifier les athlètes à risque de développer des désordres neurodégénératifs est d'une importance primordiale pour les cliniciens. En identifiant ces athlètes qui montrent un affaiblissement des fonctions cognitives de façon précoce, les cliniciens peuvent assurer un suivi et une réhabilitation pour minimiser la dégénérescence pouvant être causée par le vieillissement cérébral, l'accumulation d'impacts et l'arrêt d'activité physique quotidienne après la retraite.

Évaluation à long terme de la commotion

De multiples autres études n'ont pas observé d'effet à long terme de la commotion sur les performances aux batteries de tests cognitifs commerciales (Broglia, Ferrara, Piland, Anderson, & Collie, 2006 ; Bruce & Echemendia, 2009 ; Collie, McCrory, & Makdissi, 2006 ; Elbin et coll., 2012 ; Iverson, Brooks, Lovell, & Collins, 2006 ; Iverson, Echemendia, LaMarre, Brooks, & Gaetz, 2012 ; Solomon & Kuhn, 2014). Ce constat peut être expliqué par

deux facteurs. Premièrement, la majorité des études portant sur la récupération ne rapportent que les résultats d'analyses statistiques au niveau des groupes et mettent de côté les résultats cliniques individuels des athlètes. En calculant des moyennes, les résultats peuvent « camoufler » certaines différences individuelles ou la présence de sous-groupes. Ainsi, nous perdons possiblement des informations cruciales quant à la récupération. Ceci est d'autant plus important dans une population clinique aussi hétérogène que celle des commotions cérébrales.

Deuxièmement, les batteries de tests informatisés incluent des tâches qui montrent un grand effet de plafond (c.-à-d., que les athlètes ont une performance presque parfaite à tout coup puisque les tâches ne sont pas difficiles) et ne comportent pas de tâche mesurant les fonctions exécutives, qui semblent plus sensibles aux effets persistants de la commotion. Effectivement, de nombreuses études ont observé des altérations persistantes chez des athlètes ayant un historique de commotions cérébrales en comparaison avec des athlètes-témoins sur des mesures de fonctions exécutives, sans toutefois observer des différences de groupe en utilisant des paradigmes qui ne mesurent que les fonctions de bas niveau, telles que les fonctions évaluées par les batteries de tests informatisés (Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Sicard et coll., 2018, 2019). Le terme « altération » est utilisé ici plutôt que « déficit », puisqu'il pourrait être argumenté que les changements au niveau des fonctions cognitives sont subtils. Lorsque, dans le cadre de cette thèse, j'emploie le terme « déficit », je fais référence aux résultats qui sont cliniquement inférieurs à la norme (généralement plus deux écarts-types sous la norme).

Puisque les batteries de tests commercialisées ne semblent pas détenir la sensibilité ou la capacité nécessaire pour détecter les changements à long terme, il est nécessaire d'identifier les tâches expérimentales permettant d'évaluer les conséquences à long terme de la commotion et d'en faire la validation psychométrique, c'est-à-dire d'examiner leur validité et leur fidélité afin de pouvoir, éventuellement, les utiliser en milieu clinique.

Mon projet de thèse

Subséquentement, mon projet de thèse consiste en l'élaboration d'un outil standardisé et informatisé, valide et facilement accessible, pour évaluer la disposition au retour au jeu à la suite d'une commotion d'origine sportive, ainsi que pour évaluer les déficits à long terme

associés à cette blessure cérébrale. Cet outil comprend la combinaison d'un protocole d'exercice physique standardisé et un test cognitif. Il pourra être utilisé par les cliniciens sportifs, à la suite de la réussite de l'étape 4 du protocole de retour au jeu de Zurich, pour vérifier que l'athlète ayant subi une commotion montre une bonne performance cognitive au repos et après un effort physique d'intensité moyenne. De plus, cet outil permettra d'évaluer les altérations à long terme pour assurer le suivi des athlètes ayant un historique de commotions cérébrales.

Chapitre 1 — La commotion

1.1. Définition de la commotion cérébrale

1.1.1. Historique du concept de commotion cérébrale

La compréhension du concept de la commotion cérébrale a évolué à travers le temps. La notion d'altération de l'état de conscience après un trauma à la tête remonte à la Bible. Dans le conte de David et Goliath, le géant Philistine perd conscience après s'être fait frapper à la tête par un projectile (Masferrer, Masferrer, Prendergast, & Harrington, 2000). Une autre description a été effectuée par l'auteur antique grec Homer dans son œuvre l'Iliade. Pendant la bataille de Troie, Hector ressentit une faiblesse dans les genoux et un trouble de la vision à la suite d'un impact à la tête et s'effondra. Ses symptômes disparurent rapidement et il put continuer la bataille (Wrightson, 2000).

La première mention de *commotio cerebi* remonte au corpus hippocratique, un recueil d'une soixantaine d'ouvrages médicaux, et va comme suit : « *when commotion of the brain is caused by a blow, the victim loses his speech and cannot see or hear* » (Masferrer et coll., 2000). Ce concept de perturbation des fonctions mentales par un choc au cerveau fut la description de la commotion cérébrale acceptée jusqu'au 19^e siècle (Masferrer et coll., 2000).

Au 10^e siècle, le médecin perse Rhazes fut le premier à décrire la commotion comme une blessure au cerveau différente des autres traumatismes crâniens. Il décrit la commotion comme étant une perte transitoire des fonctions mentales sans dommage physique (Wrightson, 2000). Ce n'est qu'au 16^e siècle que les symptômes de léthargie et de confusion, ainsi que les problèmes de mémoire furent décrits (Masferrer et coll., 2000). Étonnamment, la définition de la commotion n'a que très peu évolué depuis.

1.1.2. Différence entre TCC et commotion

1.1.2.1. Traumatismes crâniens

Les traumatismes crâniens ou traumatismes craniocérébraux (TCC) sont une famille de blessures à la tête et au cerveau causées par des forces biomécaniques externes. Les TCC

peuvent être classifiés, sur le plan clinique, en trois catégories : légers, moyens et graves (voir Tableau I). Au moment de l'évaluation initiale, l'échelle de coma de Glasgow (GCS) permet cette classification selon la durée de l'amnésie post-traumatique et la durée de la perte de conscience (Teasdale & Jennett, 1974). La GCS mesure le niveau de conscience sur une échelle de 3 à 15 selon les réactions verbales, motrices et oculaires aux stimuli. Un TCC avec un résultat au GCS de 13 ou supérieur est considéré comme léger, de 9 à 12 est moyen et de 8 ou inférieur est grave (Teasdale & Jennett, 1974). La GCS est fréquemment utilisée pour la classification, mais il existe une quarantaine de lignes directrices pour classer les TCC (Anderson, Heitger, & Macleod, 2006). Les traumatismes crâniens moyens à graves impliquent souvent des fractures et des pénétrations du crâne qui peuvent causer une hémorragie, de l'œdème et du dommage aux tissus nerveux. Cependant, les TCC légers (TCCL) ne montrent pas de dommage morphologique visible aux imageries cérébrales traditionnelles, telles que l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRM) ou la tomодensitométrie (Aubry et coll., 2002 ; Haydel et coll., 2000). En raison de l'hétérogénéité des TCC, certaines blessures ne correspondent pas toutes parfaitement à l'une ou l'autre des catégories. Par exemple, une étude récente suggère que certains patients se présentant à l'hôpital avec un TCC léger montrent des résultats normaux au *Standardized Assessment of Concussion* (SAC), malgré la présence de blessure intracrânienne telles qu'indiquées par un résultat positif à la tomодensitométrie (O'Neil, Naunheim & DeLorenzo, 2014). De façon similaire, une étude chez 912 patients qui présentaient un score de 13 à 15 sur l'échelle de Glasgow au moment de leur présentation à l'hôpital suggère que la prévalence de résultat positif à la tomодensitométrie varierait entre 16 et 21 % (Iverson, Lovell, Smith et coll., 2000). D'autres études en tomодensitométrie et en IRM structurale répliquent ces résultats (Bigler, Abildskov, Gooricher-Hunsaker et al., 2016 ; Marincowitz, Lecky, Twonend et al., 2018 ; Pomschar, Koerte, Lee et al., 2013). Il est donc possible qu'un patient montre des blessures intracrâniennes, alors que sa présentation clinique indique un TCC léger. Par conséquent, la blessure de ces patients ne correspondrait pas parfaitement à l'une des trois catégories de TCC.

Tableau I. Classification des traumatismes crâniens cérébraux

Légers	Modérés	Graves
GCS = 13-15	GCS = 9-12	GCS \leq 8
APT \leq 1 h	APT =1-24h	APT \geq 1 jour
PDC < 30 min	PDC = 30min-24h	PDC > 24 h
Pas de dommage morphologique		

1.1.2.2. Différence entre TCC léger et commotion cérébrale

Plusieurs organisations ou associations médicales et scientifiques considèrent que ces deux termes réfèrent à la même pathologie, alors que d'autres considèrent que la commotion est une sous-catégorie des TCC légers et d'autres stipulent que ce sont deux conditions complètement différentes. Le terme « commotion » est plus souvent utilisé en médecine sportive ; « TCC léger » est utilisé dans les autres domaines (p. ex. accidents de voiture blessure par explosion militaire ; Tator, 2009).

Un groupe de recherche de la Floride a effectué deux méta-analyses avec des méthodes très similaires afin de déterminer si les conséquences cognitives sont les mêmes dans la phase aiguë à la suite d'un TCCL et d'une commotion d'origine sportive. Dans la première étude, seuls les résultats des participants ayant subi un traumatisme crânien non-sportif et ayant demandé de l'aide médicale (c.-à-d. qu'ils se sont présentés à l'hôpital) ont été inclus dans l'échantillon (Belanger et coll., 2005). Dans la deuxième étude, seuls les résultats d'athlètes ayant subi une commotion cérébrale dans le cadre de leur pratique sportive ont été inclus (Belanger & Vanderploeg, 2005). De façon intéressante, les tailles d'effet de ces deux méta-analyses sont similaires ($d = .54$ pour les TCCL ; $d = .49$ pour les commotions). Ainsi, il semble que les conséquences sur la cognition dans la phase aiguë des deux blessures sont équivalentes.

Alors que les déficits cognitifs mesurés dans la phase aiguë sont de mêmes magnitudes, une différence fondamentale existe entre les TCCL et les commotions : le contexte. En effet, les athlètes diffèrent de la population générale par le fait que les athlètes s'exposent à des situations à haut risque de commotion, lors de la pratique de leur sport, contrairement aux non-

sportifs. Effectivement, le risque de subir une deuxième commotion est de trois à cinq fois plus élevé à la suite d'une commotion (Guskiewicz et coll., 2003).

Dans le cadre de cette thèse, le terme « commotion cérébrale » réfèrera aux traumatismes crâniens légers ayant une origine sportive.

1.1.3. Définition de la commotion cérébrale

Alors que les commotions cérébrales sont de plus en plus reconnues et rapportées, un manque d'accord persiste dans la communauté scientifique quant à la définition de leur définition. Plusieurs organisations ont développé leur définition de la commotion ; cependant, aucun consensus n'a été établi. Comme le point central de cette thèse sera les TCCL survenant dans un contexte sportif, seules les définitions de la commotion cérébrale seront abordées. Le Tableau II fait un résumé des différentes définitions.

L'une des premières définitions de la commotion cérébrale à émerger fut celle du *Congress of Neurological Surgeons* (CNS) en 1966. La commotion y est décrite comme « un syndrome clinique caractérisé par des altérations des fonctions neurologiques immédiates et transitoires, tel qu'une altération de l'état de conscience, une perturbation de la vision, une perturbation de l'équilibre, etc., due à des forces mécaniques » (Congress of Neurological Surgeons, 1966).

Trois décennies plus tard, en 1997, l'*American Academy of Neurology* (AAN) a proposé une autre définition, largement acceptée et utilisée dans la communauté scientifique et en milieu clinique :

La commotion cérébrale est une altération de l'état mental induite par un traumatisme qui peut entraîner ou non une perte de conscience. La confusion et l'amnésie sont les signes caractéristiques de la commotion cérébrale. Les épisodes de confusion et d'amnésie surviennent immédiatement après le coup à la tête ou plusieurs minutes après (American Academy of Neurology, 1997).

En 2006, six associations professionnelles majeures (c.-à-d., *American Academy of Family Physicians, American Academy of Orthopaedic Surgeons, American College of Sports Medicine, American Medical Society for Sports Medicine, American Orthopedic Society for*

Sports Medicine et American Osteopathic Academy of Sports Medicine) se sont rassemblées dans le but de développer une déclaration, appelée *Team Physician*. Leur définition de la commotion cérébrale va comme suit :

La commotion cérébrale ou le traumatisme crânien léger est un processus pathophysiologique affectant le cerveau, induit par des forces biomécaniques directes ou indirectes. Les caractéristiques communes incluent :

- L'apparition rapide d'un déficit neurologique généralement de courte durée, qui se résout généralement spontanément ;
- Des symptômes cliniques aigus qui reflètent habituellement une perturbation fonctionnelle plutôt qu'une blessure structurelle ;
- Une gamme de symptômes cliniques qui peuvent ou non impliquer une perte de conscience ;
- Des études de routine en neuroimagerie généralement normales (*Team physician*, 2006).

En 2011, ce document a été révisé ; toutefois, la définition de la commotion cérébrale est demeurée inchangée (Herring et coll., 2011).

Un autre organisme, l'*American Medical Society for Sports Medicine* (AMSSM), a développé sa définition en 2013 dans sa déclaration de position sur les commotions cérébrales :

La commotion est définie comme étant une altération des fonctions du cerveau induite par un traumatisme et impliquant un processus pathophysiologique complexe. Les commotions sont considérées comme étant des traumatismes crâniens légers. Alors que toutes les commotions sont des traumatismes crâniens légers, tous les traumatismes crâniens légers ne sont pas des commotions. La commotion est une sous-catégorie des traumatismes crâniens qui se situe à l'extrémité la moins grave du spectre des traumatismes crâniens et qui est généralement autolimitée dans la durée et la résorption (Harmon et coll., 2013).

De plus, en 2017, dans son document révisé, l'*International Classification of Diseases* version 10 (ICM-10-CM) propose cette définition de la commotion :

La commotion est un terme non spécifique utilisé pour décrire les altérations transitoires ou la perte de conscience à la suite d'une blessure fermée à la tête. La durée de la perte de conscience est généralement de quelques secondes, mais peut persister plusieurs heures. Les commotions peuvent être classées comme légères, intermédiaires et graves.

Par ailleurs, le document propose une liste de symptômes associés à la commotion dans les jours et les semaines suivant la blessure, tels que maux de tête, douleurs au cou, nausées, acouphènes, étourdissements et fatigue (American Medical Association, 2016).

Finalement, un groupe d'experts (c.-à.-d., chercheurs, médecins, cliniciens) sur les commotions, appelé *Concussion in Sports Group* (CISG), se rencontre chaque quatre ans pour rédiger un consensus sur les commotions cérébrales dans le sport. Cherchant à transcender les limites des différentes définitions de la commotion, ce groupe a développé sa propre définition lors de leur première rencontre :

La commotion est définie comme un processus pathophysiologique complexe affectant le cerveau, induit par des forces biomécaniques traumatiques. Plusieurs caractéristiques communes, incluant les construits cliniques, pathologiques et biomécaniques de la blessure, peuvent être utilisés pour définir la nature de la commotion :

1) La commotion peut être causée par un impact direct à la tête, au visage ou au cou, ou ailleurs sur le corps avec une force impulsive transmise à la tête ;

2) La commotion entraîne typiquement l'apparition rapide d'altérations de courte durée des fonctions neurologiques qui se résorbent spontanément ;

3) La commotion peut entraîner des changements neuropathologiques, mais les symptômes aigus cliniques reflètent majoritairement une perturbation fonctionnelle plutôt qu'une blessure structurelle ;

4) La commotion entraîne un ensemble graduel de symptômes cliniques qui peuvent inclure ou non la perte de conscience. La résolution des symptômes cliniques et cognitifs suit typiquement un cours séquentiel ;

5) La commotion est généralement associée à des études de neuroimagerie structurelle normales (Aubry et coll., 2002).

La définition a subi une légère modification lors de leur deuxième déclaration ; ils ont précisé que les symptômes peuvent être prolongés ou persistants dans certains cas (McCrorry et coll., 2005). Dans les troisième et quatrième déclarations, on retrouve cette même définition (McCrorry et coll., 2009 ; McCrorry, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). La définition proposée par le 5^e consensus est sensiblement la même, avec deux ajouts. Premièrement, le CISG a précisé que les signes et symptômes peuvent évoluer dans les minutes et les heures qui suivent l'impact. Deuxièmement, le groupe a ajouté, à la fin de la liste des caractéristiques communes, que les signes et symptômes cliniques ne puissent pas être expliqués par la consommation de drogues ou d'alcool, la prise d'une médication, la présence d'une autre blessure (telle qu'une blessure cervicale ou une dysfonction vestibulaire périphérique) ou de comorbidités (p. ex., facteurs psychologiques ou conditions médicales co-existantes ; McCrorry et coll., 2017).

1.1.3.1 Critique des définitions

Les définitions s'entendent toutes sur le fait que la commotion cérébrale est une blessure au cerveau provoquée par des forces externes. Cependant, certaines (celles du CNS, de l'AAN et de l'AMSSM) ne mentionnent pas que la commotion peut être induite de façon indirecte, c'est-à-dire par un impact ailleurs sur le corps avec une force transmise au cerveau.

La définition la plus exhaustive est celle du groupe d'experts des commotions cérébrales dans le sport (CISG ; McCrorry et coll., 2017). Cependant, cette définition n'est pas impeccable. Premièrement, la définition fait mention d'une apparition rapide d'altérations de courte durée des fonctions neurologiques qui se résorbent spontanément. La durée des symptômes n'est pas assez précise dans la définition (il est seulement noté qu'ils sont « de courte durée ») ; cependant, les études indiquent que les symptômes peuvent être d'une durée de quelques secondes comme ils peuvent être d'une durée de plusieurs mois (bigler, 2008 ; Broshek, de Marco, & Freeman, 2015 ; Diaz, 2014). Par ailleurs, alors que le CISG a précisé

que les signes et symptômes peuvent évoluer dans les minutes et les heures qui suivent l'impact dans leur 5^e déclaration, ils ne discutent point du fait que les symptômes peuvent apparaître jusqu'à 24 heures par l'impact (Putukian et coll., 2013). Deuxièmement, la définition avance que les symptômes reflètent une perturbation fonctionnelle plutôt qu'une blessure structurelle. Cependant, les techniques d'imagerie de pointe (p. ex., spectroscopie par résonance magnétique de protons, IRM par diffuseur de tension, IRM fonctionnelle) peuvent maintenant détecter des changements structurels du point de vue microscopique (Cimatti, 2006 ; Henry et coll., 2011 ; Henry, Tremblay, Boulanger, Elleberg, & Lassonde, 2010 ; Jantzen, 2010 ; Jantzen, Anderson, Steinberg, & Kelso, 2004 ; Signoretti, Lazzarino, Tavazzi, & Vagnozzi, 2011 ; Vagnozzi et coll., 2008). Finalement, cette définition, comme toutes les autres, ne propose pas de critère diagnostique, menant à un obstacle dans la prise en charge et dans la gestion de la commotion, en plus de causer une hétérogénéité marquée dans les échantillons de participants dans les études portant sur cette blessure.

Malgré les limites de cette dernière définition, celle-ci est la plus complète et sera utilisée dans le cadre de cette thèse, tout en tenant compte des éléments critiqués auparavant.

1.1.4. Gravité de la commotion

Semblable à la définition de la commotion, une grande controverse existe en recherche et en clinique quant à la classification des commotions. Alors qu'aucun système de gradation des commotions cérébrales n'est universellement accepté, trois systèmes ont largement été utilisés à la fin des années 1990, soit le Cantu, le *Colorado Medical Society* et l'*American Academy of Neurology* (voir Tableau III pour un résumé). À noter qu'il existe d'autres systèmes de classification sur lesquels je ne m'attarderai pas (pour une revue de ces systèmes, voir Cantu, 2001 ; Jordan, Tsairis, & Warren, 1998 ; Nelson, Jane, & Gieck, 1984 ; Roberts & Johnson, 1992 ; Torg, 1991 ; Ommaya, 1985).

Tableau II. Comparaison des définitions de la commotion

Organisation	Différence avec TCCL	Mécanisme	Apparition	Durée	Perturbation	PDC	Résolution des symptômes	Neuroimagerie
CNS (1966)	-	Forces externes	Immédiatement	Transitoire	Altérations des fonctions neurologiques	-	-	-
AAN (1997)	-	Traumatisme	Immédiatement ou plusieurs minutes après	-	Altérations de l'état mental, confusion, amnésie	Oui ou non	-	-
Team Physician (2006)	Commotion = TCCL	Forces biomécaniques directes ou indirectes	Rapide	Généralement de courte durée	Déficit neurologique, symptômes cliniques aigus	Oui ou non	Spontanée	Normale
Team Physician (2011)	Commotion = TCCL	Forces biomécaniques directes ou indirectes	Rapide	Généralement de courte durée	Déficit neurologique, symptômes cliniques aigus	Oui ou non	Spontanée	Normale
AMSSM (2013)	Commotion = TCCL, mais pas tous les TCCL sont des commotions	Traumatisme	-	-	Altérations des fonctions cérébrales	-	-	-
CISG (2002)	Commotion = TCCL	Forces biomécaniques directes ou	Rapide	Généralement de courte durée	Ensemble graduel de symptômes cliniques et cognitifs	Oui ou non	Spontanée	Normale

CISG (2005, 2009, 2013)	Commotion = TCCL	indirectes Forces biomécaniques directes ou indirectes	Rapide	Généralement de courte durée, mais peuvent être prolongés	Ensemble graduel de symptômes cliniques et cognitifs	Oui ou non	Spontanée, mais peuvent persister	Normale
CISG (2017)	Commotion = TCCL	Forces biomécaniques directes ou indirectes	Rapide, mais peuvent évoluer dans les minutes et les heures	Généralement de courte durée, mais peuvent être prolongés	Ensemble graduel de symptômes cliniques et cognitifs	Oui ou non,	mais peuvent persister	Normale
ICD-10-CM (1027)	-	Blessure fermée à la tête	-	Transitoire, quelques secondes à plusieurs heures	Altérations et symptômes	Oui ou non	Jours et semaines	-

1.1.4.1. Différents systèmes de gradation

L'un des premiers systèmes de gradation des commotions cérébrales fut développé par Robert Cantu (1986). Selon ce système, le grade 1 correspond à une commotion qui se produit sans perte de conscience et où l'amnésie post-traumatique dure moins de 30 minutes. Le grade 2 comprend les commotions où il y a présence d'une perte de conscience de moins de 5 minutes ou une amnésie post-traumatique de plus de 30 minutes, mais moins de 24 heures. Une perte de conscience de plus de 5 minutes ou une amnésie post-traumatique de plus de 24 heures correspond à une commotion de grade 3. En 2001, Cantu a modifié son système de classification en se basant sur une série d'études prospectives. Selon son système de classification révisé, une commotion se produisant sans perte de conscience et une amnésie post-traumatique ou des symptômes de courte durée (c.-à-d., 30 minutes) est considérée comme étant de grade 1. Le grade 2 comprend les commotions où il y a présence d'une brève perte de conscience (c.-à-d., moins d'une minute), d'une amnésie post-traumatique de plus de 30 minutes, mais de moins de 24 heures, ainsi que d'une présence de symptômes de plus de 30 minutes, mais de moins de 7 jours. Une commotion survenant avec la présence d'une perte de conscience de plus d'une semaine, d'une amnésie post-traumatique de plus de 24 heures et des symptômes d'une durée de plus de 7 jours est considérée comme étant de grade 3.

Le système de gradation des commotions de la *Colorado Medical Society* (CMS) est basé sur la présence d'amnésie post-traumatique et de perte de conscience (Colorado Medical Society, 1990). Selon ce système, dès qu'une perte de conscience survient, la commotion est de grade 3. De plus, si la commotion survient sans perte de conscience, mais que la confusion survient avec la présence d'amnésie post-traumatique, la commotion est de grade 2. Une commotion est de grade 1 si la confusion survient sans amnésie post-traumatique et sans perte de conscience.

L'*American Academy of Neurology* a développé un système de gradation qui différencie les gravités de commotions par la présence de perte de conscience et par la résolution des symptômes ou des anomalies neurologiques (Kelly & Rosenberg, 1997). Comme dans le système de la CMS, toute commotion survenant avec une perte de conscience est considérée comme étant de grade 3. Les grades 1 et 2 sont différenciés par la durée des

symptômes ou des anormalités du statut mental. Le grade 1 comprend les commotions dont la résorption se produit dans les 15 minutes après l'accident, alors que le grade 2 comprend celles dont la durée est de plus de 15 minutes.

Une autre façon de classifier les commotions provient de la 2^e conférence internationale sur les commotions dans le sport du CISG en 2004 (aussi connue sur le nom de consensus de Prague ; McCrory et coll., 2005). Cette classification dépend majoritairement sur la durée des symptômes. Une commotion simple est définie comme une blessure qui se résout en 10 jours, alors que la commotion complexe est définie comme une blessure qui comprend des symptômes pendant plus de 10 jours, des convulsions, une perte de conscience prolongée ou d'altérations cognitives persistantes. Cette classification a été abandonnée, quatre ans plus tard, dans la troisième déclaration (McCrory et coll., 2009).

1.1.4.2. Problèmes nosologiques

Ces différents systèmes de gradation ont été abandonnés dans les recherches, ainsi qu'en milieu clinique, puisqu'ils posaient plusieurs problèmes. Premièrement, les données probantes soutenant la majorité de ces systèmes de gradation sont manquantes (Anderson et coll., 2006). Dans la plupart des milieux, les informations nécessaires à la classification (c.-à-d., durée de la perte de conscience, de l'amnésie post-traumatique et des symptômes) ne peuvent pas être rassemblées de façon efficace au moment de la blessure. En effet, cela peut être accompli sur le terrain où l'équipe médicale est disponible immédiatement après la blessure et peut surveiller le fonctionnement cérébral de l'athlète dans les heures qui suivent. Toutefois, toutes les équipes n'ont point le luxe d'avoir leur propre équipe médicale à toutes les pratiques et tous les tournois.

Tableau III. Comparaison des systèmes de gradation des commotions cérébrales

Système	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Colorado Medical Society (1991)	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion sans APT • Pas de PDC 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion avec APT • Pas de PDC 	<ul style="list-style-type: none"> • Toute PDC
American Academy of Neurology (1997)	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion transitoire • Pas de PDC • Symptômes ou anormalités du statut mental ≤ 15 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion transitoire • Pas de PDC • Symptômes ou anormalités du statut mental > 15 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Toute PDC
Cantu (1986)	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de PDC • APT < 30 min 	<ul style="list-style-type: none"> • PDC < 5 min • APT > 30 minutes $<$ de 24 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • PDC ≥ 5 min • APT > 24 heures
Cantu — revised (2001)	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de PDC • APT ou symptômes < 30 min 	<ul style="list-style-type: none"> • PDC < 1 min • APT > 30 minutes $<$ de 24 heures • Symptômes > 30 min $<$ 7 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • PDC ≥ 1 min • APT > 24 heures • Symptômes > 7 jours
	Simple		Complexe
CISG (2005)	<ul style="list-style-type: none"> • Disparition des symptômes ≤ 10 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistance des symptômes > 10 jours • Convulsions • Perte de conscience prolongée • Déficits cognitifs prolongés 	

Un autre problème avec la classification des commotions est qu'à l'exception de la présence de perte de conscience (qui ne se produit que dans la minorité des cas, voir Castile et coll., 2012 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Guskiewicz et coll., 2003 ; Guskiewicz, Weaver, Padua, & Garrett, 2000 ; Lovell, Iverson, Collins, McKeag, & Maroon, 1999 ; McCrea et coll., 2004 ; Miles et coll., 2008 ; Stalnacke, Ohlsson, Tegner, & Sojka, 2006), il est souvent difficile de déterminer si l'athlète a subi une commotion. En effet, ces systèmes de gradation ne prennent que très peu en compte les autres signes et symptômes associés à la commotion cérébrale, tels que le sentiment d'être au ralenti, les étourdissements, la perte d'équilibre, les maux de tête, les problèmes de concentration et de mémoire, la vision embrouillée, la fatigue, les troubles du sommeil, etc.

Finalement, les échelles présentées précédemment n'ont pas été validées scientifiquement ; les recherches ne montrent pas d'association entre les différents grades et

l'évolution des symptômes ou le rythme de récupération. Comme mentionné plus tôt, les principaux critères utilisés par les échelles, la perte de conscience et l'amnésie post-traumatique, ne permettent pas de prédire l'évolution de la blessure (Austin Collie, McCrory, et coll., 2006 ; Sroufe et coll., 2010). En effet, plusieurs études suggèrent que les séquelles de la commotion ainsi que son évolution sont similaires chez les athlètes qui se sont évanouis et ceux qui ne se sont pas évanouis (Castile et coll., 2012 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Guskiewicz et coll., 2003 ; Guskiewicz et coll., 2000 ; Lovell et coll., 1999 ; McCrea et coll., 2004). Par ailleurs, la présence de céphalées à la suite de l'impact semble être un prédicteur d'une récupération plus lente (Collins, Field, et coll., 2003 ; Collins, Iverson, et coll., 2003 ; Erlanger, Kaushik, et coll., 2003), mais ce critère n'est pas pris en compte par les systèmes de gradation. Une plus longue discussion quant aux prédicteurs de la récupération sera effectuée une prochaine section (1.3. Portrait clinique).

Ainsi, pour ces différentes raisons, il en a été convenu, au moment de la troisième rencontre du CISG, d'abandonner la catégorisation des commotions cérébrales, incluant la terminologie simple et complexe proposée par ce même groupe au cours de la rencontre précédente. L'objectif des chercheurs, en développant ces systèmes de classification, était de prédire l'évolution de la récupération et de guider les cliniciens dans la gestion du retour au jeu ; pourtant, les données actuelles ne permettent point de soutenir ces systèmes de gradation.

1.1.5. Résumé

Dans les cinquante dernières années, de multiples définitions de la commotion ont été proposées par différents auteurs, groupes de recherche ou associations internationales. À ce jour, aucun étalon-or pour le diagnostic de la commotion n'a été établi et les propriétés diagnostiques des multiples définitions n'ont pas été étudiées. Par ailleurs, les différentes définitions ne concordent pas l'une avec l'autre même si on y retrouve plusieurs éléments communs. Cette variabilité peut causer des biais d'erreur de classification ou d'information sur le pronostic et la prise en charge des commotions cérébrales, peut restreindre les comparaisons entre les études et peut prévenir l'identification et le diagnostic des athlètes blessés (Bodin, Yeates & Klamar, 2012 ; Powell, 2008 ; Yeates et coll., 2012).

De plus, plusieurs échelles ont été développées afin de classifier les commotions selon leur gravité, d'après certains critères arbitraires et en se basant sur certains symptômes. Cependant, l'utilisation de ces échelles a été abandonnée par manque de validation scientifique. Ainsi, dans le cadre de cette thèse, aucun système de gradation ne sera utilisé et toute commotion sera considérée comme étant importante, puisque la présentation clinique ne semble pas influencer la récupération.

1.2. Origine des symptômes : la cascade neurométabolique

Alors que très peu d'études portent sur l'association des changements neurométaboliques à la suite de la commotion et les signes et symptômes observés dans la phase aiguë de la blessure, certaines spéculations peuvent être avancées. Les connaissances sur la pathophysiologie sont principalement basées sur des études en modèle animal et sur des études cliniques chez des humains ayant subi des traumatismes crâniens modérés ou graves en utilisant des techniques de surveillance non invasives (Choe & Giza, 2015 ; DeFord et coll., 2002 ; Longhi et coll., 2007 ; Namjoshi et coll., 2013 ; Prins, Hales, Reger, Giza, & Hovda, 2010). La commotion est un processus formé d'une série d'étapes qui bouleverse le fonctionnement du cerveau. À la suite de l'impact se produit une cascade de changements intracellulaires et extracellulaires, incluant la relâche non spécifique de neurotransmetteurs, la réduction du métabolisme du glucose, l'altération du débit cérébral sanguin (DCS), la dysfonction mitochondriale, la formation de radicaux libres et l'inflammation des tissus cérébraux (Giza & Hovda, 2001, 2014).

1.2.1. Modèles animaux

Les premières études portant sur la cascade métabolique ont été effectuées dans les années 1990 chez le rat. Ces études pionnières ont permis d'atteindre un bon niveau de compréhension des processus qui sous-tendent la commotion cérébrale. Plus récemment, des études faisant appel à des technologies de pointe ont permis de déterminer que certains processus observés chez les animaux sont également retrouvés chez les humains à la suite d'un traumatisme crânien.

1.2.1.1. Perturbation de l'équilibre électrochimique des neurones

Au moment de l'impact, le cerveau bouge à l'intérieur de la boîte crânienne et se tord sur lui-même, menant à des distorsions, étirements et compressions des neurones. Ce mouvement du cerveau crée des microdéchirures des axones (Giza & Hovda, 2001). Par ailleurs, on note une augmentation de la pression intracrânienne dans les heures qui suivent le trauma, avec un niveau maximal à dix heures post-impact et un retour à la normale sept jours plus tard (Bolouri, Saljo, Viano, & Hamberger, 2012). Les forces mécaniques liées à l'impact et l'augmentation de la pression intracrânienne perturbent l'équilibre électrique et chimique des neurones, ce qui déclenche une cascade d'événements qui causent une réelle crise énergétique. Cette crise énergétique affecte le cerveau dans son ensemble et pourrait induire une période de vulnérabilité à un autre épisode traumatique (c.-à-d., traumatisme crânien ou ischémie ; Giza & Hovda, 2001, 2014).

1.2.1.2. Efflux de potassium et influx de calcium

L'impact provoque une perturbation des membranes cellulaires et l'ouverture des canaux voltage-dépendants de potassium (K^+), ce qui engendre la sortie massive de potassium dans l'espace extracellulaire (Kawamata, Katayama, Hovda, Yoshino, & Becker, 1992, 1995). En temps normal, le surplus de K^+ extracellulaire est capté par les cellules gliales avoisinantes afin que le cerveau maintienne une concentration physiologique normale de potassium (Ballanyi, Grafe, & ten Bruggencate, 1987). Cependant, à la suite d'un trauma crânien tel que la commotion, ce mécanisme de compensation n'est plus suffisant (Giza & Hovda, 2001, 2014).

L'augmentation des ions K^+ extracellulaires cause une dépolarisation neuronale non spécifique, qui entraîne une relâche non spécifique de neurotransmetteurs amino-acides excitateurs (AAE), tels que le glutamate. La fixation du glutamate sur les récepteurs d'acide kaïnique, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et les récepteurs acides D-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique mène à une dépolarisation encore plus importante par un efflux de potassium et un influx important de calcium (Ca^{2+} ; Kawamata et coll., 1992, 1995).

Pour tenter de rétablir l'homéostasie ionique, les pompes sodium-potassium sont fortement activées, requérant de grandes quantités d'adénosine triphosphate (ATP). Les pompes vont envoyer du Na^+ à l'extérieur de la cellule et tenter de retourner le potassium à l'intérieur, à l'encontre de leur gradient chimique. Pour ce faire, elles ont besoin d'une grande quantité d'énergie, sous forme d'adénosine triphosphate. Pour subvenir au besoin énergétique de ces pompes, le métabolisme du glucose augmente drastiquement et le cerveau se retrouve en état d'hypermétabolisme (Kawamata et coll., 1992 ; Sunami et coll., 1989 ; Yoshino, Hovda, Kawamata, Katayama, & Becker, 1991). Les zones les plus affectées par l'hypermétabolisme du glucose sont le cortex cérébral et l'hippocampe (Yoshino et coll., 1991). Ces zones sont responsables, notamment, des fonctions cognitives (p. ex., mémoire, attention, fonctions exécutives, émotions ; Diamond, 2013).

1.2.1.3. Calcium

Les niveaux de calcium intracellulaires augmentent jusqu'à 48 heures après le traumatisme et retournent spontanément à la normale après quatre jours (Fineman, Hovda, Smith, Yoshino, & Becker, 1993). La présence de Ca^{2+} à l'intérieur du neurone amène plusieurs effets néfastes sur son fonctionnement. En effet, la surcharge de calcium amène un stress oxydatif, en augmentant la production des radicaux libres, ce qui peut potentiellement amorcer la mort cellulaire à travers des voies apoptotiques et nécrotiques (Lewen et coll., 2001 ; Prins, Alexander, Giza, & Hovda, 2013 ; Peng & Jou, 2010 ; Robertson, 2004). L'accumulation de Ca^{2+} amène également des perturbations du cytosquelette. Les bras des neurofilaments peuvent être phosphorylés et s'effondrer, menant à la perte d'intégrité de la structure des axones dans les heures suivant l'impact (Pettus, Christman, Giebel, & Povlishock, 1994). Par ailleurs, le calcium amène des altérations aux microtubules, ce qui peut interférer avec le transport axonal en entraînant une agglomération des organelles aux sites endommagés, diminuant ainsi la communication intercellulaire (Tang-Schomer, Johnson, Baas, Stewart, & Smith, 2012). La présence de calcium intracellulaire peut mener à l'interruption de la communication intercellulaire en agissant sur les récepteurs NMDA du glutamate. Ceci a pour conséquence de garder le neurone dans un état d'hyperexcitabilité pendant lequel il ne peut transmettre efficacement ses messages aux neurones voisins (Reeves, Lyeth, & Povlishock, 1995 ; Sanders, Sick, Perez-Pinzon, Dietrich, & Green, 2000 ; Sick,

Perez-Pinzon, & Feng, 1998). Finalement, la surcharge de calcium amène une dysfonction mitochondriale (Verweij et coll., 1997 ; Xiong, Gu, Peterson, Muizelaar, & Lee, 1997). L'accumulation de Ca^{2+} intracellulaire est surtout observée dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le striatum, aires cérébrales jouant un rôle majeur dans les fonctions cognitives (Fineman et coll., 1993). Dans les modèles animaux, l'accumulation de calcium est corrélée avec les déficits cognitifs détectés par le test de labyrinthe dans l'eau de Morris (Deshpande et coll., 2008 ; Sun et coll., 2008).

L'origine pathophysiologique des céphalées post-traumatiques pourrait partager des mécanismes similaires à ceux impliqués dans la migraine. Le K^+ extracellulaire, le Na^+ et le Ca^{2+} intracellulaire augmentent également lors d'une migraine. Dans les deux conditions, il semble y avoir une relâche excessive d'AAE, en particulier le glutamate, et de neuropeptides qui mène à une réponse inflammatoire cérébrale (Packard & Ham, 1997).

1.2.1.4. Accumulation de lactate et hyperglycolyse

Dans des conditions normales, lorsque la fonction mitochondriale n'est pas corrompue, le lactate peut être utilisé comme source d'énergie par les neurones. Cependant, plusieurs études ont suggéré une augmentation de la production de lactate (approximativement 120 %), qui sera anormalement élevée dans les 24 heures suivant le trauma crânien (Giza & Hovda, 2014 ; Kawamata et coll., 1995). Le lactate entre dans les neurones et endommage leurs membranes, ralentissant davantage l'activité cellulaire. De plus, de hauts niveaux d'acide lactique peuvent causer des dysfonctions neuronales en induisant l'acidose, des altérations de la perméabilité de la barrière sanguine et de l'œdème cérébral. La sensation de pression dans la tête et les nausées à la suite de l'impact pourraient être des manifestations de l'accumulation de ce lactate (Giza & Hovda, 2001, 2014). Cette accumulation semble être, en partie, la cause de la vulnérabilité à une blessure ischémique à la suite d'une commotion ; cependant, aucune donnée empirique ne permet de conclure s'il s'agit véritablement de la cause de vulnérabilité à une deuxième commotion (Giza & Hovda, 2014).

L'augmentation dans les niveaux cérébraux de lactate est historiquement vue comme une évidence de l'altération du métabolisme oxydatif (Hovda, Yoshino, Kawamata, Katayama, & Becker, 1991). Cependant, le lactate peut également s'accumuler lorsque l'hydrolyse de

l'ATP est plus importante que la production d'ATP, ce qui se produit lorsque la demande énergétique augmente. Dans ce cas, puisque le métabolisme oxydatif cérébral fonctionne typiquement près de son maximum, une augmentation de la demande énergétique va mener à une augmentation dans l'utilisation du métabolisme glycolytique. Une étude effectuée par Kawamata et collaborateurs (1995) a permis de déterminer qu'à la suite d'un traumatisme crânien par percussion de fluides, les pompes dépendantes de l'ATP sont fortement activées, ce qui stimule l'utilisation du métabolisme glycolytique. Selon les résultats de cette étude, la phase d'hyperglycolyse durerait environ 30 minutes.

Ainsi, après le trauma, l'activation rapide des pompes Na^+/K^+ réduit les réserves d'énergie intracellulaire et cause les neurones à travailler en surplus par une glycolyse rapide, mais inefficace.

1.2.1.5. Hypométabolisme du glucose

La demande énergétique élevée et la production de glucose altérée, le cerveau souffre d'une véritable crise énergétique. La phase d'hypermétabolisme du glucose sera rapidement suivie d'une phase d'hypométabolisme, étant en fait une vague de suppression neuronale qui affecte simultanément des régions diffuses. La perte de conscience, l'amnésie et les autres dysfonctions cognitives immédiatement suivant l'impact pourraient être des manifestations de cet état de dépression neuronale post-traumatique (Giza & Hovda, 2001, 2014).

Les études chez le rat en histochimie de la cytochrome oxydase, une mesure du métabolisme oxydatif, suggèrent qu'une réduction du métabolisme oxydatif cérébral est observée dans les vingt-quatre heures qui suivent l'impact, pour atteindre un maximum de réduction au cinquième jour post-commotion. La récupération est généralement observée dans les dix jours (Giza & Hovda, 2001, 2014 ; Yoshino et coll., 1991). Des changements de faible magnitude peuvent être observés plus de dix jours suivant l'impact dans l'hippocampe, structure du système limbique qui joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale (Hovda et coll., 1991). Cette dépression métabolique semble avoir des conséquences physiologiques puisque des déficits cognitifs peuvent être observés durant cette phase (Yoshino et coll., 1991).

Le mécanisme à la base de cette dépression métabolique n'est pas tout à fait compris. Dans d'autres conditions neurologiques, telles que l'ischémie, la migraine et l'épilepsie, la dépression métabolique est accompagnée d'un dommage morphologique. Cependant, dans l'étude de Yoshino et collaborateurs, aucun dommage morphologique n'était observé, suggérant que le mécanisme à la base de la dépression neuronale ne serait pas tout à fait le même (Yoshino et coll., 1991).

Cette dépression du métabolisme du glucose pourrait être attribuée à plusieurs facteurs, tels que la diminution de l'expression du transporteur GLUT1 (Balabanov et coll., 2001), la réduction de la synthèse des protéines, l'accumulation de calcium (Verweij et coll., 1997 ; Xiong et coll., 1997), l'accumulation de lactate (Kalimo, Rehncrona, & Soderfeldt, 1981 ; Kawamata et coll., 1995 ; Yoshino et coll., 1991), l'altération de la modulation des neurotransmetteurs (Atkins, Falo, Alonso, Bramlett, & Dietrich, 2009 ; Giza, Maria, & Hovda, 2006 ; Kumar, Zou, Yuan, Long, & Yang, 2002 ; Lowenstein, Thomas, Smith, & McIntosh, 1992 ; Osteen, Giza, & Hovda, 2004 ; Zanier, Lee, Vespa, Giza, & Hovda, 2003) et la diminution du débit cérébral sanguin (Ackermann & Lear, 1989 ; Gardner et coll., 2015 ; Ginsberg et coll., 1997 ; Grundl et coll., 1994 ; Lear & Ackerman, 1992 ; McGoron et coll., 2008 ; Muir, Boerschel, & Ellis, 1992 ; Pasco et coll., 2007 ; Yamakami & McIntosh, 1989) à la suite d'un trauma crânien. Ainsi, à la suite du trauma, on observe, chez le rat, deux altérations majeures du métabolisme du glucose : hyperglycolyse et la dysfonction oxydative.

1.2.1.6. Diminution du débit cérébral sanguin

Le cerveau, afin de guérir de sa blessure, rallie l'ensemble de son glucose, ce qui signifie que d'autres processus importants ayant besoin d'énergie commencent à ralentir. Une augmentation du débit sanguin cérébral (DCS) est attendue afin de répondre à la demande énergétique élevée. Cependant, des études en modèle animal (Ackermann & Lear, 1989 ; Gardner et coll., 2015 ; Ginsberg et coll., 1997 ; Grundl et coll., 1994 ; Lear & Ackerman, 1992 ; McGoron et coll., 2008 ; Muir et coll., 1992 ; Pasco et coll., 2007 ; Yamakami & McIntosh, 1989) ont montré une diminution dans le DCS dans la phase aiguë de la blessure, ce qui aggrave le décalage entre la demande énergétique et la disponibilité du glucose. Une étude chez le rat montre qu'un traumatisme crânien induit de façon expérimentale provoque une

diminution du débit cérébral sanguin dans la totalité des aires cérébrales qui dure au moins une heure (Yamakami & McIntosh, 1989). Les résultats d'une autre étude suggèrent que le trauma crânien réduit le débit cérébral sanguin de 50 % pendant une période de 24 heures, et qu'il demeure faible durant les cinq à six jours qui suivent la blessure (Slobounov et coll., 2008). Les causes de cette diminution du DCS ne sont point connues; cependant, certaines hypothèses peuvent être posées. Premièrement, des études chez le rat ont montré une réduction du nombre de capillaires et une réduction du diamètre des capillaires au site de la blessure dans les jours après le TCC, ce qui suggère une altération de l'intégrité structurelle de la microvasculature (Park, Bell, Siddiq, & Baker, 2009). De plus, des dépôts secondaires d'hémossidérine et de l'inflammation ont été documentés, ce qui peut réduire le DCS (Bigler & Maxwell, 2012). Finalement, des changements dans l'autorégulation ont été observés à la suite d'un TCCL (Len & Neary, 2011 ; Len et coll., 2011).

1.2.1.7. Réduction de l'ensemble des activités cérébrales

Lors d'un TCC, le cerveau n'arrive plus à répondre à la demande accrue en énergie, ce qui l'oblige à réduire l'ensemble de ses activités et le mène à l'épuisement. La commotion va non seulement exténuer le cerveau, mais aussi tout le corps. La fatigue est un symptôme fréquemment rapporté à la suite de la commotion; le moindre effort épuisera l'athlète, qui aura un grand besoin de sommeil. La crise énergétique peut s'aggraver dans les 24 à 72 heures après l'impact, au fur et à mesure que le cerveau tente de se réparer. Cela expliquerait pourquoi certains athlètes ne présenteront des symptômes que plusieurs heures après la commotion (Duhaim et coll., 2012 ; Lovell, Collins, Iverson, Johnston, & Bradley, 2004).

1.2.1.8. Magnésium

Pour ajouter à la cascade métabolique, les niveaux intracellulaires de magnésium sont réduits immédiatement à la suite de l'impact et restent faibles jusqu'à quatre jours après, menant à une dysfonction neuronale par plusieurs mécanismes (Vink, Faden, & McIntosh, 1988 ; Vink, McIntosh, Demediuk, & Faden, 1987 ; Vink, McIntosh, Demediuk, Weiner, & Faden, 1988 ; Vink, McIntosh, Weiner, & Faden, 1987). Premièrement, les métabolismes oxydatifs et glycolytiques sont altérés lorsque les niveaux de magnésium sont faibles. De plus, le magnésium est nécessaire au maintien du potentiel membranaire cellulaire et à l'initiation

de la synthèse des protéines. Finalement, les niveaux faibles en magnésium débloquent les canaux-récepteurs de NMDA plus facilement, ce qui mène à un plus grand influx de Ca^{2+} (Giza & Hovda, 2001). Cette réduction en magnésium est associée à la présence de déficits dans la performance motrice chez les animaux après un trauma crânien (McIntosh, Faden, Yamakami, & Vink, 1988).

1.2.1.9. Neurofilaments

En plus des perturbations métaboliques, des perturbations du cytosquelette sont observées à la suite de la commotion. Le compactage des neurofilaments se produit entre cinq minutes et six heures après la blessure, qui mène à l'instabilité et à l'effondrement des neurofilaments (Johnson, Greenwood, Costello, & Troncoso, 1991 ; Sternberger & Sternberger, 1983). De plus, la présence de Ca^{2+} au sein de l'axone cause la rupture des microtubules de six à vingt-quatre heures après l'impact (Maxwell & Graham, 1997 ; Pettus & Povlishock, 1996). Les anomalies au cytosquelette entraînent une agglomération d'organelles aux sites de dommage axonal. Ces foyers de gonflements finissent par développer des constriction menant à une axotomie secondaire (c.-à-d., une rupture de l'axone) et à la formation de bulbes axonaux (Maxwell & Graham, 1997 ; Povlishock & Christman, 1995).

1.2.1.10. Neurotransmission

En plus de la dysfonction des axones, d'autres changements peuvent avoir un effet négatif sur la transmission des influx nerveux. Des changements dans la composition et dans la fonction des récepteurs de glutamate, les récepteurs NMDA, ont été observés dans des cerveaux de rats matures et immatures. De plus, pour être activés, les récepteurs NMDA ont besoin de deux signaux : un changement de voltage dans la membrane et la fixation du glutamate. Le changement de voltage relâche un ion magnésium dans le canal et la fixation du glutamate permet un flux de calcium dans le neurone. Cependant, après le trauma crânien, le calcium se retrouve déjà dans l'espace intracellulaire, ce qui empêche les récepteurs de fonctionner de façon optimale. De plus, l'une des sous-unités (NR2A) du canal est régulée à la baisse à quatre jours après le trauma (Giza et coll., 2006 ; Kumar et coll., 2002). La fonction de cette unité est de retour à la normale au septième jour suivant la blessure. Ces changements

peuvent avoir des impacts sur l'activation hâtive de certains gènes et sur la transduction de certaines molécules (Barkhoudarian, Hovda, & Giza, 2011).

Les canaux NMDA sont fortement associés à l'apprentissage, notamment à la potentialisation à long terme et à la dépression synaptique à long terme (Liu et coll., 2004). À la suite d'un TCC expérimental, l'induction de la potentialisation à long terme est altérée au deuxième jour suivant la blessure, mais semble récupérer entre les jours sept et quinze (Reeves et coll., 1995 ; Sick et coll., 1998). Cependant, le maintien de la potentialisation à long terme semble déficient jusqu'à huit semaines à la suite du TCC (Sanders et coll., 2000).

L'équilibre excitateur-inhibiteur des neurotransmetteurs peut également être affecté par le TCC. En effet, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central. Il joue un rôle important en empêchant l'excitation prolongée des neurones. Les effets inhibiteurs du GABA contrebalancent les effets excitateurs du glutamate. À la suite d'un traumatisme crânien par percussion de fluides, plusieurs études ont observé une perte d'interneurones GABAergiques (Barkhoudarian et coll., 2011).

1.2.1.11. Résumé de la cascade neurométabolique

Bergsneider et collaborateurs (2000) ont proposé un modèle à trois phases de la cascade neurométabolique d'un traumatisme crânien. La première phase est celle de l'hypermétabolisme du glucose et de l'hyperglycolyse, durant laquelle le glucose est surconsommé par les pompes sodium-potassium pour rétablir l'équilibre ionique. La deuxième phase est celle de la dépression métabolique, qui commence environ six heures après l'impact et qui se résout environ cinq jours après l'accident. La troisième phase est celle de la résolution de la dépression métabolique, dont le mécanisme reste inconnu, qui persiste jusqu'à sept à dix jours à la suite du traumatisme.

1.2.1.12. Cascade d'événements immunologiques

Alors que le TCC engendre une cascade d'événements immunologiques, peu d'études ont été effectuées sur le sujet. La microglie, une population de cellules gliales constituée, entre autres, de macrophages, s'active dès que l'équilibre ionique du cerveau est perturbé (Blaylock & Maroon, 2011 ; Luo, Ding, & Chen, 2010). Les cellules gliales libèrent une série de

molécules immunitaires dans le but d'éliminer les facteurs nocifs et les cellules endommagées. Certaines de ces molécules, appelées excitotoxines (p. ex. glutamate, aspartate), ont une action toxique créant une inflammation du tissu nerveux. Il se produit une activation croisée des récepteurs de glutamate et des cytokines pro-inflammatoires, ce qui accélère le processus inflammatoire et mène à la dégénération des aires cérébrales. Blaylock et Maroon (2011) ont nommé ce processus « immunoexcitotoxicité ». Cette réaction immunitaire a un coût pour le cerveau et peut contribuer à l'œdème cérébral.

Les lobes frontaux, l'hippocampe et les lobes pariétaux montrent une plus grande sensibilité à l'immunoexcitotoxicité que les autres aires cérébrales (Blaylock & Maroon, 2011). Ces aires sont impliquées dans l'apprentissage, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Diamond, 2013), en plus d'être impliquées dans le contrôle des comportements et des émotions (Frank et coll., 2014). Ainsi, l'immunoexcitotoxicité pourrait jouer un rôle dans les déficits cognitifs mesurés à la suite d'une commotion cérébrale.

Les cytokines pro-inflammatoires et les excitotoxines augmentent la génération des radicaux libres et jouent un rôle dans la dysfonction mitochondriale (Blaylock & Maroon, 2011), interférant ainsi avec l'élimination du glutamate et allongeant la période de perturbations neurométaboliques. Dans la majorité des cas, les molécules anti-inflammatoires remplacent les agents immunologiques cinq à sept jours après l'accident (Giza & Hovda, 2001, 2014).

1.2.2. Modèles humains

Les modèles animaux ont permis d'atteindre un bon niveau de compréhension des processus qui sous-tendent le TCC dans les minutes suivant l'impact. Chez l'animal, la cascade métabolique semble transitoire et semble ne pas laisser de trace. Cependant, il est difficile de transposer directement les résultats obtenus chez les rats à l'humain, et ce, du aux différences fondamentales dans la biomécanique de l'impact (p. ex., mécanisme d'acquisition et vitesse de l'impact) et dans la morphologie cérébrale (p. ex., taille et densité des cellules nerveuses, ratio de matière blanche par rapport à la matière grise, présence de circonvolutions chez l'humain, quantité de cellules gliales).

1.2.2.2. Hypométabolisme

La tomographie par émission de positrons (PET) permet de visualiser le métabolisme des tissus humains et, plus particulièrement, leur consommation du glucose. Des études chez des humains ayant subi des TCC de légers à graves ayant fait appel à cet outil indiquent que la diminution du métabolisme cérébral du glucose peut durer de deux à quatre semaines post-impact (Bergsneider et coll., 2000). La prévalence de la réduction des concentrations de glucose cortical était plus élevée chez les patients atteints d'un traumatisme grave (88 %), mais était tout de même élevée chez ceux atteints d'un traumatisme léger ou moyen (67 %). Par ailleurs, le niveau de conscience, mesuré par la *Glasgow Coma Scale* (GCS) n'était significativement associé à l'utilisation du glucose. Ainsi, la réduction du métabolisme du glucose observée chez les rats est également observée chez l'humain.

1.2.2.3. Neurofilaments

Des perturbations au niveau du cytosquelette sont également observées chez l'humain. Les signes d'axotomie secondaire peuvent être détectés aussi rapidement que quatre heures après la blessure, mais peuvent persister pendant des jours, voire des semaines chez les humains à la suite d'un trauma crânien (Blumbergs et coll., 1994).

1.2.2.4. Diminution du débit cérébral sanguin

Une étude récente chez les joueurs de football supporte l'hypothèse selon laquelle les changements physiologiques persistent au-delà de la résorption clinique des symptômes. En effet, des athlètes adolescents ayant une commotion montraient une diminution anormale du débit cérébral sanguin à vingt-quatre heures après la commotion en comparaison avec les athlètes-témoins, avec une réduction de plus grande magnitude après huit jours alors que la majorité de ces athlètes ne rapportaient plus de symptôme (Wang et coll., 2016). Des résultats similaires ont été observés chez les enfants (Maugans, Farley, Altaye, Leach, & Cecil, 2012). L'étude de Wang et collaborateurs montre une diminution du DCS jusqu'à huit jours après la commotion, mais ne permet pas de déterminer quand se résout cette diminution. L'équipe de Meier et collaborateurs a tenté de répondre à cette question. Dans leur étude, dix-sept jours de football ont été évalués la perfusion cérébrale en résonance magnétique par *Arterial Spin Labelling* (ASL) un jour, une semaine et un mois après leur commotion. Leurs résultats ont été

comparés à ceux d'athlètes de football témoins (Meier, Bellgowan, & Mayer, 2016). Une diminution du DCS a été observée dans le cortex dorsal moyen latéral (dmLC) et le sillon temporal supérieur (STS) chez les athlètes ayant subi une commotion un jour post-impact, puis semble être de retour à la normale, pour la majorité des athlètes, à un mois post-impact. Par ailleurs, une réduction de 35 % de l'apport d'oxygène au cerveau d'athlètes dans les jours suivant une commotion cérébrale a été observée (Cote, Neary, Goodman, Parkhouse, & Bhambhani, 2006). Comme aux études de Wang et de Meier, le DCS n'était pas de retour à la normale sept jours post-impact. Par ailleurs, une autre étude récente en spectroscopie par proche infrarouge fonctionnelle (NIRSf) suggère que la variabilité physiologique normale du DCS est diminuée dans les jours qui suivent la commotion. Cette variabilité semble de retour à la normale en sept à quatorze jours à la suite de l'impact (Bishop & Neary, 2017).

1.2.2.5. Lésion axonale diffuse

En plus des changements chimiques qui se produisent, l'étirement des axones dans l'ensemble de la matière blanche mène à une lésion axonale diffuse, particulièrement dans le tronc cérébral, le corps calleux et le lobe frontal (Ajao et coll., 2012 ; Creed, DiLeonardi, Fox, Tessler, & Raghupathi, 2011). Alors que les techniques d'imagerie médicale traditionnelles ne détectent aucun dommage macroscopique à la suite d'une commotion, les techniques d'imagerie de pointe (c.-à-d., spectroscopie RMN, IRM fonctionnelle et de diffusion) permettent d'observer des dommages microscopiques, c'est-à-dire des dommages à l'intérieur de la cellule même. Elles permettent, notamment, de voir une perturbation de l'intégrité des fibres de matière blanche, une altération des ratios de métabolites cérébraux, ainsi qu'une diminution de l'activité neuronale.

1.2.2.6. Intégrité des fibres de matière blanche

L'étirement mécanique des axones entraîne la perturbation des membres cellulaires et la dépolarisation neuronale, qui persiste jusqu'à six heures à la suite de l'impact (Julian & Goldman, 1962 ; Pettus et coll., 1994 ; Povlishock & Pettus, 1996). Une étude d'Henry et collaborateurs a évalué des joueurs de football en IRM par la diffusion à deux reprises : dans les cinq premiers jours suivant la commotion, puis 18 mois plus tard (Henry et coll., 2011). Leurs résultats ont été comparés à ceux de joueurs de football témoins de la même équipe.

Cette étude montre des anomalies importantes des fibres axonales dans les jours qui suivent la commotion. La matière blanche est altérée, perturbant ainsi l'échange de molécules essentielles à la communication intercellulaire. Des résultats semblables sont également retrouvés chez des sujets atteints d'un TCCL (Miles et coll., 2008).

1.2.2.7. Altérations des ratios de métabolites

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) permet la détection et la quantification de plusieurs métabolites cérébraux, tels que la créatine, la choline, le myo-inositol, le glutamate et le N-acétylaspartate (NAA). La spectroscopie RMN peut donc détecter les dommages neuronaux et les changements dans les métabolites du cerveau. Cette technologie est particulièrement utile pour comprendre la lésion axonale diffuse puisque les dommages neuronaux ne se manifestent pas seulement par leur structure physique, mais également par leur composition. Dans la phase aiguë de la commotion, une réduction de NAA, métabolite contribuant à la production d'énergie dans le cerveau est observée chez une majorité d'athlètes, ainsi que chez des sujets atteints de TCCL (Cimatti, 2006 ; Henry et coll., 2010 ; Vagnozzi et coll., 2008).

Dans une étude de Henry et collaborateurs (2010), des athlètes ayant subi une commotion ont été évalués en spectroscopie RMN et ont complété une batterie de tests neuropsychologiques moins d'une semaine après leur blessure. Leurs résultats ont été comparés à ceux d'athlètes-témoins. Bien que la performance du groupe d'athlètes avec commotion aux tests neuropsychologiques fût similaire à celle du groupe témoin, une diminution du NAA a été observée dans certaines le cortex moteur primaire et le cortex préfrontal dorsolatéral (Henry et coll., 2010). Par ailleurs, une étude de Vagnozzi et ses collègues (2008) permet d'observer la résolution de la diminution du NAA. En effet, ils ont évalué à plusieurs reprises un groupe d'athlètes ayant subi une commotion (3 jours, 15 jours et 30 jours après la blessure), ainsi qu'un groupe d'athlètes-témoins. Les niveaux de NAA semblent de retour à la normale en moins de 30 jours à la suite de la commotion.

Par ailleurs, Henry et collaborateurs, dans leur étude de 2010, ont également observé une diminution significative du glutamate dans le cortex moteur primaire, un

neurotransmetteur excitateur jouant un rôle dans les mouvements volontaires et dans la mémoire, a été observée.

1.2.2.8. Activité neuronale

Plusieurs études se sont penchées sur l'activité neuronale, mesurée grâce à diverses technologies, à la suite de la commotion cérébrale. Par exemple, une étude en électroencéphalographie menée par Cao et Slobounov (2010) suggère que la connectivité fonctionnelle entre des régions corticales plus éloignées était significativement diminuée chez les athlètes symptomatiques dans les jours suivant la commotion cérébrale, en comparaison avec leurs données de présaison.

Des études en IRM fonctionnelle (IRMf) montrent des changements dans le fonctionnement neurologique dans la semaine suivant l'impact même en l'absence de symptôme et de déficit cognitif (Jantzen et coll., 2004 ; Lovell et coll., 2007). Dans une étude préliminaire de Jantzen et collaborateurs (2004), une augmentation de l'amplitude et de l'étendue du signal BOLD a été observée chez les athlètes ayant subi une commotion, en comparaison avec leur mesure de présaison. Le dommage axonal causé par la commotion pourrait réduire l'efficacité du traitement de l'information, imposant ainsi une demande additionnelle sur les réseaux neuronaux impliqués dans l'accomplissement de la tâche. Une étude conduite par Lovell et collaborateurs a évalué des athlètes ayant subi une commotion sous deux conditions : la première étant immédiatement à la suite de l'impact et la deuxième lorsque les athlètes étaient asymptotiques et de retour à leur niveau de base à la batterie ImPACT (ou à un niveau dans la norme pour ceux qui n'avaient pas d'évaluation présaison valide). Les résultats ont été comparés à ceux d'athlètes-témoins n'ayant pas subi de commotion. Les résultats suggèrent qu'au-delà de la récupération clinique (c.-à-d., de l'absence de symptômes et de résultats dans la norme ou de retour au niveau de base à une batterie de tests neuropsychologiques), des différences dans l'activation de certains réseaux neuronaux peuvent être observées (Jantzen et coll., 2004 ; Lovell et coll., 2007).

Dans une autre étude, l'IRMf a été utilisée conjointement à un paradigme de réalité virtuelle pour évaluer les déficits cognitifs résiduels chez des athlètes ayant subi une commotion, mais ne rapportant plus de symptôme. Les résultats à la tâche de mémoire en

navigation spatiale étaient similaires pour les athlètes avec commotion et pour les athlètes-témoins. L'activation globale des réseaux neuronaux était également similaire entre les deux groupes. Cependant, les athlètes ayant subi une commotion semblaient recruter des ressources attentionnelles supplémentaires pour atteindre la même performance à la tâche que les témoins (Slobounov et coll., 2010). D'autres études ont observé un phénomène semblable dans les phases aiguës et subaiguës de la commotion (Abbas et coll., 2015 ; Czerniak et coll., 2015 ; Meier, Bellgowan, & Mayer, 2016 ; Militana et coll., 2016). Ainsi, nous pourrions faire l'hypothèse qu'une phase initiale rapide de la récupération fonctionnelle s'effectue par des mécanismes compensatoires et la plasticité cérébrale et que cette phase est suivie d'une période de récupération neuronale prolongée au cours de laquelle des déficits subtils dans le fonctionnement du cerveau sont présents, mais ne sont pas assez d'assez grande magnitude pour être apparente aux outils standards d'évaluation clinique (Elleberg, Henry, Macciocchi, Guskiewicz, & Broglio, 2009).

1.2.2.9. Œdème cérébral

Les études chez le rat suggèrent que certaines régions cérébrales sont enflées les jours suivant l'impact. Les résultats d'une étude pilote chez des sujets atteints d'un TCCL provenant d'un accident de voiture suggèrent sensiblement la même chose. En moyenne sept jours après l'impact, les sujets avec un TCCL montraient un épaississement du cortex dans deux zones, en comparaison avec un groupe témoin : gyrus frontal moyen droit (rMFG) et gyrus précuneus droit (Wang, Xie, et coll., 2015). Le rMFG est impliqué dans plusieurs fonctions cognitives, dont la mémoire de travail les fonctions exécutives et la régulation des émotions. Le précuneus semble jouer un rôle dans l'imagerie mentale, dans la conscience du soi, dans l'imagerie visuospatiale et dans la mémoire épisodique (Fletcher et coll., 1995 ; Wallentin, Roepstorff, Glover, & Burgess, 2006). Dans cette étude, l'épaisseur du précuneus était liée à l'intensité des symptômes mesurés avec l'échelle *Post-Concussion Symptom Scale* (PCSS) au moment de l'évaluation. Les sujets ont été évalués en IRM de nouveau trois mois après l'accident. L'épaisseur du rMFG n'était plus différente de celle du groupe témoin, mais celle du précuneus n'a pas diminué. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'enflure au cerveau peut être observée dans la phase aiguë et post-aiguë (c.-à-d., jusqu'à 3 mois) du TCC. Cette enflure peut évoluer dans les mois qui suivent. D'autres études seront nécessaires afin de déterminer si

cette enflure est également présente à la suite d'une commotion cérébrale et afin de déterminer les implications fonctionnelles de ces résultats (Wang, Xie, et coll., 2015).

Tableau IV. Association possible entre les changements neurophysiologiques observés chez les rats à la suite d'un TCC et les signes et symptômes associés aux commotions chez l'humain

Changements neurophysiologiques	Symptômes
Flux ioniques	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Photosensibilité • Phonosensibilité
Crise énergétique	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue
Dépression métabolique	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitifs • Fatigue • Perte de conscience • Amnésie
Lésion axonale diffuse	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitifs • Ralentissement du traitement de l'information • Ralentissement du temps de réaction
Altération de la neurotransmission	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitifs • Ralentissement du traitement de l'information • Ralentissement du temps de réaction
Œdème cérébral	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Sensation de pression dans la tête

1.2.3. Conclusion

En se basant sur les études en modèle animal et sur les études chez l'humain dans la phase aiguë d'un TCCL ou d'une commotion cérébrale, il semble qu'il y ait une réelle blessure au cerveau, provoquant non seulement des perturbations neurophysiologiques, mais également des dommages structurels qui sont visibles seulement avec des techniques d'imagerie de pointe. Parmi les changements observés, on compte, entre autres : l'hypométabolisme du glucose, la réduction du débit cérébral sanguin, le changement de composition chimique (métabolites) cérébral, les dérèglements neuroélectriques, le dommage aux axones et l'œdème cérébral. Ces changements peuvent être, en partie, l'origine biologique de certains signes et symptômes associés à la commotion cérébrale (voir le Tableau IV). Ainsi, nous pourrions avancer l'hypothèse que l'évolution des différents processus pathophysiologiques pourrait être reflétée par les symptômes rapportés par les athlètes et les déficits cognitifs/moteurs observés en phase aiguë.

1.3. Portrait clinique

Une compréhension du portrait clinique de la commotion cérébrale est nécessaire afin d'assurer une saine gestion de la blessure. Premièrement, comprendre la nature hétérogène de la blessure est nécessaire afin de bien l'identifier ; cela permet d'écarter certaines idées préconçues sur la blessure (p. ex., il n'est pas nécessaire de perdre conscience pour avoir subi une commotion). Deuxièmement, connaître l'évolution des manifestations cliniques permet de guider la prise en charge, ainsi que le retour à l'école et le retour au jeu sécuritaire de l'athlète. Le terme « portrait clinique » (ou « manifestations cliniques » ou « tableau clinique » ou « présentation clinique ») désigne tous les signes, symptômes, déficits cognitifs, troubles moteurs ou d'équilibre et autres changements provenant de la commotion cérébrale. La présentation clinique et son évolution varient d'un individu à l'autre, selon plusieurs facteurs.

Comprendre le portrait clinique de la commotion cérébrale est d'une importance critique lorsque vient le temps d'identifier les athlètes qui sont prêts à retourner au jeu à la suite d'une commotion cérébrale, ceux à risque de développer des complications ou ceux qui sont susceptibles de montrer des déficits fonctionnels plusieurs années à la suite de leurs commotions. Spécifiquement, il est nécessaire de comprendre les signes, les symptômes et les

déficits cognitifs/moteurs associés à la commotion, ainsi leur décours temporel normal. Ceci est d'une importance critique pour identifier la commotion et identifier les athlètes qui sont prêts à effectuer un retour au jeu de façon sécuritaire. Par ailleurs, comprendre les conséquences associées aux commotions multiples est primordial afin d'améliorer l'identification et la prise en charge des athlètes susceptibles de développer des complications à long terme.

Dans la documentation scientifique, trois grandes phases sont utilisées pour décrire la récupération à la suite d'une commotion cérébrale : la phase aiguë, la phase post-aiguë et la phase à long terme. Puisqu'il n'existe point de consensus quant aux délais de chacune de ces phases, j'utiliserai les définitions suivantes tout au long de cette thèse. La phase aiguë de la commotion est la période initiale qui suit l'incident et est caractérisée par la présence de signes et de symptômes. Elle s'étend jusqu'au moment du retour au jeu complet sans exacerbation de symptôme à la suite d'un effort cognitif et d'un effort physique. Pour la majorité des athlètes, cette phase s'étend sur trois à quatre semaines après la blessure (McCrorry et coll., 2018). La phase post-aiguë est considérée comme étant caractéristique des semaines suivant le retour au jeu et s'étend jusqu'à six mois post-commotion. La phase à long terme débute à six mois et s'étend jusqu'à plusieurs années.

1.3.1. Signes et symptômes

Plusieurs signes et symptômes sont associés à la commotion cérébrale. Les signes réfèrent aux manifestations pouvant être observées par un pair. Les symptômes quant à eux, sont ressentis et rapportés par les athlètes. Le CISG a proposé, lors de ses déclarations de position, un outil pour l'évaluation immédiate de la commotion cérébrale, appelée le *Sport Concussion Assessment Tool* (SCAT), qui contient une liste de signes et de symptômes recensés après une commotion cérébrale (Aubry et coll., 2002 ; McCrorry et coll., 2005 ; McCrorry et coll., 2017 ; McCrorry et coll., 2009 ; McCrorry, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013).

Les signes comprennent, entre autres, la perte de conscience, les convulsions, la confusion, la perte de mémoire touchant les événements précédant l'incident (amnésie rétrograde), la perte de mémoire touchant les événements suivant l'incident (amnésie antérograde), la perte d'équilibre, la somnolence, les vomissements, la maladresse physique, le

regard hagard, la difficulté à maintenir une position assise ou debout, la lenteur de réponse et la recherche des mots.

Kontos et ses collaborateurs ont proposé de séparer les symptômes associés à la commotion cérébrale en quatre catégories : somatiques-vestibulaires, cognitifs-sensoriels, psychoaffectifs et troubles du sommeil (voir Tableau V ; Kontos et coll., 2012). Les symptômes somatovestibulaires incluent les maux de tête, les douleurs au cou, la sensation de pression dans la tête, les nausées, les étourdissements, les engourdissements ou picotements, ainsi que les problèmes d'équilibre. Les symptômes cognitifs-sensoriels incluent la fatigue, l'impression d'être au ralenti, l'impression d'être dans la brume, la difficulté à se concentrer, la difficulté à se rappeler, la confusion, la vision floue et la sensibilité à la lumière ou au son. Les symptômes psychoaffectifs englobent l'irritabilité, la tristesse, la labilité émotionnelle, ainsi que la nervosité ou l'anxiété. Les troubles de sommeil incluent la somnolence, la difficulté à s'endormir ou à se réveiller, ainsi que la variation du nombre d'heures de sommeil, c'est-à-dire dormir plus ou moins qu'à l'habitude (McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013).

Tableau V. Signes et symptômes communs de la commotion cérébrale

Signes	Symptômes physiques	Symptômes cognitifs	Symptômes émotionnels	Symptômes reliés au sommeil
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de conscience • Amnésie ou trouble de mémoire • Maladresse physique • Trouble de coordination • Difficulté à rester assis ou debout • Difficulté à marcher ou à courir • Vomissements • Confusion • Recherche de mots • Réponse lente • Regarde vide 	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Nausées • Vomissements • Problème d'équilibre • Étourdissements • Problèmes visuels • Fatigue • Sensibilité au son • Sensibilité à la lumière • Engourdissement ou picotements • Vertiges 	<ul style="list-style-type: none"> • Sentiment d'être dans la brume • Sentiment d'être au ralenti • Difficulté à se concentrer • Difficulté à se rappeler • Oublier des informations et conversations récentes • Confusion à propos des événements récents • Réponses lentes aux questions 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilité • Tristesse • Nervosité ou anxiété • Labilité émotionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence • Dormir plus qu'à l'habitude • Dormir moins qu'à l'habitude • Difficulté à s'endormir

Notes. Version adaptée du 5^e consensus (Berlin) de Concussion In Sports Group (McCrary et coll., 2017)

1.3.1.1. Prévalence des signes et symptômes

Dans le début des années 2000, plusieurs groupes de recherche cherchaient à déterminer la liste de symptômes associés à la commotion, ainsi qu'à comprendre le rôle de la présentation clinique initiale dans la récupération. Une vingtaine de symptômes ressentis dans

les heures qui suivent la commotion ont été répertoriés, mais une dizaine de ces symptômes sont les plus souvent rapportés. La marque distinctive de la commotion est la présence de maux de tête, d'étourdissements, de confusion ou d'amnésie post-traumatique (Dimou & Lagopoulos, 2014 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Le mal de tête est le symptôme le plus fréquemment rapporté après la commotion : plusieurs études suggèrent qu'environ 85 % des athlètes vont signaler des céphalées immédiatement après l'impact ou dans les heures qui suivent (Castile et coll., 2012 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Guskiewicz et coll., 2000). Les étourdissements touchent près de 65 % des athlètes et près de la moitié des athlètes vont rapporter une confusion ou une désorientation dans les minutes suivant le coup. Dans les jours qui suivent l'impact, un bon nombre d'athlètes vont signaler des troubles de concentration, une sensibilité au son et à la lumière ainsi que la fatigue. Alors que la perte de conscience est signe d'une commotion, celle-ci est rare, touchant moins de 10 % des athlètes ayant subi une commotion (Castile et coll., 2012 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Guskiewicz et coll., 2003 ; Guskiewicz et coll., 2000 ; Lovell et coll., 1999 ; McCrea et coll., 2004).

1.3.1.2. Durée des symptômes

Plusieurs études suggèrent que, chez la majorité des athlètes universitaires, les symptômes ne perdurent pas au-delà de sept à dix jours (Delaney et coll., 2002 ; Lovell et coll., 2003 ; McCrea et coll., 2005 ; Williams, Puetz, Giza, & Broglio, 2015). En effet, une étude du début des années 2000, menée chez des joueurs de soccer et des joueurs de football américain indique qu'approximativement 87 % des athlètes ne rapportent plus de symptôme trois jours après la blessure, alors que seulement 5 % des athlètes en rapportent après sept jours (Delaney et coll., 2002). Dans la même veine, plusieurs études indiquent une résolution des symptômes dans les deux à cinq jours qui suivent la commotion (Broglio, Ferrara, Macciocchi, Baumgartner, & Elliott, 2007 ; Collie, Makdissi, Maruff, Bennell, & McCrory, 2006 ; Field, Collins, Lovell, & Maroon, 2003 ; Guskiewicz et coll., 2003 ; Macciocchi et coll., 2001). Une étude de Castile et collaborateurs (2012) suggère que la durée des symptômes semble dépendre du nombre de symptômes rapporté au moment de la commotion. Environ 20 % des athlètes qui rapportent plus de trois symptômes prennent au-delà d'une semaine pour devenir asymptomatiques, alors que la prévalence est de 10 % chez les sujets qui

rapportent moins de trois symptômes (Castile et coll., 2012). Une étude récente en vient à une conclusion similaire : ceux qui montrent un score plus élevé au PCSS immédiatement après l'incident ont plus de risque de voir leurs symptômes disparaître après 28 jours (Meehan, O'Brien, Geminiani, & Mannix, 2016). Chez les enfants et les adolescents, la résorption des symptômes peut être plus lente, soit entre quinze et trente jours après l'impact (Erlanger, Kaushik, et coll., 2003 ; Field et coll., 2003 ; Lee, Odom, Zuckerman, Solomon, & Sills, 2013 ; Williams et coll., 2015 ; Zuckerman et coll., 2012). Les maux de tête et la fatigue sont les symptômes qui semblent persister plus longtemps que les autres symptômes (Crowe et coll., 2016). Alors que les symptômes disparaissent dans les jours qui suivent la blessure chez la majorité des athlètes, on estime que 15 à 25 % de la population verront leurs symptômes persister au-delà de quelques semaines ; on considère donc que ces gens souffrent de la condition qui est fréquemment appelée « syndrome post-commotionnel » (voir section 1.3.3.1 ; Castile et coll., 2012 ; Maroon, Lepere, Blaylock, & Bost, 2012).

1.3.1.3. Pronostic

Comparativement aux athlètes qui ne rapportent pas de céphalée après leur commotion, ceux qui en signalent rapportent également un plus grand nombre et une plus forte intensité de symptômes. De plus, la présence de céphalées post-commotionnelles semble associée à une récupération plus longue et à des manifestations plus importantes de déficits cognitifs dans les jours suivants l'impact, comme indiqué par des temps de réaction plus lents (Collins, Iverson, et coll., 2003 ; Mihalik et coll., 2005 ; Register-Mihalik, Guskiewicz, Mann, & Shields, 2007). Tout comme pour les athlètes qui présentent des céphalées, ceux qui manifestent de l'amnésie post-traumatique semblent connaître une disparition des symptômes plus lente à la suite de la blessure (Collins, Iverson, et coll., 2003 ; Erlanger, Kaushik, et coll., 2003). Au contraire des céphalées et de l'amnésie post-trauma, le pronostic ne semble pas lié à la présence de la perte de conscience. Les séquelles de la commotion ainsi que son évolution sont similaires chez les athlètes qui se sont évanouis et ceux qui ne se sont pas évanouis (Castile et coll., 2012 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Guskiewicz et coll., 2003 ; Guskiewicz et coll., 2000 ; Lovell et coll., 1999 ; McCrea et coll., 2004). Par ailleurs, la présence et la durée de la perte de conscience et l'amnésie post-traumatique ne sont pas des prédicteurs des déficits cognitifs à la suite de la commotion (Collie, McCrory, et coll., 2006 ; Sroufe et coll., 2010).

1.3.1.4. Nature subjective du diagnostic

Plusieurs facteurs cliniques tel que la gravité initiale des symptômes et des déficits cognitifs et le développement de céphalées ont été associés avec une récupération moins efficace. Cependant, les résultats de ces études sont à prendre avec prudence étant donné la nature très subjective de l'évaluation des symptômes post-commotionnels. Étant donné qu'une commotion ne peut, pour le moment, être détectée de façon objective (par exemple, à l'aide de biomarqueurs ou de changements structurels), les médecins doivent se baser sur les symptômes rapportés par les athlètes pour poser le diagnostic. Une étude très récente, publiée en 2018, suggère que jusqu'à 82 % des athlètes de football professionnel du Canada qui pensaient avoir subi une commotion cérébrale ont choisi de ne pas consulter un médecin au moment de leur blessure (Delaney et coll., 2018). Par ailleurs, d'autres études suggèrent que de 32 à 62 % des athlètes ne rapporteraient pas leurs symptômes (Broglia et coll., 2010 ; Davies & Bird, 2015 ; McCrea et coll., 2004 ; McDonald, Burghart, & Nazir, 2016 ; Rivara et coll., 2014 ; Wallace, Covassin, Nogle, Gould, & Kovan, 2017).

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. D'un côté, les athlètes peuvent intentionnellement dissimuler leurs symptômes ou les minimiser afin de ne pas être exclus du jeu ou ne veulent pas laisser tomber leurs coéquipiers (Delaney et coll., 2018 ; Delaney et coll., 2015 ; McCrea et coll., 2004). De l'autre, certains athlètes ne reconnaissent pas forcément que les symptômes qu'ils ressentent sont fruit d'une commotion ou que la blessure n'est pas assez sérieuse pour être rapportée (Broglia et coll., 2010 ; Davies & Bird, 2015 ; Delaney et coll., 2001 ; Delaney et coll., 2002 ; Delaney et coll., 2015 ; McCrea et coll., 2004 ; Wallace et coll., 2017). Il est commun pour un étudiant-athlète de ressentir plusieurs symptômes, dont les céphalées, la fatigue, la difficulté de concentration et les troubles du sommeil. Il devient ainsi difficile de déterminer si les symptômes sont réellement associés à l'impact ou à un autre état. Par ailleurs, il est fréquent que les symptômes n'apparaissent que quelques heures, voire 24 à 48 heures, suivant l'impact (McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013 ; Putukian et coll., 2013). Il semble que chez certains athlètes dont les symptômes ont disparu dans les quinze premières minutes suivantes l'impact peuvent revenir après trente-six heures (Lovell et coll., 2004). Ainsi, au moment où les symptômes font leur apparition, les

athlètes, parents, entraîneurs ou médecins ne reconnaissent pas nécessairement leur origine (Duhaime et coll., 2012 ; Guskiewicz et coll., 2003).

En plus de la nature subjective des symptômes qui rend difficile le diagnostic, le tableau clinique de la commotion varie énormément d'une personne à l'autre. Il est influencé par plusieurs facteurs, tels que l'âge, le sexe, la présence de troubles neurodéveloppementaux ou l'historique de commotions (McCrary et coll., 2017 ; Putukian et coll., 2013). L'hétérogénéité de la manifestation de la blessure rend le diagnostic encore plus difficile.

De surcroît, même si l'athlète rapporte correctement ses symptômes, aucune évidence scientifique ne permet de croire que l'absence de symptômes signifie que le cerveau s'est remis de la commotion. Au contraire, plusieurs études indiquent que des altérations fonctionnelles peuvent être observées au-delà de la récupération clinique, c'est-à-dire au-delà de la disparition des symptômes (Abaji, Curnier, Moore, & Elleberg, 2016 ; Fazio et coll., 2007 ; Gall, Parkhouse, & Goodman, 2004 ; McGrath et coll., 2013 ; Peterson et coll., 2003 ; Van Kampen et coll., 2006). Effectivement, ces altérations, importantes pour les décisions cliniques seront abordées plus en détail dans les prochaines pages.

Pour toutes ces raisons, les symptômes n'ont pas réellement une validité diagnostique. La nature très subjective de l'évaluation des symptômes post-commotionnels se basant entièrement sur ce que l'athlète rapporte pose plusieurs problèmes pour l'identification de la blessure. Outre les symptômes vécus et rapportés par les athlètes, la commotion cérébrale peut amener des déficits fonctionnels, notamment dans les fonctions cognitives, dans la motricité et dans l'équilibre dans les jours suivants la blessure.

1.3.2. Déficits fonctionnels

1.3.2.1. Fonctions cognitives

Dans les quatre dernières décennies, quelques centaines d'études publiées dans des journaux scientifiques ont évalué les fonctions cognitives de personnes ayant subi un TCCL ou une commotion cérébrale. La majorité des athlètes montrent des troubles de mémoire et d'attention dans les jours qui suivent la commotion (Bleiberg et coll., 2004 ; Echemendia, Putukian, Mackin, Julian, & Shoss, 2001 ; Iverson, Brooks, Collins, & Lovell, 2006 ; Kontos,

Braithwaite, Dakan, & Elbin, 2014 ; Lovell et coll., 2003 ; Macciocchi et coll., 2001 ; Makdissi et coll., 2010 ; Peterson et coll., 2003 ; Prichep, McCrea, Barr, Powell, & Chabot, 2013). Ces résultats suggèrent que la commotion affecte le cerveau et qu'elle en perturbe le fonctionnement. Comme les fonctions cognitives reposent sur un réseau distribué de régions neuronales (Bush & Shin, 2006 ; Luna, 2009), leur fonctionnement efficace dépend d'une intégration intra- et interhémisphérique efficace (Luna, 2009 ; Moore et coll., 2014). Tel que vu dans la section précédente, la commotion est associée à une lésion axonale diffuse, une atteinte à l'intégrité de la matière blanche et une connectivité fonctionnelle réduite ce qui peut perturber à la fois l'efficacité et la vitesse de transmission des influx nerveux entre les zones corticales donnant lieu aux fonctions cognitives (Henry et coll., 2011 ; Mayer et coll., 2010 ; Militana et coll., 2016 ; Newsome et coll., 2016).

Une série d'études datant du début des années 2000 suggère que les athlètes ne présentent plus de déficit cognitif dix à douze jours après la commotion (Bleiberg et coll., 2004 ; Iverson, Brooks, Collins, et coll., 2006 ; Lovell et coll., 2003 ; Macciocchi et coll., 2001 ; Makdissi et coll., 2010 ; Peterson et coll., 2003 ; Prichep et coll., 2013). Ainsi, le décours temporel des symptômes post-commotionnels et celui des déficits cognitifs ne semblent pas concorder entièrement : les symptômes disparaîtraient plus tôt. En effet, Peterson et coll. (2003) ont trouvé que les symptômes et le contrôle postural étaient similaires à ceux des témoins trois jours après la commotion, alors que les résultats à une batterie de tests cognitifs (ImPACT) continuaient à être significativement différents dix jours après. De plus, Fazio et coll. (2007) ont montré que les athlètes ayant subi une commotion qui ne rapportent plus de symptôme à l'intérieur d'une semaine après leur accident manifestaient toujours des déficits cognitifs.

Alors que plusieurs études suggèrent que les déficits cognitifs sont résolus dans les semaines suivant la commotion, d'autres études récentes montrent qu'en utilisant des outils plus sensibles, des altérations dans les fonctions cognitives de haut niveau, fréquemment appelées les « fonctions exécutives », sont observées plusieurs mois voire plusieurs années après l'incident (Broglia, Moore, & Hillman, 2011 ; Ellemberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Howell et coll., 2013 ; Keightley et coll., 2014 ; Kumar, Rao, Chandramouli, & Pillai, 2009 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014 ; Ozen et coll., 2013 ; Sicard et coll.,

2018, 2019). Halterman et ses collègues ont évalué des athlètes dans les heures qui suivent leur commotion, puis sept, quinze et trente jours après afin d'examiner la récupération de différentes fonctions cognitives. Ils ont observé des déficits d'attention et de fonctions exécutives immédiatement après l'incident. Alors que les capacités d'attention étaient revenues à la normale après sept jours, les déficits observés dans les fonctions exécutives persistaient après un mois. Les fonctions exécutives renvoient à un sous-ensemble de processus cognitifs d'ordre supérieur, dont la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité mentale, qui servent à réguler et à optimiser les comportements orientés vers un but par la sélection, la coordination et le maintien des processus sous-jacents à la perception, la mémoire et l'action (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001 ; Diamond, 2013 ; Miyake et al., 2000). Des déficits dans ces fonctions peuvent avoir un impact réel sur la vie quotidienne des athlètes et leur bien-être (p. ex., réussite scolaire et professionnelle, gestion du temps et des ressources, relations interpersonnelles).

1.3.2.2. Équilibre

D'un point de vue structurel, le cervelet semble vulnérable à la commotion cérébrale ; une dégénérescence de la matière blanche dans le cervelet et de ses projections axonales peut être observée à la suite d'un trauma crânien (Caeyenberghs et coll., 2010 ; Cavanaugh et coll., 2006 ; Park, Ai, & Baker, 2007 ; Potts, Adwanikar, & Noble-Haeusslein, 2009 ; Spanos et coll., 2007). Ainsi, les cellules de Purkinje semblent particulièrement fragiles et vulnérables aux commotions, puisqu'une perte neuronale peut y être observée dans les vingt-quatre heures suivant la blessure (Potts et coll., 2009).

Plusieurs recherches ont été conduites pour étudier l'équilibre et le contrôle postural chez les athlètes ayant subi une commotion cérébrale. Les athlètes montrent une plus grande instabilité et ils adoptent un rythme de marche plus lent et une démarche plus prudente afin de maintenir leur équilibre (Guskiewicz, Ross, & Marshall, 2001 ; McCrea et coll., 2003). Cette instabilité de l'équilibre est observée à la suite de l'impact et persiste pendant 48 à 96 heures chez les athlètes ayant subi une commotion (Broglio & Puetz, 2008 ; Cavanaugh et coll., 2006 ; Guskiewicz et coll., 2001 ; McCrea et coll., 2003 ; Peterson et coll., 2003). Par exemple, l'étude de Guskiewicz et collaborateurs visait à déterminer la courbe de récupération

du contrôle postural à la suite d'une commotion cérébrale. Les athlètes ont été évalués par une batterie de tests, comprenant le *Sensory Organisation Test* (SOT) et le BESS, avant le début de leur saison. Par la suite, les athlètes ayant subi une commotion ont été suivis aux jours 1, 3 et 5 post-commotion. Des athlètes-témoins appariés ont été évalués en utilisant la même batterie aux mêmes intervalles de temps. L'étude suggère que des déficits dans la stabilité posturale sont mesurés chez la plupart des athlètes avec le SOT et le BESS le jour suivant la commotion cérébrale et que ces déficits ne se résolvent pas avant 3 jours après la blessure. Il est important de noter ici que la majorité des athlètes rapportaient toujours des symptômes à ce moment. D'autres études effectuées par le même groupe de chercheurs suggèrent le retour à la normale du contrôle postural dans les 72 heures suivant la commotion (McCrea et coll., 2003 ; Riemann & Guskiewicz, 2000). Alors qu'une autre étude suggère que la perturbation du contrôle postural peut durer plus longtemps (Cavanaugh et coll., 2006), celle-ci semblait tout de même se résoudre avant la disparition des symptômes.

Les auteurs proposent que des déficits de la stabilité posturale puissent être mieux expliqués par un problème d'interaction sensorielle qui empêche les athlètes commotionnés d'utiliser et d'échanger avec précisions les informations sensorielles des systèmes visuel, vestibulaire et somatosensoriel (Cavanaugh et coll., 2006). L'intégration des informations vestibulaires et visuelles est essentielle au maintien de l'équilibre dans certaines conditions similaires à celles réalisées pendant le SOT. Si un athlète éprouve de la difficulté à garder l'équilibre dans les conditions environnementales ou sensorielles, il pourrait avoir de la difficulté à ajuster rapidement sa posture en réponse à l'impact avec le sol ou à une collision avec d'autres joueurs. Par ailleurs, la vision est parfois brouillée et l'amplitude du mouvement est restreinte par l'équipement (p. ex., casque ou rembourrage protecteur), nécessitant des modalités sensorielles alternatives.

Plusieurs de ces études ont eu recours au *Balance Error Scoring System* (BESS), une épreuve simple et rapide, mais qui évalue seulement l'équilibre statique, dans un environnement généralement sans stimulation sonore ou visuelle. Pourtant, en situation de partie sportive, l'athlète doit maintenir son équilibre tout en accomplissant des mouvements complexes (p. ex., course, sauts, feintes) dans un environnement dynamique avec obstacles potentiels. Une série d'études de Slobounov et collaborateurs suggèrent que lorsque seul

l'équilibre dynamique est évalué, des déficits plus importants sont observés et la récupération semble plus lente que lorsque l'équilibre statique est évalué (Slobounov, Cao, Sebastianelli, Slobounov, & Newell, 2008 ; Slobounov, Slobounov, & Newell, 2006 ; Slobounov, Tutwiler, Sebastianelli, & Slobounov, 2006).

Ainsi, l'évaluation de l'équilibre et du contrôle postural ne semble pas suffisante à détecter les altérations persistantes puisque les déficits cognitifs semblent persister au-delà de la phase de ces altérations (McCrea et coll., 2003 ; Peterson et coll., 2003). Ceci étant dit, il est possible que certains athlètes soient aux prises de problèmes chroniques dans leur contrôle postural, comme décrit dans les modèles de trajectoires cliniques de Collins, Kontos, Reynolds et coll. (2014) et d'Ellis, Leddy & Willer (2016).

1.3.2.3. Variabilité intra- et interindividuelle (facteurs confondants)

Les symptômes diffèrent d'un athlète à l'autre, tant en variété qu'en intensité. Plusieurs chercheurs se sont penchés sur l'effet des caractéristiques pré-commotion ou les comorbidités sur les manifestations de la commotion cérébrale. Par exemple, plusieurs études indiquent que les athlètes féminines rapportent plus de symptômes post-commotionnels que les athlètes masculins, plus particulièrement les symptômes somatiques tels que les maux de tête, la fatigue et les étourdissements (Broshek et coll., 2005 ; Brown, Elsass, Miller, Reed, & Reneker, 2015 ; Colvin et coll., 2009). La raison de cette différence dans la déclaration des symptômes n'est pas entièrement claire, bien que des facteurs socioculturels puissent amener les femmes à être plus disposées à exprimer leurs symptômes. Cette dernière hypothèse est cohérente avec le fait que les femmes rapportent plus de symptômes que les hommes lors des évaluations de base (c.-à-d., évaluations de présaison ; Covassin, Schatz, & Swanik, 2007). Plusieurs études ont également observé des différences entre les sexes sur des mesures objectives de la performance cognitive. Ces études indiquent que, dans les jours qui suivent la commotion cérébrale, les athlètes féminines obtiennent de moins bons résultats à différentes tâches cognitives que les athlètes masculins (Baker et coll., 2015 ; Colvin et coll., 2009 ; Covassin, Schatz, et coll., 2007 ; Tanveer, Zecavati, Delasobera, & Oyegbile, 2017). De plus, une étude de notre laboratoire suggère que cette différence observée dans la phase aiguë de la blessure peut également être observée dans la phase chronique, c'est-à-dire plusieurs mois à

plusieurs années à la suite de l'impact (Sicard et coll., 2018). Ainsi, il semble que cette différence entre les sexes ne soit pas seulement due à des facteurs socioculturels. Elles peuvent être, en partie, expliquées par une différence dans la biomécanique de l'impact, dans la morphologie corporelle, dans les hormones et dans l'oxygénation cérébrale (Emerson, Headrick, & Vink, 1993 ; Kupina, Detloff, Bobrowski, Snyder, & Hall, 2003 ; Roof & Hall, 2000 ; Serrador, Reyes, Tosto, & Falvo, 2016 ; Tierney et coll., 2008 ; Weiss et coll., 2003 ; Wunderle, Hoeger, Wasserman, & Bazarian, 2014).

L'âge est également un facteur qui peut modifier le portrait clinique. Les adolescents semblent particulièrement vulnérables aux conséquences des commotions. En effet, ils montrent une plus grande incidence et une récupération plus lente que les adultes (Field, Collins, Lovell, & Maroon, 2003 ; Halstead, Walter, & Council Sports Med, 2010 ; Karlin, 2011). Les adolescents de 14 à 17 ans rapportent également plus de symptômes que les adultes, en plus de montrer plus de troubles cognitifs dans la phase aiguë de la blessure (Covassin, Elbin, Harris, Parker, & Kontos, 2012 ; Moser, Schatz, & Jordan, 2005). Une étude de Baillargeon et ses collègues (2012) suggèrent que les adolescents sont également plus affligés des conséquences à long terme que les enfants et les adultes (Baillargeon et coll., 2012). Les déficits persistants dans les fonctions exécutives plus importants chez la population adolescente que dans les autres populations pourraient être expliqués par le fait que les lobes frontaux sont en phase de développement rapide (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005 ; Paus, 2005). Ainsi, les fonctions cognitives qui reposent ces structures cérébrales, comme les fonctions exécutives, peuvent être particulièrement sensibles aux impacts (Miyake et coll., 2000), particulièrement chez les adolescents (Baillargeon et coll., 2012). Alors que certaines études portent à croire que le cerveau des jeunes, n'ayant pas complété son développement, possède une grande plasticité (c.-à-d., capacité de réorganisation et de production de nouveaux circuits neuronaux) dans l'éventualité où il subirait des dommages, plusieurs études montrent des déficits persistants, allant à l'encontre de cette idée (Keightley et coll., 2014 ; Moore, 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015).

Un autre facteur qui entre en jeu dans la présentation clinique de la commotion cérébrale est la présence *a priori* de troubles neurodéveloppementaux, tels que le trouble d'apprentissage ou le trouble de déficit de l'attention (TDA) sans ou avec hyperactivité

(TDAH ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Par exemple, les athlètes ayant un TDAH présentent une incidence de commotion cérébrale plus élevée par rapport à leurs pairs, en plus de montrer une plus longue récupération au niveau de la cognition (Babikian, McArthur, & Asarnow, 2013). Des études à grande échelle suggèrent que, indépendamment du TDAH, le trouble d'apprentissage est présent chez une portion significative d'athlètes pratiquant les sports de contact (13,5-22 % ; Collins et coll., 1999 ; Elbin et coll., 2013 ; Lee et coll., 2013 ; Nelson, Guskiewicz, Barr, et coll., 2016). Tout comme leurs pairs ayant un TDAH, les athlètes avec un trouble d'apprentissage courent un plus grand risque de blessures depuis l'enfance (Gaddis, 2013), dont la commotion (Elbin et coll., 2013 ; Nelson, Guskiewicz, Marshall, et coll., 2016 ; Zuckerman, Lee, Odom, Solomon, & Sills, 2013). De plus, les athlètes ayant un trouble d'apprentissage semblent montrer plus d'altérations des fonctions cognitives à long terme après la commotion que leurs pairs sans trouble d'apprentissage (Collins et coll., 1999 ; Moore, Sicard & Ellemberg, 2018).

D'autres facteurs pouvant influencer la manifestation clinique et son évolution incluent : l'historique de commotions ; les variables sociodémographiques ; l'historique de problèmes psychiatriques ; la génétique ; et les circonstances entourant l'incident (McCrory et coll., 2017). Une discussion sur l'effet de l'historique de commotions sur le portait clinique de la commotion et les déficits qui en découlent sera effectuée dans la prochaine section (section 1.3.3).

Une limite majeure commune à la majorité des études, pour ne pas dire la totalité, portant sur la récupération est le fait que les résultats ne se rapportent qu'aux différences de groupes seulement, et non aux résultats cliniques individuels des athlètes. Donc, en calculant des moyennes et en les comparant grâce aux analyses statistiques au niveau des groupes, les résultats peuvent « camoufler » les différences individuelles ou la présence de sous-groupes. Ainsi, nous perdons possiblement des informations cruciales quant à la récupération. Ceci est d'autant plus important dans une population clinique aussi hétérogène que celle des commotions cérébrales. Les études sur les modérateurs n'étant qu'à leur stade embryonnaire, les conclusions pouvant en être tirées ne restent qu'hypothétiques. Toutefois, les cliniciens doivent prendre en considération tous les facteurs potentiels pouvant jouer un rôle sur la

manifestation clinique de la commotion cérébrale lors de leur évaluation et de leur intervention.

1.3.3. Commotions multiples et complications

Alors que la commotion était auparavant perçue comme une blessure bénigne, de plus en plus d'études suggèrent qu'elle laisse des traces permanentes nuisant à long terme au fonctionnement du cerveau.

1.3.3.1. Syndrome post-commotionnel

Le syndrome post-commotionnel touche une minorité, toutefois importante, des individus : sa prévalence est encore incertaine, avec des taux allant de 10 % à 35 % (Bressan & Babl, 2015 ; Castile et coll., 2012 ; Iverson, 2005 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013 ; Morgan et coll., 2015). Les experts s'entendent sur le fait que les enfants ont tendance à souffrir du SPC à des incidences plus élevées que les adultes, et ce, pour de plus longues périodes (McCrea et coll., 2013 ; McCrea & Powell, 2012 ; Yeates, 2010). Le diagnostic et l'évaluation du SPC sont difficiles puisque les symptômes ne sont pas spécifiques aux commotions ; ainsi, des conditions préexistantes ou co-morbides peuvent confondre le diagnostic et l'évaluation (Iverson, 2005 ; McCrea & Powell, 2012 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013).

Sans surprise, aucun consensus n'existe pour la définition ou la description du syndrome post-commotionnel (SPC ; Rose, Fischer, & Heyer, 2015). À ce jour, deux définitions cliniques du SPC ont été postulées, soit celle de l'*International Classification of Disorders* (ICD-10) et celle du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorder*, quatrième édition (DSM-IV). Selon les critères de l'ICD-10, l'individu doit rapporter, pendant au moins 4 semaines, au moins 3 des symptômes suivants : maux de tête ; fatigue ; insomnie ; trouble de mémoire ; difficulté de concentration ; irritabilité ; étourdissement ; et sentiments d'anxiété ou de dépression (World Health Organization, 2008). De son côté, les critères diagnostiques du DSM-IV sont les suivants : A) un historique de traumatisme crânien léger causant la commotion ; B) déficits cognitifs dans l'attention ou la mémoire ; C) présence d'au moins trois des huit symptômes qui apparaissent à la suite de l'incident et qui persistent

pendant plus de 3 mois (p. ex., fatigue, problèmes de sommeil, maux de tête, étourdissements, irritabilité, troubles psychoaffectifs, changements de personnalité, apathie) ; D) symptômes qui apparaissent ou s'aggravent en réponse à la blessure ; E) interférence avec le fonctionnement social ; et F) exclusion de la démence due à la blessure à la tête ou à d'autres désordres qui pourraient mieux se prêter aux symptômes (American Psychiatric Association, 2000).

Alors que ces deux définitions contribuent à la prise en charge et au traitement des individus dont la récupération est plus longue que la normale, plusieurs critiques peuvent être avancées. Premièrement, l'accord entre les deux définitions est faible (Boake et coll., 2004 ; Boake et coll., 2005 ; Kashluba, Casey, & Paniak, 2006 ; McCauley et coll., 2005, 2008). En effet, la prévalence du SPC semble plus élevée lorsque l'on utilise les critères de l'ICD-10 plutôt que ceux du DSM pour établir le diagnostic (64 % par opposition à 11 % ; Boake et coll., 2005). Deuxièmement, les critères énoncés par l'ICD-10 et le DSM-IV ne sont pas spécifiques aux commotions cérébrales. En effet, ces symptômes sont également retrouvés dans d'autres conditions telles que la dépression, la douleur chronique et le stress post-traumatique (Axelrod, Fox, Lees-Haley, Earnest, & Dolezal-Wood, 1998 ; Iverson, 2006 ; Iverson & Lange, 2003 ; Iverson & McCracken, 1997). Selon une étude d'Iverson (2006), 50 % des participants avec un diagnostic de dépression majeure répondent aux critères diagnostiques du SPC tels qu'énoncés par l'ICD-10. Troisièmement, une pléthore de définitions est retrouvée dans la littérature pour discuter du SPC, incluant, mais ne se limitait pas à : « *Persistent Post-Concussive Syndrome* » (Link et coll., 2016) ; « *Persistent Post-Concussive Symptoms* » (Groot et coll., 2016 ; Novak et coll., 2016 ; Zemek et coll., 2016) ; « *Delayed/chronic Concussion Symptoms Resolution/Recovery* » (Grubenhoff et coll., 2016 ; Grubenhoff et coll., 2014) ; et « *Slow-to-recover Population Following mTBI* » (Gagnon, Grilli, Friedman, & Iverson, 2016 ; Imhoff, Fait, Carrier-Toutant, & Boulard, 2016 ; Moser, Schatz, Glenn, Kollias, & Iverson, 2015). Finalement, bien que nécessaires, les définitions standardisées du SPC font inévitablement en sorte que certains individus ne répondent pas aux critères malgré le fait qu'ils souffrent véritablement de symptômes et de déficits persistants réduisant leur qualité de vie. L'absence de consensus et l'existence de plusieurs définitions de cette condition sont l'un des plus grands obstacles cliniques puisqu'il

est ardu d'identifier les études pertinentes pour l'analyse de l'état de la documentation scientifique sur les interventions dont peuvent tirer profit les individus vivant avec le SPC.

Un large éventail de facteurs a été identifié comme étant prédicteur du SPC, comprenant le statut socio-économique faible, un procès en cours, ainsi qu'un antécédent de traumatismes crâniens, de problèmes de santé mentale ou de migraines (Alexander, 1995). De plus, être âgé de plus de 40 ans et être une femme semblent être des facteurs de risque pour le développement de symptômes persistants (Ryan & Warden, 2003). En outre, le développement du SPC peut être prédit par un historique d'abus de consommation de substances, par de faibles capacités cognitives avant la blessure, par un trouble de personnalité, ainsi que par la présence d'une condition médicale n'étant pas reliée au trauma crânien (Hall, Hall, & Chapman, 2005). Dans la même veine, les individus ayant des troubles neurodéveloppementaux (p. ex., le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ou le trouble de l'apprentissage) semblent présenter un risque substantiellement plus élevé de présenter des symptômes persistants au-delà d'un mois par rapport à des individus sains (McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Très peu de recherches ont, à ce jour, été menées auprès des enfants de moins de 13 ans ; cependant, l'adolescence semble être une période très vulnérable au SPC, avec un risque plus élevé chez les filles que chez les garçons (Cassidy et coll., 2004). Par ailleurs, certains profils génétiques pourraient prédisposer les individus aux conséquences prolongées à la suite d'un TCCL (Chuang et coll., 2010 ; Lipsky & Lin, 2015 ; McAllister, 2015 ; Smyth et coll., 2014 ; Weaver, Chau, Portelli, & Grafman, 2012).

Alors qu'une portion significative des individus subissant un traumatisme crânien développe le syndrome post-commotionnel, son étiologie demeure incertaine (Link et coll., 2016). En effet, l'un des défis cliniques du SPC est de déterminer l'origine des symptômes persistants. D'un point de vue neuropsychologique, des déficits des fonctions exécutives, de la mémoire, de l'attention et de régulation des émotions dominent le portrait clinique (King & Kirwilliam, 2011; Luders, Toga, Lepore, & Gaser, 2009; Lundin, de Boussard, Edman, & Borg, 2006). De multiples études suggèrent que la détérioration des fonctions cognitives semble être d'origine neurobiologique, avec une diminution des indices de potentiels électriques sous-jacents la mémoire de travail et l'attention (Chen et coll., 2004 ; Chen,

Johnston, Petrides, & Ptito, 2008 ; Dean & Sterr, 2013 ; King & Kirwilliam, 2011 ; McAllister, Flashman, McDonald, & Saykin, 2006 ; McAllister et coll., 1999). De plus, la diminution de la performance à une tâche de mémoire de travail chez des individus avec un SPC semble s'accompagner d'une diminution de l'oxygénation du cerveau, mesurée par la NIRSf (Helmich et coll., 2015 ; Kontos, Huppert, et coll., 2014).

La persistance des symptômes et des déficits cognitifs pourrait aussi être due à une réaction immunitaire chronique (Johnson et coll., 2013 ; Rathbone, Tharmaradinam, Jiang, Rathbone, & Kumbhare, 2015). En effet, à la suite de la torsion et de l'étirement des axones causés par l'impact, les cellules gliales libèrent une série de molécules dans le but d'éliminer les facteurs nocifs et les cellules endommagées. Certaines de ces molécules (p. ex. glutamate, aspartate), appelées excitotoxines, ont une action destructrice créant encore plus de dommage aux tissus nerveux (Blaylock & Maroon, 2011). Ces molécules sont généralement remplacées par des molécules anti-inflammatoires environ sept à dix jours à la suite du TCCL (Giza & Hovda, 2001, 2014). Les maux de tête, la fatigue, l'irritabilité, la dépression et les troubles cognitifs ont été associés avec des taux élevés de molécules inflammatoires telles que les interférons, les interleukines et les cytokines dans plusieurs autres conditions médicales (p. ex., migraines ; Rathbone et coll., 2015), portant ainsi à croire que les problèmes du SPC pourraient également provenir de la réaction immunitaire prolongée.

Ainsi, les symptômes et les troubles cognitifs persistants pourraient être attribués à l'atteinte des systèmes sous-jacents aux fonctions cognitives ainsi qu'au processus d'inflammation chronique. Alors que la persistance des symptômes peut provenir de la pathophysiologie du trauma, elle pourrait également émerger de différents facteurs socio-émotionnels (p. ex., style de coping inapproprié ou de la réaction émotionnelle face aux événements négatifs tels qu'une blessure ; Bryant & Harvey, 1999a, 1999b ; Marsh & Smith, 1995). Plusieurs modèles psychologiques peuvent contribuer, en partie, à l'explication de la persistance des symptômes rapportés par l'individu à la suite d'un TCCL. Le paradigme de l'attribution ou l'attente par rapport à l'étiologie (« *Expectation as aetiology* » en anglais), décrit par Mittenberg et collaborateurs (1992) suggère que la symptomatologie peut être expliquée, en partie, par le degré auquel l'individu attribue faussement des plaintes à la blessure (p. ex., la fatigue ; Mittenberg, DiGiulio, Perrin, & Bass, 1992). La majorité de ces

plaintes sont également retrouvées dans d'autres populations cliniques, telles que les patients avec des douleurs chroniques ou symptômes dépressifs (Iverson, 2006 ; McCreat et coll., 2008), de même que chez des adultes en santé (Iverson & Lange, 2003). Par ailleurs, plusieurs individus avec un SPC sous-déclarent la fréquence de ces mêmes symptômes de façon rétrospective (« *Good old day bias* » ; Ferguson, Mittenberg, Barone, & Schneider, 1999 ; Gunstad & Suhr, 2001 ; Iverson, Lange, Brooks, & Lynn Ashton Rennison, 2010 ; Mittenberg et coll., 1992).

Ainsi, il semble que le SPC peut initialement avoir une origine neurobiologique. Cependant, les symptômes peuvent être maintenus et exacerbés par des facteurs psychologiques. Tel que proposé par Waljas et collaborateurs (2015), la manifestation des symptômes persistants à la suite d'un traumatisme crânien peut représenter l'effet cumulatif de plusieurs variables, tels que l'historique de santé mentale, la génétique, le stress et les traits de personnalité. Un sondage concernant les approches de traitement du SPC, conduit par Mittenberg et Burton (1994), a été distribué à des neuropsychologues. Selon les répondants, l'anxiété et la dépression sont des facteurs émotionnels importants contribuant au SPC. De plus, la moitié de ceux-ci croient que l'attention sélective, le biais attentionnel, l'anxiété et la dépression amènent l'exacerbation des symptômes ainsi que le maintien du syndrome post-commotionnel. Par ailleurs, une combinaison d'une humeur faible et d'une haute sensibilité à l'anxiété peut agir comme une diathèse psychologique pour le développement du SPC (Wood, O'Hagan, Williams, McCabe, & Chadwick, 2014). Certains traits de personnalité, tels qu'une personnalité dépendante ou insécure, ou des objectifs de haute performance, peuvent aussi affecter la façon dont l'individu interprète ses symptômes (Waljas et coll., 2015).

1.3.3.2. Effet des commotions multiples dans la phase aiguë

Plusieurs études montrent un lien entre le nombre de commotions et le portrait clinique. Une étude de Guskiwicz et coll. (2000) suggère que les athlètes universitaires ayant subi plusieurs commotions rapportent deux fois plus de symptômes ceux n'en ayant que subi. Une étude chez des athlètes adolescents indique les mêmes résultats (Schatz, Moser, Covassin, & Karpf, 2011). Par ailleurs, ces athlètes semblent prendre plus de temps à récupérer de leurs symptômes (Castile et coll., 2012 ; Guskiwicz et coll., 2000). Les athlètes présentant un historique de trois commotions et plus souffrent plus fréquemment de maux de tête (Register-

Mihalik et coll., 2007), d'amnésie post-traumatique (Guskiwicz et coll., 2000) et de perte de conscience (Castile et coll., 2012 ; Guskiwicz et coll., 2000).

À la suite d'une commotion cérébrale s'ensuit une période de vulnérabilité durant laquelle le cerveau est plus susceptible de subir une nouvelle blessure ou d'aggraver les symptômes déjà présents (Giza & Hovda, 2014). Dans ce cas, un stress physique ou cognitif amène non seulement une augmentation dans la gravité et dans le nombre des symptômes, mais aussi une augmentation du temps nécessaire à la récupération (Elleberg, 2013). L'accumulation de commotions cérébrales sur un court laps de temps (c.-à-d., avant que le cerveau n'ait eu le temps de guérir de sa première blessure) peut mener à une condition grave, voire mortelle, appelée le syndrome du second impact.

1.3.3.3. Syndrome du second impact

Comme décrit plus tôt, la commotion produit notamment un dérèglement chimique qui perturbe le fonctionnement des membranes, ainsi qu'un dérèglement de la régulation du débit cérébral sanguin. Certaines des perturbations peuvent prendre plusieurs semaines avant de revenir à leur état normal. Pendant cette période de crise énergétique, le cerveau semble plus vulnérable à une nouvelle blessure. Dans de rares cas, les conséquences d'une nouvelle commotion alors que le cerveau n'a pas encore tout à fait récupéré de la dernière peuvent être dévastatrices, même mortelle. Cette condition est connue sous le terme de « syndrome du second impact ».

Le syndrome du second impact se caractérise par un déclenchement d'une cascade dérégulant la pression sanguine qui entraîne l'enflure du cerveau et la mort chez la majorité des victimes (Bowen, 2003 ; Cobb & Battin, 2004 ; Weinstein et coll., 2013 ; Wetjen et coll., 2010). Les études en modèle animal suggèrent que le cerveau peut être plus vulnérable à une deuxième blessure subie peu de temps après la première. Une deuxième blessure pourrait, dans ce cas, déclencher une autre série d'événements métaboliques alors que la crise énergétique provenant de la première blessure n'est toujours pas résolue. Les modifications physiopathologiques du syndrome du second impact peuvent inclure une perte d'autorégulation des vaisseaux sanguins du cerveau, ce qui provoque leur congestion. Les vaisseaux se dilatent, augmentant considérablement leur diamètre et conduisant à une

augmentation importante du flux sanguin cérébral : un œdème cérébral progressif peut survenir. L'augmentation du volume sanguin cérébral provoque une augmentation rapide et grave de la pression intracrânienne, menant potentiellement à la mort (Cantu, 1998 ; McCrory, Davis, & Makdissi, 2012).

Bien que ce syndrome soit rarissime, on estime que le taux de mortalité lié au syndrome du second impact est de 90 % et que la majorité des athlètes qui y survivent restent gravement handicapés, bien qu'aucune statistique précise ne soit disponible et que les quelques rapports qui sont publiés présentent seulement les cas d'athlètes qui sont décédés (McLendon, Kralik, Grayson, & Golomb, 2016 ; Weinstein et coll., 2013). Dans tous les cas, il semble que seuls les jeunes âgés de 13 à 25 soient touchés par le syndrome du second impact (Bowen, 2003 ; Wetjen et coll., 2010).

Ce syndrome suscite beaucoup de controverses : certains prétendent que les cas rapportés dans la documentation scientifique sont anecdotiques et qu'ils relèvent d'une série de circonstances fortuites. En raison du très petit nombre de cas enregistrés, un doute subsiste quant à la validité du diagnostic ; néanmoins, le syndrome est reconnu par les médecins (Hebert et coll., 2016). De plus, il n'est pas clair si l'enflure cérébrale observée dans le syndrome du second impact est réellement causée par le second coup ou s'il reflète la progression du premier coup. Par ailleurs, la durée de la période de vulnérabilité au syndrome du second impact reste à déterminer puisque, dans les cas répertoriés par McLendon et ses collègues (2016), le deuxième coup a eu lieu entre une heure et quatre semaines après le premier. Néanmoins, la simple possibilité pour un athlète de développer le syndrome du second impact renforce le besoin d'améliorer la gestion et l'évaluation des commotions cérébrales.

1.3.3.4. Règle des trois commotions

L'accumulation de commotions a des impacts au niveau du fonctionnement du cerveau et il semble y avoir un nombre critique de commotions à ne pas dépasser. Quelques études montrent que les athlètes de niveau universitaire ayant subi deux commotions ne se distinguent pas sur le plan cognitif de leurs coéquipiers n'ayant eu qu'une seule commotion dans les jours suivants la blessure (Iverson et coll., 2004 ; Macciocchi et coll., 2001). En

revanche, ceux qui sont rendus à leur troisième commotion montrent des déficits plus importants de la mémoire (Iverson et coll., 2004). Par ailleurs, cette différence de groupe n'est pas seulement observée dans les jours suivant la commotion. Chez des athlètes universitaires ayant cumulé trois commotions ou plus durant leur vie sportive, des déficits de la mémoire verbale pouvaient être observés plusieurs mois après la dernière commotion (Iverson et coll., 2012). Une méta-analyse suggère que des déficits persistants de la mémoire à long terme et des fonctions exécutives sont associés aux commotions multiples (Belanger et coll., 2010). De plus, les athlètes ayant subi trois traumatismes ou plus ont l'impression d'avoir moins de vitalité et de ne plus être en mesure de participer pleinement à leurs activités sociales (Kuehl, Snyder, Erickson, & Valovich McLeod, 2010). Par ailleurs, l'électroencéphalogramme d'athlètes cumulant trois commotions montrait des anomalies marquées, en comparaison avec ceux de leurs pairs ayant subi moins de commotions (Gaetz et coll., 2000 ; Theriault, De Beaumont, Tremblay, Lassonde, & Jolicoeur, 2011).

Le cerveau semble réagir de façon différente lorsqu'il a subi trois commotions ou plus ; cependant, subir une seule commotion semble également laisser des traces permanentes au cerveau (Sicard et coll., 2019). Il est fréquent que les équipes de recherche n'aient pas accès au dossier médical des athlètes, devant ainsi se fier sur le nombre de commotions rapporté par les athlètes. Il est donc possible que certaines commotions n'aient pas été identifiées ou rapportées, rendant difficile de déterminer l'historique exact de commotions de l'athlète. Pour ces raisons, l'état actuel de la littérature ne permet point de déterminer le « seuil » de commotions à ne pas dépasser. On peut seulement conclure que de multiples commotions ont un effet à long terme sur le fonctionnement du cerveau.

1.3.3.5. Effet à long terme des multiples commotions

Plusieurs revues de la littérature systématiques récentes suggèrent qu'à long terme, certains anciens athlètes montrent des déficits cognitifs et des symptômes de dépression plus de dix ans après leurs commotions. En effet, plusieurs études transversales ont observé une diminution dans la performance à différents tests neuropsychologiques (Guskiewicz et coll., 2005 ; Hume et coll., 2017 ; Randolph, Karantzoulis, & Guskiewicz, 2013 ; Strain et coll., 2015), ainsi que des difficultés cognitives subjectivement éprouvées grâce à des mesures

autorapportées chez des athlètes retraités ayant un historique de multiples commotions (Straume-Naesheim et coll., 2009 ; Vynorius, Paquin, & Seichepine, 2016).

De plus, plusieurs études suggèrent un lien entre les commotions multiples dans le sport et les problèmes de santé mentale. En effet, plusieurs études mesurent une intensité de symptômes plus élevée sur des questionnaires ou un plus haut taux d'incidence de diagnostic de dépression chez d'anciens athlètes professionnels ayant un historique de plusieurs commotions (Casson, Viano, Haacke, Kou, & LeStrange, 2014 ; Decq et coll., 2016 ; Didehbani, Cullum, Mansinghani, Conover, & Hart, 2013 ; Hart et coll., 2013 ; Kerr, Marshall, Harding, & Guskiewicz, 2012 ; Montenigro et coll., 2017 ; Rice et coll., 2017 ; Strain et coll., 2013). Une étude de Guskiewicz et son équipe (2012) montre que les commotions multiples augmentent significativement le risque de dépression. Les athlètes ayant un historique d'une ou deux commotions étaient à peine plus à risque que la population générale de présenter des signes de dépression. Cependant, les athlètes ayant un historique de trois commotions et plus étaient trois fois plus à risque de recevoir un diagnostic de dépression que leurs pairs qui n'ont jamais subi de commotion. Les résultats de cette étude concordent avec ceux provenant d'autres laboratoires (Hart et coll., 2013 ; Kerr et coll., 2012).

Ainsi, les commotions cérébrales multiples semblent être un facteur de risque de déficiences cognitives et de problèmes de santé mentale chez certains individus. Davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre la prévalence de ces détériorations, ainsi que la mesure dans laquelle elles sont liées aux traumatismes crâniens répétés subis dans les sports. Actuellement, il manque des études longitudinales bien conçues, qui contrôlent pour la santé mentale et la cognition avant l'exposition aux commotions cérébrales et comprennent une évaluation du suivi adéquat pour les altérations à long terme. En outre, des intervalles assez prolongés se sont écoulés entre l'exposition aux commotions et le moment où les athlètes montrent des symptômes de dépression, qui peuvent donc être influencés par d'autres facteurs qui ne sont pas contrôlés dans les études disponibles (c.-à-d., événements indésirables, utilisation de substances, manque de soutien social). De plus, la majorité des études reposent sur un historique de commotions rapporté par les athlètes eux-mêmes. Les études rétrospectives sont vulnérables aux biais de mémoire, particulièrement chez une population clinique pouvant être atteinte d'altérations des fonctions cognitives et de problèmes de santé

mentale. Finalement, la plupart des études portent sur des athlètes masculins de football professionnel ; ceci laisse des lacunes dans notre compréhension des séquelles que les commotions peuvent produire dans d'autres sports où les impacts sont fréquents (p. ex. le soccer ou le cheerleading) et chez les athlètes féminines.

1.3.3.6. Vieillesse et encéphalopathie traumatique chronique (ETC)

Les résultats de plusieurs études portent à croire que l'accumulation de commotions cérébrales perturbe le vieillissement normal du cerveau. Le vieillissement du cerveau ayant subi plusieurs commotions se déroule non seulement à un rythme plus rapide et le cerveau présente également des signes de maladies dégénératives. La prévalence du trouble cognitif léger, aussi connu sous le nom de syndrome pré-Alzheimer, semble plus élevée chez les athlètes ayant un historique de plus de trois commotions comparativement à ceux n'ayant pas d'historique. Par ailleurs, il semble que les syndromes liés à la démence (p. ex., déficits significatifs à une épreuve de mémoire) peuvent être engendrés par des blessures cérébrales répétées et qu'ils apparaissent plus précocement chez les athlètes retraités que dans la population générale (Abner et coll., 2014 ; McCrory, Meeuwisse, Kutcher, Jordan, & Gardner, 2013).

L'accumulation de commotions cérébrales pourrait mener au développement de plusieurs pathologies, notamment l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC ; McKee et coll., 2009 ; McKee et coll., 2013 ; Omalu et coll., 2005). L'ETC réfère à une maladie neurodégénérative progressive et insidieuse qui serait causée par des coups répétés à la tête, différente du SPC (Omalu, 2014). La recherche sur l'ETC est toujours à ses balbutiements, la majorité des études étant menées par quatre grands groupes de chercheurs (McKee et collègues, Boston Brain Bank ; Omalu et collègues, Bureau de l'examinateur de l'État de Californie conjointement avec le ministère des Anciens Combattants ; Costanza et collègues, Université de Genève ; Tator et collègues, Canadian Concussion Center, Université de Toronto). Alors que plusieurs rapports ont tenté de lier l'ETC à d'autres maladies neurodégénératives, l'ETC est pathologiquement distinct quant aux dépôts histopathologiques de la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale, la maladie de Lewy et la sclérose latérale amyotrophique (Costanza et coll., 2011 ; Ling et coll., 2017 ; Stein et coll., 2015 ;

Stern et coll., 2013 ; Thomsen et coll., 2016 ; Vann Jones, Breakey, & Evans, 2014). Sur le plan microstructurel, les caractéristiques les plus distinctives de l'ETC sont l'accumulation de protéines tau phosphorylés et des enchevêtrements neurofibrillaires qui sont déposés dans des plaques irrégulières et multifocales dans les couches corticales II et III (Gavett, Stern, & McKee, 2011 ; McKee et coll., 2009 ; Stern et coll., 2013). Le diagnostic ne peut que se faire post-mortem, mais certains signes et symptômes semblent être de bons indicateurs. Les premières manifestations de l'ETC comprennent au moins l'un des éléments suivants : troubles de l'humeur (c.-à-d., dépression, irritabilité ou désespoir), anomalies comportementales (c.-à-d., impulsivité, explosivité ou agression), déficience cognitive (c.-à-d., troubles de la mémoire, dysfonction exécutive) ou anomalies motrices (c.-à-d., parkinsonisme, ataxie ou dysarthrie ; McKee, Alosco, & Huber, 2016; Tharmaratnam et coll., 2018). La présentation de ces symptômes débiterait dans la quarantaine (McKee et coll., 2009). Il est important de noter qu'environ une personne sur quatre identifiée comme présentant les caractéristiques neuropathologiques du CTE n'avait pas de symptôme clinique significatif et, inversement, environ une personne sur quatre présentant des symptômes cliniques ne présentait pas de neuropathologie (McKee et coll., 2013).

Il n'est pas clair si l'ETC est liée aux commotions multiples, aux coups répétés à la tête ou autres facteurs post-carrière professionnelle (Bailes, Petraglia, Omalu, Nauman, & Talavage, 2013 ; Iverson, Gardner, McCrory, Zafonte, & Castellani, 2015). De nombreux facteurs supplémentaires pourraient être liés au développement de la neuropathologie, tels que la génétique, le sexe, le stress physiologique, la consommation de drogues et l'alcool ; cependant, ces facteurs n'ont pas été étudiés (McKee, Daneshvar, Alvarez, & Stein, 2014). Par ailleurs, les cerveaux analysés dans le cadre des études sur l'ETC proviennent de dons de la part des familles des joueurs professionnels, donc il est fort probable qu'ils ont fait le don d'organes pour une confirmation du diagnostic post-mortem (Iverson et coll., 2015). Ainsi, il y a un biais dans la sélection des cerveaux pour les études. Ainsi, de futures recherches, qui incluent des cerveaux d'athlètes non professionnels provenant de différents sports, qui ont ou non subi des commotions cérébrales, seront nécessaires afin de mieux comprendre le mécanisme initial de cette maladie neurodégénérative.

En résumé, la littérature sur l'encéphalopathie chronique traumatique n'est qu'observationnelle : aucune étude transversale, prospective, longitudinale ou épidémiologique n'a été publiée à ce jour. Malgré la controverse qui existe quant à la nature ou au diagnostic de cette pathologie, il est important d'identifier préventivement les athlètes à risque, donc ceux qui présentent des altérations des fonctions cognitives ou troubles de l'humeur à un jeune âge, afin d'assurer leur suivi à long terme.

1.4. Conclusion

Le premier grand défi d'un clinicien consiste en la détection et le diagnostic de la commotion, puisque les signes et symptômes de la commotion diffèrent d'un athlète à l'autre et qu'ils sont de nature subjective. On pense que ces symptômes sont des manifestations cliniques de la cascade neurométabolique engendrée par l'impact. Le deuxième défi est de déterminer le moment où un athlète est prêt à retourner au jeu de façon sécuritaire. L'approche standard de la gestion clinique de la commotion sportive repose sur les recommandations du CISG et est souvent associée à l'évaluation des symptômes et des fonctions cognitives après une période de repos mental et physique (McCroory et coll., 2017 ; McCroory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Effectivement, puisque l'évaluation des symptômes autorapportés par l'athlète est de nature subjective, elle est fréquemment accompagnée par des mesures objectives, comme la cognition et l'équilibre. L'évaluation des fonctions cognitives semble plus sensible que celle des symptômes et de l'équilibre au-delà de la phase de la disparition des symptômes ; ainsi, il est recommandé par plusieurs que l'athlète ne devrait pas retourner au jeu tant qu'il ne montre pas une stabilité aux tests cognitifs. Le retour hâtif à la pratique sportive peut amener des complications dans la récupération à cause du risque de subir une autre blessure à la tête. Une deuxième commotion alors que le cerveau ne s'est pas encore remis de la blessure initiale peut mener à des conséquences graves, telles que le syndrome du second impact, dans les pires des cas, ou à une aggravation de la commotion présente (c.-à-d., prolongement de la récupération et possibilité de développer le syndrome post-commotionnel).

Au-delà de la phase aiguë et subaiguë de la commotion, des altérations des fonctions cognitives peuvent être observées chez des athlètes qui ont un antécédent d'une ou plusieurs commotions. Plusieurs études suggèrent que les athlètes ayant subi plus de trois commotions

cérébrales sont plus à risque de développer des maladies neurodégénératives ou des troubles de l'humain plus tard dans leur vie. Conséquemment, il est important d'identifier ces athlètes qui montrent, dès un très jeune âge, des altérations des fonctions cognitives afin d'assurer une prise en charge et un suivi adéquat, puisque ces altérations sont à même d'évoluer avec le vieillissement du cerveau et pourraient, possiblement, être des signes avant-coureurs de l'encéphalopathie traumatique chronique.

Chapitre 2 — L'évaluation

2.1. Retour au jeu

Tel que présenté dans la section précédente, lorsqu'un athlète n'est pas totalement remis de sa commotion cérébrale, des mesures doivent être prises pour s'assurer qu'il ne risque pas de subir une autre blessure de ce type. La principale difficulté des cliniciens est de déterminer le moment où l'athlète est prêt à retourner au jeu avec un risque minimal. Afin d'éviter un retour prématuré, les experts du CISG ont proposé un protocole progressif, communément appelé le « protocole de Zurich », dans le 3^e consensus (McCroly, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Lors du 5^e consensus du CISG, un protocole de retour aux activités intellectuelles a été proposé, protocole qui débute par le repos complet (McCroly et coll., 2017). En conséquence, le protocole a été légèrement modifié dans le 5^e consensus pour que l'étape 1 reflète le fait que les athlètes ont effectué le repos complet avant d'entreprendre le processus de retour à l'activité intellectuelle. Cependant, au moment de la collecte de données de cette thèse, le protocole de Zurich était celui utilisé. Ainsi, le protocole de Zurich sera décrit en détail dans les prochaines sections.

2.1.1. Protocole de Zurich

Le protocole de Zurich comporte six étapes et est basé sur une règle de régression. Si l'athlète réussit l'étape, c'est-à-dire qu'il la complète sans apparition de symptômes sur une période de 24 heures, il peut passer à l'étape suivante. Cependant, si l'athlète ne réussit pas, il doit retourner à l'étape précédente, attendre vingt-quatre heures supplémentaires, puis réessayer. La réussite est définie comme étant la capacité à rester asymptomatique pendant une période de 24 heures à la suite de la complétion de l'exercice.

Le protocole de Zurich, comme suggéré par le consensus de 2009, et le protocole de Berlin de 2017, sont présentés dans le Tableau VI. Dans le consensus de Zurich, en 2009, la première étape consiste un repos physique et cognitif complet tant que l'athlète rapporte toujours des symptômes (McCroly et coll., 2009). Cependant, si les symptômes persistent au repos pendant plus de quelques jours, une consultation médicale est recommandée, car le

repos prolongé peut être néfaste pour la récupération (Halstead, Eagan Brown, & McAvoy, 2017 ; Silverberg & Iverson, 2013 ; Thomas, Apps, Hoffmann, McCrea, & Hammeke, 2015). En effet, après cette courte période de repos, l'athlète peut être encouragé à devenir, graduellement, plus actif tout en restant en deçà de son seuil cognitif et physique d'exacerbation des symptômes (c.-à-d., que l'activité ne devrait pas amener ou aggraver les symptômes ; McCrory et coll., 2017). La durée de la période de repos varie amplement d'un individu à l'autre, mais doit être d'au moins 48 heures. Elle permet au cerveau, qui vit un état de crise énergétique prolongé, de retrouver son équilibre. En effet, une étude de Brown et coll. (2014) suggère que le fait de ne pas réduire la demande cognitive peut retarder la récupération. Lorsque l'athlète ne rapporte plus de symptôme pour une période de 48 heures, la reprise graduelle des activités intellectuelles et physiques peut être amorcée ; ainsi, il peut passer à la deuxième étape. Dans le consensus de Berlin, en 2017, la première étape consiste en des activités quotidiennes qui n'augmentent pas les symptômes, puisqu'elle suppose que les athlètes ont effectué la période de repos au préalable du retour graduel aux activités intellectuelles. Les athlètes doivent avoir atteint un certain niveau d'activités intellectuelles avant de pouvoir amorcer le protocole de retour au jeu (McCrory et coll., 2017).

L'étape 2 consiste en une activité aérobie légère sur vélo stationnaire, soit d'une intensité de 60 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale (FCmax). L'effort ne devrait pas dépasser vingt minutes et aucun exercice de musculation ne devrait être effectué. Le but de cette étape est d'augmenter la fréquence cardiaque.

Ensuite, l'étape 3 comporte des mouvements spécifiques au sport pratiqué par l'athlète (par exemple, des exercices de patinage pour des joueurs de hockey, de dribble de ballon pour les joueurs de soccer ou de basketball, de lancer de ballon pour les joueurs de football). Ces exercices sont d'intensité moyenne, soit de 70 à 90 % de la FCmax. Le but de l'étape est d'accroître l'intensité de l'effort, en plus d'incorporer des activités spécifiques au sport et des changements de direction. Aucun exercice de musculation et aucun geste ou exercice impliquant des mouvements brusques de la tête (p. ex., lancer-frappés, acrobaties) ne devraient être effectués.

L'étape 4 consiste en un entraînement sans contact à pleine intensité (100 % de la FCmax ou plus, selon le sport pratiqué), dans lequel on ajoute de la coordination et de la

charge cognitive (p. ex., prises de décisions rapides, inhibition des éléments distracteurs, analyses des situations de match, mise en place de stratégies). Par ailleurs, l'entraînement en résistance peut recommencer graduellement à partir de l'étape 4. Les buts de cette étape sont d'augmenter d'autant plus la fréquence cardiaque, d'ajouter de la coordination et de stimuler cognitivement l'athlète lors de l'entraînement. Une autorisation médicale est nécessaire pour le passage à la prochaine étape.

L'étape 5 consiste une pratique régulière, avec contacts. L'objectif principal de cette étape est de tester la capacité du cerveau à encaisser des mouvements, en plus de permettre à l'athlète de retrouver sa confiance en soi et sa vitesse d'exécution en situation réelle de jeu. S'il réussit la cinquième étape sans rapporter de symptôme pendant une période de 24 heures, il peut passer à la sixième, soit le retour au jeu complet ou le retour à la compétition.

Le moment critique du protocole de Zurich se trouve entre les étapes 4 et 5 ; on doit s'assurer que l'athlète est non seulement asymptomatique à l'effort physique, mais qu'il ne présente aucun déficit cognitif au repos et à l'effort physique avant la reprise de la pratique sportive avec contacts, qui nécessite sans arrêt les fonctions cognitives (c.-à-d., prise de décision, attention, flexibilité cognitive, vitesse visuelle motrice, inhibition des éléments distracteurs, etc.). Étant donné les conséquences potentiellement dangereuses des commotions cérébrales multiples et du retour au jeu prématuré, l'évaluation cognitive à la suite d'un effort physique devrait, selon moi, être une composante du processus de décision. En fait, les athlètes ne devraient pas retourner au jeu tant qu'ils ne montrent pas une stabilité à de tels tests au repos et après un effort physique d'intensité similaire à celle sur le terrain.

2.1.2. Critique du protocole de Zurich

Alors que ce protocole de retour au jeu est largement accepté et employé dans le monde du sport, celui-ci n'est pas basé sur des évidences scientifiques. Par ailleurs, il utilise uniquement les symptômes autorapportés de l'athlète pour déterminer s'il est remis de sa commotion. Ainsi, certains athlètes pourraient dissimuler volontairement leurs symptômes à différentes étapes du protocole afin de retourner à la compétition plus rapidement. D'un autre côté, la motivation lors de l'évaluation peut avoir un impact sur les résultats ; les athlètes sont conscients que leurs résultats peuvent être utilisés pour éclairer les décisions de retour au jeu,

ce qui constitue un puissant incitatif pour une performance optimale (Bailey, Echemendia, & Arnett, 2006 ; Rabinowitz, Merritt, & Arnett, 2015). Des mesures objectives de la récupération, telles que l'évaluation cognitive, devraient être utilisées conjointement avec l'évaluation des symptômes pendant le retour au jeu progressif.

Ainsi, la période de repos post-commotion permet de réduire le risque potentiel de commotions répétées alors que le cerveau est encore en phase de récupération, en permettant au cerveau de restaurer ses fonctions normales (c.-à-d., neurotransmission et métabolisme) et en empêchant le syndrome du second impact. Alors que le protocole de Zurich est conservateur et détient un rationnel théorique qui tient la route, il n'est point fondé sur des données empiriques et laisse place à l'incertitude quant à la décision de retourner un athlète au jeu de façon sécuritaire. Néanmoins, un athlète ne devrait pas reprendre les entraînements avec contacts s'il rapporte des symptômes au repos ou après un effort physique.

À l'heure actuelle, l'évaluation cognitive ne fait pas officiellement partie du protocole de retour au jeu de Zurich bien que le panel d'experts du CISG la recommande (McCrary et coll., 2017 ; McGrath et coll., 2013). Puisque les tests cognitifs offrent une évaluation sensible et objective des fonctions mentales, cet outil devrait être implémenté en milieu clinique, ce qui permettrait aux professionnels de la santé d'aller au-delà des symptômes subjectifs déclarés par les athlètes pour prendre une décision éclairée quant au retour au jeu.

Tableau VI. Protocole de Zurich (à gauche) et protocole de Berlin (à droite)

Étapes	McCrorry et coll. (2013) Types d'exercices	McCrorry et coll. (2017) Types d'exercices
Étape 1	Repos physique et cognitif	Activités quotidiennes qui ne provoquent pas de symptôme
Étape 2	Exercice en aérobie léger, 60-70 % FCmax sur vélo stationnaire	Exercice en aérobie léger, 60-70 % FCmax sur vélo stationnaire
Étape 3	Exercice en aérobie moyen, 80-90 % FCmax Exercices simples spécifiques au sport	Exercice en aérobie moyen, 80-90 % FCmax Exercices simples spécifiques au sport
Étape 4	Exercices d'entraînement complexes Entraînement en résistance Pratique à pleine intensité SANS contact (100 % FCmax)	Exercices d'entraînement complexes Entraînement en résistance Pratique à pleine intensité SANS contact (100 % FCmax)
Étape 5	Pratique à pleine intensité AVEC contact (100 % FCmax)	Pratique à pleine intensité AVEC contact (100 % FCmax)
Étape 6	Retour au jeu complet	Retour au jeu complet

2.2. Évaluation de la commotion en phase aiguë

Avant que l'athlète ayant subi une commotion cérébrale ne puisse passer de l'étape 4 à l'étape 5 du protocole de retour au jeu progressif de Zurich, il doit se procurer une autorisation médicale. L'utilisation de tests cognitifs peut éliminer certaines des conjectures quant à la capacité de l'athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire, car la nature subjective des symptômes associés à la blessure rend cette évaluation particulièrement difficile. Ceci met l'accent sur la nécessité d'identifier et de valider des techniques objectives d'évaluation qui permettent au clinicien d'évaluer le risque d'une deuxième commotion et de ses conséquences potentiellement catastrophiques.

La commotion peut affecter le fonctionnement du cerveau et, par le fait même, certaines fonctions cognitives. Depuis trois décennies, quelques centaines d'études publiées

dans les journaux scientifiques ont évalué les fonctions cognitives d'athlètes ayant subi une commotion cérébrale. Comme vu dans la section précédente, la majorité des athlètes montrent des troubles de mémoire, d'attention et de fonctions exécutives dans les jours qui suivent la commotion (Bleiberg et coll., 2004 ; Echemendia et coll., 2001 ; Iverson, Brooks, Collins, et coll., 2006 ; Kontos, Braithwaite, et coll., 2014 ; Lovell et coll., 2003 ; Macciocchi et coll., 2001 ; Makdissi et coll., 2010 ; Peterson et coll., 2003 ; Prichep et coll., 2013). Ces dysfonctions cognitives perdurent généralement au-delà de la phase de récupération clinique (c.-à-d. la disparition des symptômes) ; c'est pourquoi l'évaluation des fonctions cognitives est recommandée lors de l'évaluation de la commotion cérébrale (McCrory et coll., 2017). Non seulement l'athlète a besoin du bon fonctionnement de ses capacités cognitives pour bien performer sur le terrain, mais il en a également besoin pour sa réussite académique, professionnelle et sociale (Diamond, 2013).

L'évaluation cognitive a été utilisée comme complément d'information pour l'évaluation, la gestion et les décisions de retour au jeu concernant les athlètes ayant subi une commotion. Une revue systématique de la littérature récente sur l'évaluation de la récupération à la suite d'une commotion indique que sur 43 des articles inclus dans leur analyse, 21 (86 %) utilisent l'évaluation cognitive pour déterminer qu'un athlète est rétabli. Treize articles (30 %) utilisent un test d'équilibre ; 5 (12 %) utilisent un examen physique spécifique ; 2 (5 %) utilisent le retour à l'apprentissage ; un (2 %) utilise l'absence de symptôme lors d'un effort cognitif et un (2 %) utilise le débit cérébral sanguin pour décrire la récupération des athlètes (Haider et coll., 2018). Les tests cognitifs sont généralement plus sensibles que les symptômes ou les autres mesures cliniques. En effet, dans de nombreuses situations, les tests cognitifs font ressortir des déficits qui persistent malgré la résolution des symptômes liés à la commotion (Broglia, Macciocchi, et coll., 2007 ; Collins et coll., 1999 ; Fazio et coll., 2007 ; Van Kampen et coll., 2006). Deux types de tests cognitifs sont utilisés dans l'évaluation de la commotion : les tests neuropsychologiques traditionnels « papier et crayon » et les batteries de tests informatisés.

2.2.1. Tests papier et crayon par opposition aux tests informatisés

Les tests cognitifs (fréquemment appelés tests neuropsychologiques) traditionnels « papier et crayon » sont généralement administrés par un neuropsychologue dans le cadre d'une évaluation formelle. Bien que les tests neuropsychologiques standard soient d'une utilité considérable dans l'évaluation de l'athlète avec une commotion, ils ne sont pas conçus pour être exécutés en série et, par conséquent, sont moins efficaces pour suivre le rétablissement après la blessure. Comme les athlètes peuvent répéter le même test à plusieurs reprises, ils améliorent leurs performances par ce que l'on appelle un « effet de pratique » ou un « effet d'apprentissage » (Calamia, Markon, & Tranel, 2012). Par ailleurs, plusieurs de ces tests sont faciles à maîtriser et semblent montrer un « effet de plafond » (Portella et coll., 2003 ; Teasdale & Owen, 2005).

Les batteries de tests informatisés sont devenues plus accessibles et leur utilisation pour l'évaluation de la commotion est de plus en plus répandue. L'évaluation cognitive par des paradigmes informatisés utilise des tâches spécifiques, souvent basées sur des tests neuropsychologiques traditionnels (Meehan, d'Hemecourt, Collins, Taylor, & Comstock, 2012). Plusieurs personnes avancent que les batteries de tests informatisées offrent plusieurs avantages en comparaison aux tests traditionnels, y compris l'administration en série grâce à plusieurs versions alternatives, l'amélioration de la mesure du temps de réaction et l'efficacité accrue de la passation (p. ex., ces tests sont généralement moins longs à compléter que les tests papier et crayon, et plusieurs athlètes peuvent être testés sur un court intervalle ; Meehan et coll., 2012 ; Schatz & Zillmer, 2003 ; Taylor, 2012). Cependant, à ce jour, aucune étude ne compare directement les batteries de tests informatisés et les tests papier-crayon.

2.2.2. Utilité de l'évaluation de référence

Un groupe de chercheurs a développé et utilisé un modèle fondé sur une évaluation de référence (aussi appelée par certains « évaluation de présaison » ou « *baseline* ») avec des évaluations en série post-commotion (Bailey, Barth, & Bender, 2009). Selon l'équipe de recherche du Dr Barth, cette approche, appelée « *Sports as a Laboratory Assessment Model* (SLAM) », se montre utile pour suivre la récupération de la commotion et pour les décisions du retour au jeu. La première étude examinant les effets de la commotion sur les mesures

neuropsychologiques fut conduite en suivant l'approche SLAM : 2350 joueurs de football de la division 1 de la *National Collegiate Athletic Association* (NCAA) ont complété une batterie de tests neuropsychologiques en évaluation de référence, puis 24 heures, 5 jours et 10 jours suivant la commotion (Barth, 1989). Les auteurs ont comparé les résultats des trois évaluations post-commotion à ceux de l'évaluation de référence pour déterminer si les athlètes montraient des déficits cognitifs. Les résultats indiquaient une diminution significative de la performance à 24 heures et cinq jours post-commotion, avec un retour à la normale par le 10^e jour.

Bien que la comparaison des données de l'évaluation post-commotion avec celles de l'évaluation de référence ait longtemps été l'approche recommandée par le CISG pour détecter les troubles cognitifs liés à la commotion (Aubry et coll., 2002 ; McCrory et coll., 2005 ; McCrory et coll., 2009), plusieurs groupes de recherche s'intéressent à la mesure dans laquelle les décisions concernant les troubles cognitifs peuvent être fondées sur des comparaisons des données cognitives post-commotion avec des données normatives.

Une étude de Louey et collaborateurs a évalué la sensibilité et la spécificité des deux approches (c.-à-d., la comparaison avec les données de l'évaluation de base et la comparaison avec les données normatives) en utilisant la batterie de tests AxonSport (Louey et coll., 2014). Alors que l'approche avec l'évaluation de référence semble détenir une meilleure sensibilité que la méthode normative immédiatement après la commotion, les deux approches montrent une forte sensibilité et une forte spécificité trois jours après la blessure (Schmidt, Register-Mihalik, Mihalik, Kerr, & Guskiewicz, 2012). Schmidt et ses collègues ont évalué un grand groupe d'athlètes dix jours après leur commotion avec l'*Automated Neuropsychological Assessment Metrics* (ANAM) et le SOT. Ils ont calculé deux scores : différence de référence et différence normative. Alors qu'aucune différence entre les deux approches n'était observée pour le contrôle postural, l'approche de comparaison avec la référence a identifié 2,6 fois plus de déficits que l'approche de comparaison normative pour le temps de réaction simple. Cependant, la méthode de comparaison normative a identifié 7,6 fois plus de déficits que l'approche de comparaison avec l'évaluation de référence pour le traitement mathématique. Une autre étude menée auprès d'une population ayant subi un TCCL ne suggère aucune différence statistique entre les deux approches sur la batterie ANAM (Haran et coll., 2016).

Pris ensemble, les résultats de ces études suggèrent que l'utilisation de la comparaison des résultats de l'évaluation post-commotion avec les données normatives peut être une approche particulièrement utile pour les cliniciens ayant des ressources limitées et une incapacité à effectuer des évaluations de référence valides pour tous les athlètes. D'ailleurs, le CISG a conclu dans les consensus de 2013 et de 2017 que malgré le fait que l'évaluation de référence peut aider l'évaluation, les données probantes sont manquantes pour recommander l'usage répandu de cette pratique (McCrory et coll., 2017 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013).

2.2.3. Propriétés psychométriques

La fidélité et la validité sont des caractéristiques essentielles de tout instrument de mesure. Ces propriétés psychométriques s'évaluent en degré, et non par leur présence ou leur absence. La fidélité n'implique pas la validité ; cependant, la fidélité impose une limite à la validité globale d'un test. Ainsi, un test ne peut être valide que s'il est fidèle (Anastasi & Urbina, 2009).

La validité réfère à la précision avec laquelle un instrument mesure le construit prévu. Une faible validité est problématique puisque, dans ce cas, les scores obtenus contiennent une proportion élevée de construits non pertinents. Il existe plusieurs types de validité, mais la plus utile dans le cadre de cette thèse est la validité de construit. La validité de construit tente de valider le corps théorique sous-jacent à la mesure et de vérifier des hypothèses d'association avec des mesures standardisées préalablement établies (Cronbach & Meehl, 1955). Les deux principales approches pour évaluer la validité de construit sont la validité de convergence et la validité de différenciation (aussi appelé validité de divergence). La validité de convergence réfère à la corrélation entre le score obtenu à la tâche cognitive à l'étude et le score obtenu à une tâche préalablement validée mesurant le construit prévu (Koehl et coll., 2018). Au contraire, la validité de différenciation réfère à la non-associativité du score obtenu à la tâche cognitive à l'étude et le score obtenu à des tâches valides mesurant des construits psychologiques différents de celui qui est prévu (Maerlender et coll., 2013). Les autres types de validité sont la validité de critère (plutôt applicable aux questionnaires), la validité externe et la validité écologique (Anastasi & Urbina, 2009).

La fidélité fait référence à la cohérence et à la stabilité du score obtenu. Les scores hautement fidèles sont reproductibles d'un essai à l'autre ou d'une évaluation à l'autre (Anastasi & Urbina, 2009). Il existe différents types de fidélité : consistance interne, interjuge, équivalence des versions parallèles, test-retest, etc. La fidélité test-retest est particulièrement importante pour l'utilisation clinique et réfère à la cohérence des scores obtenus par la même personne, réévaluée par le même test dans les mêmes conditions expérimentales à deux occasions différentes (Koo & Li, 2016). En effet, la mesure de fidélité influence les processus de décision clinique en identifiant la variation normale au sein du test par rapport à la variation attribuée à la commotion cérébrale. Idéalement, en l'absence de la blessure, il devrait y avoir une variation minimale de la performance de mesures évaluant les traits stables, telles que les fonctions cognitives (Broglio, Katz, Zhao, McCrea, & McAllister, 2018). Il est donc essentiel de connaître le degré de variation normal d'une mesure afin de déterminer les changements de performance qui sont cliniquement significatifs.

Les coefficients de fidélité sont d'importants indicateurs de la qualité d'un instrument de mesure. Il n'existe pas de standard précis pour juger d'un coefficient acceptable. Selon un guide récemment publié, des valeurs de coefficients de corrélation intraclass (ICC) inférieures à 0,5 indiquent une mauvaise fidélité ; des valeurs comprises entre 0,5 et 0,75 indiquent une fidélité moyenne et acceptable pour l'utilisation clinique ; des valeurs comprises entre 0,75 et 0,90 indiquent une bonne fiabilité ; et des valeurs supérieures à 0,90 indiquent une fidélité excellente (Koo & Li, 2016). Ainsi, une faible fidélité test-retest suggère qu'en l'absence de commotion cérébrale, les fluctuations de la performance peuvent résulter d'autres facteurs, et que les résultats post-commotion ne reflètent pas avec précision les déficits cognitifs associés à la blessure.

2.2.4. Batteries de tests informatisées

Plusieurs batteries de tests informatisés ont été développées spécifiquement pour l'évaluation des commotions cérébrales, les premières étant destinées à être utilisées sur les lignes de côté du terrain pour détecter la commotion. Plus récemment, les chercheurs tentent de trouver des tests sensibles pour déterminer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de

façon sécuritaire. Les propriétés psychométriques des batteries de tests les plus fréquemment utilisées seront présentées dans la section ci-dessous, ainsi que dans les Tableaux VII et VIII.

2.2.4.1 Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM)

La batterie ANAM a été conçue pour mesurer la précision et l'efficacité du traitement de l'information dans diverses situations (Levinson & Reeves, 1997). L'ANAM mesure l'attention, la concentration, le temps de réaction, la mémoire, la vitesse de traitement et la prise de décision. L'administration du test prend environ 20 minutes. Bleiberg et ses collègues (2000) ont mesuré la validité de construit de l'ANAM en examinant les corrélations convergentes avec un ensemble de tests neuropsychologiques cliniques traditionnels (*Trail-Making Test* partie B, test de *Consonant Trigrams*, *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLTL), ainsi que le test de Stroop ; Bleiberg, Kane, Reeves, Garmoe, & Halpern, 2000). Cette étude montre une validité de construit assez faible, avec les plus fortes corrélations observées avec les composantes du PASAT ($r_s = 0,33-0,67$).

La fidélité test-retest sur sept jours a été évaluée chez des jeunes de quinze ans pour sept sous-échelles de l'ANAM. La fidélité pour l'ensemble de la batterie semble bonne ($r = 0,86$; $ICC = 0,86$), bien que les sous-échelles détiennent des indices plus faibles ($r_s = 0,48-0,81$; $ICC = 0,44-0,72$; Segalowitz et coll., 2007). Par ailleurs, la batterie montre une fidélité test-retest sur trente jours faible à bonne chez une population de militaires actifs, avec seulement deux sous-échelles atteignant le seuil « acceptable » de 0,70 (Cole et coll., 2013). Les résultats indiquent un large éventail de valeurs pour les coefficients de corrélation de chaque sous-test, le plus élevé étant avec le traitement mathématique ($r = 0,79$; $ICC = 0,79$) et le plus faible étant avec le temps de réaction simple ($r = 0,41$; $ICC = 0,40$). Ainsi, quoique la batterie ANAM puisse détecter des changements dans les fonctions mentales à la suite d'un TCCL (Bryan & Hernandez, 2012 ; Coldren, Russell, Parish, Dretsch, & Kelly, 2012), elle montre des propriétés psychométriques plutôt faibles.

2.2.4.2. Cogstate/CogSport /AxonSport

Les tests faisant partie de la batterie Cogstate (aussi commercialisée sous les noms de CogSport et d'AxonSports) ont été conçus pour mesurer chacun un domaine cognitif

spécifique. La batterie de base comprend quatre tests évaluant : la vitesse de traitement de l'information (test *Detection*), la prise de décision (test *Identification*), l'apprentissage visuel (test *One Card Learning*) et la mémoire de travail (test *I-back*). Les cliniciens et les chercheurs peuvent ajouter des tests mesurant les domaines cognitifs qui sont affectés chez la population à l'étude. Ainsi, les tests inclus par des équipes qui étudient la cognition chez des individus atteints de la maladie de l'Alzheimer, du TDAH et de la commotion ne sont pas les mêmes, puisque les fonctions cognitives affectées par ces deux conditions ne sont pas les mêmes.

Maruff et collaborateurs ont évalué la validité de construit de la batterie Cogstate de base chez un groupe de 215 adultes âgés de 35 à 50 ans en bonne santé (Maruff et coll., 2009). Les mesures de Cogstate montrent des corrélations moyennes à fortes avec des mesures neuropsychologiques traditionnelles qui évaluent les mêmes construits ($r_s = 0,49-0,83$). Les mesures standards utilisées étaient le *Grooved Pegboard Test* (GPB), le *Trail-Making Test* (TMT) parties A et B), le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), le *Brief Visual Memory Test* (BVMT), l'essai de rappel différé de 30 minutes du *Rey Complex Figure Test* (RCFT-R) et le sous-test *Spatial Span* de la troisième édition du *Wechsler Memory Scale* (WMS-III). Spécifiquement, le test de vitesse de traitement de l'information de Cogstate montre de fortes corrélations avec le GPB ($r_s = 0,71-0,81$) et le TMT-A ($r = 0,70$), ainsi qu'une association moyenne avec le TMT-B (0,52). La tâche de prise de décision de Cogstate corrèle moyennement avec le GPB ($r_s = 0,49-0,52$), fortement avec le TMT-A et — B ainsi qu'avec le SDMT ($r_s = 0,74-0,78$). De plus, la tâche d'apprentissage visuel de Cogstate montre des corrélations moyennes à fortes avec les tests de TMT-B, SDMT, Spatial Span, BVMT et RCFT-R ($r_s = 0,57-0,83$), avec l'association la plus faible avec SDMT et la plus forte avec BVMT. Finalement, la tâche de mémoire de travail de Cogstate montre des corrélations convergentes moyennes à bonnes avec les tests TMT-A et — B, SDMT, BVMT et le *Spatial Span* ($r_s = 0,54-0,81$), avec la corrélation la plus forte pour SDMT. Ainsi, ce motif d'associations multiples suggère que les tests qui composent le Cogstate nécessitent la coordination d'opérations cognitives multiples ; donc, aucune des tâches informatisées dans la batterie ne définit de façon opérationnelle un seul construit neuropsychologique.

Par ailleurs, la batterie de tests Cogstate montre une fidélité test-retest sur sept jours moyenne à bonne pour les indices de vitesse ($ICC = 0,69-0,82$), alors que les indices de précision des réponses montrent une fidélité plutôt faible ($ICC = 0,31-0,51$) chez une population d'athlètes professionnels et semi-professionnels de football australien (Collie, Maruff, et coll., 2003). De plus, la batterie montre de bons indices de fidélité test-retest sur trente jours, chez une population de militaires actifs, pour les tests de traitement de vitesse, de prise de décision et de mémoire de travail ($r_s = 0,76-0,78$; $ICC = 0,74-0,78$). Cependant, le test d'apprentissage visuel montre un coefficient faible ($r = 0,25$; $ICC = 0,22$; Collie, Maruff, et coll., 2003). Ainsi, la batterie de base Cogstate semble détenir de bonnes propriétés psychométriques, tel que suggéré par des indices de validité de construit et de fidélité test-retest moyens à bons.

2.2.4.3. ImPACT

La batterie de tests ImPACT est composée de trois sections : informations démographiques et descriptives, échelle de symptômes post-commotion (PCSS) et six modules de tests cognitifs qui évaluent l'attention, la mémoire de reconnaissance verbale, la mémoire de travail visuelle, la vitesse de traitement visuel, le temps de réaction et l'apprentissage. La section qui portera sur les propriétés psychométriques des tests cognitifs uniquement.

Iverson et collaborateurs ont observé, chez des athlètes amateurs ayant subi une commotion cérébrale, des corrélations entre le SDMT et les composantes de l'ImPACT allant de 0,37 à 0,70, indiquant une validité de construit faible à acceptable (Iverson, Lovell, & Collins, 2005). Un autre groupe de recherche a observé, chez une population d'étudiants universitaires n'ayant pas subi de commotion, que les composantes de la batterie ImPACT montrent des corrélations faibles à moyennes ($r_s = 0,00-0,43$) avec les mesures neuropsychologiques traditionnelles (c.-à-d., TMT, *Controlled Oral Word Association* (COWA), HVLt-R, BVMT-R), avec les plus fortes associations avec l'épreuve de code du WAIS-III et le HVLt-R ($r = 0,43$; Allen & Gfeller, 2011). D'autres études ont examiné la validité de construit convergente et divergente de la batterie ImPACT, qui semblait moyenne à bonne ($r_s = 0,44-0,85$; Maerlender et coll., 2010, 2013). Au contraire, les résultats d'une étude

récente employant différentes mesures neuropsychologiques standards pour examiner la validité convergente et divergente (incluant le TMT, le sous-test *Design Fluency* de la batterie D-KEFS, les sous-tests *Dots* et *Stories* du *Children's Memory Scale* (CMS), le *Beery Visual-Motor Integration 6^e version* (Beery VMI), ainsi que le FAS et animaux) ne soutiennent pas la validité de construit des composantes de l'ImPACT puisque les corrélations convergentes sont moins fortes ($r_s = 0,10-0,48$) que les corrélations divergentes ($r_s = 0,31-0,68$; Koehl et coll., 2018).

Bien que certaines études soutiennent la validité de construit de l'ImPACT, plusieurs critiques peuvent être avancées. Premièrement, la batterie ne semble pas mesurer de façon adéquate l'attention soutenue et la mémoire de travail (Maerlender et coll., 2010). De plus, peu d'études de validation indépendante des concepteurs du test ont été conduites. Finalement, alors que la convergence de l'ImPACT avec plusieurs mesures neuropsychologiques traditionnelles semble être soutenue par plusieurs recherches, Alsalaheen, Stockdale, Pechumer et Broglio (2006) ont conclu dans leur revue de la littérature que les évidences indiquent une faible validité globale et une fidélité test-retest faible à moyenne des différentes composantes de l'ImPACT.

La batterie ImPACT montre une fidélité test-retest sur cinq jours moyenne à bonne pour les modules de mémoire verbale, mémoire visuelle, temps de réaction et vitesse de traitement de l'information chez des individus sains ($r_s = 0,67-0,86$; Iverson, Lovell, & Collins, 2003). Cependant, une limite importante de cette étude est l'hétérogénéité de l'échantillon. En effet, alors que plusieurs études suggèrent un effet de l'âge et du sexe de plusieurs mesures de la batterie ImPACT (Covassin, Elbin, Larson, & Kontos, 2012; Covassin, Moran, & Wilhelm, 2013; Register-Mihalik et coll., 2012), l'échantillon comportait des étudiants de niveau secondaire et collégial, hommes et femmes. Par ailleurs, l'intervalle entre les deux visites était variable : 29 % ont été retestés à l'intérieur de trois jours, 43 % à l'intérieur de cinq jours, 82 % à l'intérieur de quatre jours et 95 % à l'intérieur de onze jours. Ce manque de rigueur ne permet point de conclure quant à la fidélité test-retest de l'ImPACT.

Broglio et collaborateurs ont examiné la fidélité test-retest sur 45 jours de la batterie ImPACT et ont trouvé des ICC de 0,15 à 0,39 (Broglio, Ferrara, et coll., 2007). Leurs résultats

ne semblent pas dus à des efforts sous-optimaux, puisque tous les participants ont montré un haut niveau d'effort au moment de la passation des tests, comme indiqué par leurs résultats au *Memory and Concentration Test* (MACT).

Les autres études conduites arrivent à des indices de corrélations intraclasse de sept à 45 jours très variés, allant de 0,15 à 0,87, chez des populations d'étudiants de niveau secondaire et universitaire. Dans la majorité de ces études, les évaluations étaient effectuées en groupe, ce qui pose un problème important, car une étude suggère que les individus obtiennent de moins bons résultats lorsqu'ils sont testés en groupe par rapport à une passation individuelle, particulièrement chez les plus jeunes athlètes (Moser, Schatz, & Lichtenstein, 2015 ; Moser, Schatz, Neidzwski, & Ott, 2011). Ainsi, à cause du désaccord entre les différentes études, différentes limites méthodologiques et des méthodologies différentes employées par ces études, nous ne pouvons conclure sur la fidélité test-retest de cette batterie de tests, bien qu'elle semble plus faible que le seuil acceptable.

2.2.4.4. Headminder Concussion Resolution Index (CRI)

Le CRI est une batterie de tests informatisée dont tous les sous-tests sont administrés en ligne sur un fureteur Internet. The CRI est formé de six tests, mesurant le temps de réaction et la prise de décision rapide, qui produit cinq index : vitesse de traitement de l'information, temps de réaction simple, temps de réaction complexe, erreurs pour les temps de réaction simple, erreurs pour les temps de réaction complexe. La batterie montre des corrélations convergentes faibles à bonnes entre les différents sous-tests du CRI corrèlent et les sous-tests *Digit Span*, *Digit Symbol* et *Symbol Search* du WAIS-III, ainsi qu'avec le TMT, avec le GPT ($r_s = 0,01-0,70$; Erlanger, Feldman, et coll., 2003). Par ailleurs, la même étude montre une bonne fidélité test-retest (0,68-0,82) sur un intervalle de 14 jours ; cependant, les auteurs n'ont pas décrit leurs analyses, ce qui ne nous permet pas de déterminer si la statistique rapportée est le r de Pearson ou le coefficient de corrélation intraclasse. Broglio et ses collaborateurs ont examiné la fidélité test-retest sur 45 jours des différents index de la batterie chez une population universitaire et ont trouvé des ICC assez faibles (ICC = 0,15–0,66), avec la meilleure fidélité test-retest pour la vitesse de traitement de l'information et les temps de

réaction simples (Broglia, Ferrara, et coll., 2007). Les études sur cette batterie étant limitées, nous ne pouvons pas nous prononcer quant à sa fidélité.

2.2.4.5. Sensibilité des batteries de tests

Plusieurs études ont observé des déficits cognitifs malgré la résolution des symptômes (Collins, Field, et coll., 2003 ; Echemendia et coll., 2001 ; Halterman et coll., 2006 ; Makdissi et coll., 2010 ; Van Kampen et coll., 2006). En effet, des études suggèrent qu'une minorité significative d'athlètes de niveau secondaire et de niveau collégial (28,1 % à 38,1 %) présentent des déficits cognitifs alors qu'ils ne rapportent plus de symptôme post-commotionnel (Broglia, Macciocchi, et coll., 2007 ; Kriz, Mannix, Taylor, Ruggieri, & Meehan, 2017).

Dans une étude de McCrea et ses collaborateurs (2005), des athlètes universitaires ont complété une échelle de symptômes post-commotionnels nommée *Graded Symptom Checklist* (GSC), le test d'équilibre BESS et une batterie de tests cognitifs appelée *Standardized Assessment of Concussion* (SAC) en présaison et en série à la suite de la commotion (immédiatement, puis à 1, 2, 3, 5 et 7 jours post-commotion) dans le but de calculer la sensibilité et la spécificité de ces tests. À une semaine post-commotion, la batterie de tests neuropsychologiques était l'outil le plus sensible pour détecter les altérations chez les athlètes asymptomatiques (McCrea et coll., 2005).

Par ailleurs, dans une étude de Van Kempen et ses collaborateurs (2006), des athlètes de niveau secondaire et collégial ont complété le PCSS et la batterie ImPACT en présaison ainsi qu'environ 48 heures après avoir subi une commotion diagnostiquée par le personnel médical de l'équipe. En se basant uniquement sur les symptômes, 64 % de ces athlètes montraient une augmentation significative par rapport à leurs résultats de présaison à 48 heures post-commotion, alors que 83 % montraient un déficit dans au moins l'une des échelles d'ImPACT. L'ajout de l'évaluation cognitive a entraîné une amélioration de la sensibilité de 63 % à 83 %, soit une augmentation nette de 19 %. En combinant ces deux indices, 93 % des athlètes ayant subi une commotion ont été correctement identifiés. Ainsi, puisque des déficits cognitifs peuvent être observés au-delà de la phase de récupération des symptômes, l'évaluation des

fonctions mentales devrait faire partie intégrale de l'évaluation des blessures commotionnelles.

2.2.4.6. Critique des batteries de tests

Malgré leur utilisation répandue, certains estiment que les batteries de tests commerciales sont problématiques (Kirkwood et coll., 2009 ; Randolph, 2011 ; Randolph et coll., 2005). En effet, plusieurs préoccupations sont avancées concernant leur sensibilité et leur spécificité, leurs propriétés psychométriques et leur applicabilité globale dans l'évaluation et la gestion des commotions (Alsalaheen, Stockdale, Pechumer, & Broglio, 2015 ; Alsalaheen et coll., 2016 ; Alexander Collie, Maruff, et coll., 2003 ; Grindel, 2006 ; Putukian, 2011). Par ailleurs, la variabilité dans l'administration et dans l'interprétation des tests cognitifs informatisés est une limite importante à leur utilisation. Plusieurs batteries de tests emploient des tâches avec très peu d'essais pour mesurer la performance cognitive, ce qui n'est pas suffisant pour avoir une évaluation adéquate de différentes fonctions cognitives comme l'attention soutenue, la vigilance, la mémoire de travail. En effet, l'erreur de mesure est réduite lorsque le nombre d'essais augmente, ce qui augmente également la fidélité du test puisque l'impact de chaque erreur est diminué. Puisque le clinicien doit être certain qu'un changement dans la performance à la tâche reflète un réel changement et non de la variabilité aléatoire, le test psychométrique utilisé doit être fidèle. De plus, certaines des tâches faisant partie des batteries ne sont pas assez difficiles pour une population d'étudiants-athlètes, ce qui mène à un effet de plafond. En effet, les études supérieures et la pratique d'exercice chronique entraînent une amélioration des fonctions de haut niveau (Kamijo & Takeda, 2010 ; Lambourne & Tomporowski, 2010 ; Pérez, Padilla, Parmentier, & Andrés, 2014). Ainsi, étant donné que les tests ne sont pas particulièrement difficiles, certains athlètes ayant subi une commotion cérébrale les réussissent très bien, ne permettant pas de détecter les altérations produites par la commotion. Par ailleurs, une proportion d'athlètes (10,6 à 35,0 %) peut volontairement échouer à l'évaluation de référence, c'est-à-dire avoir une mauvaise performance afin de pouvoir retourner sur le terrain plus rapidement en cas de commotion (Erdal, 2012 ; Schatz & Glatts, 2013 ; Szabo, Alosco, Fedor, & Gunstad, 2013).

Tableau VII. Validité de construit des batteries de tests informatisés

Test	Auteurs	Comparaison	Population	Validité de construit
ANAM	Bleiberg, 2000	PASAT TMT HVL Consonant Trigrams test Test de Stroop	Étudiants secondaires et universitaires (15 à 27 ans)	Convergente rs = 0,33-0,67
Cogstate	Maruff, 2009	GPB TMT SDMT BVMT RCFT-R WMS-III	Adultes (35 à 50 ans)	Convergente rs = 0,49-0,83
ImPACT	Iverson, 2005	SDMT	Athlètes amateurs ayant subi une commotion	Convergente rs = 0,37-0,70
	Allen, 2011	TMT COWA HVL-R BVMT-R	Étudiants universitaires	Convergente rs = 0,00-0,43
	Maerlender, 2010	TMT SDMT Digit Symbol BVMT-R	Athlètes universitaires, avec ou sans historique de commotions	Convergente rs = 0,44-0,85
	Maelender, 2013	CVLT BVMT-R CPT D-KEFS Trail Making D-KEFS Fluence verbale D-KEFS Interférence couleur-mot	Athlètes universitaires	Divergente rs = 0,12-0,42
CRI	Koehl, 2018	TMT D-KEFS Fluence design CMS Points CMS Histoires Berry VMI COWA	Adolescents (12 à 16 ans)	Convergente rs = 0,10-0,48 Divergente rs = 0,31-0,68
		WAIS-III Digit Span WAIS-III Digit Symbol WAIS-III Symbol Search SDMT TMT GPB Test de Stroop	Étudiants secondaires et universitaires (13 à 35 ans)	Convergente rs = 0,01-0,70

Alors que la sensibilité et la spécificité des différentes batteries de tests informatisés semblent bonnes dans les heures et les premiers jours à la suite de la commotion, elles diminuent au moment où les symptômes disparaissent, soit environ deux semaines post-impact (Schatz, Pardini, Lovell, Collins, & Podell, 2006 ; Schatz & Sandel, 2013). Cependant, différentes tâches cognitives expérimentales permettent de détecter des altérations au-delà de la récupération clinique. Les tâches expérimentales sont des tests développés dans le but d'élucider les mécanismes qui sous-tendent le comportement et la cognition. Généralement, ces tâches vont être utilisées conjointement avec des techniques d'imagerie ou de l'électroencéphalographie afin de comprendre le fonctionnement cognitif. Ces tâches sont développées par des laboratoires et n'ont pas été soumises à une validation et une standardisation psychométrique. La validation revient à vérifier les qualités psychométriques de la tâche, soit sa validité et la fidélité. La standardisation d'une tâche revient à la transformer en procédure systématique : elle vise donc à contrôler la situation dans laquelle un individu va passer le test dans le but de recréer un environnement de passation identique à celui utilisé pour l'étalonnage (p. ex. les consignes, le matériel, la cotation).

À la lumière des résultats des études présentées précédemment, les chercheurs devraient fournir un effort afin d'identifier, de développer et d'effectuer la validation et la standardisation de tâches cognitives sensibles et valides pour améliorer l'évaluation de la capacité d'un athlète à retourner au jeu après la commotion cérébrale.

En plus des différents problèmes avec les batteries de tests informatisés énumérés précédemment, plusieurs difficultés méthodologiques sont rencontrées dans les études évaluant les propriétés psychométriques desdites batteries. Le coefficient de corrélation de Pearson utilisé par plusieurs chercheurs n'est pas la statistique appropriée pour évaluer la fidélité test-retest. Le coefficient de corrélation r de Pearson est une mesure de la relation entre deux variables indépendantes, c'est-à-dire que la valeur r est une indication de la réponse d'une mesure lorsque la seconde mesure change. L'ICC est une mesure univariée de l'accord entre les scores au même test à deux points dans le temps (Koo & Li, 2016). Le calcul du r de Pearson est limité par l'insensibilité aux changements systématiques dans les scores en raison des effets d'apprentissage ou de pratique, et il est connu pour surestimer la corrélation lorsque la taille des échantillons est limitée.

Tableau VIII. Fidélité test-retest à court terme des batteries de tests utilisées dans l'évaluation des commotions

Test	Auteurs	Population	Intervalle	Test-retest
ANAM	Segalowitz, 2007	Adolescents de 15 ans	7 jours	Ensemble de la batterie r = 0,86 ; ICC = 0,86
	Cole, 2013	Militaires actifs	30 jours	Sous-échelles rs = 0,48-0,81 ; ICC = 0,44-0,72 rs = 0,41-0,79 ; ICC = 0,40-0,79
Cogstate	Collie, 2003	Athlètes professionnels et semi-professionnels de football australien	7 jours	Indices de vitesse ICC = 0,69-0,82 Indices de précision ICC = 0,31-0,51
	Cole, 2013	Militaires actifs	30 jours	rs = 0,25-0,76 ; ICC = 0,22-0,78
ImPACT	Iverson, 2005	Étudiants secondaires et universitaires	5 jours	rs = 0,67-0,86
	Broglia, 2007	Étudiants universitaires	45 jours	ICC = 0,15-0,39
	Resch, 2013	Étudiants universitaires	7 jours	ICC = 0,26-0,88
			45 jours	ICC = 0,37-0,76
	O'Brien, 2017	Athlètes secondaires	14 jours	ICC = 0,47-0,84
Nakayama, 2014	Étudiants universitaires actifs	45 jours	ICC = 0,67-0,87	
CRI	Erlenger, 2003	Étudiants secondaires et universitaires (13 à 35 ans)	14 jours	?? * = 0,68-0,82
	Broglia, 2007	Étudiants universitaires	45 jours	ICC = 0,15-0,66

* Les auteurs n'ont pas indiqué dans leur article quelle statistique ils ont utilisée pour évaluer la fidélité test-retest

2.2.5. Tâches expérimentales

Alors que la sensibilité et la spécificité des différentes batteries de tests informatisées semblent bonnes dans les heures et les jours à la suite de la commotion (Schatz et coll., 2006 ; Schatz & Sandel, 2013), elles semblent réduites au moment où les symptômes disparaissent, c'est-à-dire environ deux semaines post-impact (Alsalaheen et coll., 2016 ; Broglia, Ferrara, et coll., 2007 ; Resch, McCrea, & Cullum, 2013). Cependant, différentes tâches cognitives

expérimentales permettent de détecter des altérations au-delà de la récupération clinique, ce qui peut indiquer une récupération physiologique incomplète. Les tâches expérimentales sont fréquemment utilisées en recherche et elles montrent une bonne capacité pour détecter les conséquences de la commotion sur la cognition à long terme, mais très peu d'études se sont penchées sur leur sensibilité ou leur utilité clinique dans la phase aiguë et subaiguë (Hammeke et coll., 2013 ; Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; McGowan et coll., 2018). Encore moins d'études ont examiné leur validité et leur fidélité. Ainsi, les équipes de recherche se doivent de fournir un effort afin d'identifier, de développer et de valider des tâches cognitives sensibles pour améliorer l'évaluation de la commotion cérébrale sur tout le spectre de la récupération.

La tâche d'alternance (aussi retrouvée sous le nom de « tâche de switch » ou « *task-switching paradigm* » ou « *set-shifting paradigm* ») a été utilisée en recherche sur les commotions cérébrales et des études récentes suggèrent qu'elle serait particulièrement sensible pour détecter des déficits cognitifs persistants à la suite d'une commotion cérébrale (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014). Ainsi, nous avons opté pour cette tâche pour la présente thèse.

2.2.5.1 Tâche expérimentale d'alternance

Cette tâche permet d'évaluer les fonctions exécutives et, plus particulièrement, la flexibilité cognitive puisqu'elle requiert de réorienter l'attention d'un ensemble de règles à l'autre (Gajewski & Falkenstein, 2011). Cette habilité permet à un individu de s'adapter rapidement et efficacement à de nouvelles situations dans un environnement dynamique (Gajewski, Wild-Wall, et coll., 2010 ; Koch, Gade, Schuch, & Philipp, 2010 ; Monsell, 2003). Ce paradigme inclut deux ensembles de règles, qui peuvent demander, par exemple, si (a) la lettre présentée est une voyelle ou une consonne, (b) le chiffre présenté est pair ou impair, (c) le stimulus est à gauche ou à droite, ou dans le cadran du haut ou du bas, (d) le stimulus est d'une couleur ou d'une autre, ou d'une forme ou d'une autre (Diamond, 2013). Les participants doivent alterner entre les deux ensembles de règles à chaque essai, en fonction d'un indice (donné juste avant l'essai ou en même temps que le stimulus). La plupart des tâches d'alternance impliquent d'appuyer sur une touche du côté droit ou gauche, avec chaque

touche reliée à une caractéristique (par exemple, le bouton gauche pourrait être associé à une consonne ou à un chiffre pair, alors que le bouton droit serait associé à une voyelle ou à un chiffre impair). Les stimuli sont généralement bivalents, c'est-à-dire qu'ils possèdent des caractéristiques appropriées pour les deux tâches (par exemple, pour le stimulus A2, la bonne réponse à la tâche de lettre serait d'appuyer à droite, car A est une voyelle, alors que la bonne réponse à la tâche de chiffre serait d'appuyer à gauche, car 2 est un nombre pair). Le fait d'alterner entre les deux tâches requiert un contrôle exécutif, qui se traduit par une baisse dans la performance, appelé coût d'alternance, comme indiqué par ralentissement du temps de réponse ou augmentation du taux d'erreurs). Trois différents coûts d'alternance sont calculés par les groupes de recherche pour le temps de réaction et la précision des réponses : coût d'alternance global, coût d'alternance local, coût de mémoire de travail. Ces trois coûts représentent, théoriquement, les habiletés des fonctions exécutives générales (global), de la flexibilité cognitive (local) et de la mémoire de travail (mémoire de travail ; Gajewski, Kleinsorge, & Falkenstein, 2010 ; Kiesel et coll., 2010 ; Iring Koch, Gade, Schuch, & Philipp, 2010 ; Liefoghe, Barrouillet, Vandierendonck, & Camos, 2008 ; Monsell, 2003 ; Wylie & Allport, 2000).

Ce paradigme s'avère sensible aux commotions cérébrales, tant dans la phase aiguë que dans la phase chronique de la blessure (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014 ; Okumura, Cooper, Ferrara, & Tomporowski, 2013). L'étude de Mayr et collaborateurs (2014) a évalué seize jeunes athlètes ayant subi une commotion cérébrale à 48 heures, 7, 14 et 28 jours après la blessure avec la tâche d'alternance. Seize adultes témoins appariés ont été testés aux mêmes intervalles. Les résultats suggèrent que les athlètes ayant récemment subi une commotion montrent des déficits à 48 heures post-commotion, qui sont maintenus pendant toute la période d'étude. Une autre étude réalisée par le même groupe de recherche a indiqué que les adolescents ayant des antécédents de commotion cérébrale présentaient des coûts d'alternance nettement plus élevés que les témoins appariés (c.-à-d., une performance inférieure) 72 heures après la commotion (Howell et coll., 2013). Ces différences étaient maintenues tout au long du protocole expérimental de deux mois. Ainsi, la tâche d'alternance semble sensible aux effets de la commotion dans la phase aiguë et subaiguë.

Malgré le fait que plusieurs études ont utilisé ce paradigme pour évaluer les conséquences des commotions cérébrales sur le contrôle exécutif, la validité de cette tâche n'a point été établie. Ainsi, il est pertinent de se pencher sur la validité et la fidélité de cette tâche, d'autant plus qu'elle fait partie des projets de recherche exposés dans la présente thèse. Du meilleur de mes connaissances, aucune étude adressant la validité de la tâche d'alternance n'a été publiée. Cependant, Okumura et coll. (2013) ont évalué la fidélité test-retest sur sept jours du coût d'alternance global de la tâche d'alternance en temps de réaction chez 59 jeunes adultes sains. La tâche d'alternance utilisée était une tâche auditive dans laquelle les stimuli consistaient en des lettres (voyelles A, E, I, O et consonnes B, D, L, C) et des chiffres (impairs 1, 3, 5, 7 et pairs 2, 4, 6, 8). La fidélité était de 0,64 pour la tâche avec 30 essais, 0,86 pour la tâche avec 40 essais et 0,83 pour la tâche avec 60 essais. Les coefficients pour les coûts en précision ou pour les autres coûts d'alternance possibles (c.-à-d., coût local ou coût de mémoire de travail) ou les mesures primaires (c.-à-d. temps de réaction et pourcentage de bonnes réponses) n'ont pas été examinés, posant une limite sur les conclusions cliniques pouvant être tirées. Par ailleurs, cette étude présente une limite méthodologique majeure puisque l'équipe de recherche a utilisé l'alpha de Cronbach comme mesure de la stabilité des résultats. L'alpha de Cronbach est une mesure de la cohérence interne d'un test, c'est-à-dire à quel point les éléments qui composent le test sont reliés ensemble en tant que groupe. Certains chercheurs avancent que l'alpha de Cronbach est équivalent à la version renforcée de cohérence du coefficient de corrélation intraclasse, mais ce n'est que conditionnellement vrai. En effet, si la valeur de la variance était égale à zéro, l'alpha de Cronbach serait équivalent à l'ICC. Cependant, si la variance est négative, l'alpha sous-estime l'ICC ; si cette composante de variance est positive, l'alpha surestime l'ICC. Ainsi, l'utilisation de l'alpha de Cronbach en tant que mesure de la fidélité test-retest est erronée et devrait être évitée.

2.2.6. Conclusion

En résumé, malgré les conséquences potentiellement catastrophiques du retour prématuré de l'athlète à la compétition, les décisions du retour au jeu reposent souvent sur des spéculations ; c'est pourquoi l'identification des tests qui permettent de déceler les déficits résiduels de la commotion cérébrale est une priorité. Une période de dysfonction cognitive semble persister au-delà de la résorption des symptômes, suggérant que l'évaluation seule des

symptômes n'est pas suffisante. Les études présentées auparavant indiquent que l'évaluation des fonctions cognitives en combinaison avec les symptômes apporte des informations complémentaires sur le portrait clinique. Alors que les tests cognitifs disponibles sur le marché peuvent faciliter l'évaluation de la commotion, les propriétés psychométriques, les paramètres de l'administration, les administrateurs et les caractéristiques individuelles des athlètes contribuent à un nombre important de problèmes qui doivent être pris en compte lors de la décision du retour au jeu. Néanmoins, un besoin subsiste pour les équipes de recherche d'identifier, de développer et de valider des tâches cognitives difficiles, valides et sensibles aux commotions cérébrales.

2.3. Évaluation des altérations cognitives à long terme

Malgré le lien que l'on observe entre les dommages fonctionnels et les fonctions cognitives dans les jours et les semaines qui suivent la blessure, l'influence à long terme (c.-à-d., plusieurs mois à plusieurs années) de la commotion sur les fonctions cognitives est un sujet de controverse. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs. Premièrement, d'une perspective clinique, la commotion cérébrale est intrinsèquement difficile à évaluer, puisqu'en résulte une grande variété de conséquences. Cela étant dit, plusieurs études incluent des athlètes qui autorapportent leurs commotions, sans avoir accès aux dossiers médicaux des athlètes, ce qui peut amener des erreurs dans plusieurs variables telles que le temps depuis la dernière commotion, le nombre de commotions et les symptômes ressentis à ce moment. Deuxièmement, le recours généralisé à des tests cognitifs insensibles aux déficits associés à la commotion a conduit à des résultats nuls et à un pronostic optimiste. En effet, les tâches cognitives évaluant les fonctions de bas niveau ne semblent pas sensibles aux altérations à long terme (Sicard et coll., 2019). Troisièmement, l'exclusion des paradigmes expérimentaux dans les revues de littérature et dans les méta-analyses a longtemps privé les chercheurs et les cliniciens d'une compréhension complète et juste de la nature et de la durée des déficits cognitifs résultant d'une commotion cérébrale (Alsalaheen et coll., 2017 ; Belanger et coll., 2010). De ce fait, aucune tendance claire en matière de déficit n'était apparue jusqu'à récemment.

Des perturbations du fonctionnement du cerveau peuvent être détectées par différentes techniques d'imagerie fonctionnelle plusieurs mois jusqu'à plusieurs années à la suite d'une blessure commotionnelle. Nonobstant, comme la plupart des cliniciens n'ont pas accès à ces mesures dans leur pratique, il est impératif d'identifier les mesures neuropsychologiques ou les tâches cognitives expérimentales, valides et fidèles, qui permettent de détecter les déficits persistants liés aux commotions cérébrales, et ce, même lorsque les athlètes déclarent être asymptomatiques.

2.3.1. Altérations psychophysologiques

Des études employant de différentes technologies indiquent des altérations persistantes dans la neurophysiologie cérébrale. Ces études indiquent que les athlètes présentent des altérations de la fonction neuroélectrique et de la connectivité fonctionnelle quelques mois à quelques années après une commotion liée au sport (Baillargeon et coll., 2012 ; Churchill, Hutchison, Richards, et coll., 2017 ; Churchill, Hutchison, Leung, Graham, & Schweizer, 2017; Henry et coll., 2011 ; Keightley et coll., 2014 ; S. Kumar et coll., 2009 ; Moore, 2014; Moore et coll., 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Saluja, Chen, Gagnon, Keightley, & Ptito, 2015 ; Slobounov et coll., 2010). Une étude de Moore, Hillman et Broglio (2014) suggère qu'en comparaison avec les athlètes-témoins, les athlètes ayant un historique de commotion montrent une augmentation de l'amplitude de la composante N200 et une diminution de l'amplitude de la P300 durant une tâche d'*Oddball* et durant la condition hétérogène d'une tâche d'alternance sept ans après leur dernière commotion. Les composantes P300 et N200 sont liées à divers aspects endogènes des fonctions cognitives, tels que la détection de conflits pour la sélection des réponses et l'allocation des ressources attentionnelles. Ainsi, les individus avec un historique de commotions montrent des altérations, mises en évidence par une diminution de leur performance aux tâches cognitives, un déficit dans l'allocation des ressources attentionnelles et un conflit stimulus-réponse durant les tâches nécessitant différents niveaux de contrôle exécutif.

Par ailleurs, une étude a utilisé l'IRM multimodale afin de décrire de manière détaillée les anomalies de la structure et de la fonction du cerveau qui sont associées à un antécédent de

commotions. Les athlètes avec un historique de commotions présentaient une diminution du volume frontal du cerveau, ainsi qu’une diminution du débit sanguin par rapport à un groupe témoin. Ils montraient également une augmentation du volume cortical postérieur et une augmentation des marqueurs de dommage à la substance blanche. Cette étude a fourni le premier indice des effets à long terme de la commotion cérébrale sur le volume de matière grise, le débit sanguin et la microstructure de la substance blanche au sein d’une cohorte d’athlètes (Churchill, Hutchison, Richards, et coll., 2017).

Retenons que, dans certaines études, des altérations dans l’activité cérébrale ont été observées même en l’absence de différence de groupe sur la performance aux tâches cognitives (Baillargeon et coll., 2012 ; Broglio et coll., 2009 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Ozen et coll., 2013). Par exemple, dans l’étude d’Ozen et collaborateurs, les athlètes du groupe commotion montrent une diminution de l’amplitude de la composante P300 en comparaison avec le groupe témoin, alors qu’aucune différence n’était observée dans les résultats à la tâche cognitive.

Compte tenu de la divergence entre les résultats cliniques (c.-à-d., aux tâches cognitives) et les résultats en imagerie, il est impératif d’identifier les mesures du fonctionnement cognitif capables de détecter des altérations persistantes liées à la commotion cérébrale. La plupart des cliniciens n’ayant pas accès aux mesures de l’activité cérébrale fonctionnelle ni au luxe d’implémenter des mesures expérimentales dans leurs pratiques, il est impératif pour les chercheurs d’identifier, de développer, de valider et de standardiser des tâches cognitives capables de détecter ces changements subtils dans le fonctionnement du cerveau.

2.3.2. Évaluation grâce aux batteries commerciales

2.3.2.1. Propriétés psychométriques des batteries à plus long terme

Plusieurs organisations suggèrent que les athlètes qui pratiquent des sports comportant un haut risque de commotion cérébrale devraient compléter une évaluation de référence avant la participation à la saison sportive. Cette évaluation de référence permet aux professionnels de comparer les résultats de l’évaluation post-commotion à l’évaluation de référence afin de

déterminer le moment où le fonctionnement cognitif retourne à la normale. Ce qui est important dans ce processus est la compréhension des propriétés psychométriques des mesures cliniques. Les performances aux outils d'évaluation varient d'une administration à l'autre, et ce, même en l'absence d'une condition clinique telles que la commotion cérébrale. Ainsi, il est important de comprendre la variation naturelle des résultats d'une passation à l'autre, lorsque telle est l'utilisation faite d'une batterie de tests cognitifs. Dans cette section, j'exposerai les propriétés psychométriques des batteries de tests fréquemment utilisés dans l'évaluation de la commotion cérébrale, soit les mêmes batteries que celles exposées dans la section précédente (2.2.4).

Quelques études ont examiné la fidélité à long terme de la batterie ImPACT. Les résultats sont résumés dans le Tableau IX. Les indices de fidélité test-retest trouvés sont généralement faibles ou moyens ($r_s = 0,30-0,76$; $ICC = 0,43-0,80$; Brett, Smyk, Solomon, Baughman, & Schatz, 2016 ; Broglio et coll., 2018 ; Bruce, Echemendia, Meeuwisse, Comper, & Sisco, 2014 ; Elbin, Schatz, & Covassin, 2011 ; Schatz, 2010). Ces études n'étant pas sans limites méthodologiques, les conclusions qui en sont tirées doivent être interprétées avec parcimonie. Dans ces études, tout comme pour les études qui ont étudié la fidélité test-retest à court terme, les évaluations étaient effectuées en groupe, dans plusieurs milieux différents. Alors que les variations entre les procédures de passation entre les différents administrateurs ou les différentes organisations/écoles peuvent exister et influencer les données, aucune étude n'a contrôlé ce facteur (Moser, Schatz, & Lichtenstein, 2015 ; Moser et coll., 2011). À cet égard, les résultats de ces études ne peuvent être généralisés aux cas dans lesquels une administration individuelle a été effectuée.

Une étude d'envergure récente de Broglio et collaborateurs indique une fidélité test-retest sur plusieurs années (une à trois années) faible pour les instruments fréquemment utilisés pour l'évaluation de la commotion (Broglio et coll., 2018). Entre 2014 et 2017, 4874 athlètes universitaires provenant de 29 institutions faisant partie du NCAA ont complété une batterie de tâches cognitives (dont les batteries ImPACT et Cogstate) à deux reprises dans un intervalle moyen de $316,1 \pm 83,4$ jours dans le cadre de leurs évaluations de référence. Seuls les participants n'ayant pas subi de commotion entre les deux évaluations ont été inclus dans l'étude, abaissant la taille d'échantillon à 3154 pour l'ImPACT et à 448 pour le Cogstate. Les

indices de corrélation intraclasse de différentes composantes de l'ImPACT varient de 0,47 à 0,72, indiquant une fidélité test-retest moyenne sur une année. La batterie de tests Cogstate montre quant à elle une fidélité test-retest faible à moyenne (ICC = 0,49-0,59). Ces indices de corrélation intraclasse, qui sont, pour la plupart faibles, ne répondent point aux normes de fidélité définies pour l'utilité clinique. Les auteurs avancent que la plus grande limite de leur étude est d'assumer que tous les athlètes ont fourni un effort honnête lors des passations de la tâche. En effet, certains athlètes peuvent intentionnellement sous-performer lors de l'évaluation de référence afin de dissimuler ultérieurement une mauvaise performance post-commotion ou peuvent devenir apathiques face aux évaluations répétées annuellement (Erdal, 2012 ; Schatz & Glatts, 2013 ; Szabo et coll., 2013).

Tableau IX. Fidélité test-retest à long terme des batteries de tests utilisées dans l'évaluation des commotions

Test	Auteurs	Population	Intervalle	Test-retest
Cogstate	Broglia, 2018	Athlètes universitaires	1 an	ICC = 0,47-0,72
ImPACT	Broglia 2018	Athlètes universitaires	1 an	ICC = 0,49-0,59
	Bruce, 2014	Athlètes	1 an	rs = 0,46-0,51; ICC = 0,45-0,76
	Elbin, 2011	Athlètes secondaires	1 an	rs = 0,40-0,74; ICC = 0,62-0,80
	Schatz, 2010	Athlètes universitaires	2 ans	rs = 0,30-0,60 ; ICC = 0,43-0,74
	Brett, 2016	Athlètes secondaires	1 an	rs = 0,30-0,76 ; ICC = 0,46-0,67

Dans mon étude publiée électroniquement en 2017 et imprimée en 2019, des régressions logistiques et des analyses d'aires sous la courbe ont été effectuées pour déterminer la capacité des résultats à la tâche *N-back* (combinant les tests de *1-back* et *2-back*) de la batterie Cogstate à discriminer entre les athlètes ayant un historique de commotions et ceux n'en ayant jamais subi (Sicard et coll., 2019). L'exactitude globale de la classification semble modeste (65,05 %), ce qui suggère que la performance à la tâche *N-back* peut prévoir

de manière modérée l'appartenance à un des deux groupes expérimentaux. La sensibilité des deux tâches combinées reste cependant moyenne (59,4 %).

Bref, les batteries de tests fréquemment utilisées dans l'évaluation des commotions cérébrales montrent de propriétés psychométriques plutôt faibles à long terme. Les faibles ICC observés peuvent notamment être dus à la faible hétérogénéité des résultats aux tâches. Non seulement la fidélité test-retest sur une longue période de ces batteries commerciales est inférieure à celle recommandée pour l'utilisation clinique (0,75), la majorité des tests inclus dans ces batteries ne sont pas sensibles aux effets à long terme des commotions.

2.3.2.2. Sensibilité ou utilité clinique des batteries commerciales

La batterie de base Cogstate ne comporte qu'une seule tâche qui mesure les fonctions exécutives (*1-back*). Dans deux de mes études, nous avons ajouté une autre tâche mesurant la mémoire de travail (*2-back*), qui demande une charge cognitive plus élevée que la tâche *1-back*, afin d'augmenter la sensibilité de la batterie (Forns et coll., 2014 ; Sicard et coll., 2018, 2019). En effet, dans les deux études, une différence de groupe (groupe historique de commotion versus groupe témoin) a été observée seulement aux tâches *1-back* et *2-back*. Aucune différence entre les athlètes avec un historique de commotion et les athlètes-témoins n'a été observée sur les autres tâches, qui mesurent les fonctions cognitives de plus bas niveau. Cependant, il est important de noter que nous avons effectué une deuxième modification à la batterie de tests. En effet, dans l'étude de 2017, nous avons analysé deux ensembles de variables : les variables cliniques générées automatiquement par Cogstate et les variables scientifiques (calculées par notre équipe de recherche). Les variables cliniques de Cogstate incluent la précision et la rapidité de réponse. La précision est représentée par la transformation en arcsinus de la racine carrée de la proportion de bonnes réponses, alors que la vitesse est représentée par la transformation en log10 de la moyenne de temps de réaction pour les bonnes réponses. Ces transformations sont effectuées automatiquement et sont présentées sur le rapport généré par la batterie. En plus des variables cliniques, nous avons calculé les variables cliniques (c.-à-d., le temps de réaction et le pourcentage de bonnes réponses) à partir des scores bruts, que nous avons obtenus à la suite d'une demande à Cogstate Ltd. Aucune différence n'était observée avec les variables cliniques de Cogstate, alors que des différences

dans la performance (au *N-back*) pouvaient être observées avec les variables scientifiques. Comme cette étude suggérait que les variables scientifiques montraient une meilleure sensibilité que les variables cliniques, nous avons seulement utilisé les variables scientifiques dans l'étude de 2018. Ainsi, sans les deux modifications effectuées par notre équipe de recherche, nous n'aurions pas été en mesure de détecter les altérations persistantes liées à la commotion avec la batterie de tests Cogstate.

De multiples autres études n'ont pas observé d'effet à long terme de la commotion sur les performances aux batteries de tests cognitifs commerciales, autant sur la batterie ImPACT que sur Cogstate et sur Headminder (Broglio et coll., 2006 ; Bruce & Echemendia, 2009 ; Austin Collie, McCrory, et coll., 2006 ; Elbin et coll., 2012 ; Iverson, Brooks, Lovell, et coll., 2006 ; Iverson et coll., 2012 ; Solomon & Kuhn, 2014). Ainsi, les batteries de tests informatisés utilisées par plusieurs pour l'évaluation de la commotion ne semblent que peu sensibles aux conséquences à long terme sur la cognition. Cependant, il est important de noter que de nombreuses études ont observé des altérations persistantes chez des athlètes ayant un historique de commotions cérébrales en comparaison avec des athlètes-témoins sur des mesures de fonctions exécutives, sans toutefois observer des différences de groupe en utilisant des paradigmes qui ne mesurent que les fonctions de bas niveau (Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Sicard et coll., 2018, 2019).

2.3.3. Évaluation des fonctions exécutives

Les résultats de l'étude de Halterman et ses collaborateurs (2006) ont révélé que les lacunes dans la composante exécutive (mesurée par le *Attention Network Task* [ANT]) présentes en phase aiguë de la commotion persistaient au moins un mois après la commotion, alors que les autres fonctions évaluées (c.-à-d., les composantes d'alerte et d'orientation) sont retournées à la normale à l'intérieur de deux semaines. Ainsi, le manque de récupération de la composante exécutive pourrait indiquer que les déficits persistants sont spécifiques à la cognition de haut niveau. Par ailleurs, deux études récentes de notre laboratoire ayant utilisé la batterie de tests informatisée Cogstate ont révélé que seules les tâches mesurant les fonctions exécutives permettent de détecter des altérations à long terme (en moyenne 2 ans post-commotion) provenant de la commotion cérébrale (Sicard et al., 2018 ; Sicard et al., 2019).

Plusieurs études, provenant de divers groupes de recherche employant des tâches expérimentales, suggèrent des altérations à long terme liées à la commotion cérébrale spécifiques aux différents aspects des fonctions exécutives, y compris la mémoire de travail, le contrôle de l'interférence et l'inhibition, ainsi que la flexibilité cognitive. Des détails sur ces études seront présentés dans la section subséquente.

2.3.3.1. Mémoire de travail

Les déficits dans la mémoire de travail sont considérés comme l'un des déficits cognitifs à long terme les plus prévalents à la suite d'une commotion cérébrale (Alexander, Shuttleworth-Edwards, Kidd, & Malcolm, 2015; Bernstein, 2002; Elbin et coll., 2012; Ellemberg et coll., 2007; Keightley et coll., 2014; Kumar et coll., 2009; McAllister et coll., 2006; McAllister et coll., 1999; Moore et coll., 2014; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015; Niogi et coll., 2008; Ozen et coll., 2013; Sicard et coll., 2018, 2019; Tay, Ang, Lau, Meyyappan, & Collinson, 2010). Le rôle de la mémoire de travail est de garder les informations à l'esprit et de les utiliser mentalement, ou, autrement formulé, de travailler avec des informations qui ne sont plus perceptuellement présentes (Diamond, 2013). La mémoire de travail est essentielle à l'apprentissage et au maintien de l'attention ciblée et joue un rôle essentiel dans tous les traitements contrôlés. Les différentes étapes de la mémoire de travail, à savoir le codage, la rétention et la récupération, reposent sur un réseau distribué de zones corticales, y compris le cortex préfrontal et pariétal, aires cérébrales qui semblent particulièrement vulnérables aux impacts causant la commotion (Ajao et coll., 2012; Creed et coll., 2011).

Kumar et ses collaborateurs (2009) ont noté une diminution de la précision des réponses d'un groupe ayant subi une commotion plusieurs mois auparavant sur la tâche de Sternberg, en comparaison avec un groupe témoin. Lors de la tâche de Sternberg, une liste d'un à six chiffres est présentée aux participants, puis on lui propose un chiffre sonde et le participant doit dire si le chiffre faisait partie ou non de la liste (Sternberg, 1966). Ainsi, cette tâche est une mesure de mémoire à court terme, de recherche sérielle et de reconnaissance globale. Ils ont noté une diminution de la précision des réponses du groupe commotion. L'étude d'Elbin et collaborateurs (2012) indique que les athlètes ayant un historique de

commotions cérébrales font plus d'erreurs que les athlètes-témoins aux conditions 1-, 2- et 3- de la tâche *N-back*. De plus, Elleberg et ses collègues (2007) ont utilisé une batterie complète de tests neuropsychologiques traditionnels pour évaluer des joueuses de soccer qui ont subi une commotion six à huit mois avant leur participation à l'étude. Ils ont observé une performance plus faible lors du test de la tour de Londres, un test neuropsychologique qui nécessite notamment la mémoire de travail et la flexibilité cognitive, chez les athlètes avec un historique de commotions. Ainsi, plusieurs tâches évaluant la mémoire de travail ont été utilisées pour évaluer les conséquences à long terme de la commotion cérébrale.

2.3.3.2. Contrôle de l'inhibition et de l'interférence

Plusieurs études ont évalué le contrôle de l'inhibition et de l'interférence chez des athlètes ayant un historique de commotions (Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Larson, Farrer, & Clayson, 2011 ; Moore, 2014 ; Moore et coll., 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Pontifex, O'Connor, Broglio, & Hillman, 2009). Le contrôle de l'inhibition et de l'interférence implique de pouvoir contrôler son attention, son comportement et ses pensées pour freiner ou remplacer une prédisposition interne puissante ou un attrait externe afin d'exécuter le comportement nécessaire ou celui étant le plus approprié (Diamond, 2013). Le contrôle de l'inhibition semble reposer sur une aire cérébrale sensible aux effets de la commotion, le cortex frontal intérieur droit (rIFC ; Aron, Robbins, & Poldrack, 2014).

Pontifex et coll. (2009) ont utilisé une tâche de Flanker modifiée pour évaluer des athlètes adultes près de 3 ans après leur commotion. Lors de la tâche de Flanker, aussi appelée la tâche de Flanker d'Eriksen, le participant doit répondre selon l'orientation de la flèche centrale et inhiber les flèches autour. Cette tâche mesure le contrôle de l'interférence (Eriksen & Eriksen, 1974). Les auteurs ont observé une variété de déficits, y compris une diminution de la précision des réponses et une augmentation du temps de réponse, en comparaison avec des athlètes-témoins. Par ailleurs, Moore, Hillman & Broglio (2014) ont observé de déficits similaires chez des athlètes en moyenne 7,4 après leur commotion. En plus des déficits de la mémoire de travail et de la flexibilité cognitive, les études d'Elleberg et coll. (2007) et de Larson et coll. (2011) ont observé des déficits lors de la tâche de Stroop, qui mesure un aspect autre du contrôle de l'inhibition.

2.3.3.3. Flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive se bâtit sur les deux fonctions préalablement présentées et se développe plus tard (Davidson, Amso, Anderson, & Diamond, 2006 ; Garon, Bryson, & Smith, 2008). La flexibilité cognitive est définie comme la capacité d'une personne à abandonner une stratégie cognitive en faveur d'une autre lorsque les exigences de la tâche changent (Scott, 1962). Cette habilité permet à un individu de s'adapter rapidement et efficacement à de nouvelles situations dans un environnement dynamique (Gajewski, Wild-Wall, et coll., 2010 ; Koch et coll., 2010 ; Monsell, 2003).

La flexibilité cognitive est souvent étudiée grâce au paradigme d'alternance de tâches, présentée dans la section précédente. Quelques études indiquent des altérations à long terme dans la flexibilité cognitive en utilisant la tâche d'alternance (Howell et coll., 2013 ; Moore et coll., 2014). L'étude de Howell et ses collaborateurs (2013) a révélé que les adolescents avec un historique de commotion présentaient des coûts d'alternance plus élevés (c.-à-d., une performance plus faible) que les athlètes-témoins 72 heures après la blessure et que ces différences se maintiennent pendant au moins deux mois. De plus, dans le cadre de l'étude de Moore et coll. (2014), des athlètes avec un historique de commotions et des athlètes-témoins ont effectué une tâche d'alternance numérique en moyenne sept ans après leur commotion. Leurs résultats suggèrent que les athlètes avec un antécédent de commotion présentent une diminution de leur performance cognitive, comme en témoigne leur précision de réponse plus faible que celle des athlètes-témoins.

De plus, des études indiquent des altérations persistantes à d'autres tâches de flexibilité cognitive, telles que le TMT-B, la condition alternance de la tâche de Stroop incluse dans la batterie D-KEFS, la tâche d'alternance de fluence verbale du D-KEFS, le COWAT, ainsi que le *Regensburger Verbal Fluency Test* (RWT ; Baillargeon et coll., 2012 ; Gosselin et coll., 2009 ; Léveillé, Guay, Blais, Scherzer, & De Beaumont, 2017 ; List, Ott, Bukowski, Lindenberg, & Flöel, 2015 ; Thériault et coll., 2011 ; Skadi Wilke et coll., 2017).

2.3.3.4. Déficits autorapportés dans les fonctions exécutives

Des études suggèrent également que la commotion cérébrale pourrait être associée à des symptômes autorapportés de dysfonctionnement exécutif (Seichepine et coll., 2013 ;

Vynorius et coll., 2016). L'étude de Seichepine et coll. (2013) a comparé les scores de 64 joueurs de football collégiaux et professionnels qui présentent un historique de multiples commotions avec les scores normatifs de l'Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF-A). Par rapport aux scores normatifs, les athlètes ont rapporté significativement plus de problèmes sur sept des neuf échelles cliniques, soit : inhibition, flexibilité, mémoire de travail, contrôle émotionnel, initiation, contrôle de la tâche, ainsi que planification et organisation des tâches. De façon similaire, Vynorius et ses collaborateurs (2016) ont évalué 58 étudiants, dont 29 ayant un historique de plus de deux commotions et 29 sans antécédent, avec le BRIEF-A. Le groupe avec un historique a signalé davantage de problèmes de fonctionnement cognitif, comme indiqué par un score plus élevé aux indices de régulation de comportement et de métacognition que celui du groupe témoin.

2.3.3.5. Critique de ces études

Bien que ces études nous renseignent sur les conséquences à long terme de la commotion cérébrale sur le fonctionnement du cerveau, leurs résultats doivent être interprétés à la lumière de leurs limites méthodologiques. Premièrement, alors que la nature transversale d'une étude peut être considérée comme un atout, car elle exclut l'influence de l'effet de pratique, il est possible que certaines différences préexistantes (p. ex., sport pratiqué, nombre de commotions, nombre d'années de participation sportive, consommation d'alcool, etc.) aient contribué aux différences de groupe observées dans la majorité de ces études. De plus, les études transversales ne permettent pas de suivre l'évolution des fonctions cognitives tout au long de la récupération, ne permettant pas de déterminer s'il y a amélioration ou la détérioration des fonctions cognitives dans les mois qui suivent la commotion.

Deuxièmement, la majorité des recherches ont été effectuées chez des hommes, ce qui limite les conclusions pouvant être tirées sur les altérations chez les athlètes féminines. Une seule étude, la nôtre, examine l'effet du sexe sur les conséquences à long terme de la commotion (Sicard, Moore & Elleberg, 2018).

Troisièmement, bien que les tâches cognitives employées dans ces études soient fréquemment utilisées en recherche pour évaluer les fonctions exécutives, elles n'ont pas été validées et standardisées. Ainsi, les propriétés psychométriques de ces tâches inexplorées

limitent leur utilisation dans le milieu clinique et posant potentiellement une menace quant à la validité interne de ces études.

Quatrièmement, on pourrait soutenir que les altérations observées dans ces études sont légères et d'une importance clinique minime. Que ces modifications soient cliniquement significatives à ce stade de la vie des athlètes ou non, les résultats des études susmentionnées indiquent que les fonctions cognitives des athlètes avec un historique de commotion ont subi une réelle perturbation. Ces altérations peuvent accroître le risque de commotion supplémentaire et pourraient évoluer vers un dysfonctionnement cognitif plus important sur le plan clinique plus tard dans leur vie (Guskiewicz et coll., 2005 ; Zemper, 2003). En effet, les cliniciens et les chercheurs doivent prêter attention à ces résultats, puisque ces changements pourraient être les précurseurs de déficits plus importants susceptibles de se manifester avec l'accumulation de commotions et le vieillissement. Des études suggèrent que des athlètes qui subissent en moyenne trois commotions au cours de leur carrière semblent dix fois plus susceptibles que les autres de développer un trouble neurodégénératif semblable à la maladie de l'Alzheimer (Guskiewicz et coll., 2005 ; Randolph et coll., 2013). Par ailleurs, ces changements subtils dans le fonctionnement du cerveau pourraient mener à une vulnérabilité au syndrome post-commotionnel, puisque l'antécédent de commotions cérébrales est l'un des principaux facteurs de risque de développement de cette condition (Zuckerman et coll., 2016).

2.4. Conclusion

En résumé, les fonctions exécutives apparaissent sensibles aux effets des commotions cérébrales liées au sport, tant dans la phase subaiguë qu'à long terme. Les tâches qui ne nécessitent pas un ou plusieurs aspects de ces fonctions ne semblent pas posséder la sensibilité requise pour détecter des diminutions dans la performance cognitive au-delà de la disparition des symptômes. Ainsi, l'utilisation de tests insensibles peut amener un faux sentiment de sécurité aux cliniciens qui doivent prendre une décision quant à retour au jeu d'un athlète ayant récemment subi une commotion cérébrale. De plus, les altérations cognitives à long terme, aussi subtiles soient-elles, peuvent impacter négativement la santé cognitive future des athlètes, ce qui met de l'accent sur l'importance d'identifier les tests qui permettent leur évaluation et leur suivi.

L'ensemble des études présentées antérieurement montre la nécessité de développer des tâches cognitives plus raffinées avec des propriétés psychométriques optimales ou d'effectuer la validation psychométrique ou standardisation des tâches expérimentales qui sont fréquemment utilisées en recherche sur les commotions. La tâche d'alternance est particulièrement intéressante pour l'évaluation des commotions puisqu'elle semble mesurer différents aspects des fonctions exécutives. Plusieurs études suggèrent l'utilité clinique de la tâche d'alternance dans l'évaluation de la commotion, immédiatement après la blessure, jusqu'à quelques années plus tard (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore, 2014).

Chapitre 3 — L'effet de l'exercice

Dans plusieurs sports, particulièrement ceux d'équipe, les athlètes sont sous pression et doivent prendre des décisions rapidement. Les athlètes font face à des demandes cognitives et physiologiques et doivent conjuguer simultanément avec ces deux exigences afin d'atteindre leur but, soit d'effectuer la meilleure performance sportive possible. Les fonctions exécutives, telles que la flexibilité cognitive (p. ex., voir les différentes options de jeu et modifier la stratégie en cours pour une autre plus efficace), l'inhibition (p. ex. capacité d'interrompre une action en cours à la suite d'une modification du jeu et capacité à ignorer les éléments distrayeurs) et la mémoire de travail (p. ex., maintenir et manipuler mentalement l'information de façon consciente pour des tâches complexes et mentalement avec celle-ci, ainsi que maintenir et utiliser des informations pertinentes au fil du temps alors qu'elles ne sont plus perceptibles) sont essentielles à la performance sportive (Verburgh, Scherder, van Lange, & Oosterlaan, 2014; Vestberg, Gustafson, Maurex, Ingvar, & Petrovic, 2012; Williams & Ericsson, 2005). Il est important pour les athlètes d'avoir un fonctionnement optimal au niveau de la cognition pour deux raisons principales : pour la performance sportive et, plus important encore, pour la prévention des blessures. Spécifiquement, comme les conséquences d'une deuxième blessure au cerveau sont potentiellement catastrophiques (voir Chapitre 1 pour détails), les athlètes ne doivent point présenter de problème au niveau du fonctionnement cognitif lors de la pratique d'exercice au moment de leur retour au jeu, puisqu'ils seront exposés à des situations à même de causer des commotions cérébrales. Suivant cette logique, l'évaluation de la capacité à retourner au jeu devrait impliquer une séance d'exercice, en plus d'une évaluation cognitive comme argumenté dans le dernier chapitre (Chapitre 2). Il est donc important de comprendre comment l'exercice influence les fonctions cognitives chez des individus sains et chez des individus ayant subi une commotion cérébrale.

3.1. Importance des fonctions cognitives dans le sport

3.1.1. Prévention des blessures

Les aptitudes cognitives contribuent à la prévention des blessures, puisqu'elles sont associées au contrôle et à la coordination neuromusculaire (Grive & Bahdur, 2016). Un temps

de réaction plus lent et une vitesse de traitement d'information ralentie, en plus d'une mémoire visuelle et verbale plus faible, ont été liés aux blessures du ligament intérieur croisé, puisque la diminution des capacités cognitives peut entraîner une augmentation de l'exposition à des situations plus susceptibles d'entraîner ces blessures (Brooks et coll., 2016 ; Lynall, Mauntel, Padua, & Mihalik, 2015 ; Petushek, Cokely, Ward, & Myer, 2015 ; Swanik, Covassin, Stearne, & Schatz, 2007).

Plus spécifiquement, la commotion cérébrale semble être un facteur de risque pour subir des blessures. Les résultats d'une méta-analyse récente montrent que les athlètes ayant subi une commotion cérébrale présentaient 2 fois plus de chances de subir une blessure aux membres inférieurs après le retour au jeu que le groupe témoin. De plus, les athlètes ayant subi une commotion cérébrale présentaient une prévalence 1,7 fois plus élevée de blessures des membres inférieurs après le retour au sport (McPherson, Nagai, Webster, Hewett, et coll., 2018). Une autre méta-analyse récente suggère que les athlètes ayant subi une commotion sont deux fois plus à risque de subir une blessure musculosquelettique, toutes blessures confondues, que les athlètes n'en ayant jamais subi (McPherson, Nagai, Webster, & Hewett, 2018). Au-delà des blessures musculosquelettiques, la commotion a été identifiée comme un facteur de risque à subir une deuxième commotion. Dans une étude de McCrea et coll. (2009), 635 athlètes de niveau secondaire et universitaire ayant subi une commotion ont été classifiés en deux groupes : groupe ayant effectué un repos post-commotion et groupe sans repos. Dans l'ensemble, 3,8 % athlètes ont subi une nouvelle commotion cérébrale lors de la saison sportive. Le taux de commotion récurrente était plus élevé dans le groupe sans repos (6,49 %) que dans le groupe avec repos (0,90 %). La plupart des commotions cérébrales répétées sont survenues dans les 10 jours suivant la blessure initiale, mettant ainsi l'accent sur l'importance de ne pas retourner au jeu trop tôt. Ainsi, il est primordial qu'un athlète montre un fonctionnement cognitif optimal lorsqu'il pratique activement son sport.

3.1.2. Différences entre athlètes élités et athlètes récréatifs

Plusieurs études suggèrent que les fonctions cognitives semblent être liées à une bonne performance sportive. En effet, une méta-analyse de Mann et collègues (2007) montre que les joueurs élités ont une meilleure performance aux tâches cognitives comparativement aux

joueurs récréatifs (Mann, Williams, Ward, & Janelle, 2007). Une autre méta-analyse a trouvé des effets de taille faibles à moyens indiquant que les athlètes élités ont de meilleures performances cognitives que les athlètes non-élités, particulièrement pour la vitesse de traitement de l'information (Voss, Kramer, Basak, Prakash, & Roberts, 2010). Plus récemment, une étude chez de jeunes joueurs de soccer suggère que les joueurs élités ont une capacité d'inhibition motrice supérieure, mesurée par le temps de réaction à la tâche *Signal Stop* (SSRT) et une capacité d'alerte plus efficace mesurée par le *Attentional Network Task* (ANT), comparativement à des athlètes amateurs (Verburgh, Scherder, van Lange, & Oosterlaan, 2014). Une autre étude chez des joueurs de soccer adolescents indique que les athlètes élités ont un meilleur contrôle de l'inhibition (mesurée par le SSRT), une meilleure flexibilité cognitive (mesurée par le TMT) et une meilleure métacognition (mesurée par la batterie D-KEFS) que les athlètes sous-élités (Huijgen et coll., 2015). Des résultats similaires ont été obtenus auprès de marathoniens (Cona et coll., 2015), des joueurs et joueuses de volleyball (Alves et coll., 2013), de basketball (Mangine et coll., 2014 ; Nakamoto & Mori, 2008), de baseball (Castaneda & Gray, 2007 ; Nakamoto & Mori, 2008) et autres sports (Heppe, Kohler, Fleddermann, & Zentgraf, 2016 ; Wang, Tsai, et coll., 2015 ; Wang, Chang, et coll., 2013). De plus, un modèle de régression logistique avec le groupe (élite, amateur) comme variable dépendante a montré que les mesures de fonctions exécutives distinguaient les deux groupes d'athlètes avec une précision de 89 % (Verburgh et coll., 2014). Une étude du même groupe suggère également que les résultats à différents tests cognitifs mesurant les fonctions exécutives (tests inclus dans la batterie D-KEFS) prédisent le succès des athlètes au soccer (Vestberg, Gustafson, Maurex, Ingvar, & Petrovic, 2012). Ainsi, de nombreuses études semblent lier les fonctions cognitives, notamment les fonctions exécutives, et la performance sportive.

Inopportunément, la majorité des études ont été effectuées auprès d'athlètes pratiquant des sports d'équipe, notamment de soccer, et comptent peu de femmes. Peu de données sont disponibles pour, par exemple, le cheerleading. Par ailleurs, l'expertise est traitée comme une variable catégorielle dans ces études alors qu'elle devrait être traitée en tant que variable continue, comme suggéré par Swann, Moran, et Piggott (2015). Les athlètes pourraient être classés en fonction de la ligue la plus élevée dans laquelle ils ont joué, de leur rang dans

l'équipe, de leurs statistiques personnelles, de leurs années d'expériences ou d'autres facteurs. Cette procédure permettrait une classification plus précise de l'expertise et permettrait une analyse des données plus juste. Néanmoins, les études disponibles suggèrent une association entre les fonctions exécutives et la performance des experts de sports hautement techniques (Heppe et coll., 2016).

Alors que les mécanismes cognitifs qui contribuent à la haute performance athlétique ne sont pas tout à fait clairs, plusieurs explications peuvent être avancées quant au transfert positif du sport sur les capacités cognitives des athlètes. Premièrement, il est possible qu'une prédisposition génétique soit à l'origine de la performance cognitive accrue des athlètes élités. Il est possible que les athlètes ayant de meilleures fonctions cognitives choisissent de pratiquer des sports hautement techniques, ce qui pourrait expliquer la différence observée entre les athlètes élités et les non-élités. Effectivement, si les fonctions exécutives sont excellentes à la base, il est possible qu'elles aient permis aux athlètes d'atteindre les niveaux élités. Deuxièmement, il est possible que les fonctions exécutives se soient développées au fil du temps et des années de pratique sportive, puisque l'activité physique régulière affecte le fonctionnement cognitif (Baek, 2016 ; Donnelly et coll., 2016 ; Khan & Hillman, 2014). Ainsi, nous ne pouvons nous prononcer quant à la direction de la causalité entre les fonctions exécutives supérieures et la performance sportive, mais nous pouvons en conclure que les athlètes élités montrent de meilleures performances cognitives que les athlètes non-élités. Des études longitudinales seront nécessaires afin de comprendre cette association.

3.2. Effets de l'exercice sur le cerveau chez les individus sains

L'activité physique est bénéfique pour tous les systèmes du corps, incluant le cerveau. Chez les souris, on observe que la course augmente les niveaux de neurotrophine et de neurotransmetteurs (Pereira et coll., 2018 ; Wang & Holsinger, 2018). Par ailleurs, l'activité physique montre plusieurs effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif, qui est accompagné des changements dans la cytoarchitecture de l'hippocampe et du cortex, incluant la plasticité synaptique, la densité neuronale de la colonne vertébrale, et l'angiogenèse (Wang & van Praag, 2012). Au-delà des effets chroniques de l'activité physique sur les structures anatomiques cérébrales, des changements transitoires peuvent être observés pendant et à la

suite d'une séance d'exercice, chez les souris et chez les humains. Lors des deux dernières décennies, de nombreuses études ont été conçues pour faire progresser notre compréhension de la façon dont une seule séance d'exercice (c.-à-d., exercice aigu) affecte les performances cognitives chez les individus sains.

Bien que les études empiriques individuelles aboutissent à des résultats incohérents, plusieurs revues de la littérature suggèrent un effet positif de l'exercice aigu sur la performance cognitive (Brisswalter, Collardeau, & Rene, 2002 ; McMorris & Graydon, 2000 ; Tomporowski, 2003 ; Tomporowski, 2003). Étant donné l'hétérogénéité des résultats, l'utilisation des techniques méta-analytiques a été préconisée par quatre groupes de recherche (Chang, Labban, Gapin, & Etnier, 2012 ; Etnier et coll., 1997 ; Lambourne & Tomporowski, 2010 ; Sibley & Etnier, 2003). Les études d'Etnier et collaborateurs (1997) et de Sibley et Etnier (2003) suggèrent que l'exercice aigu a un faible effet positif sur la performance cognitive (taille d'effet = 0,16-0,37). Bien que ces premières études aient fourni une direction importante pour les recherches futures, le fait de ne pas contrôler pour plusieurs modérateurs réduit les conclusions quant aux mécanismes potentiels expliquant l'effet positif observé et limite la portée des résultats (Chang et coll., 2012).

Dans la méta-analyse de Lambourne et Tomporowki (2010), différentes variables pouvant modérer l'effet de l'exercice aigu sur la cognition ont été examinées, incluant la durée et l'intensité de l'exercice, le moment de l'administration de la tâche cognitive, la modalité de l'exercice, le type de tâche cognitive et le devis expérimental de l'étude. Cependant, leurs critères d'inclusion assez stricts provoquent l'exclusion de plusieurs articles pouvant contribuer à notre compréhension des effets de l'exercice aigu sur la performance cognitive. Chang et collaborateurs (2012) règlent cette lacune dans leur méta-analyse. Dans la prochaine section, les différents modérateurs de cet effet seront décrits (voir Tableau X pour un résumé).

3.2.1. Durée de l'exercice

Les séances d'exercice aérobie d'une durée moyenne sont particulièrement intéressantes pour la recherche, puisqu'elles semblent avoir un effet positif sur la cognition (Audiffren, 2009). Ceci peut être dû, notamment, au fait que la fatigue périphérique et centrale est limitée, en contraste avec d'autres durées. Effectivement, une méta-analyse a montré qu'un

protocole d'exercice anaérobie (c.-à-d., moins de 3 minutes) ou de haute intensité d'une durée brève amenait une diminution de la performance aux tests neuropsychologiques chez une population saine (Lambourne & Tomporowski, 2010). La méta-analyse de Chang et ses collaborateurs (2012) suggère que peu d'effets sont observés dans les dix premières minutes d'exercice, alors que les effets entre 11 et 20 minutes étaient négatifs et que les effets positifs venaient après 20 minutes. De plus, des études ont montré qu'une séance d'exercice d'une durée de plus de 30 minutes amène une diminution dans la performance aux tests évaluant les fonctions cognitives, indiquée par un ralentissement du temps de réaction et une diminution de la précision (Dietrich & Sparling, 2004 ; Labelle, Bosquet, Mekary, & Bherer, 2013 ; Moore, Romine, O'Connor P, & Tomporowski, 2012).

De plus, quelques études datant du début des années 2000 ont examiné l'effet d'un exercice aigu sur l'électrophysiologie cérébrale (Grego, Collardeau, Vallier, Delignieres, & Brisswalter, 2004; Pontifex & Hillman, 2007 ; Yagi, Coburn, Estes, & Arruda, 1999). Alors que l'étude de Pontifex & Hillman (2007) indique une altération des fonctions neuroélectriques pendant un exercice de 6,5 minutes à 60 % de la fréquence cardiaque maximale, les deux autres indiquent une amélioration pendant et après une séance de vélo stationnaire d'intensité moyenne. Ces résultats sont similaires à ceux des études présentées précédemment. Plus récemment, dans une étude de Won et ses collaborateurs, douze joueurs de futsal de niveau universitaire ont accompli la tâche de Stroop pendant un enregistrement en électroencéphalographie après trois conditions expérimentales d'une durée de 20 minutes : 1) repos assis ; 2) course sur tapis roulant d'intensité moyenne ; 3) partie de futsal (Won, Wu, Ji, Smith, & Park, 2017). Le temps de réaction pendant la tâche de Stroop était significativement plus rapide après la course sur tapis et après le futsal qu'en position assise. De plus, l'amplitude de la composante P300 durant la tâche de Stroop était plus grande après le futsal en comparaison avec les conditions 2 ou 3, suggérant une amélioration des fonctions cognitives après l'exercice. Une autre étude fait état d'une amplitude de la composante N200 plus petite et une latence de P300 plus courte durant une tâche d'Oddball après 20 minutes de marche sur tapis roulant et de repos chez 40 préadolescents, en comparaison avec la condition au repos, ce qui suggère encore un effet positif de l'exercice sur les fonctions cognitives (Drollette et coll., 2014). Des résultats similaires ont été observés à la suite d'une séance

d'exercice de 30 minutes sur tapis roulant chez des étudiants universitaires, avec une latence plus courte de la composante P300 lors de la tâche Flanker et d'une tâche de *Go-No Go* (Hillman, Snook, & Jerome, 2003 ; Kamijo, Nishihira, Hatta, Kaneda, Wasaka, et coll., 2004).

Ainsi, l'ensemble de ces études suggère qu'un exercice aérobie de 20 à 30 minutes affecte positivement les processus neuroélectriques sous-jacents aux fonctions exécutives par le biais de l'allocation accrue des ressources neuronales et des modifications du traitement cognitif.

3.2.2. Intensité de l'exercice

L'effet de l'exercice aigu sur la cognition est typiquement évalué par deux paradigmes d'exercice : exercice sous-maximal et exercice d'intensité maximale. Certaines études n'ont pas trouvé d'effet de l'exercice sur la cognition, possiblement car l'intensité n'était pas assez élevée pour engendrer les changements physiologiques nécessaires (McMorris et coll., 2003). Il est aussi possible que le point optimal soit plus haut pour les athlètes que les non-athlètes, tel que suggéré par une revue de la littérature menée par Kashihara et collègues (Kashihara, Maruyama, Murota, & Nakahara, 2009). Par ailleurs, il semble que la capacité physique (*fitness*) d'un individu ait une incidence sur l'effet de l'exercice sur la cognition : des effets positifs sont évidents chez des individus très en forme, alors que des effets négligeables sont observés chez des individus moyennement en forme et que des effets négatifs sont engendrés chez des individus sédentaires (Chang et coll., 2012 ; Labelle et coll., 2013 ; Ludyga, Gerber, Brand, Holsboer-Trachsler, & Puhse, 2016).

Au contraire, une multitude d'études suggèrent une amélioration des fonctions cognitives, particulièrement des fonctions exécutives, à la suite d'une séance d'exercice aérobie d'intensité moyenne (Audiffren, 2009 ; Audiffren, Tomporowski, & Zagrodnik, 2008, 2009 ; Basso, Shang, Elman, Karmouta, & Suzuki, 2015 ; Brisswalter et coll., 2002 ; Byun et coll., 2014 ; Chang et coll., 2012 ; Drollette et coll., 2014 ; Etnier et coll., 1997 ; Ferris, Williams, & Shen, 2007 ; Hillman et coll., 2009 ; Hillman et coll., 2003 ; Kashihara, Maruyama, Murota, & Nakahara, 2009 ; Lambourne, Audiffren, & Tomporowski, 2010 ; Lambourne & Tomporowski, 2010 ; Netz et coll., 2016 ; Tomporowski, 2003). Des améliorations de différentes mesures de la tâche de *Go-NoGo*, mesurant l'inhibition, ont été

observées chez des participants adultes en bonne santé à la suite de 25 minutes de marche sur tapis roulant à 60 % de leur réserve cardiaque (Netz et coll., 2016). Par ailleurs, dans une étude récente, des participants ont complété une batterie de tests neuropsychologiques (HVLIT, tâche de Stroop, SDMT, *Digit Span*, TMT, COWAT et le test de rétention visuelle de Benton modifié) avant et après 50 minutes d'exercice sur vélo stationnaire à 85 % de la fréquence maximale estimée par l'âge (Basso et coll., 2015). Cette étude conclut que l'exercice aigu améliore le fonctionnement du cortex préfrontal, mais non celui de l'hippocampe, sans différence entre les quatre groupes.

L'effet positif de l'exercice d'intensité moyenne sur les performances cognitives semble attribuable à divers facteurs psychophysiologiques, comme l'amélioration directe de l'oxygénation cérébrale et la modification de l'action des neurotransmetteurs. L'augmentation du débit cérébral sanguin dans certaines zones cérébrales peut amener une facilitation des fonctions exécutives. En effet, cette facilitation pourrait être médiée par l'amélioration du fonctionnement des régions cérébrales préfrontales, comme le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), le cortex frontal inférieur (IFC) ou l'aire motrice supplémentaire (pré-SMA ; Kashiwara et coll., 2009 ; Mirabella, 2014). L'exercice aigu semble entraîner une amélioration de la performance à la tâche de Stroop qui est corrélée positivement à une augmentation du niveau du signal BOLD mesurée par la NIRSf dans le cortex préfrontal (Byun et coll., 2014). Par ailleurs, l'exercice aigu pourrait améliorer les performances cognitives en modifiant les niveaux de neurotransmetteurs dans le système nerveux central. Plus spécifiquement, l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline, l'épinéphrine, l'hormone corticotrope et la vasopressine sont des neurotransmetteurs jouant un rôle important dans l'hippocampe et dans le cortex cérébral et jouent un rôle dans les fonctions exécutives (McMorris, 2009 ; McMorris et coll., 2003 ; McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016).

La méta-analyse de Lambourne et Tomporowski indique qu'un protocole d'exercice anaérobie ou d'intensité maximale amenait une diminution de la performance aux tests neuropsychologiques chez une population saine (Lambourne & Tomporowski, 2010). Dans une étude qui visait à examiner la modulation des fonctions exécutives au cours d'un exercice aigu et à déterminer si l'intensité de l'exercice modérait cette relation, 84 étudiants universitaires ont été répartis dans quatre groupes : témoin, 30 %, 50 %, et 80 % de la

fréquence cardiaque. Les résultats indiquent une performance altérée au *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) dans le groupe à intensité élevée par rapport aux trois autres groupes (Wang, Chu, Chu, Chan, & Chang, 2013). Une étude de Covassin et collaborateurs avait pour but d'examiner les effets d'une séance d'exercice d'intensité maximale sur les fonctions cognitives d'athlètes adultes, sans commotion cérébrale ou autre blessure, tels que mesurés par la batterie ImPACT (Covassin, Weiss, Powell, & Womack, 2007). Les athlètes du groupe expérimental ont complété la batterie à trois reprises : évaluation de référence, 15 minutes après l'effort physique, 3 jours après. Ceux du groupe témoin ont également complété la batterie de tests à trois reprises, mais n'ont pas fait l'effort physique. Les résultats indiquent que le score de mémoire verbale et le score de mémoire de rappel immédiat diminuent significativement de l'évaluation de référence à l'évaluation post-exercice chez les athlètes du groupe expérimental ; par ailleurs, ce score revient à sa valeur normale trois jours après la blessure.

Une étude plus récente visait à examiner les effets d'un entraînement par intervalles à haute intensité (jusqu'à 18 sur l'échelle de Borg) sur les résultats au SDMT et à la tâche de Stroop chez des athlètes sains (Whyte, Gibbons, Kerr, & Moran, 2015). Quarante athlètes qui pratiquent le football gaélique, le hurling et le rugby ont complété le test au repos et après l'exercice. Les résultats indiquent une diminution de la performance au test de Stroop plus faible après l'effort physique intense. Une diminution de la performance au SDMT n'est pas observée, ce qui est attendu puisque la fatigue ne semble pas affecter la performance aux tâches cognitives évaluant la vitesse de traitement de l'information (Iverson et coll., 2005). Encore, l'exercice d'intensité maximal facilite la vitesse de traitement de l'information dans une tâche de contrôle de l'interférence chez des participants-témoins, comme indiqué par une amplitude de la N200 réduite et une latence de la P300 plus courte après l'exercice en comparaison au repos. Cet effet semble persister même après une période de récupération de 15 minutes. Cependant, il est possible que cette « persistance » soit, en fait, due à un effet de pratique, puisque la tâche a été administrée deux fois sur un intervalle de 15 minutes (Finkenzeller, Doppelmayr, Wurth, & Amesberger, 2018).

En résumé, une séance d'exercice aérobie d'intensité moyenne semble améliorer la cognition, alors que l'exercice anaérobie (ou d'intensité maximale) ou le HIIT semble avoir un effet négatif.

3.2.3. Type de tâche cognitive

L'effet négatif de l'effort physique intense sur les fonctions exécutives réplique les résultats de plusieurs études (Del Giorgio, Hall, O'Leary, Bixby, & Miller, 2010 ; McMorris et coll., 2009 ; Wang, Chu, et coll., 2013 ; Whyte et coll., 2015). Ces résultats peuvent être expliqués par la théorie d'hypofrontalité transitoire, selon laquelle un exercice d'une intensité suffisante peut nécessiter des ressources du lobe frontal, menant à une altération des fonctions cognitives ayant pour siège le lobe frontal, c'est-à-dire les fonctions exécutives (Dietrich, 2006). Cependant, une méta-analyse indique que l'exercice aigu a des effets sélectifs sur le traitement cognitif ; l'exercice semble faciliter certains aspects du traitement de l'information, tels que l'amélioration des processus impliqués dans la résolution de problèmes et des actions orientées vers les objectifs, c'est-à-dire les fonctions exécutives (Basso et coll., 2015 ; Netz et coll., 2016 ; Tomporowski, 2003)

3.2.4. Moment de l'administration de la tâche cognitive

Alors que la méta-analyse de Chang et ses collaborateurs (2012) montre un effet positif de lorsque la cognition est mesurée durant (taille d'effet = 0,22-0,40), immédiatement après et après un délai à la suite de la séance de l'exercice, celle de Lambourne et Tomporowski (2010) suggère que le fait d'effectuer la tâche cognitive durant l'exercice diminue la performance (taille d'effet = 0,14), alors que l'exercice a un effet positif sur la performance lors que la tâche est accomplie après la séance (taille d'effet = 0,20).

Une étude de Del Giorgio et ses collègues propose que la théorie d'hypofrontalité transitoire est responsable de la diminution de la performance cognitive. Leur étude suggère que les mesures de fonctions exécutives restent réduites pour un certain temps à la suite de la séance d'exercice, et ce, jusqu'à ce que le cerveau retourne à son homéostasie (Del Giorgio et coll., 2010). Pour vérifier cette hypothèse, Mohler a administré la batterie de tests ImPACT une première fois comme référence de base, ainsi qu'à la suite d'un test de VO₂ maximal à six

athlètes-témoins après une période de repos de 5, 15 ou 30 minutes (Mohler, 2016). Un effet négatif de l'exercice d'intensité maximal n'a pas été observé dans ce projet de mémoire universitaire, ne permettant pas de s'avancer sur l'effet du moment de l'administration de la tâche cognitive. Une étude indique que l'amélioration des fonctions cognitives dure moins de 30 minutes à la suite d'un protocole d'exercice aérobie (Netz et coll., 2016), alors qu'une autre montre que l'effet positif dure moins de dix minutes (Kashihara & Nakahara, 2005).

À la lumière des quelques études disponibles, la tâche ne devrait pas être administrée longtemps après la fin de la séance d'exercice afin de maximiser le potentiel de l'exercice.

3.2.5. Critique des études

Alors que ces études renseignent quant aux paramètres qui influencent positivement et négativement la performance cognitive, elles sont très hétérogènes ; difficile d'en tirer des conclusions claires, puisque leurs protocoles sont très différents (p. ex. vélo stationnaire versus course sur tapis, intensité constante ou changeante pendant l'exercice, durée entre trois minutes et quelques heures, tâches cognitives qui mesurent différents construits, passation de la tâche cognitive pendant versus après l'exercice). Ceci est sans noter la façon dont l'intensité de l'exercice est déterminée. Certaines études utilisent la fréquence cardiaque, d'autres le VO₂ max, alors que d'autres utilisent la puissance musculaire. Par ailleurs, la grande majorité de ces études ont un échantillon de moins de 20 participants, qui n'incluent ni femmes ni athlètes de sports organisés comme le football ou le hockey.

Important est de comprendre l'effet de l'exercice sur les capacités cognitives chez les individus sains afin de guider la décision de retour au jeu des athlètes ayant subi une commotion cérébrale. L'exercice aérobie d'intensité moyenne d'une durée d'une vingtaine de minutes semble amener une facilitation des fonctions exécutives, mesurée par un temps de réaction plus rapide et une précision des réponses accrue, lorsque la tâche est accomplie à la suite de l'exercice. Cependant, le même phénomène n'est pas nécessairement observé chez des athlètes avec une commotion cérébrale.

Tableau X. Effet de différents facteurs liés à l'exercice sur la performance cognitive

Effet positif	Effet négatif	Neutre
<ul style="list-style-type: none"> • Intensité moyenne (60-85 %) • Aérobie • Durée 20-30 min • Parfois durée 60 min • Traitement de l'information • Fonctions exécutives (si intensité moyenne) • Immédiatement jusqu'à 30 min après la cessation • Individus très en forme 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensité élevée (> 85 %) • Anaérobie • HIIT • De 11 à 20 min • > 30 min • Mémoire verbale • Fonctions exécutives (si intensité élevée) • Pendant exercice • Sédentarité 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensité faible (< 60 %) • < 10 min • Après 30 minutes • Individus moyennement en forme

3.3. Exercice chez des athlètes avec commotion

Bien que la documentation scientifique suggère une amélioration des capacités cognitives chez des athlètes-témoins ou des individus sains à la suite d'un effort physique, il est possible que certains athlètes montrent une intolérance à l'exercice à la suite d'une commotion. Le protocole de retour au jeu graduel proposé par le CISG implique l'utilisation de l'exercice et des symptômes comme moyen d'examiner l'intégrité du système nerveux afin de déterminer si la récupération est complète, en se basant sur les symptômes rapportés par l'athlète (McCrary et coll., 2017 ; McCrary et coll., 2009 ; McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Ainsi, la présence de symptômes pendant ou après l'exercice pourrait contre-indiquer le retour au jeu lorsqu'elle est utilisée comme moyen de déterminer le statut du joueur.

3.3.1. Symptômes

L'évaluation et le suivi des symptômes font partie intégrante de l'évaluation de la récupération à la suite d'une commotion. Bien que les symptômes soient de nature subjective et dépendent de nombreux facteurs, ils continuent à être largement utilisés en milieu clinique. On suppose qu'une augmentation des symptômes après un impact aurait une forte corrélation avec les événements neurométaboliques se produisant lors de la commotion (Giza & Hovda, 2001, 2014). Par ailleurs, une apparition de symptômes peut être due à la pratique d'exercice physique. Une revue de la littérature, publiée il y a quelques années, indique que le nombre de symptômes rapportés par les athlètes, avec et sans commotion, augmente immédiatement après une séance d'exercice, mais seulement pour une courte durée (Balasundaram, Sullivan, Schneiders, & Athens, 2013).

Plus récemment, un groupe de recherche a évalué l'utilité d'un test physique, appelé Gapski-Goodman, comme outil pour évaluer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire (Marshall, Chan, Tran, & DeMatteo, 2018). Le test de Gapski-Goodman (GGT) est un test physique standardisé qui a été développé par l'équipe médicale des Blackhawks de Chicago et utilisé depuis plus de cinq ans comme épreuve finale pour déterminer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire. Ce test combine, en alternance, un effort aérobie et un effort anaérobie, en plus de faire appel aux systèmes vestibulaires et visuels pour répliquer un environnement sportif dynamique. Selon les dires des auteurs, il permet de déterminer si les fonctions autonomiques et cérébrovasculaires se sont rétablies de la commotion ; toutefois, aucune mesure de ces fonctions n'a été effectuée. Une étude récente visait à déterminer l'utilité du GGT chez des athlètes adolescents et adultes (de 13 à 25 ans) en examinant l'incidence d'athlètes qui échouent au test (Marshall et coll., 2018). En se basant sur l'apparition de symptômes, 14,6 % des athlètes ont échoué au test, alors qu'ils étaient asymptotiques en effectuant l'étape 4 du protocole de retour au jeu de Zurich, indiquant une récupération physiologique incomplète. Cependant, plusieurs problèmes méthodologiques limitent les conclusions de cette étude. Par exemple, il est possible que l'exercice fût trop intense pour les athlètes qui n'ont pas fait d'effort aussi intense depuis au moins une dizaine de jours ou qu'il ne fût pas adapté au sport pratiqué par les athlètes (p. ex., pour les athlètes qui pratiquent des sports qui nécessitent un niveau faible d'effort

cardiovasculaire). Pour être en mesure de confirmer cette hypothèse, un groupe témoin est nécessaire ; malencontreusement, cette étude n'a pas employé de groupe sans commotion ayant effectué le même effort physique. Les mécanismes exacts qui sous-tendent la provocation des symptômes commotionnels restent à déterminer. Par ailleurs, plusieurs études ont révélé la présence symptômes post-commotionnels chez des athlètes sains au repos (Iverson & Lange, 2003 ; Zakzanis & Yeung, 2011) et après l'exercice (Alla, Sullivan, McCrory, Schneiders, & Handcock, 2010 ; Gaetz & Iverson, 2009). Ainsi, il est probable que le pourcentage d'athlètes qui échouent au test soit similaire chez un groupe non commotionné. L'interprétation des symptômes d'une commotion liée au sport comporte un défi dans la mesure où ils peuvent être, du moins en partie, le produit de l'exercice physique plutôt que d'être directement liés aux changements neurologiques venant de la commotion.

Comme argumenté à plusieurs reprises dans cette thèse, le recours au rapport de symptômes ne s'avère pas une mesure fiable de la récupération puisqu'il est sujet à plusieurs biais. Ainsi, il y a nécessité d'utiliser des mesures objectives pour déterminer la capacité d'un athlète récemment commotionné de retourner au jeu de façon sécuritaire lorsque celui-ci ne rapporte plus de symptôme au repos et après un effort physique rigoureux.

3.3.2. Fonctions cognitives

Les cliniciens peuvent avoir recours à l'évaluation cognitive pour guider leurs décisions cliniques à la suite d'une commotion cérébrale. Cependant, je pense que l'évaluation devrait être effectuée à la suite d'une séance d'exercice, puisque les athlètes seront à l'effort physique lorsqu'ils seront sur le terrain, à risque de subir une deuxième commotion. Cette affirmation est soutenue par les résultats d'une étude récente, qui suggère que l'exercice permet de détecter des déficits cognitifs chez 27,7 % des athlètes qui ont réussi l'étape 4 du protocole de Zurich et qui ont eu l'autorisation médicale pour retourner au jeu.

Dans l'étude de McGrath et collaborateurs (2013), un examen rétrospectif des dossiers médicaux a été effectué dans un réseau de 22 écoles et un programme de hockey junior. Les 54 athlètes inclus dans l'étude ont complété la batterie de tests ImPACT quatre fois : (a) en présaison, (b) dans les heures/jours qui suivent la commotion, (c) une fois asymptomatique et montrant des résultats similaires à ceux de l'évaluation de présaison et (d) suivant un protocole

d'exercice. Certains des athlètes ont été évalués à plus de quatre reprises, puisqu'ils ont dû refaire les tests de la batterie ImPACT plusieurs fois avant d'obtenir l'autorisation médicale pour retourner au jeu (mesure c). Les athlètes ont été séparés en deux groupes, réussite ou échec, selon les résultats à l'évaluation cognitive post-exercice (mesure d) par rapport à leur évaluation précédente (mesure c). Quinze athlètes (27,7 %) ont été classés dans le groupe échec. Une différence significative entre les deux groupes a été observée post-exercice, avec les athlètes du groupe échec montrant un score inférieur au score composite de mémoire verbale en comparaison au groupe réussite. Ces résultats sont importants puisqu'ils suggèrent un déclin cognitif après une séance d'effort physique d'intensité moyenne chez des athlètes asymptomatiques, prêts à retourner au jeu (c.-à-d., qui montrent des résultats similaires à ceux de leur évaluation de référence). Par ailleurs, ce déclin cognitif n'était pas accompagné d'une réapparition de symptômes.

L'étude de McGrath et coll. (2013) est, à ce jour, la seule étude publiée s'intéressant à l'interaction de l'effort physique et de l'évaluation cognitive chez des athlètes récemment commotionnés. Cependant, un mémoire de maîtrise s'est inspiré fortement de cette étude pour évaluer la fréquence d'échec à une évaluation cognitive post-exercice chez un échantillon d'adolescents-athlètes à la suite d'une commotion (Zaring, 2015). Des résultats similaires ont été observés, avec 28 % des athlètes qui montrent un déclin cognition post-exercice.

3.3.2. Critique des études

Malgré l'idée innovatrice de McGrath et ses collaborateurs, plusieurs problèmes méthodologiques limitent les conclusions tirées de cet article. Premièrement, le protocole d'exercice n'était pas standardisé, c'est-à-dire que les participants n'ont pas effectué les mêmes exercices (par exemple, exercices spécifiques au sport, ergocycle, course sur tapis roulant ou sur exerciceur elliptique). De plus, les exercices n'étaient pas effectués à la même intensité (fréquence cardiaque maximale prédite à partir de l'âge variant entre 60 à 80 %) et n'avaient pas la même durée (entre de 15 à 25 min). La variation du protocole peut influencer sur les performances cognitives, entraînant un échec artificiellement élevé à l'évaluation cognitive post-exercice. Deuxièmement, la sensibilité et la fidélité de la batterie de tests utilisée dans cette étude (ImPACT) ont été mises en doute par de nombreux chercheurs (Alsalaheen et coll.,

2016 ; Broglio, Ferrara, et coll., 2007 ; Broglio et coll., 2018 ; Resch, McCrea, et coll., 2013). Troisièmement, le devis de recherche utilisé n'employait pas de groupe témoin ayant reçu le même traitement (c.-à-d., évaluations pré- et post-exercice) que les athlètes avec une commotion cérébrale. De plus, les auteurs n'ont pas pris en compte l'ordre d'administration des deux conditions (repos, post-exercice), empêchant de déterminer si les déficits cognitifs étaient réellement dus à l'exercice ou à une fatigue physique/cognitive. Enfin, dans le mémoire de Zaring et dans l'étude de McGrath, la tâche cognitive a été répétée à plusieurs reprises du moment de la commotion jusqu'à la fin du protocole de retour au jeu, menant potentiellement à un effet de pratique pour lequel les auteurs n'ont pas contrôlé. Par conséquent, des recherches supplémentaires qui adressent ces limites sont nécessaires.

3.4. Conclusion

Selon la norme en matière de gestion clinique de la commotion liée au sport, un athlète ne peut retourner au jeu tant qu'il est symptomatique. Une fois qu'un athlète n'éprouve plus de symptôme au repos, il est recommandé qu'il reprenne graduellement l'activité sportive par l'entremise du protocole de retour au jeu de Zurich, en commençant par des exercices légers et en progressant jusqu'à la pratique du contact intégral (McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Un athlète ne devrait reprendre la compétition qu'après avoir démontré qu'il est capable de rester asymptomatique pendant et après un effort intense.

Étant donné que les athlètes présentent des déficits cognitifs dans les jours qui suivent une commotion liée au sport, l'évaluation cognitive est considérée comme une partie importante de l'évaluation du rétablissement (McCrary, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Les tests cognitifs fournissent aux cliniciens des résultats objectifs leur permettant de prendre une décision éclairée quant au retour au jeu d'un athlète. L'utilisation de l'évaluation cognitive en conjonction avec les symptômes est plus sensible que l'évaluation des symptômes seuls. Cette combinaison est recommandée pour s'assurer que l'athlète retrouve son fonctionnement cognitif de base avant de se mettre dans une situation susceptible aux commotions, telles que la pratique sportive (Van Kampen et coll., 2006). Par ailleurs, les tests utilisés dans l'étude de McGrath et coll. (2013) ne montrent que très peu de sensibilité ou d'utilité une fois les symptômes disparus (Alsalaheen et coll., 2016), mettant l'accent sur l'importance de

développer, de valider et d'utiliser des tests plus sensibles qui s'inspirent des tâches expérimentales pour l'évaluation de la commotion cérébrale.

Par ailleurs, comme certains athlètes montrent des déficits cognitifs post-exercice alors que leur performance au repos est bonne, il serait recommandable d'inclure les tests cognitifs à la suite d'un protocole d'exercice lors de l'évaluation de l'aptitude à retourner au jeu. Idéalement, la séance d'exercice incluse dans l'évaluation de la commotion ne devrait pas engendrer de déficit cognitif chez des individus sains. Ainsi, comme susmentionné dans ce chapitre, les fonctions cognitives ayant pour siège les lobes frontaux étaient particulièrement sensibles aux effets négatifs de l'exercice intense ou de longue durée, la séance d'exercice utilisée dans un contexte de recherche ou de clinique sur la commotion devrait être de type aérobie de durée moyenne.

Buts et hypothèses

Article I : Validité de construit et fidélité test-retest de la version couleur-forme de la tâche d'alternance

Contexte

Le but ultime de cette thèse est de produire une tâche ayant la capacité de détecter les déficits cognitifs à la suite d'une commotion, lorsque l'athlète ne rapporte plus de symptôme. Pour ce faire, avec l'équipe du laboratoire de Dr Dave Ellemberg, nous avons développé une tâche cognitive complexe qui vise à évaluer les fonctions exécutives, telles que la flexibilité cognitive, la mémoire de travail et le contrôle de l'inhibition et de l'interférence. Nous avons opté pour la tâche d'alternance, car plusieurs études suggèrent que la tâche peut détecter les déficits cognitifs qui proviennent de la commotion à court (quelques semaines après la blessure ; Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014) et à long terme (plusieurs années ; Moore et coll., 2014). Nous nous sommes basés sur la tâche produite par l'équipe du Dr Pontifex de Michigan State University (2012).

Lors de cette tâche, la capacité du participant d'alterner entre plusieurs ensembles de règles est évaluée (Monsell, 2003). Les participants doivent d'abord compléter deux conditions homogènes, qui demandent une discrimination simple entre deux stimuli. Lors de la première condition homogène, les participants doivent appuyer sur le bouton de gauche si le stimulus est vert et sur le bouton de droite si le stimulus est bleu (condition couleur). Le contour des stimuli est une ligne pleine. Lors de la deuxième condition, les participants doivent appuyer sur le bouton de gauche si le stimulus est de forme carrée et sur le bouton de droite si le stimulus est de forme circulaire (condition forme). Le contour des stimuli est une ligne pointillée. À la suite des conditions homogènes, les participants doivent compléter la condition hétérogène, qui requiert d'alterner entre les deux ensembles de règles apprises précédemment (couleur et forme). Lorsque le contour est une ligne pleine, les participants doivent répondre selon la couleur en ignorant la forme. Lorsque le contour est une ligne

pointillée, les participants devront répondre selon la forme et ignorer la couleur. Il est suggéré dans la documentation scientifique (Monsell, 2013).



Figure 1. Exemple de stimuli utilisés lors de la version A de la tâche d'alternance développée par notre laboratoire.

Une deuxième version de la tâche (version B), se voulant équivalente – cette équivalence sera testée lors de cette étude –, a été conçue étant donné que le contour pointillé pourrait plus attirer le regard que le contour plein. Pour éviter que cette différence de contour ait un effet sur la performance, les stimuli dans la première condition homogène auront un contour pointillé et les stimuli dans la deuxième condition homogène auront un contour plein.

Lors de cette tâche, les variables primaires sont le temps de réaction et la précision des réponses. De plus, de façon traditionnelle, trois différents coûts d'alternance sont calculés par les groupes de recherche pour le temps de réaction et la précision des réponses : coût d'alternance global, coût d'alternance local, coût de mémoire de travail. Ces trois coûts représentent, théoriquement, les habiletés des fonctions exécutives générales (global), de la flexibilité cognitive (local) et de la mémoire de travail (mémoire de travail; Gajewski, Kleinsorge, & Falkenstein, 2010 ; Kiesel et coll., 2010 ; Iring Koch, Gade, Schuch, & Philipp, 2010 ; Liefoghe, Barrouillet, Vandierendonck, & Camos, 2008 ; Monsell, 2003 ; Wylie & Allport, 2000). Le coût d'alternance en temps de réaction (coût global TR) est défini comme étant la différence de temps entre la condition hétérogène et la condition homogène, puisque le fait de changer d'ensemble de règles dans la condition hétérogène se traduit par un ralentissement du temps de réponse. De façon similaire, le coût d'alternance en précision (coût global ACC) est calculé par la différence entre la précision des réponses (c.-à-d., le

pourcentage de bonnes réponses) entre la condition hétérogène et la condition homogène. Le coût d'alternance local en temps de réaction (coût local TR) est représenté par le temps supplémentaire nécessaire pour répondre aux essais d'alternance (ceux où les participants doivent changer de règle, par exemple de couleur à forme) en comparaison aux essais de non-alternance (ceux où les participants conservent la même règle que l'essai précédent, par exemple forme à forme). Ainsi, il est calculé par la différence en temps de réaction entre les essais d'alternance et les essais de non-alternance dans la condition hétérogène. De même, le coût d'alternance local en précision (coût local ACC) est calculé comme étant la différence entre le pourcentage de bonnes réponses aux essais de non-alternance et aux essais d'alternance. Le coût de mémoire de travail en temps de réaction (coût mémoire de travail TR) est calculé comme étant le temps supplémentaire nécessaire pour répondre aux essais sans alternance dans la condition hétérogène par rapport à la condition homogène. Le coût de mémoire de travail en précision (coût mémoire de travail ACC) est calculé de façon semblable. Les coûts d'alternance sont calculés de façon à ce qu'un plus grand coût représente une moins bonne performance. Puisque les participants peuvent favoriser la précision au dépit du temps de réaction, le score d'efficacité inverse (IES) a été calculé pour chacun des coûts d'alternance en suivant la procédure proposée par Hugues et ses collègues (2004). Les formules ayant servi aux calculs sont présentées dans le Tableau XI.

Afin de prendre des décisions éclairées sur la base de la performance obtenue à une tâche cognitive, les cliniciens doivent prendre en compte les propriétés psychométriques de ladite tâche. Ainsi, il est important que la tâche soit valide et fidèle. Alors que les coûts d'alternance sont fréquemment calculés et utilisés par les chercheurs pour étudier le contrôle exécutif, aucune étude n'a vérifié leur validité de construit et leur fidélité test-retest. De plus, il faut identifier les facteurs (p. ex., sexe du participant, expérimentateur, version de la tâche) susceptibles de modifier la performance à la tâche.

Tableau XI. Calcul des différents coûts d’alternance

Coût	ACC	TR	IES
Global	= % Homo - % Hétéro	= TR Hétéro – TR Homo	= (TR Hétéro/% Hétéro) – (TR Homo/% Homo)
Local	= % essais non-alternance - % essais alternance	= TR essais alternance - TR essais non-alternance	= (TR essais alternance/% essais alternance) – (TR essais non- alternance/% essais non-alternance)
Mémoire de travail	= % Homo - % essais non- alternance	= TR essais non-alternance – TR Homo	= (TR essais non-alternance/% essais non-alternance) – (TR Homo/% Homo)

Buts

Ce projet comporte deux volets. Le but principal du premier volet est d’examiner la validité de construit de la tâche d’alternance chez des étudiants universitaires sans commotion cérébrale. Plus particulièrement, ce volet vise, dans un premier temps, à mesurer la validité de construit des trois différents coûts d’alternance qui sont traditionnellement calculés, ainsi que celle des variables primaires. Dans un deuxième temps, le premier volet vise à déterminer si l’expérimentateur, la version du test (A ou B) et le sexe du participant avaient une influence sur la performance à la tâche d’alternance. Le but du deuxième volet de l’étude est de mesurer la fidélité de test-retest sur un court intervalle (une semaine) des différentes variables de la tâche d’alternance chez des étudiants universitaires sans commotion cérébrale. La fidélité test-retest sur une semaine est considérée comme un standard, puisque la fidélité test-retest a tendance à diminuer avec le temps. Si l’intervalle est trop court, il y aura un effet de mémoire ; si l’intervalle est trop long, on risque de mesurer un changement dans des facteurs externes (p.ex., changement dans l’état de santé psychologique ou neurologique) plutôt que la fidélité. Par ailleurs, d’un point de vue clinique, il est possible qu’un participant ait, dans le cadre d’un retour au jeu, à compléter la tâche à deux reprises à un intervalle d’une semaine.

Hypothèses

Pour le premier volet, nous nous attendions à ce que la validité de construit de la tâche d'alternance soit moyenne étant donné qu'aucune autre tâche neuropsychologique ne mesure exactement les mêmes construits que cette tâche. Par ailleurs, les fonctions exécutives sont difficiles à évaluer puisqu'elles sont soumises à un effet que l'on appelle « impureté de la tâche ». Puisque la fonction exécutive visée (p. ex. flexibilité cognitive) est intégrée dans un contexte spécifique de la tâche (de sorte que la fonction exécutive opère à partir de quelque chose), tous les scores dérivés de la tâche vont nécessairement inclure une variance systématique attribuée à des processus non reliés aux fonctions exécutives. Malheureusement, cette variance systématique est substantielle, rendant difficile la mesure précise de la fonction exécutive visée (Miyake & Friedman, 2012).

Plus spécifiquement, nous nous attendions à des corrélations faibles à moyennes du coût d'alternance local avec les résultats à différents tests qui mesurent la flexibilité cognitive, soit le *Comprehensive Trail Making Test* (CTMT), la condition d'alternance du test d'Interférence couleur-mot de la batterie *Delis-Kaplan Executive Function System* (D-KEFS), l'Échelle de flexibilité cognitive (CFS) et l'échelle Flexibilité du questionnaire *Behavioral Rating Inventory of Executive Functions* pour adultes (BRIEF-A). De plus, nous prévoyions des corrélations faibles à moyennes du coût d'alternance de mémoire de travail avec les résultats au test d'empan numérique (aussi appelé *Digit Span*) de la batterie *Wechsler Adult Intelligence Scale* version 4 (WAIS-4) et à l'échelle Mémoire de travail du BRIEF-A. Nous pensions obtenir des corrélations faibles à moyennes du coût d'alternance global avec les résultats à la condition d'interférence du test d'Interférence couleur-mot du D-KEFS et à la Composante globale des fonctions exécutives (GEC) du BRIEF-A. Finalement, pour la validité de construit des coûts d'alternance, nous nous attendions à une interdépendance des différents coûts, c'est-à-dire des corrélations significatives puisque les fonctions cognitives sous-jacentes à ces construits sont fortement reliés et travaillent de concert en tout temps (Diamond, 2013). Effectivement, comme suggéré par les résultats de Miyake et collaborateurs (2000), les trois fonctions exécutives clés (c.-à-d. flexibilité cognitive, inhibition et mémoire de travail) sont unitaires, donc représentent des construits différents, mais étroitement liés.

Nous pensons que les variables primaires issues de la tâche d'alternance, telles que la précision (c.-à-d., pourcentage de bonnes réponses), la vitesse de réaction ou le score d'efficacité inverse présenteront une validité similaire à ceux des coûts de globaux.

Nous ne prévoyions pas d'effet de l'expérimentateur ni de la version de la tâche effectuée. Cependant, comme plusieurs études suggèrent une différence de sexe dans la performance à différents tests cognitifs (Covassin, Elbin, Larson, et coll., 2012 ; Sicard et coll., 2018 ; Weiss et coll., 2003), nous nous attendions à voir un effet du sexe du participant, avec les participantes montrant un temps de réaction plus lent que les participants, ainsi que de plus grands coûts d'alternance pour le temps de réaction.

Pour le deuxième volet, nous nous attendions à une fidélité test-retest moyenne, puisque très peu de tests cognitifs évaluant les fonctions mentales supérieures (telles que les fonctions exécutives) montrent des indices de fidélité test-retest de plus de 0,75 (Broglio, Ferrara, et coll., 2007 ; Broglio et coll., 2018 ; Cole et coll., 2013 ; Collie, Maruff, Darby, & McStephen, 2003 ; Farnsworth, Dargo, Ragan, & Kang, 2017).

Article II : Effet de pratique de la version couleur-forme de la tâche d'alternance

Contexte

À la suite d'une commotion, le cerveau se retrouve dans un état de vulnérabilité à une seconde blessure. Si l'athlète subit une seconde commotion avant la résolution physiologique complète de la première, la récupération s'en verra prolonger, avec une aggravation des symptômes. La réaction au cerveau peut être si intense qu'elle puisse conduire à un état semblable à celui d'un traumatisme crânien grave ou à un syndrome du second impact, menant généralement au décès (Cantu, 1998 ; Laurer et coll., 2001 ; Longhi et coll., 2005 ; McCrory et coll., 2012). Afin de diminuer la probabilité qu'un athlète reprenne le jeu trop tôt, le CISG a proposé un protocole de retour au jeu progressif, appelé le protocole de Zurich (mise à jour en 2017, appelée protocole de Berlin). Le protocole consiste en six étapes, qui introduisent de plus en plus d'activité physique, jusqu'au retour à la compétition. Le protocole est basé sur une règle de progression : si l'athlète reste asymptomatique pendant une période complète de

24 heures après avoir complété une étape, il peut passer à la suite. Cependant, si les symptômes réapparaissent lors d'une étape, l'athlète doit arrêter, attendre 24 heures et recommencer l'étape précédente. Après une période de 24 heures sans symptôme, il pourra passer à la prochaine étape. Ainsi, la période minimale avant de retenter une étape ratée est de 48 heures.

Les tests cognitifs informatisés sont généralement effectués entre les étapes 4 et 5, moment auquel l'athlète a besoin d'une autorisation médicale pour retourner au jeu. Certains athlètes, c'est-à-dire ceux qui ne réussiront pas l'étape 4 dès la première tentative, devront accomplir la tâche à plusieurs reprises. La passation répétée d'une tâche cognitive peut causer un effet de pratique. Ainsi, il faut comprendre à quel point l'amélioration de la performance de l'athlète aux différentes passations est due à la récupération clinique et à quel point elle est due à l'effet de pratique. Puisque l'intervalle le plus court possible entre deux passations est de 48 heures, cet intervalle sera utilisé dans l'étude.

Buts

Le but de cette deuxième étude est d'évaluer la magnitude de l'effet de pratique associée à la passation répétée (quatre fois) de la tâche d'alternance avec un intervalle de 48 heures, ainsi que de déterminer le nombre de passations nécessaires avant l'atteinte d'un plateau (c.-à-d. que l'effet de pratique n'est plus présent), chez un groupe d'étudiants universitaires physiquement actifs, sans commotion cérébrale. Par ailleurs, un but secondaire de l'étude est de vérifier si l'utilisation des deux versions de la tâche (A et B) en alternance permet de réduire cet effet de pratique.

Hypothèses

En nous basant sur les résultats d'études sur l'effet de pratique associé avec l'administration multiple d'un test informatisé (Calamia et coll., 2012 ; Collie, Maruff, Darby, et coll., 2003 ; Falletti, Maruff, Collie, & Darby, 2006), nous nous attendions à voir le plus grand effet de pratique entre la première et la deuxième passation de la tâche cognitive. Nous nous attendions également à observer un effet de pratique entre la deuxième et la troisième passation de la tâche. Cependant, nous pensons que la performance à la tâche ne s'améliorera

plus, donc que le plateau sera obtenu, à partir de la troisième passation. Finalement, nous pensions que l'utilisation en alternance des deux versions de la tâche permettrait de réduire la magnitude de l'effet de pratique, malgré le fait qu'elle sera toujours présente.

Article III : Évaluation cognitive post-exercice pour évaluer la disposition d'un athlète à effectuer un retour au jeu de façon sécuritaire

Contexte

L'étude de McGrath et collaborateurs suggère qu'un athlète sur quatre ayant subi une commotion montre des déficits cognitifs à la suite d'un protocole d'exercice d'intensité moyenne de 15 à 25 minutes, alors qu'il ne montre pas de déficit au repos, et ce, après avoir réussi l'étape 4 du protocole de Zurich (McGrath et coll., 2013). Ainsi, le cerveau de ces athlètes ne semble point avoir complété sa récupération, ce qui laisse l'athlète dans une position vulnérable à une deuxième blessure au cerveau.

Malgré l'importance clinique de cette étude, plusieurs défis méthodologiques limitent sa portée. Premièrement, le protocole d'exercice n'était pas standardisé : les participants n'ont pas effectué les mêmes exercices à la même intensité et avec la même durée. Deuxièmement, alors que la batterie de tests utilisée dans cette étude montre une bonne sensibilité à l'intérieur de trois jours suivant la commotion, elle ne détient pas la sensibilité nécessaire pour détecter les déficits cognitifs qui persistent au-delà de la phase de résolution de symptômes (Alsalaheen et coll., 2016). Troisièmement, l'étude ne comporte aucun groupe témoin qui a reçu le même traitement expérimental. Ainsi, il est impossible de savoir si la diminution de la performance est vraiment due à une récupération incomplète de la commotion ou si elle est due à la fatigue (par exemple, si elle est également présente dans un échantillon d'athlètes-témoins). Dans le même ordre d'idée, comme les conditions repos et post-exercice n'ont pas été complétées aléatoirement par les participants, nous ne pouvons déterminer si la détérioration de la performance est due à la fatigue physique et mentale du participant ou à un problème occasionné par la commotion cérébrale (c.-à-d., que la récupération physiologique est incomplète).

Buts

Le but de cette étude est de déterminer si l'évaluation cognitive à la suite d'un protocole d'exercice physique est une mesure plus sensible que l'évaluation cognitive au repos chez des athlètes ayant subi une commotion cérébrale. Cette étude nous permettra de vérifier si des athlètes commotionnés, mais asymptomatiques, présentent des déficits cognitifs à la suite d'un protocole d'exercice d'intensité semblable à leur sport.

Hypothèses

En nous basant sur les résultats d'études publiées dans les dernières années (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014), nous nous attendions à trouver une différence de groupe à la tâche cognitive d'alternance entre les athlètes récemment commotionnés et les athlètes-témoins. Par ailleurs, nous pensions qu'une sous-population d'athlètes (environ 25 %) ayant subi une commotion montrerait une diminution de leur performance à la suite du protocole d'activité physique. Nous croyions également que les athlètes-témoins ne montreraient aucune diminution de leur performance à la tâche d'alternance à la suite du protocole d'exercice. Nous nous attendions plutôt à voir une amélioration de la performance aux tests, sachant que les modalités d'exercice aigu choisies facilitent les fonctions mentales chez les personnes saines (Chang et coll., 2012 ; McMorris, Sproule, Turner, & Hale, 2011 ; Tomporowski, 2003 ; Tomporowski, 2016).

Article IV : Évaluation des fonctions exécutives à la suite d'un effort physique chez des athlètes ayant un historique de commotions cérébrales

Contexte

Dans les dernières années, une multitude d'articles ont révélé des déficits à long terme associés aux commotions cérébrales, plus particulièrement dans les divers aspects des fonctions exécutives, y compris la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et l'inhibition (Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Howell et coll., 2013 ; Moore, 2014 ;

Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Sicard et coll., 2019). Bien que l'accumulation de recherches sur les effets à long terme des commotions indique la présence de ces déficits, la nature et la présentation clinique des modifications cognitives à long terme sont moins bien comprises. Ainsi, il est particulièrement important d'identifier les tests qui détiennent la capacité de détecter ces changements subtils. Par ailleurs, alors que ces études montrent que différentes tâches cognitives peuvent détecter les changements subtils, aucun groupe de recherche n'a combiné l'évaluation cognitive avec un effort physique équivalent à l'effort déployé par l'athlète lors de la pratique de son sport.

Buts

Le but de cette étude est de déterminer si la passation de la tâche d'alternance à la suite d'un protocole d'effort physique d'intensité moyenne peut trouver une différence dans la performance entre des athlètes avec un historique de commotions cérébrales et des athlètes-témoins.

Hypothèses

En nous basant sur les résultats d'études similaires (Baillargeon et coll., 2012 ; Elleberg et coll., 2007 ; Sicard et coll., 2018, 2019), nous nous attendions à voir une différence dans la performance à la tâche cognitive entre les athlètes avec un historique de commotions cérébrales et des athlètes-témoins. En effet, nous nous attendions à voir une performance moins bonne de la part des athlètes avec un historique de commotions, c'est-à-dire une vitesse de réaction moins rapide ou une précision des réponses moins élevée.

Article I : Construct Validity and Test-Retest Reliability of a Color-Shape Version of the Task-Switching Paradigm

Veronik Sicard ^{1,2}, Robert Davis Moore ³, Alexe Simard¹, Gabriel Lavoie^{1,2} & Dave Ellemberg ^{1,2}

¹ *School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, 2100 Édouard-Montpetit, Montreal, QC, Canada, H3T 1J4*

² *Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, 90 rue Vincent d'Indy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, H2V 2S9*

³ *Arnold School of Public Health, University of South Carolina, 921 Assembly Street Columbia, SC, USA, 29208*

Dave Ellemberg, PhD (corresponding author)

Fax: +1 (514) 343-2181

Telephone number: +1 (514) 343-7830

E-mail: dave.ellemberg@umontreal.ca

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Ellemberg

Authors have no conflict of interest to declare.

Abstract word count: 150

Word count: 6,706

Abstract

The current study aims to examine the psychometric properties of a color-shape version of the switch task. In Experiment 1, 128 participants completed a battery of standardized measures of executive functions (EF) as well as the switch task to determine the construct validity of the three switch-costs (global, local, and working memory) and the primary variables (accuracy [ACC], reaction time [RT], and inverse efficiency score [IES] of the heterogeneous condition). In Experiment 2, 48 participants completed the task twice, 7-days apart, to evaluate its short-term test-retest reliability. Results do not support the construct validity and the test-retest reliability of local and working memory switch-costs. The overall higher psychometric properties of the global RT and IES switch-costs, and Hetero RT and IES suggest that they may be useful measures for clinicians to assess EF. The latter variables show good convergent validity with standardized measures of EF and good test-rest reliability ($ICC \geq .68$).

Keywords: convergent validity; executive control; switch task; adults; assessment

Introduction

Executive functions correspond to high-level cognitive abilities that work both separately and in concert to co-ordinate the selection and execution of willed actions (Diamond, 2013). A subset of executive functions, called cognitive control, is critical to achieve goal-directed behavior (Miyake et al., 2000). The core components of cognitive control are inhibitory/interference control, working memory, and cognitive flexibility (Miyake et al., 2000). Inhibitory control refers to an individual's ability to control attention, behavior, thoughts, or emotions, to overcome internal predispositions and external temptations that interfere with goal-directed outcomes (Luna, 2009). Without inhibitory control, we would be at the mercy of our impulses. Working memory is the ability to keep information in mind and to manipulate it mentally; that is, to work with information that is no longer perceived (Diamond, 2013). Working memory is required for making sense of anything that unfolds over time, for that always requires holding in mind what happened earlier and relating that to what comes later. Cognitive flexibility is an individual's ability to abandon one cognitive strategy in favor of another when environmental requirements change (Diamond, 2013). It also means being flexible enough to adjust to demands and priorities, admitting that we were wrong, and taking advantage of unexpected opportunities. Cognitive control is essential for everyday activities and is tightly coupled to academic and vocational success (Diamond, 2013). Alterations in cognitive control are observed across many neurological and neuropsychiatric populations, including individuals with schizophrenia, Asperger's syndrome, multiple sclerosis, and brain injuries (Diamond, 2013). Thus, it is critical to effectively measure and identify the integrity of cognitive control.

Cognitive control and its sub-components are often studied by means of the switch task, also called set-shifting or task-switching paradigm (Monsell, 2003). Typically, participants are first asked to perform two separate homogeneous conditions, to which they respond using a single rule-set. They then complete a heterogeneous condition (also called mixed rule-set condition), during which they must switch from one rule-set to another, depending on stimulus cues. It has been suggested that mixed rule-set conditions require the up-regulation and co-ordination of multiple aspects of attention and cognitive control (Monsell, 2003).

The switch task is particularly useful for research, as it enables the assessment and decomposition of multiple executive processes (Monsell, 2003). It provides several outcome measures through the computation of costs associated with the different conditions and stimuli. To date, three costs have been identified: global switch costs, local switch costs, and working memory costs. Global switch costs refer to the overall differences in performance between the homogeneous and heterogeneous conditions (Rogers & Monsell, 1995; Wylie & Allport, 2000). These costs are believed to result from the general increase in sustained attention and cognitive control required to complete the heterogeneous vs. homogeneous condition (Kiesel et al., 2010). Working memory costs refer to the decrease in performance between the homogeneous condition and non-switch trials of the heterogeneous condition (Liefoghe, Barrouillet, Vandierendonck, & Camos, 2008). Working memory costs are believed to result from the increased working memory required to reliably execute a correct response, while holding multiple rule sets in working memory (Kamijo et al., 2012). Finally, local switch costs refer to the decreased performance observed within the heterogeneous condition when an individual must switch between one rule set and another. These costs are believed to result from the increased inhibition and interference control required to flexibly switch between competing stimulus-response mappings (Allport & Wylie, 1999; Koch, Gade, Schuch, & Philipp, 2010).

Despite the extensive use of the switch task in research, to the best of our knowledge, no study examined its construct validity and reliability. Validity refers to the accuracy with which an instrument measures the intended construct (Cronbach & Meehl, 1955). Reliability refers to the consistency of scores, or the degree to which a measured outcome is accurate, reproducible, and consistent from one testing session to another (Cronbach & Meehl, 1955). Test-retest reliability is particularly important for clinical settings and refers to the consistency of scores obtained by the same person assessed with the same test on different occasions. (Koo & Li, 2016). Reliability does not imply validity; however, reliability does place a limit on the overall validity of a test. Thus, a test cannot be valid unless it is reliable.

Accordingly, the current study aimed to examine the psychometric properties of a new color-shape version of the switch task by conducting two experiments. In the first experiment, we sought to examine the construct validity of the three traditionally computed switch costs

and primary outcome variables (mean reaction time, accuracy, and inverse efficiency score of the heterogeneous condition of the task), as well as the effect of the test administrator, participant sex, and version of the task. The second experiment aimed to measure the short-term test-retest reliability of our version of the switch task.

For the first experiment, we hypothesized that local switch costs would positively correlate with scores on the Comprehensive Trail Making Test, on the switching condition of the Color-Word Interference task (CWI) included in the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), on the Cognitive Flexibility Scale (CFS), and on the Shifting scale of the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF-A). Further, we hypothesized that working memory costs would significantly correlate with scores on the Digit Span test included in the Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS-IV) and the Working memory scale from the BRIEF-A. We also hypothesized that global switch-cost would positively correlate with scores on the Global Executive Component on the BRIEF-A. As previous research has found that cognitive flexibility, inhibition, and working memory are related but separable components of cognitive control (Bugarski Ignjatovic, Semnic, Gebauer Bukurov, & Kozic, 2015; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007; Moore, Hillman, & Broglio, 2014; Watkins & Brown, 2002), we hypothesized that global, local, and working memory switch-costs will show a small-to-moderate relationship to one another. Lastly, we hypothesized that the primary variables and local switch costs would show similar relationships to standardized measures of executive functions.

For the second experiment, we hypothesized that intraclass correlation coefficients computed would range from moderate-to-good, based on prior evaluations of other cognitive tasks measuring cognitive control (Broglio, Katz, Zhao, McCrea, & McAllister, 2018; Collie, Maruff, Darby, & McStephen, 2003; Hughes, Linck, Bowles, Koeth, & Bunting, 2014).

Experiment 1: Construct Validity

Participants

A sample of 161 healthy young adults took part in this study. See Table 1 for demographics. Participants were university students. A structured interview was conducted at the beginning of the session with each participant to ensure that they met the inclusion criteria. A self-reported history of medical and psychiatric problems was obtained from each participant. Individuals with a history of neurological disease, psychiatric illness, head injury, learning disabilities, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), and any other condition that may interfere with cognition were not invited to participate in the study. Further, people who routinely used sedative medication, analgesic, or other central nervous system (CNS) active medications, or who reported current or past use of illicit substances such as marijuana, stimulants, opiates, or sedatives, or who reported drinking more than ten glasses of wine, beer, or spirits per week were also excluded. Participants were also screened for depression and anxiety (Beck Depression and Anxiety Inventories) and were required to score within normal ranges on neuropsychological screening (Raven Matrices), ADHD symptoms (Conner's Adult ADHD Rating Scale), and physical health (Global Physical Activity Questionnaire). Participants whose scores were above the clinical threshold were not invited to participate further in the study (n=33). Those measures were completed to ensure that no extraneous variables would not influence the results since they are known to have an impact on executive functions. Lastly, all participants had normal or corrected-to-normal vision and had no experience with neuropsychological testing or the switch task. The final sample included 128 participants.

Instruments and Procedure

This study was completed in compliance with the university's institutional research standards for human research. Testing was conducted individually by one or four trained experimenters (two females and two males), in a single session (approximately two hours), and in a quiet laboratory environment. The tests were administered in the following order:

Cognitive Flexibility Scale (CFS)

The CFS is a self-administered questionnaire consisting of 12 questions that determines a person's cognitive flexibility. Participants used a 6-point Likert scale ranging from 1 (Strongly disagree) to 6 (Strongly agree) to report how much each statement corresponded with their beliefs and feelings regarding certain behaviors. The higher the total score, the greater the cognitive flexibility. This scale was translated into French by Yvon Gagnon in 2001 as part of a thesis (Gagnon, 2001).

Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-A)

Participants completed the validated French version of the BRIEF-A. The BRIEF-A is a self-reported questionnaire to evaluate executive functioning in everyday activities over the past 30 days. The BRIEF-A includes nine clinical scales. The Behavioral Regulation Index (BRI) is composed of the Inhibition, Shift, Emotional Control, and Self-Monitor scales. The Metacognition Index (MI) is composed of the Initiate, Organization of Materials, Working Memory, Task Monitor, and Plan/Organize scales. Participants used a 3-point Likert scale to indicate how much the behavior has been a problem for them: Never = 1, Sometimes = 2, Often = 3. Higher scores indicate worse executive functioning. Raw scores are transformed to age-corrected t-scores (Roth, Isquith, & Gioia, 2005).

Comprehensive Trail-Making Test (CTMT)

The CTMT is a standardized set of five visual search and sequencing tasks, designed to assess cognitive flexibility and interference/inhibitory control. The CTMT requires participants to connect a series of stimuli in a specified order as fast as possible and consists of five trails. Trails 1 to 3, also called lower trails, require participants to draw a line connecting the numbers 1 through 25 in order. Trails 2 and 3 present extraneous stimuli participants must ignore, while Trail 1 presents no distractors. Trails 4 and 5, also called higher trails, require greater cognitive flexibility and interference/inhibitory control than the lower trails. Trail 4 requires the participants to connect numbers, which are provided in Arabic digit or word forms, from 1 to 21. Trail 5 requires the participants to switch between numbers and letters from one stimulus to the next. Total time in seconds for each trail was recorded, representing raw scores. Raw scores were transformed to age-corrected t-scores (Reynolds, 2002).

Digits Forward and Backward subtests (Wechsler Adult Intelligence Scale IV)

The Digit Span subtest from the Canadian adaptation of the WAIS-IV is comprised of Digit Span Forward and Digit Span Backward conditions, designed to assess short-term memory and working memory respectively. Digit Span Forward, consists of pairs of increasingly longer strings of numbers that the participant must repeat in the same order as presented orally by the experimenter. For Digit Span Backward, the participants must recite the string of numbers in reverse order. Administration is discontinued when both items from a given pair are incorrect. Both scores are recorded separately, and a combined scaled score of the two parts of the subtest is computed (Weschler, 2008).

D-KEFS Color-Word Interference Test

This test is based on the Stroop task (Stroop, 1935). The Color-Word Interference (CWI) test has two baseline conditions, and two experimental conditions. The baseline conditions are naming colored squares (Condition 1) and naming words that denote colors printed in blank ink (Condition 2). The first experimental condition (Condition 3) is the traditional Stroop task. The second experimental condition (Condition 4), requires the participant to switch between naming the dissonant ink color and reading the words (Condition 4). This condition is designed to be a measure of flexibility. Completion time in seconds and number of errors (both uncorrected and self-corrected) are recorded. Raw scores are converted to age-corrected scaled scores. The higher the scaled score, the better the performance (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Scaled scores for conditions 3 and 4 were used for the analysis in the current study.

Task Switching Paradigm

The switch task was implemented using the Psykinematix software (version 1.5.1, KyberVision Japan LLC) and responses were recorded with a serial-port response box by Cedrus (model RB-540, Cedrus, San Pedro, USA). For this task, stimuli were displayed on a black background in the center of the screen (Acer GN246HL 1920 × 1080 144 Hz, ON, Canada). Stimuli consisted of circles or squares, either blue or green, with a white outline, and were 7 cm × 7 cm. Stimuli were presented at a viewing distance of 1 m, corresponding to a

visual angle of 4°. Stimuli were presented until the participant responded or for maximum of 2000 ms. The inter-trial interval was 50 ms.

In addition to the instructions presented on the monitor, the experimenter orally presented standardized instructions prior to each test block. Before each test block, the participants were asked to respond as quickly and accurately as possible. For the first homogeneous condition, participants were instructed to press the left button if the stimulus presented was blue or the right button if the stimulus presented was green (randomly, the stimulus was either a circle or a square, with a solid white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. For the second homogeneous condition, participants were instructed to press the left button if the stimulus was a circle or to the right button if the stimulus was a square (randomly, the stimulus was either blue or green, with a white dashed outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. For the heterogeneous condition, participants were instructed to respond to the color or the shape rule sets according to the outline of the stimulus (solid line = color rule-set, dashed line = shape rule-set). Following a 30-trial practice, participants completed three experimental blocks of 60 stimuli. Across the three test blocks, participants completed 90 switch trials and 90 non-switch trials.

A second version of the task (version B) was also developed because we wanted two alternative and equivalent versions for research testing. This version of the test was identical except for the stimulus-response contingencies were reversed (solid line = shape rule set, dashed line = color rule set).

Data Reduction and Statistical Analysis

Outcome variables were divided in two categories: primary variables and switch costs. Primary variables were mean reaction time (Hetero RT), accuracy (Hetero ACC), and inverse efficiency score (Hetero IES) for the heterogeneous condition. Switch costs included the global, local, and working memory costs for RT, ACC, and IES.

Prior to calculating the switch and non-switch average reaction times (RT), RT data were cleaned to remove inaccurate and outlying trials. Trials associated with a RT faster than 200 ms or slower than 2000 ms were excluded from the average. Only correct trials were

included in the averaged RT. All trials in the heterogeneous condition blocks were categorized into either switch or non-switch trials. Trials requiring a switch between stimulus-response rule sets were considered as switch trials, and trials that did not require a switch between stimulus-response rule sets were considered as non-switch trials. An Inverse Efficiency Score (IES) was computed for each switch-costs following the same procedure as Hughes et al. (2004).

Global RT switch-cost was calculated as the difference between the additional time required to respond between the heterogeneous and homogeneous conditions. Similarly, global ACC switch-cost was calculated as the difference between error rates between homogeneous and heterogeneous conditions. Working memory RT cost was calculated as the additional time required to respond between the non-switch trials in the heterogeneous condition relative to the homogeneous condition. Likewise, working memory ACC cost was calculated as the difference in error rates non-switch trials in the heterogeneous condition relative to the homogeneous condition. Local RT switch-cost score was calculated as the additional time to respond to switch relative to non-switch trials in the heterogeneous condition. Likewise, local ACC switch-cost was calculated as the difference between error rates for switch trials relative to non-switch trials.

All statistical analyses were completed with SPSS 24.0 for Windows (IBM, Chicago, United States). Demographic information (age, years of education, body mass index, depressive symptoms on the BDI-II, anxiety symptoms on the BAI, ADHD symptoms on the CAARS, and score on the Raven, general health from the SF-36) were analyzed by a series of One-way ANOVAs with administrators as the between-subject factor to ensure that all four groups were similar.

Output measures from the switch task (i.e., mean reaction time, accuracy, and IES for the heterogeneous condition, and the switch costs) were analyzed by a series of $4 \times 2 \times 2$ [$4 \times (\text{Experimenter: 1, 2, 3, 4}) \times 2 (\text{Version: A, B}) \times 2 (\text{Participant sex: male, female})$] ANOVAs to determine whether the experimenter, participant sex, and version of the task influenced the results. Post-hoc comparisons using the Bonferroni correction were used to decompose significant interactions. Reported p-values are corrected.

To assess the convergent validity of the different switch costs, we conducted correlations with standardized measures of general executive functions, cognitive flexibility, and working memory. Specifically, we conducted correlations between global switch costs and scores on the Global Executive Component of the BRIEF-A, the composite index of the CTMT, and the composite score for both completion time and errors on the inhibition condition of the Color-Word Interference test. Moreover, we conducted correlations between local switch costs and scores on trails 4 and 5 of the CTMT, the switching condition of the Color-Word Interference test, the Cognitive Flexibility Scale, and the Shift scale from the BRIEF-A. We conducted correlations between working memory switch costs and scores on the Digit Span test and on the Working memory scale from the BRIEF-A. Moreover, correlations between the different switch costs were conducted to determine the extent to which these constructs are interrelated. Correlations were also conducted between heterogeneous RT, ACC, and IES, and the scores on all the previously stated standardized neuropsychological measures. A Bonferroni correction for multiple comparison was applied to the p-values.

Last, standardized measures that shown significant relationship to switch tasks variables were selected to be included in regression models of switch task performance, with administrator, version or sex as another independent variable if ANOVAs indicated a significant main interaction or effect.

Results

Demographics

Means for the demographic variables are presented in Table 1. Participants were separated into four groups according to the test administrator. No group differences were observed in terms of age, years of education, body mass index, symptoms of depression, anxiety, ADHD, neuropsychological health, or general health, F 's (1,95) < 1.33, ps > .14.

Effect of Administrator, Version of the Task and Participant Sex

A series of 4 (test administrator) \times 2 (sex) \times 2 (version) ANOVAs was conducted for global RT, ACC, and IES switch-costs. None of the interactions were significant,

$F(1,95) < 3.70$, $ps > .06$. A main effect of version was observed for global RT cost, $F(1,95) = 4.44$, $p = .04$, with participants exhibiting a higher switch-cost on version A (526.69 ± 150.19 ms) than on version B (462.37 ± 146.69 ms). A significant main effect of the administrator was observed for global ACC cost, $F(1,95) = 6.52$, $p < .01$, and there were no significant main effects, $F(1,95) < 2.06$, $ps > .12$. Specifically, participants from group 4 showed significantly smaller global ACC cost (5.19 ± 5.44 %) relative to those from group 1 (17.93 ± 13.17 %) and group 2 (14.11 ± 12.37 %; $ts > 3.16$, $ps < .03$). No other main effect was observed, $F(1,95) < 3.08$, $ps > .08$.

A series of $4 \times 2 \times 2$ ANOVAs was conducted for local RT, ACC, and IES costs. None of the interactions were significant, $F(1,95) < 3.83$, $ps > .05$. However, a significant effect of sex was observed for local RT and IES costs, $F(1,95) = 8.19$, $p < 0.01$, with females exhibiting larger switch-costs (146.63 ± 101.69 ms) than males (90.71 ± 80.76 ms), as well as a higher IES (2.29 ± 2.23) than males (1.15 ± 1.61), $ts > 2.88$, $ps < .01$. No other main effect was observed, $F(1,95) < 4.04$, $ps > .05$.

A series of $4 \times 2 \times 2$ ANOVAs was conducted for working memory RT, ACC, and IES costs. None of the interaction or main effect was significant, $F(1,95) < 3.69$, $ps > .06$.

A series of $4 \times 2 \times 2$ ANOVAs was conducted for primary variables (i.e., Hetero RT, ACC, and IES). None of the interaction was significant, $F(1,95) < 1.87$, $ps > .14$. Significant main effects of participant sex were observed for reaction time and IES, $F(1,95) > 5.88$, $p < 0.02$. Specifically, female participants exhibited longer reaction times (986.17 ± 154.45 ms) relative to males (902.05 ± 156.90 ms), as well as larger IES (11.60 ± 2.52) relative to males (10.37 ± 2.55). No other significant main effect was observed, $F(1,95) < 2.76$, $ps > .05$.

Thus, although no interaction was significant, main effect of sex was observed in four of the twelve dependent variables (local RT and IES costs, and Hetero RT and IES). Further, main effect of version and test administrator was observed in global ACC cost.

Construct Validity

A significant correlation was observed between both global latency and IES costs and the composite score of the CTMT, $rs > -.22$, $ps < .03$. Further, a significant correlation was

observed between global accuracy switch-cost and the completion time on the Condition 3 of the Color-Word Interference Test (D-KEFS), $r = .29$, $p < .01$. No significant correlation was observed between global switch-costs and the other standardized measures of global executive functions, $r_s < .18$, $p_s > .07$ (see Table 2).

No significant correlations were observed between local switch costs and scores for trails 4 and 5 of the CTMT, the switching condition of the Color-Word Interference test, the Cognitive Flexibility Scale or the Shift scale from the BRIEF-A, $r_s < .19$, $p_s > .07$ (see Table 3).

No significant correlations were observed between working memory switch costs and scores for the Digit Span test or the Working memory scale from the BRIEF-A, $r_s < .12$, $p_s > .26$ (see Table 4).

In contrast, Hetero RT was significantly correlated with the CTMT composite score, $r = -.28$, $p < .01$. Further, Hetero IES was correlated with both the CTMT trail 4 and the CTMT composite score, $r_s > .22$, $p_s < .04$. Hetero ACC was not significantly correlated with any of the standardized measures, $r_s < -.18$, $p_s > .07$ (see Table 5).

Significant correlations were observed between the working memory ACC and the global ACC, the local ACC, and the local RT switch costs, $r_s > .29$, $p_s < .01$. Significant correlations were also observed between working memory RT and both global and local RT switch costs, $r_s > .23$, $p_s < .03$. Local RT was also correlated with the global RT and the local ACC switch-cost, $r_s > .24$, $p_s < .001$. Lastly, significant correlation was observed between the global RT and the local ACC switch-cost, $r = .53$, $p < .001$ (see Table 6).

In summary, global RT and IES switch costs, as well as Hetero RT and IES were significantly correlated with the CTMT composite score. Hetero IES was also correlated with the CTMT trail 4. Global ACC cost correlated with the score on the condition 3 of the Color-Word Interference task. Neither local switch nor the working memory costs were significantly associated with the standardized measures used for comparison in the current study, thus, showing no evidence for construct validity.

Further, a series of regression analyses were conducted (see Table 9). CTMT composite score and participant sex accounted for 7.8% and 6.9% of the variance of the

Hetero RT when considered independently of each other, as revealed by simple linear regression models. The multiple regression model including the same variables was significant ($F(2,93) = 6.52, p < .01$), with an R^2 of .12. Both CTMT composite score and participant sex were significant predictors of Hetero RT. The analysis revealed that CTMT composite score and participant sex had significant unique contribution of 7.8% and 4.5% of the variance of Hetero RT.

CTMT Trail 4, CTMT composite score, and participant sex accounted for 4.6%, 7.1%, and 5.6% of the variance of the Hetero IES when considered independently of each other, as revealed by simple linear regression models. The multiple regression model including the same variables was significant ($F(3,92) = 3.84, p = .01$), with an R^2 of .11, and revealed that only participant sex had a significant unique contribution of 3.9% of the variance of Hetero IES.

Color-Word Interference Test Condition 3 completion time (CWI Cond3 CT), administrator, and version accounted for 9.6%, 15.9%, and 1.3% of the variance of the Global ACC cost when considered independently of each other, as revealed by simple linear regression models. The multiple regression model including the same variables was significant ($F(3,92) = 8.54, p < .001$), with an R^2 of .22, and revealed that only CWI Cond3 CT and administrator had a significant unique contribution of 9.6% and 11.1% of the variance of Global ACC cost.

CTMT composite score and participant sex contributed for 4.9% and 2.8% of the variance of the Global RT cost when considered independently of each other, as revealed by simple linear regression models. The multiple regression model including the same variables was significant ($F(2,93) = 3.21, p = .05$), with an R^2 of .06, and revealed that none of the predictors made a significant unique contribution to the variance of Global RT cost.

CTMT composite score and participants sex contributed for 5.8% and 3.3% of the variance of the Global IES cost when considered independently of each other, as revealed by simple linear regression models. The multiple regression model including the same variables was significant ($F(2,93) = 3.84, p = .03$), with an R^2 of .08, and revealed that only CTMT

composite score had significant unique contribution of 5.8% of the variance of Global IES cost.

Experiment 2: Test-Retest Reliability

Participants

A group of 48 healthy young adults took part in this study. Participants were volunteers recruited from university courses and social media. A structured interview was conducted at the beginning of the session with each participant to ensure that they met the inclusion criteria (see Experiment 1 for full description). Participant's demographic information is summarized in Table 7.

Procedure

This study was completed in compliance with the university's institutional research standards for human research. Participants were assessed at two time points, seven days apart. This retest interval was used to minimize the possibility of real cognitive change (e.g., due to illness or physical injury, stressful life events, sleep disturbance) and to provide accurate estimates of reliability for each measure (Bruyer & Brysbaert, 2011).

For the first testing session, participants reviewed and provided consent. Participants then completed the switch task (full description in Experiment 1). This visit lasted approximately 45 minutes. Seven days later, participants returned to the laboratory and completed the switch task.

Statistical Analyses

To calculate the switch costs and inverse efficiency scores (IES), the data were cleaned as described in Experiment 1. A series of repeated measures ANOVAs were conducted with sex as intra-subject factor. No interaction of Visit \times Sex or main effect of sex was observed, F 's (1,46) $<$ 3.54, p s $>$.07. Therefore, the results of male and female participants were pooled for subsequent analyses. The intraclass correlation coefficient (ICC) of the primary variables (i.e., Hetero RT, Hetero ACC, and Hetero IES), the RT switch costs, the ACC switch costs,

and the IES switch costs were estimated with SPSS using a single-rating, absolute-agreement, 2-way random-effect model reliability analysis. The intraclass correlation coefficient (ICC) is an index widely used for test-retest reliability (Hughes et al., 2014; Koo & Li, 2016), as it is clinically useful to determine how likely an individual will score the same results on a test.

Results

Demographics

Fifty-three healthy adults took part in the reliability study but only 48 met the inclusion criteria. 6. The final sample included 24 females and 24 males (mean age = 22.78 ± 2.85 years; range = 19.38-32.07 years). Most participants (67%) were French speaking and

Descriptive statistics for both visits, ICCs and their 95% confidence interval for the task-switching scores are presented in Table 8. A significant improvement was observed for Hetero ACC, Hetero RT, Hetero IES, global RT and IES switch-costs, and working memory IES switch-cost, $ps \leq .001$. No significant improvement was observed for the local RT, local ACC, local IES, global ACC, working memory ACC, and working memory RT switch-costs $ps \geq .07$.

The intraclass correlation coefficients indicated that Hetero RT was the most stable variable (ICC = .83, 95%CI = .70-.90), followed closely by Hetero IES, global RT cost, and global IES cost, ICCs $\geq .68$, 95%CI = .41-.82. The lowest ICCs were those of local ACC cost, working memory ACC and RT switch-costs (ICCs $\leq .16$, 95%CI = -1.72-.53).

Out of the twelve variables, Hetero RT was the only one showing a good ICC; however, four variables showed acceptable ICC (Hetero IES, global RT and IES cost, and working memory IES cost). The remaining variables showing poor test-retest reliability (i.e., ICC less than 0.50; Koo & Li, 2016).

General Discussion

The purpose of this two-part study was to assess the psychometric characteristics of a color-shape version of the switch task developed in our laboratory. Moreover, the study aimed to determine if the primary variables (i.e., Hetero RT, Hetero ACC, and Hetero IES) retain

greater psychometric proprieties than the traditionally computed switch costs. The measurement of switch costs is of interest because it is widely believed that they reflect the control processes that are engaged when subjects switch between two competing tasks. Global costs are believed to be measures of global executive functioning, while local switch costs are believed to reflect cognitive flexibility and working memory costs is believed to reflect working memory. Our findings suggest that the color-shape version of the switch task shows overall moderate psychometric characteristics.

Construct Validity

Examination of the construct validity of the traditionally computed switch-costs lead to variable results. Specifically, correlations between global RT and global IES switch costs and the CTMT composite score were statistically significant. However, these correlations are considered weak because they did not exceed 0.30. No other significant correlation was found between the global costs and the other measures. Further, a significant correlation was observed between global ACC switch-cost and condition 3 of the Color-Word Interference test. However, no significant correlations were found for the local and working memory switch costs and the established neuropsychological measures. Finally, Hetero RT and Hetero IES were significantly correlated to the CTMT composite score. These correlations did not exceed 0.30.

Because global RT switch-cost, global IES switch-cost, Hetero RT, and Hetero IES yield similar significant correlations with the CTMT composite score, we may conclude that they are marginally related to the same cognitive construct. The CTMT is a recent adaptation of the Trail Making Test (TMT) and was modified to provide an expanded evaluation of frontal lobe functioning through inclusion of tasks that require inhibition and task-switching ability (Reynolds, 2002). The task, and especially the composite score, shows excellent psychometric characteristics (Gray, 2006; Moses Jr, 2004). Factor analysis indicates the CTMT is composed of two factors, with Trail 1, 2, and 3 loading on a factor that assessed simple sequencing abilities, and Trails 4 and 5 loading on a second factor reflecting complex sequencing and task-switching abilities (Reynolds, 2002). It is likely that the significant relationships observed were primarily due to the common task-switching ability required

between the two tasks. Although both tasks require executive functioning, the CTMT is also a measure of visuospatial tracking and complex sequencing; thereby, it may explain why the relationship is not robust (Allen, Thaler, Ringdahl, Barney, & Mayfield, 2012; Smith et al., 2008). Moreover, a significant correlation was observed between global ACC switch-cost and the condition 3 of the Color-Word Interference test, suggesting that inhibition is required in order to complete the switch task (Roth et al., 2005). Thus, it appears that the switch task is an accurate measure of executive functions.

Several construct-related factors could account for the lack of relationship between the traditionally computed local and working memory switch costs and established measures of executive control. First, in computing the different switch costs, one is trying to separate the core components of executive control (i.e., cognitive flexibility, working memory, and inhibition and interference control). However, the switch task requires all components of executive control to work closely together. Therefore, because the components are so closely related, computing of different switch costs may not separate them effectively, thus resulting in low construct validity.

The local switch-cost may not solely reflect cognitive flexibility ability. A common assumption is that participants must use voluntary top-down control processes when they switch between competing rule sets, and that the same switching control processes are not needed on non-switch trials (Hughes et al., 2014; Wylie & Allport, 2000). Therefore, it is widely assumed that a slower performance on the switch trials relative to non-switch trials can be attributed to the additional cost of the control processes involved in switching between rule sets. When we compare switch and non-switch trials from the heterogeneous condition, we are assuming that the non-switch trials offer an appropriately stable baseline (i.e., participants have achieved complete task-set reconfiguration to baseline). However, an experiment by Lezak and colleagues calls into question the validity of local switch costs as measures of the time taken by participants to execute a shift of task sets (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Rather, there appears to be several factors influencing RT on switch trials, among which is an interference effect that is left over from the previous trials (i.e., task set inertia) that continues to influence responses on non-switch trials. Therefore, the local switch-cost may not solely reflect cognitive flexibility.

Non-construct-related factors could also account for the lack of relation (local and working memory switch costs) or weak relation (global switch costs and primary variables) between the switch task variables and established neuropsychological tasks. Because little-to-no computerized tests assessing executive control are available, established paper-and-pencil neuropsychological tests were used to determine convergent validity. However, it may not be optimal to compare the results directly from a paper-and-pencil test and a computerized task, because they are not measuring the construct with the same scale. Therefore, the fact that the outcome measures of the switch task are not statistically related to established traditional neuropsychological measures does not necessarily indicate the task is not clinically useful; rather it may indicate that the task is measuring a different cognitive construct.

Effect of Sex on Cognitive Performance

While a main effect of sex was observed on some variables, such as Hetero RT and Hetero IES, as well as local RT and IES switch costs in Experiment 1, no effect of sex was observed in Experiment 2. A recent review suggests that although studies may show a tendency towards a sex bias, tasks designed to measure executive functions have largely failed to identify any sex differences across a wide developmental range (Grissom & Reyes, 2019). Thus, it is unclear if sex is a moderator of the performance on the switch task and larger-scale studies are needed to verify this effect.

Test-Retest Reliability

The 1-week test-retest reliability showed low-to-moderate intraclass correlations. It is suggested that ICC used for clinical decision-making should be higher than .75 (Koo & Li, 2016). However, an acceptable reliability coefficient depends on the test and the clinical use for it (Conners et al., 1999). Out of the three primary variables, all but accuracy showed acceptable intraclass correlation coefficients (i.e., higher than .50; Koo & Li, 2016). Specifically, Hetero RT and Hetero IES showed moderate-to-good ICC (respectively, .68 and .83). Moreover, out of the nine switch costs, only three ICCs were deemed acceptable-to-good (i.e., global RT and IES costs, and working memory IES cost). Overall, RT measures were

more stable than ACC measures. This latter result is expected given that latency is considered a more precise measure than accuracy (Bruyer & Brysbaert, 2011).

Since only five of our coefficients reached the 0.60 threshold, it could be argued that the switch task is not reliable. As previously suggested, for clinical purposes, the ICCs obtained by the switch task should be above .75. Several factors could account for the ICCs lower than expected test-retest reliability. First, we must consider that measures based on response latency, compared to self-reported measures (for example, responses on a Likert scale), can be more variable, and consequently, negatively affect the intraclass correlation coefficients (Rogers & Monsell, 1995). Additionally, practice effects can be considered as a potential source of change (Wylie and Allport, 2000). Indeed, in Experiment 2, we observe an improvement in the performance from the first to the second assessment as indicated by a reduction in reaction time and an increase in precision.

The overall higher construct validity and test-retest reliability of the Hetero RT and Hetero IES suggest that it may be the most useful measures for clinicians to assess executive control. However, it needs to be considered that according to the present findings, the switch task only provides information about one aspect executive functioning (viz., cognitive flexibility), as indicated by the significant correlation with CTMT (Hedge, Powell, & Sumner, 2017; Lane, Banaji, Nosek, & Greenwald, 2007). Nevertheless, the findings of the present study bode well for the use of the Hetero IES to assess higher cognition.

Although the current study is characterized by several strengths, results must be interpreted considering the following limitations. First, we did not control for effort or fatigue during neuropsychological testing in Experiment 1; thus, we must assume that participants provided an honest effort throughout the protocol. Second, the choice of traditional neuropsychological tests to measure the construct validity may not have been optimal. Indeed, as no valid computerized tests for assessing executive functions are available, pencil-and-paper neuropsychological tests were used. The measurements from these tests are likely not equivalent to those of the switch task. For example, time measurements of computerized tests are likely to be more accurate than time measurements taken by a test administrator with a stopwatch (Meehan, d'Hemecourt, Collins, Taylor, & Comstock, 2012; Schatz & Zillmer,

2003; Taylor, 2012). Third, the use of auto-reported questionnaires to assess executive functions may pose a subjectivity bias as well as a social desirability bias.

The fact that some measures stemming from the switch task are not statistically correlated with the traditional neuropsychological measures does not necessarily indicate that the task is not clinically useful; rather, it indicates that the tasks measure different cognitive constructs. Nevertheless, significant correlations were observed between several standardized measures of executive functions and both global switch costs and primary variables. Future studies should investigate the construct validity using different tasks (ideally computerized tasks) measuring high-order cognition.

It is also important to consider that the psychometric characteristics measured in the present color-shape switch task may differ from those of other forms of the switch task. Indeed, different versions of the switch task have been used in the literature, including auditory, visuo-spatial, and numerical switch tasks (Dai, Chang, Huang, & Hung, 2013; Hillman, Kramer, Belopolsky, & Smith, 2006; Howell, Osternig, Van Donkelaar, Mayr, & Chou, 2013; Mayr et al., 2014; Moore, Hillman, & Broglio, 2014; Okumura, Cooper, Ferrara, & Tomporowski, 2013). These latter versions likely do not tap the same cognitive constructs as the color-shape version. Despite its limitations, our study has important clinical implications.

Conclusions

We examined the psychometric properties of a color-shape version of the switch task. Our results show moderate construct validity for the global switch costs and for the primary variables. However, the switch costs do not seem to add valuable information to the interpretation of the data. Indeed, low validity was observed for local and working memory switch costs, which are also less reliable than the global switch costs and the primary variables (i.e., reaction time and inverse efficiency score of the heterogeneous condition). Thus, researchers and clinicians should rely on the primary variables from the switch task rather than computing the traditional switch costs to increase the psychometric properties of the task – which is critical to advances in theoretical models of executive control and evaluation of

clinical populations. The current results indicate that the color-shape version of the switch task is a valid and reliable measure of executive functions.

Acknowledgment

We would like to thank Orkideh Aghazadeh-Tabrizi, Naomi Suissa, David Laplante, Annik Charest-Rettig, Alejandra Martinez, Najd Ajji, Manal Illoul, and Georges Hallak for their help in data collection and data entry.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest to declare. They have no professional relationships with companies or manufacturers who would benefit from the results of the present study. This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Elleberg.

References

- Allen, D. N., Thaler, N. S., Ringdahl, E. N., Barney, S. J., & Mayfield, J. (2012). Comprehensive Trail Making Test performance in children and adolescents with traumatic brain injury. *Psychological Assessment, 24*(3), 556-564. doi:10.1037/a0026263
- Allport, A., & Wylie, G. (1999). Task-switching: Positive and negative priming of task-set.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1990). *BAI, Beck Anxiety Inventory: Manual*: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II, Beck Depression Inventory: Manual*: Psychological Corporation.
- Broglio, S. P., Katz, B. P., Zhao, S., McCrea, M., & McAllister, T. (2018). Test-Retest reliability and interpretation of common concussion assessment tools: Findings from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Sports Medicine, 48*(5), 1255-1268. doi:10.1007/s40279-017-0813-0
- Bruyer, R., & Brysbaert, M. (2011). Combining speed and accuracy in cognitive psychology: is the inverse efficiency score (IES) a better dependent variable than the mean reaction time (RT) and the percentage of errors (PE)? *Psychologica Belgica, 51*(1), 5-13.
- Bugarski Ignjatovic, V., Semnic, M., Gebauer Bukurov, K., & Kozic, D. (2015). Cognitive impairment and functional ability in the acute phase of ischemic stroke. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 19*(17), 3251-3256.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences, 10*(3), 117-123. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011
- Collie, A., Maruff, P., Darby, D. G., & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Journal of the International Neuropsychological Society, 9*(3), 419-428. doi:10.1017/s1355617703930074

- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). *Conner's Adult ADHD Rating Scales: CAARS : Technical Manual*: MHS.
- Cronbach, L. J., & Meehl, P. E. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychological Bulletin*, 52(4), 281.
- Dai, C. T., Chang, Y. K., Huang, C. J., & Hung, T. M. (2013). Exercise mode and executive function in older adults: an ERP study of task-switching. *Brain and Cognition*, 83(2), 153-162. doi:10.1016/j.bandc.2013.07.007
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System Examiner's Manual* Texas: The Psychological Corporation, a Harcourt Assessment Company.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336-353. doi:10.1037/1528-3542.7.2.336
- Gagnon, Y. (2001). Une alternative possible au concept de congruence personne/emploi : la flexibilité cognitive. (Masters Thesis), Université de Montréal, Montréal.
- Gray, R. (2006). Comprehensive Trail Making Test. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 24(1), 88-91.
- Grissom, N. M., & Reyes, T. M. (2019). Let's call the whole thing off: evaluating gender and sex differences in executive function. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 86-96. doi:10.1038/s41386-018-0179-5
- Hedge, C., Powell, G., & Sumner, P. (2017). The reliability paradox: Why robust cognitive tasks do not produce reliable individual differences. *Behavior Research Methods*. doi:10.3758/s13428-017-0935-1
- Hillman, C. H., Kramer, A. F., Belopolsky, A. V., & Smith, D. P. (2006). A cross-sectional examination of age and physical activity on performance and event-related brain

- potentials in a task switching paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 59(1), 30-39. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.04.009
- Howell, D., Osternig, L., Van Donkelaar, P., Mayr, U., & Chou, L. S. (2013). Effects of concussion on attention and executive function in adolescents. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(6), 1030-1037. doi:10.1249/MSS.0b013e3182814595
- Hughes, M. M., Linck, J. A., Bowles, A. R., Koeth, J. T., & Bunting, M. F. (2014). Alternatives to switch-cost scoring in the task-switching paradigm: Their reliability and increased validity. *Behavior Research Methods*, 46(3), 702-721. doi:10.3758/s13428-013-0411-5
- Kamijo, K., Khan, N. A., Pontifex, M. B., Scudder, M. R., Drollette, E. S., Raine, L. B., Evans, E. M., Castelli, D. M., & Hillman, C. H. (2012). The relation of adiposity to cognitive control and scholastic achievement in preadolescent children. *Obesity*, 20(12), 2406-2411.
- Kiesel, A., Steinhauser, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M., & Koch, I. (2010). Control and interference in task switching--a review. *Psychological Bulletin*, 136(5), 849-874. doi:10.1037/a0019842
- Koch, I., Gade, M., Schuch, S., & Philipp, A. M. (2010). The role of inhibition in task switching: A review. *Psychonomic Bulletin and Review*, 17(1), 1-14.
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med*, 15(2), 155-163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Lane, K. A., Banaji, M. R., Nosek, B. A., & Greenwald, A. G. (2007). Understanding and using the implicit association test: IV. *Implicit measures of attitudes*, 59-102.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. New York, NY, USA: Oxford University Press.

- Liefooghe, B., Barrouillet, P., Vandierendonck, A., & Camos, V. (2008). Working memory costs of task switching. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *34*(3), 478-494. doi:10.1037/0278-7393.34.3.478
- Luna, B. (2009). Developmental changes in cognitive control through adolescence. *Advances in Child Development and Behavior*, *37*, 233-278.
- Mayr, U., LaRoux, C., Rolheiser, T., Osternig, L., Chou, L. S., & van Donkelaar, P. (2014). Executive dysfunction assessed with a task-switching task following concussion. *PLoS ONE*, *9*(3), e91379. doi:10.1371/journal.pone.0091379
- Meehan, W. P., 3rd, d'Hemecourt, P., Collins, C. L., Taylor, A. M., & Comstock, R. D. (2012). Computerized neurocognitive testing for the management of sport-related concussions. *Pediatrics*, *129*(1), 38-44. doi:10.1542/peds.2011-1972
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci*, *7*(3), 134-140.
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The Persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal of Athletic Training*, *49*(1), 24-35. doi:10.4085/1062-6050-49.1.01
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal of Athletic Training*, *49*(1), 24-35. doi:10.4085/1062-6050-49.1.01
- Moses Jr, J. A. (2004). *Comprehensive trail making test (CTMT)*. In: Elsevier.
- Okumura, M. S., Cooper, S. L., Ferrara, M. S., & Tomporowski, P. D. (2013). Global switch cost as an index for concussion assessment: reliability and stability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *45*(6), 1038-1042. doi:10.1249/MSS.0b013e318281e1fb

- Owan, Y., Murakami, H., Mori, Y., Yamagishi, K., Watanabe, D., Kato, H., Kezuka, M., & Kawamura, M. (2015). Correlation between cognitive impairment and postural instability in patients with Parkinson's disease. *Brain Nerve, 67*(1), 99-104. doi:10.11477/mf.1416200092
- RAND Health. (1993, 2017). 36-Item Short Form Survey Retrieved from http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (2003). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. San Anotnio, TX: Harcourt Assessment.
- Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive Trail-making Test: Examiner's Manual: Pro-Ed*.
- Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology, 124*, 207-231.
- Roth, R. M., Isquith, P. K., & Gioia, G. A. (2005). *BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function--adult Version : Professional Manual: Psychological Assessment Resources*.
- Schatz, P., & Zillmer, E. A. (2003). Computer-based assessment of sports-related concussion. *Applied Neuropsychology, 10*(1), 42-47. doi:10.1207/S15324826AN1001_6
- Smith, S. R., Servesco, A. M., Edwards, J. W., Rahban, R., Barazani, S., Nowinski, L. A., Little, J. A., Blazer, A. L., Green, J. G. (2008). Exploring the validity of the comprehensive trail making test. *Clin Neuropsychol, 22*(3), 507-518. doi:10.1080/13854040701399269
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 635-662.
- Taylor, A. M. (2012). Neuropsychological evaluation and management of sport-related concussion. *Curr Opin Pediatr, 24*(6), 717-723. doi:10.1097/MOP.0b013e32835a279b
- Taylor, B. N., & Kuyatt, C. E. (1994). Guidelines for evaluating and expressing the uncertainty of NIST measurement results: Citeseer.

- Watkins, E., & Brown, R. G. (2002). Rumination and executive function in depression: an experimental study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(3), 400-402. doi:10.1136/jnnp.72.3.400
- Weschler, D. (2008). *WAIS-IV : Administration and Scoring Manual*. Toronto, Canada: Pearson Canada Assessment
- World Health Organization. (2005). World Health Organization : WHO STEPS Surveillance Manual : the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. In. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Wylie, G., & Allport, A. (2000). Task switching and the measurement of "switch costs". *Psychological Research*, 63(3-4), 212-233.

Tableau XII. Article 1. Table 1 - Summary of Participants demographic information (n=96)

Measure	Mean	SD	Min	Max
Age (years)	22.12	1.50	20.01	25.52
Body mass index (kg/m ²)	22.87	3.30	16.78	34.02
Years of education	15.94	1.47	14.00	20.00
Depressive symptoms (BDI-II)	4.08	3.87	0	16
Anxiety symptoms (BAI)	4.59	4.36	0	15
ADHD symptoms	43.64	9.03	31	64
Raven raw score	55.85	2.60	47	60
General Health (SF-36 ; %)	80.52	9.30	60	100
Sex (%) males	50.00%	-	-	-
% Right handed	83.33%	-	-	-
% Sample identifying themselves as Caucasian	67.71%	-	-	-
% Francophones	56.25%	-	-	-
% Anglophones	19.79%	-	-	-

Notes. Depressive symptoms = total score on Beck Depression Inventory version II; Anxiety symptoms = total score on Beck Anxiety Inventory; ADHD score = t-score of G scale of Conners ADHD Adult Rating Scale, which represents Diagnostic and Statistical Manual version 5 (DSM-5) ADHD Total symptoms.

Tableau XIII. Article 1 - Table 2. Global switch-costs correlations

	GEC (BRIEF-A)	CTMT Composite Index	CWI Cond3 Errors	CWI Cond3 CT
Global ACC cost	-0.03	-0.14	-0.07	.29**
Global RT cost	-0.03	-.22*	<-.01	<-.01
Global IES cost	-0.14	-.24*	-0.08	-0.18

Notes. ACC = accuracy ; RT = reaction time ; IES = inverse efficiency score ; GEC = Global Executive Component t-score from the BRIEF-A ; CTMT = Comprehensive Trail-Making Test ; CWI Cond3 = Condition 3 of the Color-Word Interference from the D-KEFS battery ; CT = completion time ; * denotes a significant correlation at the 0.05 level ; ** denotes a significant correlation at the 0.01 level

Tableau XIV. Article 1 - Table 3. Local switch-costs correlation matrix

	Shift (BRIEF-A)	CTMT Trail 4	CTMT Trail 5	CWI Cond4 CT	CWI Cond4 Errors	CFS
Local ACC cost	<.01	-.06	-.05	-.19	-.17	.02
Local RT cost	.02	-.12	-.11	-.06	-.11	.09
Local IES cost	.05	-.10	-.08	-.08	.05	.007

Notes. ACC = accuracy ; RT = reaction time ; IES = inverse efficiency score ; Shift = Shift subscale t-score from the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions for Adult; CTMT = Comprehensive Trail-Making Test ; CWI Cond4 = Condition 4 of the Color-Word Interference from the D-KEFS battery ; CT = completion time ; CFS = Cognitive Flexibility Scale score ; * denotes a significant correlation at the 0.05 level ; ** denotes a significant correlation at the 0.01 level

Tableau XV. Article 1 - Table 4. Working memory switch-costs correlation matrix

	Digit Span	Working memory (BRIEF-A)
Working memory ACC cost	.08	.03
Working memory RT cost	.07	-.01
Working memory IES cost	.12	.11

Notes. ACC = accuracy ; RT = reaction time ; IES = inverse efficiency score ; Working Memory (BRIEF-A) = Working memory subscale t-score from the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions for Adult; Digit Span = scaled score from the Digit Span sub-test of the Weschler's Adult Intelligence Scale version 3; * denotes a significant correlation at the 0.05 level ; ** denotes a significant correlation at the 0.01 level

Tableau XVI. Article 1 - Table 5. Primary variables correlation matrix

	Shift (BRIEF -A)	Working memory (BRIEF- A)	GEC (BRIEF -A)	CFS	Digit Span	CTMT Trail 4	CTMT Trail 5	CTMT Composite Score	CWI Cond3 CT	CWI Cond4 CT	CWI Cond3 Errors	CWI Cond4 Errors
Hetero ACC	.04	-.04	.02	.05	-.04	.12	.07	.11	-.18	.19	.09	-.02
Hetero RT	.13	-.05	-.18	.03	-.04	-.16	-.13	-.28**	.04	-.03	-.10	-.03
Hetero IES	.04	-.03	-.16	.02	.01	-.22*	-.16	-.27**	.12	-.12	-.13	-.04

Notes. Hetero = heterogeneous condition ; ACC = accuracy ; RT = reaction time ; IES = inverse efficiency score ; Shift (BRIEF-A) = Shift subscale t-score from the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions for Adult; Working Memory (BRIEF-A) = Working memory subscale t-score from the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions for Adult; GEC = Global Executive Component t-score from the BRIEF-A ; CFS = Cognitive Flexibility Scale score ; Digit Span = scaled score from the Digit Span sub-test of the Weschler's Adult Intelligence Scale version 3; CTMT = Comprehensive Trail-Making Test ; CWI Cond3 = Condition 3 of the Color-Word Interference from the D-KEFS battery ; CWI Cond4 = Condition 4 of the Color-Word Interference from the D-KEFS battery ; CT = completion time; * denotes a significant correlation at the 0.05 level ; ** denotes a significant correlation at the 0.01 level

Tableau XVII. Article 1 - Table 6. Switch-costs correlation matrix

	Global ACC cost	Global RT cost	Local ACC cost	Local RT cost	Working memory ACC Cost	Working memory RT Cost
Global ACC cost	-	.03	-.11	.05	.88**	.08
Global RT cost	-	-	.53**	.24**	-.09	.95**
Local ACC cost	-	-	-	.38**	-.43**	.13
Local RT cost	-	-	-	-	.29**	.23**
Working memory ACC Cost	-	-	-	-	-	.01
Working memory RT Cost	-	-	-	-	-	-

Notes. ACC = accuracy ; RT = reaction time ; * denotes a significant correlation at the 0.05 level ; ** denotes a significant correlation at the 0.01 level

Tableau XVIII. Article 1 - Table 7. Summary of Participants demographic information
(n=48)

Measure	Mean	SD	Min	Max
Age (years)	22.78	2.85	19.38	32.07
Body mass index (kg/m ²)	16.73	2.80	16.73	28.40
Years of education	15.66	2.10	10.00	22.00
ADHD score (t-score CAARS)	44.38	8.97	32.00	65.00
% Undergraduate students	91.67%	-	-	-
Sex (%) males	50.00%	-	-	-
% Right handed	66.67%	-	-	-
% Sample identifying themselves as Caucasian	58.33%	-	-	-
% Francophones	66.67%	-	-	-
Days between visits	6.65	1.02	6.01	8.00

Notes. ADHD score = t-score of G scale of Conners ADHD Adult Rating Scale, which represents Diagnostic and Statistical Manual version 5 (DSM-V) ADHD Total symptoms.

Tableau XIX. Article 1 - Table 8. ICC Calculation in SPSS using single-rating, absolute-agreement, 2-way random-effects model

Variable	Visit 1	Visit 2	<i>p</i>	ICC	95% interval	
	Mean ± SD	Mean ± SD			Lower bound	Upper bound
Hetero ACC	91.64 ± 4.8	96.11 ± 3.6	.03	.48	.06	.71
Hetero RT	962.26 ± 148.6	770.10 ± 172.4	.00	.83	.70	.91
Hetero IES	10.57 ± 2.0	8.23 ± 2.2	.00	.68	.42	.82
Global ACC cost	6.66 ± 4.8	2.33 ± 3.3	.07	.42	-.04	.68
Global RT cost	554.13 ± 122.8	352.55 ± 142.8	.00	.69	.41	.82
Global IES cost	6.42 ± 1.7	3.98 ± 1.9	.00	.68	.42	.82
Local ACC cost	5.06 ± 7.2	1.84 ± 2.9	.82	.07	-.69	.48
Local RT cost	107.97 ± 92.8	49.79 ± 64.0	.19	.33	-.21	.63
Local IES cost	1.85 ± 1.29	.66 ± .70	.14	.36	-.16	.64
Working memory ACC cost	4.72 ± 4.5	1.35 ± 4.0	.58	.16	-.53	.53
Working memory RT cost	59.75 ± 41.6	-25.67 ± 33.9	.19	-.49	-1.72	.19
Working memory IES cost	5.55 ± 1.4	3.47 ± 1.55	.00	.69	.44	.83

Notes. Hetero = heterogeneous condition ; ACC = accuracy ; RT = reaction time ; IES = Inverse efficiency score. ICC values less than 0.5 indicate poor reliability; between 0.5 and 0.75 indicate moderate reliability; between 0.75 and 0.9 indicate good reliability, and greater than 0.90 indicate excellent reliability (Koo & Li, 2016).

Article II : Practice Effect Associated with the Serial Administration of the Switch Task and its Implications in the Evaluation of Sport-Related Concussion

Veronik Sicard, B.Sc. ^{1,2}, Alexe Simard, B.Sc. ¹, Robert Davis Moore, Ph.D ³ & Dave Ellemberg, Ph.D ^{1,2}

¹ *School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, 2100 Édouard-Montpetit, Montreal, QC, Canada, H3T 1J4*

² *Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, 90 rue Vincent d'Indy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, H2V 2S9*

³ *Arnold School of Public Health, University of South Carolina, 921 Assembly Street Columbia, S.C. 29208*

Dave Ellemberg, PhD (corresponding author)

Fax: +1 (514) 343-2181

Telephone number: +1 (514) 343-7830

E-mail: dave.ellemberg@umontreal.ca

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Ellemberg

Authors have no conflict of interest to declare.

Abstract word count: 249

Word count: 3,463

Abstract

Objective: The current study aimed to examine the practice effect associated with the serial testing of the switch task with and without an alternative version in a cohort of healthy university students. **Methods:** 40 individuals completed the switch task four times with a 48-hour interval between each assessment. Half of the participants completed the version A on the four visits (AA group), while the others alternated between versions A and B every other assessment (AB group). **Results:** Significant interactions of Visit \times Group was observed for reaction time and the inverse efficiency score. For the AA group, performance improved from V1 to V2, and from V2 to V3 ($ps \leq .01$), while the AB only significantly improved from V2 to V3 ($ps < .001$). As for accuracy, a main effect of visit was observed, with a significant improvement between V1 and V2, and between V2 and V3 ($ps \leq .02$). No change was observed between V3 and V4 for any of the conditions. **Conclusion:** In the context of return to play assessment following a sports concussion, athletes may have to complete a cognitive task several times within days. Here, performance improved over the first three assessments and stabilized with no statistically significant change between the third and fourth testing sessions. Moreover, although the use of an alternative version may help reduce the practice effect on some variables, the practice effect persists for accuracy. Hence, clinicians must consider the practice effect when they use the switch task for serial testing.

Keywords

Psychometrics; learning effect; cognitive testing; injury management; brain injury; clinical decision-making

Introduction

Sports concussions have garnered increasing attention from the media and the local community over the last decade. Frequent debates arise about athletes returning to play (RTP) too early following a concussion. Concussion typically involves the presence and evolution of clinical signs and symptoms in the minutes, hours, and days following the concussive insult. The acute clinical signs and symptoms largely reflect functional disturbances, such as a widespread energy crisis and neuronal dysfunction (Giza & Hovda, 2001). The whole nervous system is affected by these neurometabolic changes and may be vulnerable to a second traumatic event (Giza & Hovda, 2014).

Athletes need medical clearance before going back to full-contact practices. In addition to the subjective assessment of symptoms, cognitive tests are widely used to monitor recovery since deficits in several cognitive functions can be observed in days and weeks after the initial impact (Halterman et al., 2006; Iverson, Brooks, Collins, & Lovell, 2006; Makkdissi et al., 2010; Nelson, Janecek, & McCrea, 2013). Cognitive testing increases diagnostic accuracy when used in conjunction with symptoms assessment (Van Kampen, Lovell, Pardini, Collins, & Fu, 2006). It is believed that the disappearance of symptoms and cognitive deficits implies that the brain has clinically recovered; therefore, some athletes are tested multiple times within a few days to determine return-to-play (RTP).

Recent reviews indicate that several cognitive assessment tools do not meet the reliability nor validity standards recommended by the American Psychological Association, yet they are still widely used with athletes (Alsalaheen, Stockdale, Pechumer, & Broglio, 2016; Broglio, Katz, Zhao, McCrea, & McAllister, 2018; Resch, McCrea, & Cullum, 2013). Further, although several assessment batteries are sensitive within 72 hours of concussion, they often do not retain the required sensitivity to detect impairments beyond symptom resolution (Schatz, Pardini, Lovell, Collins, & Podell, 2006; Schatz & Sandel, 2013). A growing body of literature suggest that cognitive tasks specifically targeting executive functions (EF) seem to be the most sensitive to the outcomes of concussion because they can detect alterations beyond symptom resolution in some athletes (Belanger, Spiegel, & Vanderploeg, 2010; ElleMBERG, Leclerc, Couture, & Daigle, 2007; Halterman et al., 2006;

Sicard, Moore, & Ellemberg, 2017). Among these EF tasks, the switch task is a valid measure of executive functions known to have the requisite sensitivity to detect deficits in the acute, subacute, and protracted phases of recovery following a sports-related concussion (Howell, Osternig, Van Donkelaar, Mayr, & Chou, 2013; Mayr et al., 2014; Moore, Hillman, & Broglio, 2014).

To diminish the risk that athletes suffer a more serious injury by returning to play before recovery, the Concussion in Sports Group developed a gradual RTP protocol, called the Berlin protocol (McCrory et al., 2017). The RTP protocol is a 6-step approach based on a regression rule: if athletes remain asymptomatic for a full 24-hour period after completing a step, they can proceed to the next one. Cognitive testing may be used to help clinicians with the RTP decision-making process after the successful completion of step 4. If symptoms reappear following the completion of any step or the cognitive results at step 4 are not satisfactory, the athlete must return to the previous step, wait 24 hours, and try again. Thus, the shortest test-retest interval possible is 48 hours.

This serial testing poses a problem as multiple administrations of a cognitive task can lead to learning or practice effects (Calamia, Markon, & Tranel, 2012; Wesnes & Pincock, 2002). This practice effect might be due to comfort and experience with testing (i.e., reduced anxiety), learned strategies or memory for specific test items (Bartels, Wegrzyn, Wiedl, Ackermann, & Ehrenreich, 2010; McCaffrey, Duff, & Westervelt, 2013). The performance gains due to the practice effect are hypothesized to exist independently of true changes in a person's cognitive function. The measurement of the practice effect is critical in the clinical decision-making processes. Ideally, in the absence of a concussion, there should be minimal variation in test results (Broglio et al., 2018). However, because most cognitive assessments are based on a single test administration there has been no need to consider how serial testing can affect clinical decision-making, thus the available literature offers little guidance on this issue (McCaffrey & Westervelt, 1995). Yet, in the context of sports concussion assessment, serial cognitive testing is frequently completed to track recovery and determine if an athlete is ready to safely RTP (Bailey, Barth, & Bender, 2009; McGrath et al., 2013). It is therefore essential for clinicians working in the field of sports concussion to know the degree of normal

variation of a measurement to determine if changes in performance are clinically significant or due to practice.

Accordingly, this study aims to measure the magnitude of the practice effect in healthy young adults associated with serial testing with our color-shape version of the switch task. Based on prior studies with similar cognitive tasks (Collie, Maruff, Darby, & McStephen, 2003; Erlanger et al., 2003; Falletti, Maruff, Collie, & Darby, 2006; Valovich McLeod et al., 2004), we hypothesized that the practice effect would be the greatest between the first and second assessments, and that a plateau would be obtained by the third assessment.

Methods

Participants

Forty-nine healthy university students ages 19-31 agreed to participate in this study. However, nine individuals were excluded according to exclusion criteria described below. Therefore, 40 individuals completed the experiment (20 males and 20 females; mean age of 22.78 ± 2.68 years). A structured interview was conducted at the beginning of the session with each participant to ensure that they met inclusion criteria. A self-reported history of medical and psychiatric problems was obtained from each participant. History of neurological disease, psychiatric illness, traumatic brain injuries or concussions, learning disabilities, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and any other difficulty that may interfere with cognition were the exclusion criteria. Participants with routine use of sedative medication, analgesic, or other central nervous system active medications, or who reported regular use (current or past) of illicit substances such as marijuana, stimulants, or opiates or who reported drinking more than ten glasses of wine, beer, or spirits per week were also excluded. All participants had normal or corrected-to-normal vision. Participants with color blindness were not invited to participate in this study. We asked if they received a diagnosis and we confirmed that they could easily distinguish between blue and green. All participants scored within normal ranges on the Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS; Conners, Erhardt, & Sparrow, 1999). All participants completed the four testing sessions.

Procedure

Participants gave informed consent prior to the beginning of the study and were recruited through advertisements placed on bulletin boards across the campus and on social media. This study was completed in compliance with the Université de Montréal institutional research standards for human research. Testing was completed over four visits in a quiet laboratory environment. Because prior studies observed a plateau by the third assessment, we decided to include four sessions to our study to ensure that we reach a plateau (Beglinger et al., 2005; Benedict & Zgaljardic, 1998; Collie et al., 2003; Falleti et al., 2006). On the first visit, participants completed the structured interview, the CAARS, and the switch task. Then, on the following visits, approximately 48 hours apart (50.75 ± 4.32 , range = 40.43-56.52 hours), participants completed only the switch task. Participants were randomly assigned to one of two groups: AA or AB. Participants from the AA group completed version A of the switch task on the four assessments, while participants from AB group alternated between versions A and B every other assessment, with A always being the first version.

Apparatus

The task was implemented in Psykinematix (version 1.5.1, KyberVision Japan LLC) and responses were recorded by a serial-port response box by Cedrus (model RB-540, Cedrus, San Pedro, USA).

In addition to the instructions on the monitor, experimenter orally gave standardized instructions for each test block. Participants were asked to respond as quickly as possible with as few errors as possible. The switch task includes two homogeneous or single rule-set conditions (color and shape) and one heterogeneous or mixed rule-set condition. During the first homogeneous condition (color), participants had to respond according to the color of the stimulus. Specifically, they had to press the left button on a response box when the stimulus presented was blue or the right button if the stimulus presented was green (stimuli were randomly a circle or a square, with a solid white outline). Following a 15-trial practice, they completed 30 trials. Participants then followed the same procedure for the second homogeneous condition (shape), during which they had to respond according to the shape of the stimulus. Specifically, they had to press the left button if the stimulus presented was a

circle or press the right button if the stimulus presented was a square (stimuli were randomly blue or green, with a dashed white outline). During the heterogeneous condition, participants had to respond to either the color or the shape rule-set depending on the cue provided (here, the stimulus outline). If the outline was solid, participants had to respond according to the color rule, and if the outline was dashed, participants had to respond according to the shape rule (see Figure 1 for details).

We developed a second version of the task (version B) because we wanted two alternative and equivalent versions for research and clinical testing. A prior study from our laboratory confirmed that these two versions are equivalent (Sicard, Moore, Simard, et al., submitted).

Data Cleaning and Variable Computing

Outcome variables were reaction time (RT), accuracy (ACC) and inverse efficiency score (IES) on the heterogeneous (Hetero) conditions. RT data were cleaned to remove inaccurate and outlying trials. That is, trials associated with a RT faster than 200 ms or slower than 2000 ms were excluded from the average. Accuracy of responses was defined as the number of true positive and true negative responses divided by the number of trials. Only accurate trials were included in the averaged RT. Studies suggest that IES offers advantages over RT analysis when error rates are low (Bruyer & Brysbaert, 2011; Hughes, Linck, Bowles, Koeth, & Bunting, 2014); therefore it was computed and analyzed. Because the switch costs may be of interest to some researchers, global, local, and working memory switch costs for RT, ACC, and IES were computed. However, to lighten the manuscript, their computation and analysis are presented in Supplemental material.

Statistical Analyses

All statistical analyses were completed with SPSS 25.0 for Windows (IBM, Chicago, United States). Demographics information between the AA group and AB group were compared with a series of independent *t* tests. The extent of any improvement in group performance over the four assessments was determined by submitting each variable to repeated measures ANOVA with group (AA, AB) as inter-subject factor. For ANOVAs yielding a significant practice effect, post-hoc analyses were conducted through paired sample

t tests to directly compare the performance at each assessment. Further, because of its clinical utility, the 48-hour test-retest reliability was assessed. The intraclass correlation coefficient (ICC) is an index widely used for test-retest reliability (Hughes et al., 2014; Koo & Li, 2016), as it is clinically useful to determine how likely an individual will score the same results on a test. Specifically, the ICC of all the variables between visit 1 and visit 2 was assessed using a single-rating, absolute-agreement, 2-way random-effect model reliability analysis. These data are presented in Supplemental material.

Results

The demographic characteristics of the participants are shown in Table 1. No group difference was observed in terms of age, body mass index, and years of education, $t(38) = .29, ps = .77$. Their ages ranged from 19 to 31 with a mean of 22.78 ± 2.68 years.

A repeated measures ANOVA was conducted for Hetero ACC (Figure 1A). No interaction of Visit \times Group was observed, $F(1.37) = .87, p = .43, \eta^2 = .02, \phi = .20$. A main effect of visit was observed, $F(1.37) = 22.79, p < .001, \eta^2 = .38, \phi = 1.00$, with a significant improvement between V1 and V2 ($91.28 \pm 4.14\%$; $94.36 \pm 3.88\%$; $t(39) = 3.64, p = .001$), and between V2 and V3 ($94.36 \pm 3.88\%$; $95.88 \pm 2.89\%$; $t(39) = 2.49, p = .02$). No main effect of group was observed, $F(1.37) = 1.81, p = .09, \eta^2 = .05, \phi = .26$, suggesting that the use of alternative version does not reduce the practice effect.

A repeated measures ANOVA was conducted for Hetero RT (Figure 1B). A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1.37) = 13.38, p < .001, \eta^2 = .26, \phi = 1.00$. Post-hoc analyses did not show a group difference for V1, $t(38) = .06, p = .95$., but significant group differences were observed for the following three visits. Specifically, the AB group showed longer RT relative to the AA group on V2 (938.16 ± 124.55 ms; 733.16 ± 117.19 ms; $t(38) = 5.36, p < .001$), V3 (803.76 ± 151.26 ms; 653.31 ± 114.15 ms; $t(38) = 3.55, p = .001$), and V4 (837.08 ± 153.45 ms; 636.66 ± 119.15 ms; $t(38) = 4.61, p < .001$). Thus, these results suggest that the practice effect is greater in AA group than in AB group. Within the AA group, the performance improved from V1 to V2 (966.95 ± 132.60 ms; 733.16 ± 117.19 ms; $t(19) = 8.98, p < .001$), and from V2 to V3 (733.16 ± 117.19 ms; 653.31 ± 114.15 ms; $t(19) = 2.80, p = .01$). No improvement in performance was observed between V3 and V4

(653.31 ± 114.15 ms; 636.66 ± 119.15 ms; $t(19) = 1.65, p = .12$). Within the AB group, no improvement in performance was observed between V1 and V2 (969.52 ± 141.51 ms; 938.16 ± 124.55 ms; $t(19) = .92, p = .37$). The performance significantly improved only from V2 to V3 (938.16 ± 124.55 ms; 803.76 ± 151.26 ms; $t(19) = 5.02, p < .001$).

A repeated measures ANOVA was conducted for Hetero IES (Figure 1C). A significant interaction of Visit × Group was observed, $F(1,37) = 12.00, p < .001, \eta^2 = .24, \phi = 1.00$. No group difference was observed on V1, $t(19) = .12, p = .91$. Group differences were observed on the following three visits, $t_s(19) \geq 3.57, p_s < .001$. AB group showed greater IES relative to the AA group on V2 (10.10 ± 1.72; 7.69 ± 1.19; $t(38) = 5.13, p < .001$), V3 (8.42 ± 1.62; 6.80 ± 1.22; $t(38) = 3.57, p = .001$), and V4 (8.79 ± 1.61; 6.59 ± 1.22; $t(38) = 4.87, p < .001$). Thus, these results suggest that the practice effect is greater in AA group than in AB group. Within the AA group, the performance improved from V1 to V2 (10.63 ± 1.61; 7.69 ± 1.19; $t(19) = 11.04, p < .001$), and from V2 to V3 (7.69 ± 1.19; 6.80 ± 1.22; $t(19) = 3.12, p = .01$). No improvement in performance was observed between V3 and V4 (6.80 ± 1.22; 6.59 ± 1.22; $t(19) = 1.96, p = .07$). Within the AB group, the performance significantly improved only from V2 to V3 (10.10 ± 1.71; 8.41 ± 1.62; $t(19) = 5.22, p < .001$).

Results are presented graphically in Figure 1. Further, results from the switch-costs are presented in Supplemental Material.

Discussion

The present study examined the effect of serial testing with the switch task in a cohort of healthy young adults. In the context of return to play (RTP) decisions following a sports concussion, athletes may have to be tested several times before getting medical clearance. Therefore, it was important to understand the influence of the practice effect on cognitive task performance. Results from the current study indicate that accuracy, reaction time, and inverse efficiency score improved over the first three assessments and that they stabilized with no statistically significant change between the third and fourth testing sessions. Specifically, the practice effect on accuracy was similar between individuals who alternated versions on every other assessment (AB group) and those who did not alternate (AA group). However, for reaction time, the practice effect was more important for the AA group than for the AB group.

Specifically, RT improved significantly over the first three assessments for the AA group, whereas it mainly improved between the second and the third assessments for the AB group. Finally, examination of the inverse efficiency score showed similar results to those of RT. The results obtained herein are consistent with those obtained in prior studies examining practice effects for various cognitive tasks (Beglinger et al., 2005; Benedict & Zgaljardic, 1998; Collie et al., 2003; Falletti et al., 2006).

The use of alternative versions, dual baseline, and mathematical adjustment for serial testing have all been suggested as a means of reducing practice effects. Alternative versions of the task seem to do little to mitigate the practice effect, as participants likely transfer the strategies learned on one version of the test to another version (Basso, Bornstein, & Lang, 1999; Lowe & Rabbitt, 1998). This is particularly true for tasks requiring complex cognitive processing, including those that involve the formulation of a strategy (Basso et al., 1999; McCaffrey et al., 2013). The current results reinforce this assertion, as the practice effect on the accuracy was not diminished using alternative versions. It should be noted, however, that both RT and IES using alternate versions diminished the practice effect. Thus, it may be wise to use alternate versions of the task.

In the context of sports concussion, several authors have also suggested the use of a “dual baseline”. Specifically, this approach consists in administering the task twice at baseline to reduce the likelihood of a practice effect on the post-concussion assessment (Collie et al., 2003; Duff, Westervelt, McCaffrey, & Haase, 2001; Falletti et al., 2006; McCaffrey & Westervelt, 1995). It is evident from the current results that at least three assessments on the switch task would need to be conducted before performance reaches a plateau. Indeed, it is not uncommon for athletes to exhibit their best cognitive performance at RTP. Although this may be due to effort, the RTP assessment usually represents the third completion of a cognitive test for athletes (Collie et al., 2003; McCrory et al., 2018). Although there may be limitations in terms of time and access to athletes, the current results indicate that athletes should be baseline tested three times.

Another suggested approach to counter the practice effect on performance is to develop a mathematical adjustment for serial administrations (Bruggemans, Van de Vijver, & Huysmans, 1997; Temkin, Heaton, Grant, & Dikmen, 1999). That is, a coefficient could be

derived and then subtracted from the athlete's post-concussion results to determine the magnitude of change in performance which is clinically significant. Although our study provides data on the practice effect observed with serial administration of the switch task, we cannot recommend a mathematical adjustment because several factors challenge its validity and is still subjected to effort and intentional "sandbagging". Additional research evaluating both the practice effect and effort effect on serial cognitive testing is necessary to better inform clinicians how to optimize their cognitive data for decision-making.

Limitations

Certain limitations need to be considered in the interpretation of the present results. The performance did not improve from the third to the fourth assessments. However, the qualitative examination of the data indicates that although not statistically significant, there is a marginal improvement of accuracy (AA group), reaction time (AB group), and inverse efficiency score (AB group). Therefore, additional visits could be necessary to determine whether the test results have truly stabilized (i.e., attainment of the plateau) after three assessments. The sample studied included well-educated, healthy young adults, and therefore may limit inference to other samples. Previous research has shown that practice effects differ according to age and neurological, medical, and psychiatric health (Falleti et al., 2006; McCaffrey & Westervelt, 1995). Thus, results from the current study should be extended to include younger, older, less educated, more ethnically diverse participants to determine how these factors may influence the practice effect on the switch task. Certainly, replication with other samples would be desirable, especially in a clinical population.

Conclusion

This is the first study to examine the practice effect associated with the serial testing of the switch task. In the context of RTP assessment after a sports concussion, athletes may have to complete the cognitive testing several times within days if they do not show satisfactory results before the RTP. The current results indicate that both accuracy and reaction time improved over the first three assessments and stabilized with no statistically significant change between the third and fourth testing sessions. Moreover, the results suggest that, although the use of alternative versions of the task may help reduce the practice effect for the reaction time,

it cannot be eliminated for accuracy. Hence, clinicians must take the practice effect into account when they use the switch task for serial testing.

Funding

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Elleberg

Acknowledgment

We would like to thank Alizée Znaty, Alexandra Germain, Maria Lazanis, Annik Charest-Rettig, Alejandra Martinez, Georges Hallak, and Najd Ajji for their previous help in recruiting and evaluating several participants, as well as for their help with data entry.

References

- Alsalaheen, B., Stockdale, K., Pechumer, D., & Broglio, S. P. (2016). Validity of the Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT). *Sports Medicine, 46*(10), 1487-1501.
- Bailey, C. M., Barth, J. T., & Bender, S. D. (2009). SLAM on the stand: how the sports-related concussion literature can inform the expert witness. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 24*(2), 123-130. doi:10.1097/HTR.0b013e31819c1caa
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience, 11*(1), 118.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., & Lang, J. M. (1999). Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *Clin Neuropsychol, 13*(3), 283-292. doi:10.1076/clin.13.3.283.1743
- Beglinger, L. J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D. A., Crawford, J., Fastenau, P. S., & Siemers, E. R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology, 20*(4), 517-529.
- Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society, 16*(2), 262-267.
- Benedict, R. H., & Zgaljardic, D. J. (1998). Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*(3), 339-352.
- Broglio, S. P., Katz, B. P., Zhao, S., McCrea, M., & McAllister, T. (2018). Test-Retest Reliability and Interpretation of Common Concussion Assessment Tools: Findings from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Sports Medicine, 48*(5), 1255-1268. doi:10.1007/s40279-017-0813-0
- Bruggemans, E. F., Van de Vijver, F. J., & Huysmans, H. A. (1997). Assessment of cognitive deterioration in individual patients following cardiac surgery: correcting for

- measurement error and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 543-559. doi:10.1080/01688639708403743
- Bruyer, R., & Brysbaert, M. (2011). Combining speed and accuracy in cognitive psychology: is the inverse efficiency score (IES) a better dependent variable than the mean reaction time (RT) and the percentage of errors (PE)? *Psychologica Belgica*, 51(1), 5-13.
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *Clin Neuropsychol*, 26(4), 543-570. doi:10.1080/13854046.2012.680913
- Collie, A., Maruff, P., Darby, D. G., & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(3), 419-428. doi:10.1017/s1355617703930074
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). *Conner's Adult ADHD Rating Scales: CAARS : Technical Manual*: MHS.
- Duff, K., Westervelt, H. J., McCaffrey, R. J., & Haase, R. F. (2001). Practice effects, test-retest stability, and dual baseline assessments with the California Verbal Learning Test in an HIV sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(5), 461-476.
- Elleberg, D., Leclerc, S., Couture, S., & Daigle, C. (2007). Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17(5), 369-374. doi:10.1097/JSM.0b013e31814c3e3e
- Erlanger, D., Feldman, D., Kutner, K., Kaushik, T., Kroger, H., Festa, J., Barth, J., Freeman, J., & Broshek, D. (2003). Development and validation of a web-based neuropsychological test protocol for sports-related return-to-play decision-making. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(3), 293-316.
- Falletti, M. G., Maruff, P., Collie, A., & Darby, D. G. (2006). Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1095-1112.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2001). The Neurometabolic Cascade of Concussion. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 228-235.

- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery, 75 Suppl 4*, S24-33.
- Halterman, C. I., Langan, J., Drew, A., Rodriguez, E., Osternig, L. R., Chou, L. S., & van Donkelaar, P. (2006). Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain, 129*(Pt 3), 747-753. doi:10.1093/brain/awh705
- Howell, D., Osternig, L., Van Donkelaar, P., Mayr, U., & Chou, L. S. (2013). Effects of concussion on attention and executive function in adolescents. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 45*(6), 1030-1037.
- Hughes, M. M., Linck, J. A., Bowles, A. R., Koeth, J. T., & Bunting, M. F. (2014). Alternatives to switch-cost scoring in the task-switching paradigm: Their reliability and increased validity. *Behavior Research Methods, 46*(3), 702-721.
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Collins, M. W., & Lovell, M. R. (2006). Tracking neuropsychological recovery following concussion in sport. *Brain Injury, 20*(3), 245-252. doi:10.1080/02699050500487910
- Lowe, C., & Rabbitt, P. (1998). Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Neuropsychologia, 36*(9), 915-923.
- Makdissi, M., Darby, D., Maruff, P., Ugoni, A., Brukner, P., & McCrory, P. R. (2010). Natural history of concussion in sport: markers of severity and implications for management. *American Journal of Sports Medicine, 38*(3), 464-471.
- Mayr, U., LaRoux, C., Rolheiser, T., Osternig, L., Chou, L. S., & van Donkelaar, P. (2014). Executive dysfunction assessed with a task-switching task following concussion. *PLoS ONE, 9*(3), e91379.
- McCaffrey, R. J., Duff, K., & Westervelt, H. J. (2013). *Practitioner's Guide to Evaluating Change with Neuropsychological Assessment Instruments*: Springer US.
- McCaffrey, R. J., & Westervelt, H. J. (1995). Issues associated with repeated neuropsychological assessments. *Journal of Neuropsychology Review, 5*(3), 203-221.
- McCrory, P., Meeuwisse, W., Dvorak, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., Cantu, R. C., Echemendia, R. J., Castellani, R. J., Davis, G. A., Ellenbogen, R., Emery, C.,

- Engebretsen, L., Feddermann-Demont, N., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Herring, S., Iverson, G. L., Johnston, K. M., Kissick, J., Kutcher, J., Leddy, J. J., Maddocks, D., Makdissi, M., Manley, G. T., McCrea, M., Meehan, W. P., Nagahiro, S., Patricios, J., Putukian, M., Schneider, K. J., Sills, A., Tator, C. H., Turner, M. & Vos, P. E. (2017). Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British Journal of Sports Medicine*.
- McGrath, N., Dinn, W. M., Collins, M. W., Lovell, M. R., Elbin, R. J., & Kontos, A. P. (2013). Post-exertion neurocognitive test failure among student-athletes following concussion. *Brain Injury*, 27(1), 103-113. doi:10.3109/02699052.2012.729282
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal of Athletic Training*, 49(1), 24-35.
- Nelson, L. D., Janecek, J. K., & McCrea, M. A. (2013). Acute clinical recovery from sport-related concussion. *Neuropsychology Review*, 23(4), 285-299.
- Resch, J. E., McCrea, M. A., & Cullum, C. M. (2013). Computerized neurocognitive testing in the management of sport-related concussion: an update. *Neuropsychology Review*, 23(4), 335-349. doi:10.1007/s11065-013-9242-5
- Reynolds, C. R. (2002). *Comprehensive Trail-making Test: Examiner's Manual*: Pro-Ed.
- Schatz, P., Pardini, J. E., Lovell, M. R., Collins, M. W., & Podell, K. (2006). Sensitivity and specificity of the ImPACT Test Battery for concussion in athletes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 91-99. doi:10.1016/j.acn.2005.08.001
- Schatz, P., & Sandel, N. (2013). Sensitivity and specificity of the online version of ImPACT in high school and collegiate athletes. *American Journal of Sports Medicine*, 41(2), 321-326.
- Sicard, V., Moore, R. D., & Ellemberg, D. (2017). Sensitivity of the Cogstate Test Battery for Detecting Prolonged Cognitive Alterations Stemming From Sport-Related Concussions.
- Sicard, V., Lortie, J.-C., Moore, R. D., & Ellemberg, D. (Submitted). Combination of Physical Exertion and Cognitive Performance to Evaluate the Readiness to Return to Play following a Sport-Related Concussion *Translational Journal of the ACSM*.

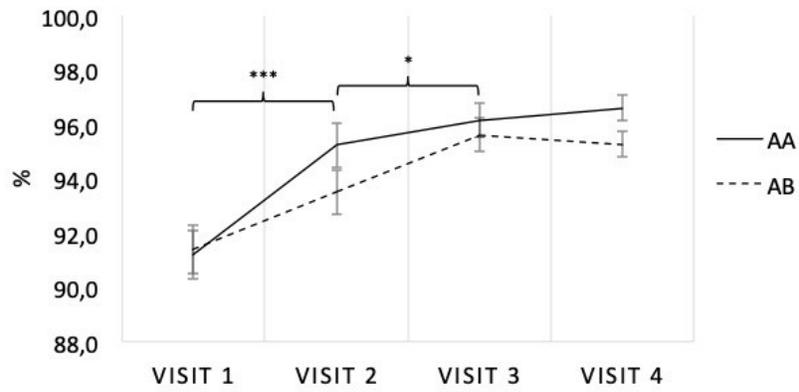
- Sicard, V., Moore, R. D., Simard, A., Lavoie, G., & Ellemberg, D. (Submitted). Construct Validity and Test-Retest Reliability of a Color-Shape Version of the Task-Switching Paradigm *Neuropsychology*.
- Temkin, N. R., Heaton, R. K., Grant, I., & Dikmen, S. S. (1999). Detecting significant change in neuropsychological test performance: a comparison of four models. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(4), 357-369.
- Valovich McLeod, T. C., Perrin, D. H., Guskiewicz, K. M., Shultz, S. J., Diamond, R., & Gansneder, B. M. (2004). Serial administration of clinical concussion assessments and learning effects in healthy young athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 14(5), 287-295.
- Van Kampen, D. A., Lovell, M. R., Pardini, J. E., Collins, M. W., & Fu, F. H. (2006). The "value added" of neurocognitive testing after sports-related concussion. *American Journal of Sports Medicine*, 34(10), 1630-1635.
- Weschler, D. (2008). *WAIS-IV : Administration and Scoring Manual*. Toronto, Canada: Pearson Canada Assessment
- Wesnes, K., & Pincock, C. (2002). Practice effects on cognitive tasks: a major problem? *Lancet Neurology*, 1(8), 473.

Tableau XX. Article II - Table 1. Summary of Participants Demographic Information

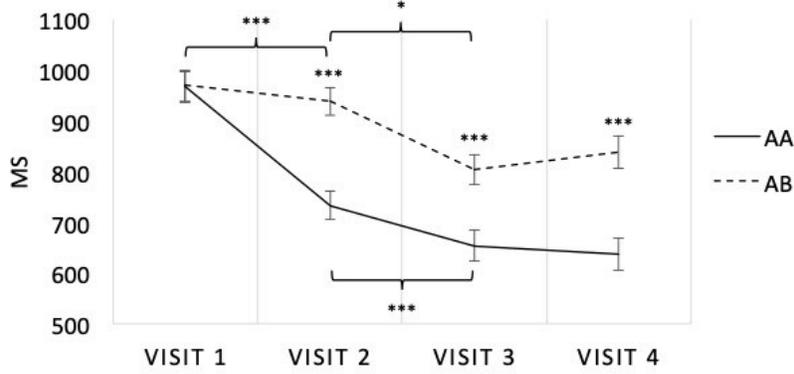
Measure	AA group	AB group	<i>ts</i>	<i>p</i>-values
Age (years)	22.90 (2.9)	22.65 (2.5)	.29	.77
Body mass index (kg/m ²)	22.06 (3.5)	23.24 (3.1)	1.13	.27
Years of education	16.38 (2.6)	16.60 (2.3)	.29	.77
ADHD score (t-score CAARS)	43.75 (11.0)	44.85 (8.8)	.35	.73
% Right-handed	95.0%	90.0%	N/A	N/A
% Sample identifying themselves as Caucasian	70.0%	65.0%	N/A	N/A
% Francophones	65.0%	75.0%	N/A	N/A
Hours between visits 1-2	50.18 (7.4)	54.99 (12.7)	1.46	.15
Hours between visits 2-3	49.28 (9.0)	48.04 (3.2)	.58	.57
Hours between visits 3-4	53.43 (11.1)	47.41 (9.0)	1.89	.07

Notes. ADHD score = t-score of G scale of Conners ADHD Adult Rating Scale, which represents Diagnostic and Statistical Manual version 5 (DSM-V) ADHD Total symptoms.

A) HETERO ACC



B) HETERO RT



C) HETERO IES

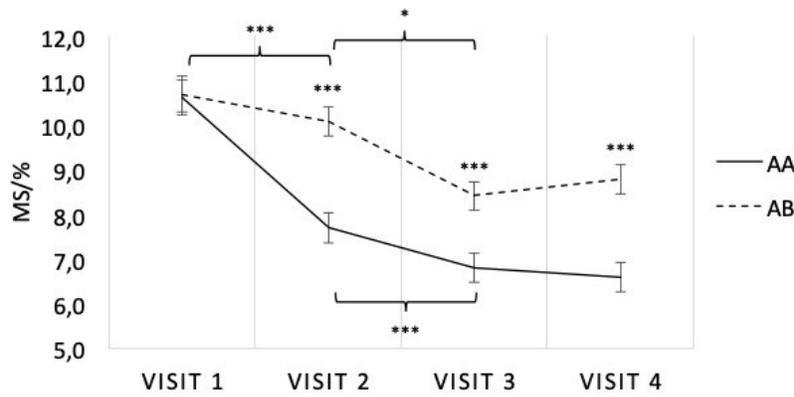


Figure 2. Article II - Figure 1. Graphical representation of the practice effect associated with repeated assessment on the switch task with 48-hour intervals.

Results from AA group (solid line) and AB group (dashed line) alternate version for A) accuracy on the heterogeneous condition; B) reaction time on the heterogeneous condition; and C) inverse efficiency score on the heterogeneous condition on the task.

Supplemental Material

Computation of Switch-Costs

All trials in the heterogeneous blocks were categorized into either *switch* or *non-switch trials* in order to compute the different switch-costs. Trials directly following a change in tasks to perform are considered as *switch trials*, and trials that do not require change in tasks are considered as *non-switch trials*. Local reaction time (RT) switch-cost score reflects the additional time required to switch from one task to the other in the heterogeneous condition (i.e., the difference in reaction time between *switch* and *non-switch* trials). Likewise, local accuracy (ACC) switch-cost score is the difference between error rates. Global RT switch-cost is the difference between the additional time required to complete trials in the heterogeneous condition and the trials in the homogeneous condition. Similarly, a global ACC switch-cost is the difference between error rates between homogeneous and heterogeneous conditions. A working memory RT cost reflects the additional time required to respond on the *non-switch trials* from heterogeneous condition relative to the homogeneous condition. Likewise, a working memory ACC cost is the difference in error rates. Therefore, larger (more positive) values indicated a larger cost to switching.

Inverse efficiency score (IES) was computed for each switch-costs because it has advantages over RT analysis when error rates are low (Reynolds, 2002). Similar to prior study (Weschler, 2008), local IES switch-cost was computed by dividing the mean RT by the mean accuracy separately for *switch* and *non-switch* trials. The final local IES cost is the difference between the *switch* and the *non-switch* inverse efficiency scores (i.e., *switch* IES – *non-switch* IES). Further, global IES switch-cost was computed by dividing the mean RT by the mean accuracy separately for heterogeneous condition and homogeneous conditions. Thus, the final global IES cost is the difference between the heterogeneous condition and the homogeneous condition inverse efficiency scores (i.e., heterogeneous IES – homogeneous IES). The working memory IES switch-cost was computed by dividing the mean RT by the mean ACC separately for *non-switch* trials on the heterogeneous condition and the homogeneous condition. Thus, final working memory IES cost is the difference between the *non-switch*

trials from the heterogeneous condition IES and the homogeneous condition IES (i.e., *non-switch* IES – homogeneous IES). Thus, a larger (more positive) value indicated a larger cost to switching.

Practice Effect on Global Switch-Costs

A repeated measures ANOVA was conducted for global ACC switch-cost. No significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = .83, p = .47, \eta^2 = .02, \phi = .23$. A main effect of group was found, $F(1,37) = 14.22, p < .001, \eta^2 = .27, \phi = 1.00$, with individuals in the AB group showing a greater switch-cost ($4.69 \pm 2.26\%$) than individuals from the AA group ($3.26 \pm 1.65\%$; $t(38) = 2.29, p = .03$). Further, a main effect of visit was observed, $F(1,37) = 5.22, p = .03, \eta^2 = .27, \phi = .61$. Specifically, a significant difference was observed between V1 and V2 ($6.85 \pm 4.14\%$; $3.76 \pm 3.78\%$; $t(39) = 3.47, p = .001$). No significant difference was observed between V2 and V3, or between V3 and V4, $ts(39) \leq 1.51, ps \geq .14$.

A repeated measures ANOVA was conducted for global RT switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 9.45, p < .001, \eta^2 = .20, \phi = .99$. Post-hoc analysis indicated no group difference on visit 1 (551.31 ± 121.30 m; 576.91 ± 133.70 m; $t(38) = .63, p = .53$). Significant group differences were observed on the next three visits, $ts(38) \leq 5.26, ps < .001$. Within the AA group, a significant improvement of performance was found on the first three assessments, indicated by smaller switch-costs. Specifically, an improvement was observed between V1 and V2 (551.31 ± 121.30 m; 325.72 ± 103.05 m; $t(19) = 8.12, p < .001$), and between V2 and V3 (325.72 ± 103.05 m; 224.77 ± 96.39 m; $t(19) = 3.78, p = .001$). No significant difference was observed between V3 and V4, $t(19) = .37, p = .72$. Within the AB group, a significant difference was observed between V2 and V3 (528.67 ± 138.60 m; 402.13 ± 152.20 m; $t(19) = 3.90, p = .001$). No significant difference was observed between V1 and V2, or between V3 and V4, $ts(19) \leq 1.29, ps \geq .41$.

A repeated measures ANOVA was conducted for global IES switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 8.23, p < .001, \eta^2 = .19, \phi = .99$. Post-hoc analysis indicated no group difference on visit 1 (6.55 ± 1.68 m; 4.73 ± 1.86 ; $t(38) = .57, p = .57$). Significant group differences were observed on the next three visits, $ts(38) \leq 5.55,$

$ps < .001$. Within the AA group, a significant improvement of performance was observed on the first three assessments, indicated by smaller switch-costs. Specifically, an improvement was observed between V1 and V2 (6.40 ± 1.43 m; 3.54 ± 1.05 ; $t(19) = 9.92$, $p < .001$), and between V2 and V3 (3.54 ± 1.05 ; 2.41 ± 1.05 ; $t(19) = 3.99$, $p = .001$). No significant difference was observed between V3 and V4, $t(19) = .28$, $p = .78$. Within the AB group, a significant difference was only observed between V2 and V3 (5.92 ± 1.73 ; 4.37 ± 1.60 ; $t(19) = 4.36$, $p < .001$). No significant difference was observed between V1 and V2, or between V3 and V4, $ts(19) \leq 1.52$, $ps \geq .15$.

Practice Effect on Local Switch-Costs

A repeated measures ANOVA was conducted for local ACC switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 3.42$, $p = .03$, $\eta^2 = .08$, $\phi = .71$. Post-hoc analysis indicated no group difference on V1, V2, and V3, $ts(38) \leq .48$, $ps \geq .63$. However, a significant group difference was observed on the V4, with the AA group exhibiting a greater switch-cost than the AB group ($4.27 \pm 2.58\%$; $1.55 \pm 2.71\%$; $t(38) = 3.24$, $p = .002$). Within the AA group, a significant improvement of performance was observed only between V3 and V4 ($2.81 \pm 2.98\%$; 4.27 ± 2.58 ; $t(19) = 2.22$, $p = 0.04$). No group difference was observed between V1 and V2, or between V2 and V4, $ts(19) \leq .05$, $ps \geq .96$. Within the AB group, no performance improvement was observed across all assessments, $ts(19) \leq 1.93$, $ps \geq .70$.

A repeated measures ANOVA was conducted for local RT switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 3.58$, $p = .02$, $\eta^2 = .09$, $\phi = .72$. Post-hoc analysis indicated no group difference on V1 (137.69 ± 79.31 m; 153.81 ± 82.35 m; $t(38) = .63$, $p = .53$). Significant group differences were observed on the next three visits, $ts(38) \geq 2.43$, $ps < .02$. Within the AA group, a significant improvement of performance was observed from V1 to V2, indicated by smaller switch-costs (137.69 ± 79.31 ms; 51.85 ± 62.05 ms; $t(19) = 5.53$, $p < .001$). No significant improvement was observed on the next assessments, $ts(19) \leq 1.50$, $ps \geq .15$). Within the AB group, no improvement was observed from V1 and V2, $t(19) = 1.38$, $p = .18$. However, significant improvement was observed between V2 and V3 (124.07 ± 97.26 ms; 74.79 ± 76.52 ms; $t(19) = 3.06$; $p = .006$), and between V3 and V4 (74.79 ± 76.52 ms; 119.07 ± 84.90 ms; $t(19) = 2.87$; $p = .01$).

A repeated measures ANOVA was conducted for local IES switch-cost. No significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 1.46, p = .24, \eta^2 = .04, \phi = .33$. However, a significant main effect of group was observed, with participants from the AB group exhibiting a greater switch-cost (1.60 ± 1.72) relative to participants from the AA group ($.06 \pm .42; t(38) = 2.52, p = .20$). Further, a main effect of group was observed, with a significant improvement from V1 to V2 ($1.99 \pm 1.16; 1.20 \pm 1.08; t(39) = 4.40, p < .001$) and from V2 to V3 ($1.20 \pm 1.08; .80 \pm .86; t(39) = 3.24; p = .002$). No significant improvement was observed between V3 and V4, $t(39) = 1.98, p = .06$.

Practice Effect on Working Memory Switch-Costs

A repeated measures ANOVA was conducted for working memory ACC switch-cost. No interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 1.49, p = .22, \eta^2 = .04, \phi = .36$. However, a main effect of visit was observed, with a significant improvement from V1 to V2 ($5.17 \pm 4.19 \%; 2.29 \pm 3.85 \%; t(39) = 3.10, p = .004$). No significant improvement was observed from V2 to V3, or from V3 to V4, $ts(39) \leq 1.47, ps \geq .15$. Further, a main effect of group was observed, with participants in the AB group exhibiting greater working memory ACC switch-cost ($3.26 \pm 1.94\%$) relative to participants in the AA group ($1.53 \pm 1.46\%$, $t(38) = 3.18, p = .003$).

A repeated measures ANOVA was conducted for working memory RT switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 7.49, p < .001, \eta^2 = .17, \phi = .17$. No significant group difference was observed on the V1, $t(38) = .45, p = .66$. Significant group differences were observed on the next three visits, $ts(38) \geq 4.11, ps < .001$. Within the AA group, a significant improvement of performance was observed from V1 to V2, indicated by smaller switch-costs (480.92 ± 124.09 ms; 299.30 ± 95.67 ms; $t(19) = 6.85, p < .001$), and from V2 to V3 (299.30 ± 95.67 ms; 209.30 ± 89.60 ms; $t(19) = 3.80, p = .001$). No significant improvement was observed between V3 and V4, $t(39) = .40, p = .69$. Within the AB group, a significant improvement was only observed from V2 to V3 (463.40 ± 118.32 ms; 363.58 ± 141.94 ms; $t(19) = 3.45, p = .003$). No improvement was observed between V1 and V2, or between V3 and V4, $ts \leq 1.09, ps \geq .29$

A repeated measures ANOVA was conducted for working memory IES switch-cost. A significant interaction of Visit \times Group was observed, $F(1,37) = 3.51, p = .04, \eta^2 = .09, \phi = .61$. No significant group difference was observed on the V1, $t(38) = .71, p = .48$. Significant group differences were observed on the next three visits, $ts(38) \geq 4.43, ps < .001$. Within the AA group, significant performance improvements were observed from V1 to V2 ($7.30 \pm 1.6; 3.15 \pm .96; t(19) = 12.06, p < .001$) and from V2 to V3 ($3.15 \pm .96; 2.14 \pm 1.00; t(19) = 4.07, p = .001$). No difference was observed between V3 and V4, $t(19) = .63, p = .54$. Similarly, with the AB group, significant improvements were observed from V1 to V2 ($7.76 \pm 2.37; 5.08 \pm 1.52; t(19) = 4.38, p < .001$) and from V2 to V3 ($5.08 \pm 1.52; 3.83 \pm 1.38; t(19) = 3.86, p = .001$).

Article III : Cognitive Testing and Exercise to Assess the Readiness to Return to Play following Concussion

Veronik Sicard ^{1,2}, Jean-Christophe Lortie ¹, Robert Davis Moore ³ & Dave Ellemborg ^{1,2}

¹ *School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, 2100 Édouard-Montpetit, Montreal, QC, Canada, H3T 1J4*

² *Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, 90 rue Vincent d'Indy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, H2V 2S9*

³ *Arnold School of Public Health, University of South Carolina, 921 Assembly Street Columbia, SC, USA, 29208*

Veronik Sicard, PhD (corresponding author)

Fax: +1 (514) 343-2181

Telephone number: +1 (514) 343-6111 ext. 29915

E-mail: veronik.sicard@umontreal.ca

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Ellemborg

Authors have no conflict of interest to declare.

Abstract word count: 281

Word count: 4,366

Abstract

Introduction: The decision to clear an athlete to return-to-play (RTP) following a concussion is critical given the potential consequences of premature RTP. Accordingly, this study aimed to investigate more sensitive ways to assess readiness for RTP. Specifically, we examine post-exercise cognitive assessment in recently concussed and asymptomatic university athletes who were cleared to RTP. **Methods:** Forty recently concussed athletes and 40 control athletes without a history of concussion participated in the study. Athletes completed a switch task pre-and-post exercise (20 min on an ergometer at 80% maximal heart rate). A series of one-way ANOVAs were performed to compare accuracy and response time between the concussion and the control groups on the switch task. Given that the clinical recovery and clinical profile of the participants in the concussion group could be heterogeneous, we also ran chi-squared tests to identify the presence of subgroups. Specifically, we determine if a group difference existed in the proportion of concussed participants who underperformed. **Results:** No difference between the concussed and control groups was observed for reaction time. However, a significant group difference was found for accuracy, with athletes from the concussion group exhibiting lower accuracy relative to the control group. Irrespective of condition (rest, post-exercise), up to 30% of athletes from the concussion group were 2SD lower when compared to the mean of the control group. A third of the athletes only exhibited deficits following exercise. **Conclusion:** Our results highlight the importance of considering inter-individual differences in recovery trajectories. Although asymptomatic and cleared to RTP, an important portion of athletes had not completely recovered from their concussion. Fortunately, these athletes can be readily identified by using sensitive cognitive tests administered following a bout of moderate-to-vigorous exercise.

Keywords: clinical decision-making; neurocognitive testing; exertion; physical exercise; return to play; brain injury; sensitivity

Introduction

A concussion is a mild traumatic brain injury (mTBI) caused by biomechanical forces, including linear acceleration-deceleration and rotational forces acting on the brain (1). Following sports-related concussion, athletes may experience several symptoms, including, but not limited to, confusion, dizziness, difficulty concentrating, and impairments in their oculomotor, vestibular, and cognitive functioning (1). These symptoms are believed to be clinical manifestations of complex cascades of neurometabolic, neurophysiological, and neurovascular changes (2).

In general, the clinical management of sports concussion rests on the recommendations of the consensus statement group and it is often paired with the assessment of cognitive functions after a period of cognitive and physical rest (1). The latest protocol known as the Berlin return to play (RTP) recommends slow increments in cognitive and physical activity at sub-symptom threshold until the athlete has completed a full RTP. Specifically, once an athlete is asymptomatic at rest, a graduated return to sport is endorsed, starting with light exercise and progressing in a series of five steps to full-contact practice (1). If concussion-related symptoms arise during the progression, the athlete must return to a symptom-free status for at least 24 hours and must go back to the previous step.

There is a critical point in the RTP protocol where an athlete progresses from non-contact training drills (step 4) to full-contact practice (step 5). The progression to step 5 places an athlete at a greater risk of incurring another concussion (2,3). Consequently, premature RTP is associated with a greater risk of subsequent injuries (including concussion), longer recovery time and greater functional deficits. It also increases the risk of a more catastrophic condition known as second impact syndrome, where poor outcomes could lead to permanent disability or death (4). Thus, respecting the gradual RTP protocol reduces the risk of turning a transient brain injury into a chronic neurological condition.

Concussed athletes need a medical clearance to progress to step 5. This important decision is complicated by the fact that the symptoms are nonspecific and subjective. Further, athletes could voluntarily downplay or hide their symptoms to return to play faster or may not recognize that their symptoms result from a concussion (5). Given the low reliability of symptom reports, clinicians have come to rely more heavily on the cognitive clinical

assessment to guide the safe return to play (1). The use of cognitive testing in conjunction with the appraisal of symptoms is more sensitive than relying on symptoms alone (6). Because cognitive tests were believed to detect deficits or alterations following a concussion lead to the development of several commercial computerized test batteries. Those batteries include tasks that are based on traditional neuropsychological measures. Some argue that computerized test batteries offer several advantages over traditional pencil-and-paper tests, including serial administration through alternative versions, improved response time measurement, ease of administration, and minimal time demand for the testing administrator (7). However, empirical evidence does not support the use of those computerized batteries for determining RTP. Existing batteries show low validity and reliability and do not seem sensitive to the effect of concussion following the symptom resolution (7). This might have contributed to the belief that cognitive deficits resolve around the same time as symptoms do, that is, 14 to 21 days post-concussion (8,9). However, a growing body of literature suggests that long-term alterations may be observed using experimental cognitive paradigms several months to years after a concussion and those alterations seem to be specific to the aspects of executive functions, such as cognitive flexibility, working memory, inhibition and interference (for a meta-analysis, see 10). Thereby, using test batteries that do not include measures of executive functions may preclude the identification of concussed athletes whose recovery may not be completed.

Another issue with the current RTP testing is the fact that the assessment is completed at rest. This is particularly important because participation in sports requires the ability to perform physically demanding exercises and simultaneously use perceptual information to make appropriate decisions, elaborate strategies, and inhibit surrounding distractors. In non-injured populations, an acute bout of moderate-to-vigorous aerobic exercise routinely induces cognitive enhancements, specifically in executive functions, as indicated by a faster reaction time and increased response accuracy (11-13).

A recent study found that the combination of cognitive testing and physical exercise might induce cognitive impairments in recently concussed athletes who were otherwise deemed to be ready to return to play (14). Specifically, McGrath et al. (2013) conducted a retrospective review of medical records in a network of 22 schools and a junior hockey program. The 54 athletes included in the study completed the ImPACT computerized test

battery four times: (a) at preseason; (b) in the hours/days post-concussion; (c) once asymptomatic and showing results similar to those of preseason; and (d) following an acute bout of aerobic exercise. Some of the athletes were assessed more than four times since they had to repeat the ImPACT battery several times before obtaining medical clearance to return to play (timepoint c). The athletes were separated into two groups, pass or fail, according to the results of the post-exercise assessment (timepoint d) compared to their previous assessment (timepoint c). The authors found that one in four athletes (27.7%) who successfully completed step 4 of the RTP protocol and who had normal results on cognitive testing at rest (timepoint c.) exhibited a re-emergence of cognitive impairments following exercise. Although important, this study is not without methodological limitations. First, the exercise protocol was not standardized. That is, participants completed different exercise protocols (e.g., bike, treadmill, elliptical), at different intensities (60–80% age-predicted maximal heart rate), and different durations (range 15–25 min). Second, the sensitivity and reliability of the test battery used in the study (ImPACT) have often been criticized (15-17). Third, the study lacked a non-concussed control group. Lastly, the order of testing (cognitive testing following rest versus cognitive testing following exercise) was not counterbalanced.

In general, the current procedure to determine readiness to RTP is based on self-reported symptoms and the assessment of cognitive functions with computerized test batteries. However, as previously explained, there are several limitations to this approach :1) the test batteries show low to moderate validity and reliability; 2) the test batteries do not retain their sensitivity after symptom resolution; and most importantly 3) the testing is completed at rest. Accordingly, the current study used a standardized exercise protocol to evaluate cognitive function pre- versus post-physical exercise in asymptomatic collegiate athletes who were cleared for full-contact practice (step 5 of the Berlin RTP protocol). Cognitive functioning was assessed by means of a switch task that was especially designed to measure executive functions. We expected that a sub-population of athletes from the concussed group would demonstrate alterations with the combination of a standardized exercise protocol and a more sensitive cognitive task. In contrast, we expected an improvement in performance for controls, as an acute bout of moderate-to-vigorous exercise is known to induce cognitive enhancements in non-injured populations (11-13).

Methods

Participants

Eighty athletes from university rugby, soccer, football, hockey, volleyball, alpine skiing, and cheerleading teams took part in the study (See Table 1 for demographics). All participants were made aware of the purpose and procedures of this study, and informed consent was obtained prior to participation. A structured interview was conducted at the beginning of the session with each participant to ensure that they met the inclusion criteria. Demographic and medical histories were obtained from each participant. Individuals with a history of neurological disease, psychiatric illness, non-sport-related head injury, learning disabilities, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD), and any other condition that may influence cognition were not invited to participate in the study. Further, people who routinely used sedative medication, analgesic, or other central nervous system (CNS) active medications, or who reported current or past use of illicit substances such as marijuana, stimulants, opiates, or who reported drinking more than two glasses of wine, beer, or spirits per day were excluded from participation.

Forty athletes who recently sustained a concussion were included in the concussion group. To control for variability in injury diagnosis and age at injury, only athletes incurring their concussion(s) during university sports were included in the concussion group. All concussions were identified by team medical staff and diagnosed within 24 hours of injury by a physician from the university sports medicine clinic using the criteria established by the American Academy of Neurology (18) and the Consensus on Concussion in Sports (1). Athletes were referred to our research team by the medical staff once they successfully completed step 4 of the Zurich RTP protocol (at the time the study was conducted, the Berlin protocol was not yet published), but before returning to full-contact sports activities (step 5).

Forty teammates who never sustained a sport- or non-sport-related brain injury were included in the control group. To reduce the likelihood that an athlete with an undocumented concussion was placed in the control group, athletes in this group were also asked the following question: “Following a blow to the head, neck or body, have you ever experienced

any concussion-like symptoms?” They were then presented with the list of clinical symptoms from the SCAT-3 (1). Anyone responding “yes” was excluded from participating in the study.

Procedure

This study was completed in compliance with the Université de Montréal institutional research standards for human research. Individual testing took place in a quiet laboratory environment. Following the semi-structured interview, the completion of the Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) and the symptom checklist from the SCAT-3, participants were randomly assigned to one of the eight subgroups. Each athlete had to complete the switch task twice during the same session: once at rest and once post-exercise. We counterbalanced the order of testing (rest versus post-exercise condition) to minimize the effect of mental or physical fatigue stemming from cognitive and physical exercise. A 45-min resting period was completed before the cognitive testing in the rest condition. Further, to reduce practice effects associated with repetitive testing athletes completed alternate versions of the switch task. Half of each group completed version A first whilst the other half completed version B first. At several times during the research protocol, athletes were asked if they were feeling any symptom (i.e., after the cognitive testing, after the exercise protocol, at the end of their participation).

Exercise Protocol

The exercise condition consisted of 20 minutes of aerobic exercise on a cycle ergometer (Corival cpet, Lode, The Netherlands) at 80% of age-predicted maximal heart rate (APMHR). This protocol was chosen as previous research indicates that it is associated with an improvement in cognitive function in healthy athletes, it is representative of the average intensity of physical exercise experienced by an athlete during a practice, and most importantly it is the target HR corresponding to the one recommended by the Concussion in Sports Group at Step 4 of the RTP protocol (1,19).

At the beginning of the exercise protocol, participants were asked to sit quietly for 5 min to record their resting heart rate (HR) using a Zephyr™ BioModule™ device (Medtronic, Annapolis, MD). Then, APMHR was calculated using Eq. (1) (20).

$$\text{APMHR} = 208 - 0.7 \times \text{Age} \quad (1)$$

Participants began the protocol with a 2-min warm-up, pedaling at a frequency of 75-80 rpm with a load of 75 W. A modified Balke protocol was then used to reach 80% of the APMHR: resistance was gradually increased to reach the target HR within 5 min (21). Once 80% APMHR was reached, the 20-min exercise condition started. Whenever a participant's HR dropped below 75% or exceeded 85%, resistance was adjusted maintain HR on target. The exercise protocol ended with a 2-min cooldown.

Switch Task

The cognitive task was implemented in Psykinematix (version 1.5.1, KyberVision Japan LLC) and responses were recorded with a Cedrus serial-port response box (model RB-540, Cedrus, San Pedro, USA). The switch task includes two conditions: homogeneous, which is comprised of two test blocks (color and shape), and heterogeneous. In color test block, participants had to respond according to the color of the stimulus. Specifically, they were asked to press the left button if the stimulus presented was blue or the right button if the stimulus presented was green. Following a 15-trial practice, participants completed 30 trials. In the shape test block, participants had to respond according to the shape of the stimulus. Specifically, they were asked to respond to the left if the stimulus was a circle or to the right if the stimulus was a square. Then, participants completed the heterogeneous condition during which they were asked to alternate their responses between the homogeneous rule sets (color versus shape) according to the outline (solid, dashed) of the stimuli. Thus, if the outline was solid, they were asked to respond according to the color rule-set, and if the outline was dashed, they were asked to respond according to the shape rule-set (see Figure 1 for details). Following a 30-trial practice, they completed three blocks of 60 trials.

Outcome Measures

Prior to calculating the average reaction time (RT) on the heterogeneous condition of the switch task (hetero RT), RT data were cleaned to remove inaccurate and outlying trials. That is, trials associated with a RT faster than 200 ms or slower than 2000 ms were excluded. Further, only trials for which the responses were accurate were included in the averaged RT. Mean response accuracy (ACC) for the heterogeneous condition was computed (hetero ACC). Further, we computed inverse efficiency scores (IES) because it has advantages over RT

analyses when error rates are low (22). It was computed by dividing the mean RT by the mean ACC. Then, we computed the different switch costs (i.e., global RT, global ACC, global IES, local RT, local ACC, local IES, working memory RT, working memory ACC, working memory IES). Details on the computation of the different outcome measures are provided in Supplemental Content 1.

Statistical Analysis

All statistical analyses were completed with SPSS 25.0 for Windows (IBM, Chicago, United States). Demographic information (age, height, weight, years of sports participation, years of education) and symptom information on the day of testing (number of symptoms, intensity of symptoms) were analyzed by a series of independent sample t-tests with the group as the between-subject factor. Moreover, exercise intensity and ratings of perceived exertion during exercise were analyzed by a series of independent t-tests with the group as the between-subject factor. Given a sample size of 80 participants and a beta of .02 (i.e., 80% statistical power), the current study had the requisite sensitivity to detect F-test interactions exceeding $\eta^2 \geq .06$ as computed using G*Power 3.1.9.2 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany). Output variables from the switch task (Hetero ACC, Hetero RT, Hetero IES, and the different switch costs) were analyzed through a series of $2 \times 2 \times 2 \times 2$ (Condition [rest, post-exercise] \times Order of administration [rest-exercise, exercise-rest] \times Group [concussion, control] \times Version [A, B]) repeated measures ANOVA. Pairwise comparisons using the Bonferroni correction were used to decompose significant interactions. Bivariate correlations were conducted between concussion information (i.e., number of prior concussions, symptoms duration, number and intensity of symptoms at time of injury, days since concussion) and results on the switch task. Correlations were adjusted for multiple comparisons by means of Bonferroni corrections.

Based on their results on the switch task during both conditions (rest, post-exercise), athletes from the concussion group were categorized into the Pass or Fail group for each outcome measure. Specifically, they were placed in the Fail group if their score was 2 SD lower than the control group's average score. The criterion of 2 SD was chosen since 95.45% of the values lie within two SD of the mean, therefore a score that falls outside of the two-sigma effect (95%) may be considered as an outlier. Importantly, no outlier was found in the

control group, allowing us to use this method with confidence. Chi-square tests were conducted to test for equality of proportions of failure between conditions for each variable.

Results

Data are presented as mean \pm standard deviation.

Demographic Information and Concussion History

Demographic information can be found in Table 1. No group difference was observed for age, height, weight, years of sports participation and years of education, $t(78) \leq 1.78$, $p_s \geq .08$. Number of symptoms experienced on the day of testing did not differ between groups, $t(78) = .99$, $p = .33$, nor did the intensity of symptoms, $t(78) = 1.34$, $p = .18$. None of the athletes reported a change in symptoms following the cognitive testing or the exercise protocol. Within the concussion group, the average number of prior concussions was 1.8 ± 1.1 (range = 0-4). Athletes participated in this study on an average of 11.2 ± 7.5 days post-concussion (range = 6-32 days). The average number of symptoms reported at the time of injury was 11.2 ± 6.9 (range = 2-29) and the average intensity of those symptoms was 31.1 ± 27.23 (range = 3-107). No athlete suffered from a loss of consciousness and post-traumatic amnesia. Symptoms lasted on an average of 6.82 ± 6.78 days (range = 1-26).

Exercise

Details concerning the parameters of the physical exercise condition are presented in Table 2. No difference was observed between the concussion and control groups for resting HR, $t(78) = .29$, $p = .77$. Further, no group difference was observed in power (watts), rating of perceived exertion, average HR, and %APMHR for the exercise condition, $t_s(78) \leq 1.44$, $p_s \geq .16$.

Group Performance on the Switch Task

Results are presented in Figure 2. None of the interactions were significant, $F_s(1,76) \leq 4.19$, $p_s \geq .05$, $\eta^2 \leq .05$, $\phi \leq .52$. Main effects of group were found for hetero ACC, Hetero IES, global ACC cost, global IES cost, working memory ACC cost, and working memory IES cost, $F_s(1,76) \geq 4.73$, $p_s \leq .03$, $\eta^2 \geq .06$, $\phi \geq .50$. Specifically, athletes in the

concussion group exhibited a lower hetero ACC ($86.2 \pm 14.8\%$) and a higher IES (11.8 ± 3.3) relative to those in the control group ($93.0 \pm 3.9\%$; 9.5 ± 1.63 ; $ts(78) \geq 2.18$, $p \leq .03$), irrespective of condition (rest vs. post-exercise). Further, the concussion group exhibited a higher global ACC cost ($11.2 \pm 14.4\%$) and a higher global IES cost (6.6 ± 3.2) relative to the control group (4.1 ± 3.6 ; 5.4 ± 1.6 ; $ts(78) \geq 2.24$, $ps \leq .03$). Finally, athletes in the concussion group exhibited a higher working memory ACC cost ($9.6 \pm 14.7\%$) and a higher working memory IES cost ($5.9 \pm 3.2\%$) relative to controls ($2.8 \pm 3.7\%$; 4.64 ± 1.3 ; $ts(78) \geq 2.27$, $ps \leq .03$). No main effect of condition, order of administration or version of the task was observed for any variables, $F_s(1,76) \leq 3.28$, $ps \geq .07$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .43$. A detailed presentation of results is presented in Supplemental content 2.

Correlations

Bivariate correlations were conducted between significant variables (i.e., hetero ACC, hetero IES, global ACC cost, global IES cost, working memory ACC cost, and working memory IES cost) and concussion characteristics. A significant relationship was observed between intensity of symptoms at time of injury and working memory ACC cost, $r = .33$, $p = .04$; however, it does not remain significant after statistical correction for multiple comparisons. No other significant relationship was observed, $rs \leq .32$, $ps \geq .05$.

Individual Scores at Rest and Post-Exercise

Chi-square analyses were conducted to determine whether the group differences could be attributed to a subgroup of concussed athletes. Irrespective of condition (rest or post-exercise), up to 30.0% of athletes (12/40) from the concussion group were 2 SD below the control's group mean. Specifically, based on their accuracy, 2.5% (1/40) failed only at rest, 10% (4/40) failed only at post-exercise, and 17.5% failed on both conditions. Chi-square analyses indicated no significant difference in proportions of failure between the Rest and Post-Exercise conditions for the concussion group, $X^2(1,40) \leq 2.18$, $ps \geq .14$. Complete results are presented in Table 3. A detailed presentation of results is presented in Supplemental content 2.

Discussion

This study aimed to examine pre- and post-exercise cognitive performance among student athletes who were asymptomatic and cleared to return to play following a sport-related concussion. Two main results emerge. First, despite reporting being asymptomatic, athletes in the concussion group exhibited a lower cognitive performance relative to the control group. Second, irrespective of condition (rest or post-exercise), up to 30% of recently concussed athletes who successfully completed Step 4 of Zurich RTP protocol exhibited cognitive impairments relative to their teammate controls.

Despite reporting being asymptomatic, athletes in the concussion group exhibited a lower cognitive performance, as evidenced by decreased accuracy, higher inverse efficiency, and higher global and working memory costs on the switch task relative to the control group. These results are in line with a growing body of literature suggesting significant group differences that persist beyond clinical recovery (23-30), where clinical recovery is defined functionally as a return to normal activities, including school and sports, following injury (31). In the current study, a subgroup of athletes who were cleared to RTP following their concussion exhibited diminished performance in multiple aspects of executive functions relative to teammate controls, suggesting that although clinical recovery was achieved, neurophysiological recovery was not completed.

But most importantly, up to 30% of recently concussed athletes who successfully completed Step 4 of Zurich RTP protocol exhibit cognitive impairments relative to their teammate controls, irrespective of condition (rest, post-exercise). These results are similar to previously published data (14) but expand on prior findings by revealing more multifaceted deficits (in accuracy and reaction time) across multiple cognitive domains (working memory, cognitive control, and cognitive strategy). By contrast to other cognitive tasks routinely used for tracking recovery following a concussion, the switch task requires active, top-down regulation to facilitate successful performance. Hence, it may be more sensitive to the cognitive dysfunction after concussion as indicated by the larger differences in performance between the concussion group and the control group in the current study. Although no main effect of exercise was observed, our data supports the use of a post-exercise cognitive testing

to assess the readiness of an athlete to RTP, since 10% of athletes showed deficits after exercise.

Clinical Implications

Determining when an athlete is ready to return to play following a concussion is a critical decision for sports medicine professionals. Although medical personnel commonly monitor athletes for the re-emergence of symptoms following exercise, they rarely carry out post-exercise cognitive testing. Relying on clinical symptoms to guide decision-making is not optimal as many athletes may withhold their symptoms for several reasons including, but not limited to, the desire to stay in the game, the fear of letting down their teammates, or the inability to recognize their symptoms (5). Furthermore, many studies demonstrate that athletes can still exhibit cognitive dysfunctions even when deemed to be “asymptomatic”.

Similar to prior studies, we find deficits cognitive deficits beyond the symptom resolution (14). By going beyond basic cognitive tasks provided by pre-packaged batteries, we revealed a multifaceted pattern of cognitive dysfunction which included aspects of working memory, attention, and cognitive control. Therefore, the current findings further reinforce the need for more sophisticated tests of complex cognitive processes to reveal deficits that persist following concussion. In addition, our results suggest that physical exercise improves the identification of athletes when used in conjunction with cognitive testing. Our results are of important clinical relevance as they reveal that 10% of athletes who passed cognitive testing at rest failed following exercise. Thus, some asymptomatic athletes who are deemed ready to return to play will experience a re-emergence of cognitive dysfunction following moderate-to-vigorous exercise. This is of critical importance as it may place them at risk of subsequent injury and more serious cognitive impairment.

Our findings also highlight the importance of considering inter-individual differences in recovery trajectories following concussions. Indeed, while many recently concussed athletes show normal cognitive functioning at rest and post-exercise, 30% of them performed exhibited cognitive deficits. Further, as indicated previously, 10% of those athletes only exhibited those deficits following exercise. Thus, critical information on the cognitive recovery of individual patients may be lost by averaging group results. Clinicians and researchers should be

cognizant of this inter-individual variability when interpreting research findings as well as implementing pre- and post-exercise cognitive assessments to their clinical practices.

Limitations

The results should be interpreted considering some methodological limits. First, the current sample was limited to university student athletes and, therefore, the findings are not generalizable to other age groups. Nevertheless, this allowed us to strictly control the diagnostic criteria, adherence to the Zurich RTP, and consistency of testing. Moreover, the cross-sectional nature of this study can also be viewed as a limit, because it does not preclude the possibility that some pre-existing difference contributed to the current observations. To minimize this possibility, athletes from concussion and control groups were carefully matched for age, level of education, body mass index, sport and position, and no participant had a history of neurodevelopmental or neurological disorders. Further, the fact that athletes completed the cognitive test twice during the same session can be viewed as a limit due to the possible lingering effect of exercise on cognition and practice effects associated with repeated assessment on such a short interval. However, these possibilities are minimized given that the conditions were counterbalanced. Moreover, the current study only examined the effect of an acute bout of aerobic exercise on cognition, posing a threat to the ecological validity of the current research protocol as athletes likely perform a combination of aerobic, anaerobic, and dynamic exercises when they are practicing their sports. Finally, only executive functions were assessed in the current study, limiting the generalizability of the results to other facets of brain functioning and other outcomes of concussion. A comprehensive assessment would be necessary to best identify athletes who have not recovered from their concussion (for example, cerebral blood flow, neuroelectric function, motor, vestibular, and ocular-motor function).

Conclusion

The current study suggests that more than one out of four athletes who successfully completed the RTP protocol still exhibited diminished cognitive functioning compared to controls. Furthermore, 10% of athletes who normally performed at rest exhibited a re-emergence of cognitive dysfunction following exercise. Thus, the use of a sensitive cognitive task combined with physical exercise should be used to assess the readiness to RTP.

Acknowledgement

We would like to thank Alexe Simard, Alejandra Martinez, Annik Charest-Rettig, Ariane Cormier, Catherine Guimond, Florence Boutet, Najd Ajji, and Olivier Cyr for their help in data collection and data entry.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest to declare. They have no professional relationships with companies or manufacturers who would benefit from the results of the present study. This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Ellemborg. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine (ACSM).

References

1. McCrory P, Meeuwisse W, Dvorak J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, Cantu RC, Cassidy D, Echemendia RJ, Castellani RJ, Davis GA, Ellenbogen R, Emery C, Engebretsen L, Feddermann-Demont N, Giza CC, Guskiewicz KM, Herring S, Iverson GL, Johnston KM, Kissick J, Kutcher J, Leddy JJ, Maddocks D, Makdissi M, Manley GT, McCrea M, Meehan WP, Nagahio S, Patricios J, Putukian M, Schneider KJ, Sills A, Tator CH, Turner M, Vos PE. Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med.* 2017. Epub 2017/04/28. doi: 10.1136/bjsports-2017-097699.
2. Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery.* 2014;75 Suppl 4:S24-33. Epub 2014/09/19. doi: 10.1227/neu.0000000000000505. PubMed
3. Laurer HL, Bareyre FM, Lee VM, Trojanowski JQ, Longhi L, Hoover R, Saatman KE, Raghupathi R, Hoshino S, Grady MS, McIntosh TK. Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. *J Neurosurg.* 2001;95(5):859-70. Epub 2001/11/13. doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0859.
4. McCrory P, Davis G, Makdissi M. Second impact syndrome or cerebral swelling after sporting head injury. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11(1):21-3. Epub 2012/01/13. doi: 10.1249/JSR.0b013e3182423bfd. PubMed PMID: 22236821.
5. Delaney, J. S., Caron, J. G., Correa, J. A., & Bloom, G. A. (2018). Why Professional Football Players Chose Not to Reveal Their Concussion Symptoms During a Practice or Game. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 28(1), 1-12. doi:10.1097/jsm.00000000000004956.
Van Kampen DA, Lovell MR, Pardini JE, Collins MW, Fu FH. The "value added" of neurocognitive testing after sports-related concussion. *Am J Sports Med.* 2006;34(10):1630-5. Epub 2006/07/04. doi: 10.1177/0363546506288677. PubMed PMID: 16816151.
6. Van Kampen DA, Lovell MR, Pardini JE, Collins MW, Fu FH. The "value added" of neurocognitive testing after sports-related concussion. *Am J Sports Med.* 2006;34(10):1630-5. Epub 2006/07/04. doi: 10.1177/0363546506288677. PubMed PMID: 16816151.
7. Mayers, L. B., & Redick, T. S. (2012). Clinical utility of ImpACT assessment for postconcussion return-to-play counseling: psychometric issues. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(3), 235-242. doi:10.1080/13803395.2011.6306558 .

8. 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.
9. Iverson, G. L., Brooks, B. L., Collins, M. W., & Lovell, M. R. (2006). Tracking neuropsychological recovery following concussion in sport. *Brain Injury*, 20(3), 245-252. doi:10.1080/02699050500487910
10. Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 262-267.
11. Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res.* 2012;1453:87-101. Epub 2012/04/07. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.068. PubMed PMID: 22480735.
12. Lambourne K, Audiffren M, Tomporowski PD. Effects of acute exercise on sensory and executive processing tasks. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1396-402. Epub 2009/12/19. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181cbee11. PubMed PMID: 20019631.
13. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2010;72(3):239-52. Epub 2010/03/13. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633. PubMed PMID: 20223924; PubMed Central PMCID: PMC2897704.
14. McGrath N, Dinn WM, Collins MW, Lovell MR, Elbin RJ, Kontos AP. Post-exertion neurocognitive test failure among student-athletes following concussion. *Brain Inj.* 2013;27(1):103-13. Epub 2012/12/21. doi: 10.3109/02699052.2012.729282. PubMed PMID: 23252441.
15. Alsalaheen B, Stockdale K, Pechumer D, Broglio SP. Validity of the Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT). *Sports Med.* 2016;46(10):1487-501. Epub 2016/04/14. doi: 10.1007/s40279-016-0532-y. PubMed PMID: 27071989.
16. Resch JE, McCrea MA, Cullum CM. Computerized neurocognitive testing in the management of sport-related concussion: an update. *Neuropsychol Rev.* 2013;23(4):335-49. Epub 2013/12/07. doi: 10.1007/s11065-013-9242-5. PubMed PMID: 24306287.

17. Broglio SP, Ferrara MS, Macciocchi SN, Baumgartner TA, Elliott R. Test-retest reliability of computerized concussion assessment programs. *J Athl Train.* 2007;42(4):509-14. Epub 2008/01/05. PubMed PMID: 18174939; PubMed Central PMCID: PMC2140077.
18. American Academy of Neurology. Practice parameter: The management of concussion in sports (summary statement). *Neurology.* 1997;48(3):581-5.
19. Moore RD, Romine MW, O'Connor P J, Tomporowski PD. The influence of exercise-induced fatigue on cognitive function. *J Sports Sci.* 2012;30(9):841-50. Epub 2012/04/13. doi: 10.1080/02640414.2012.675083. PubMed PMID: 22494399.
20. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(5):822-9. Epub 2007/05/01. doi: 10.1097/mss.0b013e31803349c6. PubMed PMID: 17468581.
21. Hanson P. *Clinical Exercise Training.* Strauss R, editor. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1984.
22. Hughes, M. M., Linck, J. A., Bowles, A. R., Koeth, J. T., & Bunting, M. F. (2014). Alternatives to switch-cost scoring in the task-switching paradigm: Their reliability and increased validity. *Behavior Research Methods,* 46(3), 702-721. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3758/s13428-013-0411-5>. doi:10.3758/s13428-013-0411-5
23. Sicard V, Moore RD, Ellemberg D. Sensitivity of the Cogstate Test Battery for Detecting Prolonged Cognitive Alterations Stemming From Sport-Related Concussions. *Clin J Sport Med.* 2017. Epub 2017/10/13. doi: 10.1097/jsm.0000000000000492. PubMed PMID: 29023272.
24. Fazio VC, Lovell MR, Pardini JE, Collins MW. The relation between post concussion symptoms and neurocognitive performance in concussed athletes. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(3):207-16. Epub 2007/10/06. PubMed PMID: 17917171.
25. Moore RD, Pindus DM, Drolette ES, Scudder MR, Raine LB, Hillman CH. The persistent influence of pediatric concussion on attention and cognitive control during flanker performance. *Biol Psychol.* 2015;109:93-102. Epub 2015/05/09. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.04.008. PubMed PMID: 25951782.
26. Ellemberg D, Leclerc S, Couture S, Daigle C. Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clin J Sport*

Med. 2007;17(5):369-74. Epub 2007/09/18. doi: 10.1097/JSM.0b013e31814c3e3e. PubMed PMID: 17873549.

27. Broglio SP, Pontifex MB, O'Connor P, Hillman CH. The persistent effects of concussion on neuroelectric indices of attention. *J Neurotrauma*. 2009;26(9):1463-70. Epub 2009/04/01. doi: 10.1089/neu.2008.0766. PubMed PMID: 19331519.

28. Howell D, Osternig L, Van Donkelaar P, Mayr U, Chou LS. Effects of concussion on attention and executive function in adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(6):1030-7. Epub 2013/01/01. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182814595. PubMed PMID: 23274602.

29. Mayr U, LaRoux C, Rolheiser T, Osternig L, Chou LS, van Donkelaar P. Executive dysfunction assessed with a task-switching task following concussion. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91379. Epub 2014/03/13. doi: 10.1371/journal.pone.0091379. PubMed PMID: 24618717; PubMed Central PMCID: PMC3950211.

30. Moore RD, Hillman CH, Broglio SP. The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *J Athl Train*. 2014;49(1):24-35. Epub 2014/01/01. doi: 10.4085/1062-6050-49.1.01. PubMed PMID: 24377962; PubMed Central PMCID: PMC3917292.

31. Iverson GL, Gardner AJ, Terry DP, Ponsford JL, Sills AK, Broshek DK, Solomon GS. Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. 2017;51(12):941-8.

Tableau XXI. Article III - Table 1. Participants demographic information

Measures	Concussion group	Control group	<i>ts</i>	<i>ps</i>
	n=40	n=40		
Age (years)	21.53 (2.18)	20.73 (1.81)	1.78	.08
Height (cm)	175.67 (10.08)	177.34 (8.63)	.79	.43
Weight (kg)	85.85 (31.43)	77.46 (12.81)	1.56	.12
Years of sport participation	10.23 (5.24)	9.79 (4.63)	.39	.70
Years of education	16.53 (2.18)	15.73 (1.81)	1.78	.08
Sex (M/F)	20/20	21/19	N/A	N/A
Handedness (L/R)	6/34	4/36	N/A	N/A
Football	9	10	N/A	N/A
Soccer	8	5	N/A	N/A
Rugby	10	5	N/A	N/A
Hockey	4	0	N/A	N/A
Other sports	8	19	N/A	N/A
Nb. Prior concussions	1.75 (1.11)	N/A	N/A	N/A
Symptoms duration	6.82 (6.78)	N/A	N/A	N/A
Nb. Symptoms	11.29 (6.90)	N/A	N/A	N/A
Symptoms Intensity	31.08 (27.23)	N/A	N/A	N/A
Days since injury	11.22 (7.50)	N/A	N/A	N/A

Note. Other sports include volleyball, cheerleading and alpine skiing.

Tableau XXII. Article II - Table 2. Exercise parameters

Measures	Concussion group n=40	Control group n=40	<i>t</i>	<i>p</i>
Rest HR (bpm)	71.54 (13.08)	70.67 (11.66)	.29	.77
Power (W)	141.17 (33.04)	142.48 (38.39)	.16	.87
Average HR (bpm)	155.59 (6.79)	157.43 (4.38)	1.44	.16
%APMHR	81.06 (3.41)	81.78 (2.20)	1.12	.27
RPE	13.33 (2.45)	13.2 (2.15)	.24	.81

Notes. HR = heart rate; bpm = beats per minute; HRR = heart rate reserve; W = watts; APMHR = age-predicted maximal heart rate; RPE = rating of perceived exertion

Tableau XXIII. Article III - Table 3. Description of total participants, passes, failures, and results from chi-squared analysis

Measure	Condition	Pass (n)	%	Fail (n)	%	Diff.	X ²	p
Hetero ACC	Rest	32	80.0%	8	20.0%	7.5%	.61	.43
	Exercise	29	72.5%	11	27.5%			
Hetero RT	Rest	37	92.5%	3	7.5%	0.0%	.00	1.00
	Exercise	37	92.5%	3	7.5%			
Hetero IES	Rest	33	82.5%	7	17.5%	7.5%	.66	.42
	Exercise	30	75.0%	10	25.0%			
Global ACC Cost	Rest	38	95.0%	2	5.0%	10.0%	2.19	.14
	Exercise	34	85.0%	6	15.0%			
Global RT Cost	Rest	40	100.0%	0	0.0%	5.0%	2.03	.15
	Exercise	38	95.0%	2	5.0%			
Global IES Cost	Rest	38	95.0%	2	5.0%	5.0%	.71	.40
	Exercise	36	90.0%	4	10.0%			
Local ACC Cost	Rest	37	92.5%	3	7.5%	0.0%	.00	1.00
	Exercise	37	92.5%	3	7.5%			
Local RT Cost	Rest	37	92.5%	3	7.5%	2.5%	.21	.65
	Exercise	38	95.0%	2	5.0%			
Local IES Cost	Rest	36	90.0%	4	10.0%	0.0%	.00	1.00
	Exercise	36	90.0%	4	10.0%			
Working Memory ACC Cost	Rest	38	95.0%	2	5.0%	7.5%	1.39	.24
	Exercise	35	87.5%	5	12.5%			
Working Memory RT Cost	Rest	39	97.5%	1	2.5%	2.5%	.34	.56
	Exercise	38	95.0%	2	5.0%			
Working Memory IES Cost	Rest	37	92.5%	3	7.5%	2.5%	.16	.69
	Exercise	36	90.0%	4	10.0%			

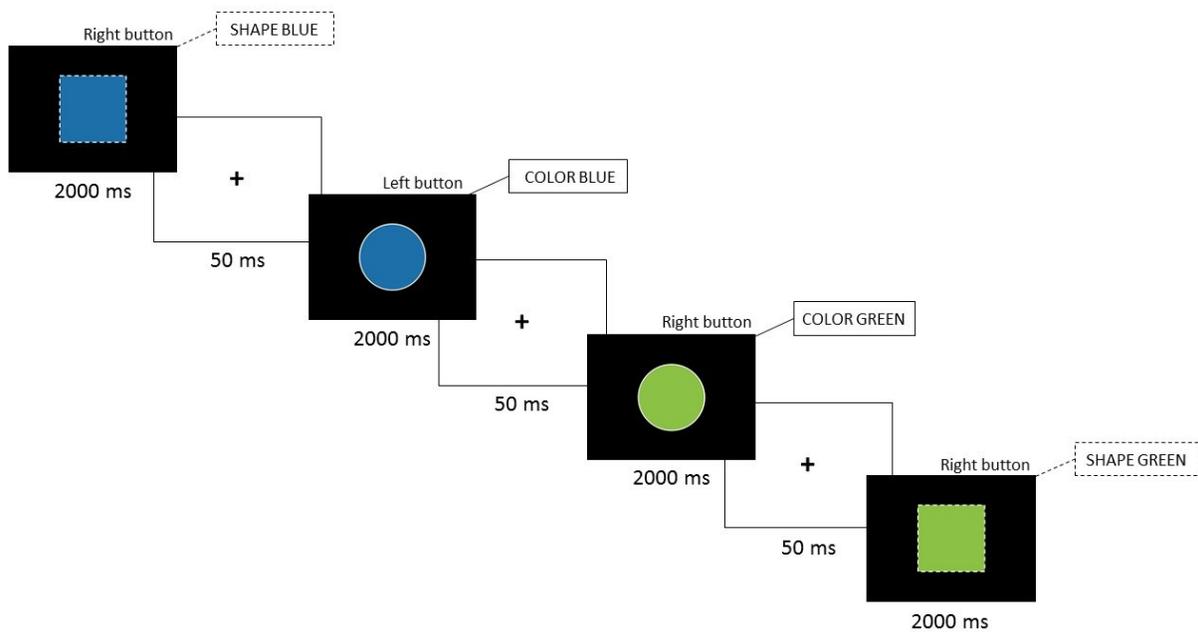


Figure 3. Article III - Figure 1. Color-word switch task

The figure depicts the color-word switch task used in the current study. The call-out states the rule-set that should be used to elicit the appropriate response, which is written on the top right corner of each trial. For example, the first stimuli show a blue square with a dashed outline. Therefore, the participants must respond according to the shape, that is right button.

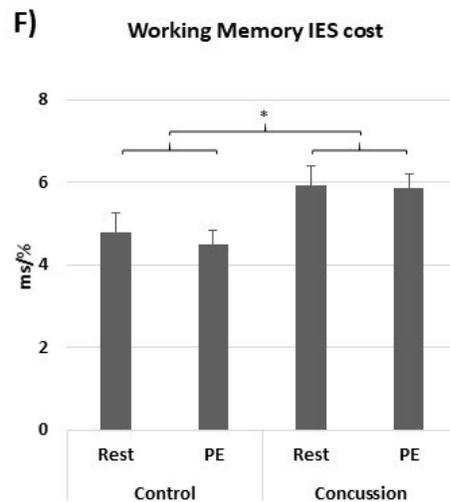
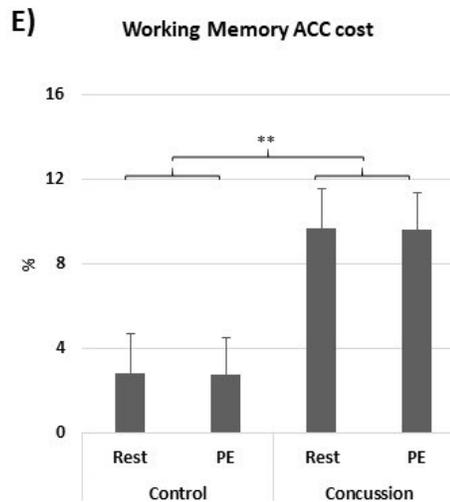
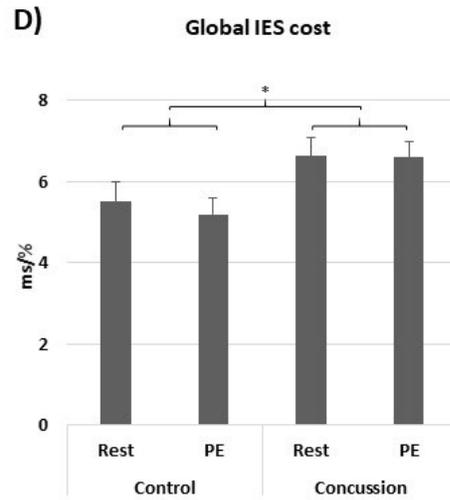
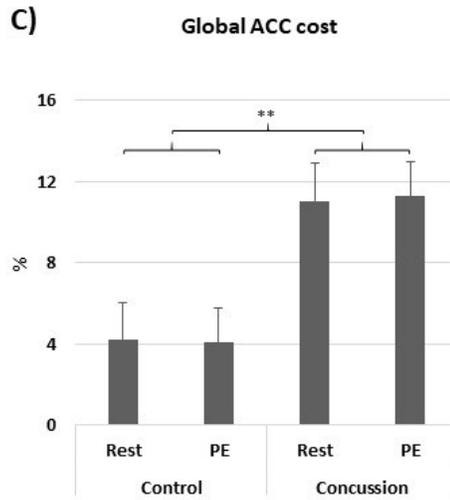
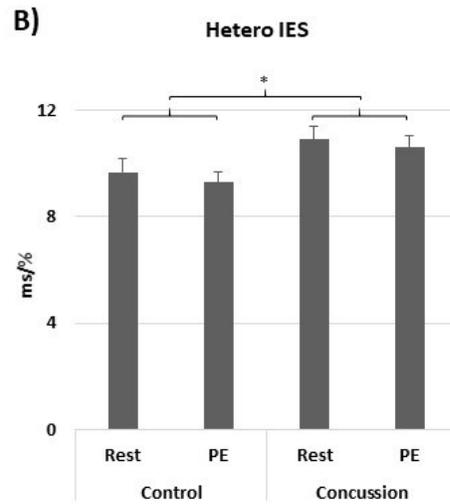
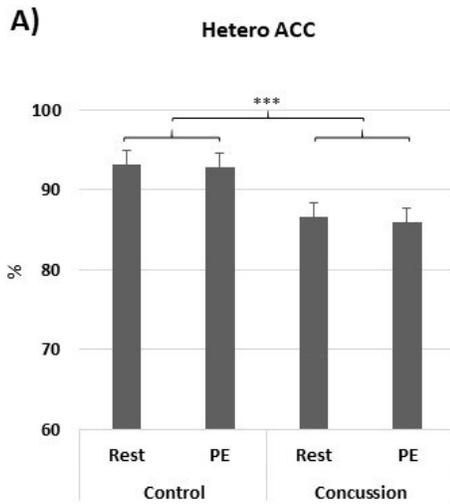


Figure 4. Article III - Figure 2. Performance on the switch task

The figure depicts significant group performance on the switch task on both conditions (Rest, Post-Exercise) for (A) Hetero ACC, (B) Hetero IES, (C) Global ACC cost, (D) Global IES, (E) Working Memory ACC cost, and (F) Working Memory IES cost. ACC = accuracy; IES = inverse efficiency score; * denotes a difference at $p \leq .05$; ** denotes a difference at $p \leq .01$; *** denotes a difference at $p \leq .001$.

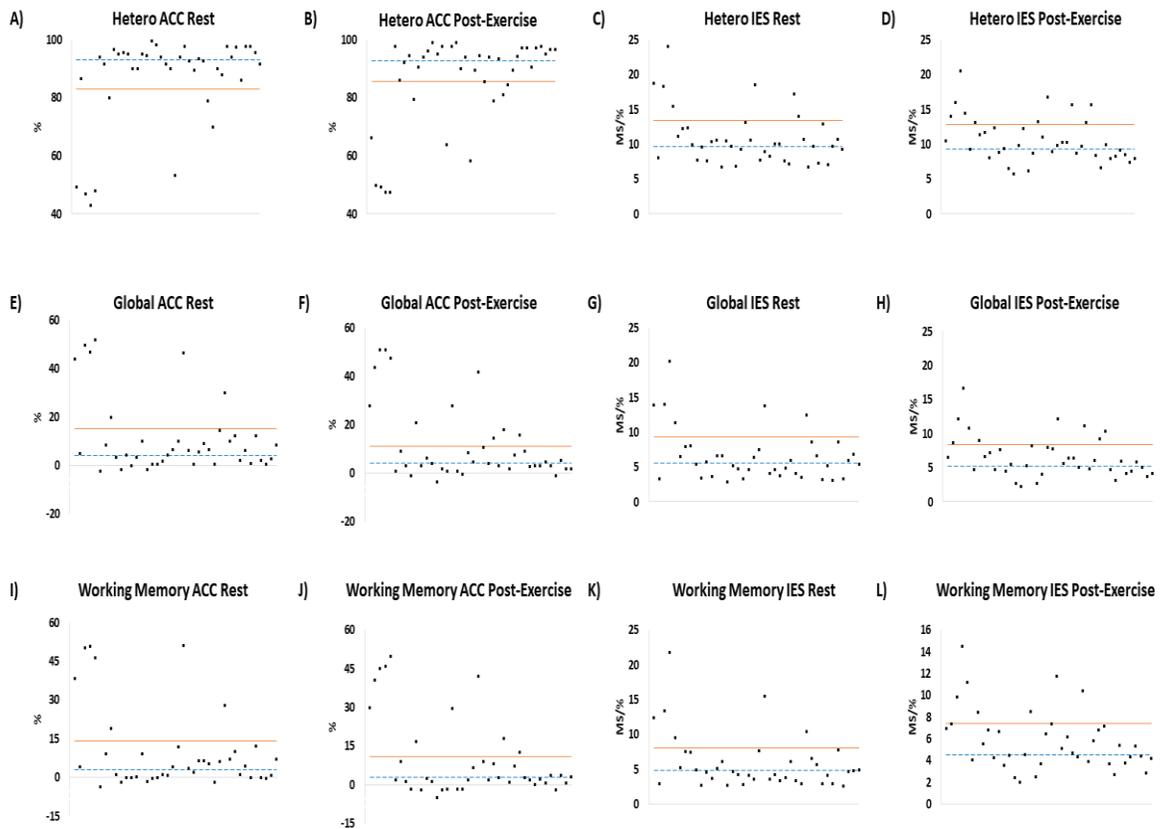


Figure 5. Article III – Figure 3. Distribution of the performance on the switch task

The figure depicts the distribution of the performance on the switch task of the concussion group for (A) Hetero ACC at Rest, (B) Hetero ACC at Post-Exercise, (C) Hetero IES Rest, (D) Hetero IES Post-Exercise, (E) Global ACC cost at Rest, (F) Global ACC cost at Post-Exercise, (G) Global IES cost at Rest, (H) Global IES cost at Post-Exercise, (I) Working Memory ACC cost at Rest, (J) Working Memory ACC cost at Post-Exercise, (K) Working Memory IES Rest, and (I) Working Memory IES Post-Exercise. The dashed line represents the control group's mean. The solid line represented the 2 STDEV cut-off used to determine the Fail or Pass status. For ACC, the scores below the solid line were considered as failure, while for IES, those above the solid line were considered as failure. ACC = accuracy; IES = inverse efficiency score.

Supplemental Material 1. Detailed Methods

Switch Task

The switch task was implemented in Psykinematix (version 1.5.1, KyberVision Japan LLC), and responses were recorded with a serial-port response box by Cedrus (model RB-540, Cedrus, San Pedro, USA). For this task, stimuli were displayed on a black background in the center of the screen and consisted of circles or squares, either blue or green, with a white outline. Stimuli were 7 cm × 7 cm, with a visual angle of 4°. Stimuli were presented until the participant responded, with a maximum of 2000 ms allocated, and inter-trial interval was 50 ms.

In addition to the instructions on the monitor, the experimenter orally presented standardized instructions for each test block. Prior to each test block, the participants were reminded to respond as quickly and accurately as possible. Participants first received instructions for the first homogeneous condition, during which they had to press the left button if the stimulus presented was blue or the right button if the stimulus presented was green (randomly, the stimulus was either a circle or a square, with a solid white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 trials. Participants then followed the same procedure for the second homogeneous condition, during which they had to respond to the left if the stimulus was a circle or to the right if the stimulus was a square (randomly, the stimulus was either blue or green, with a white dashed outline). Then, they received instructions for the heterogeneous condition, during which they had to respond alternatively between the color and the shape rule-sets according to the outline (solid, dashed) of the stimuli. Thus, if the outline was solid, they had to respond according to the color rule-set; and if the outline was dashed, they had to respond according to the shape rule-set. Following a 30-trial practice, they completed three blocks of 60 stimuli. Across the three test blocks, participants completed a total of 90 switch trials and 90 non-switch trials. Trials requiring a switch between stimulus-response rule-sets were considered as switch trials, and trials that did not require a switch between stimulus-response rule-sets were considered as non-switch trials.

We developed a second version of the task (version B) because we wanted two alternative and equivalent versions for research testing. As we were concerned that the salience of the stimuli outline (solid line versus dashed line) might affect the reaction time, the difference between the two versions stands in the stimuli outline and the order of the two homogeneous conditions. In the version B, participants start with the shape condition (stimuli have a solid outline), and then continue with the color condition (stimuli have a dashed outline).

Outcomes Measures

Prior to calculating the average reaction time (RT) on the heterogeneous condition of the Switch task (Hetero RT), RT data were cleaned to remove inaccurate and outlying trials. Trials associated with a RT faster than 200 ms or slower than 2000 ms were excluded from average RT. Only accurate trials were included in the averaged RT. Mean response accuracy (ACC) for the heterogeneous condition was computed (Hetero ACC). Further, inverse efficiency score (Hetero IES) was computed by dividing the mean RT by the mean ACC because IES has advantages over RT analysis when error rates are low. All trials in the heterogeneous condition were categorized into either switch or non-switch trials. Trials requiring a switch between stimulus-response rule-sets were considered as switch trials, and trials that did not require a switch between stimulus-response rule-sets were considered as non-switch trials.

Then, we computed the different switch-costs. Global RT switch-cost is the difference between the additional time required to complete trials in the heterogeneous condition (Hetero) and the trials in the homogeneous condition (Homo). Similarly, a Global ACC switch-cost is the difference between error rates between homogeneous and heterogeneous conditions. A Working Memory RT cost reflects the additional time required to respond on the non-switch trials from heterogeneous condition relative to the homogeneous condition. Likewise, a Working Memory ACC cost is the difference in error rates due to the increased working memory demands required to maintain multiple rule-sets in a state of readiness. Local RT switch-cost score reflects the additional time required to switch from one task to the other in the heterogeneous condition. Likewise, Local ACC switch-cost score is the difference between error rates.

Local IES cost was computed by dividing the mean RT by the mean ACC separately for both switch and non-switch trials. The final Local IES cost is the difference between the switch and the non-switch IES. Further, Global IES cost was computed by dividing the mean RT by the mean ACC separately for heterogeneous and homogeneous conditions. Thus, the final Global IES cost is the difference between the heterogeneous condition and the homogeneous condition IES. The Working Memory IES cost was computed by dividing the mean RT by the mean ACC separately for non-switch trials on the heterogeneous condition and the homogeneous condition. Thus, final Working Memory IES cost is the difference between the non-switch trial from the heterogeneous condition IES and the homogeneous condition IES. Thus, a larger (more positive) value indicated a larger cost to switching.

Supplemental Material 2. Detailed Results

Performance on the Heterogeneous Condition

A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Hetero ACC. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 1.84$, $ps \geq .18$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .05$. No main effect of condition, order of administration, or version was observed, $F_s(1,76) \leq 3.28$, $ps \geq .07$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .43$. A main effect of group was observed, $F(1,76) = 7.98$, $p < .01$, $\eta^2 = .10$, $\phi = .80$, with athletes in the concussion group exhibiting a higher ACC ($86.25 \pm 14.81\%$) relative to those in the control group ($93.03 \pm 3.85\%$; $t(78) = 2.78$, $p < .01$), irrespective of condition. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Hetero RT. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 1.02$, $ps \geq .32$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .17$. No main effect of condition, order of administration, version, or group was observed, $F_s(1,76) \leq 2.88$, $ps \geq .09$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .39$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Hetero IES. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq .07$, $ps \geq .79$, $\eta^2 < .01$, $\phi \leq .06$. A significant main effect of group was observed, $F(1,76) = 4.73$, $p = .03$, $\eta^2 = .06$, $\phi = .57$, with athletes in the concussion group exhibiting a higher IES (11.77 ± 3.34) relative to those in the control group (9.48 ± 1.63 ; $t(78) = 2.18$, $p = .03$), irrespective of condition. No main effect of condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq 1.76$, $ps \geq .19$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .26$.

Global Switch-Costs

A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Global ACC cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 2.72$, $ps \geq .10$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .37$. A main effect of group was observed, $F(1,76) = 9.07$, $p = .004$, $\eta^2 = .11$, $\phi = .85$, with the concussion group exhibiting a higher cost ($11.16 \pm 14.4\%$) than the control group ($4.13 \pm 3.6\%$; $t(78) = 2.98$, $p = .004$). No main effect of condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq 2.28$, $ps \geq .14$, $\eta^2 \leq .03$, $\phi \leq .32$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Global RT cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 3.19$, $ps \geq .08$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .42$. No main effect of group, condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq .37$, $ps \geq .55$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .10$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was

conducted for Global IES cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq .91$, $ps \geq .34$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .15$. A main effect of group was observed, $F(1,76) = 2.21$, $p = .03$, $\eta^2 = .03$, $\phi = .31$, with athletes in the concussion group exhibiting a higher IES (6.61 ± 3.2) relative to controls (5.36 ± 1.6 ; $t(78) = 2.24$, $p = .03$). No main effect of condition, order of administration, or version was observed, $F_s(1,76) \leq .221$, $ps \geq .14$, $\eta^2 \leq .03$, $\phi \leq .31$.

Local Switch-Costs

A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Local ACC cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 1.89$, $ps \geq .17$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .27$. No main effect of group, condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq 1.28$, $ps \geq .26$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .20$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Local RT cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 1.25$, $ps \geq .27$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .20$. No main effect of group, condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq .62$, $ps \geq .43$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .12$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Local IES cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 4.19$, $ps \geq .05$, $\eta^2 \leq .05$, $\phi \leq .52$. No main effect of group, condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq .75$, $ps \geq .39$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .14$.

Working Memory Switch-Costs

A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Working Memory ACC cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 1.51$, $ps \geq .22$, $\eta^2 \leq .02$, $\phi \leq .23$. A main effect of group was observed, $F(1,76) = 8.22$, $p = .005$, $\eta^2 = .10$, $\phi = .81$, with athletes in the concussion group exhibiting a higher cost ($9.63 \pm 14.7\%$) relative to controls ($2.83 \pm 3.7\%$; $t(78) = 2.83$, $p = .006$). No main effect of condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq 2.72$, $ps \geq .10$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .37$. A $2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Working Memory RT cost. No interaction was observed, $F_s(1,76) \leq 2.86$, $ps \geq .10$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .39$. No main effect of group, condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq .41$, $ps \geq .52$, $\eta^2 \leq .01$, $\phi \leq .01$. A $2 \times 2 \times 2 \times 2$ repeated measure ANOVA was conducted for Working Memory IES cost. No was observed, $F_s(1,76) \leq 3.02$, $ps \geq .09$, $\eta^2 \leq .04$, $\phi \leq .40$. A main effect of group was observed,

$F(1,76) = 5.26, p = .03, \eta^2 = .07, \phi = .62$, with athletes in the concussion group exhibiting a higher cost ($5.88 \pm 3.2\%$) relative to controls (4.64 ± 1.3 ; $t(78) = 2.27, p = .03$). No main effect of condition, order of administration or version was observed, $F_s(1,76) \leq .40, p_s \geq .09, \eta^2 \leq .01, \phi \leq .10$.

Individual Scores at Rest and Post-Exercise

Chi-square analyses indicated no significant difference of proportions of failure between the Rest and Post-Exercise conditions for the concussion group, $X^2(1,40) \leq 2.18, p_s \geq .14$.

Of the forty athletes in the concussion group, twelve were categorized in the Fail group (30.0%) based on Hetero ACC. Of these, one failed only on the Rest condition, four failed only on the Post-Exercise condition, and seven failed on both conditions. Moreover, four athletes were put in the Fail group (10.0%) based on their Hetero RT. Specifically, one athlete only failed on the Rest condition, one athlete only failed on the Post-Exercise condition, and two athletes failed on both. Further, eleven athletes were put in the Fail group (27.5%) based on Hetero IES. Of these, one athlete failed only on the Rest condition, four failed only on the Post-Exercise condition, and six failed on both conditions.

Of the forty athletes in the concussion group, seven athletes were categorized in the Fail group (17.5%) based on the Global ACC cost. Of these, one failed only on the Rest condition, five failed only on the Post-Exercise condition, and one failed on both conditions. Moreover, two athletes were categorized in the Fail group (5.0%) based on their Global RT cost. Specifically, these two athletes failed only on the Post-Exercise condition. Further, four athletes were categorized in the Fail group (10.0%) based on Global IES cost. Of these, two failed on the Post-Exercise condition and two failed on both conditions. No athlete failed only on the Rest condition.

Of the forty athletes in the concussion group, four athletes were categorized in the Fail group (10.0%) based on Local ACC cost. Of these, one failed only on the Rest condition, one failed only on the Post-Exercise condition, and two failed on both conditions. Moreover, four athletes were categorized in the Fail group (10.0%) based on their Local RT cost. Specifically, two only failed on the Rest condition, one athlete only failed on the Post-Exercise condition,

and one failed on both. Further, five athletes were categorized in the Fail group (12.5%) based on Local IES cost. Of these, one failed on the Rest condition, one failed only on the Post-Exercise condition, and three failed on both conditions.

Of the forty athletes in the concussion group, five athletes were categorized in the Fail group (12.5%) based on Working Memory ACC cost. Of these, three failed on the Post-Exercise condition and two athletes failed on both conditions. No athlete failed only on the Rest condition. Moreover, three athletes were categorized in the Fail group (7.5%) based on their Working Memory RT cost. Specifically, one athlete only failed on the Rest condition and two athletes only failed on the Post-Exercise condition. No athlete failed on both. Further, five athletes were categorized in the Fail group (12.5%) based on Working Memory IES cost. Of these, one failed on the Rest condition, two failed on the Post-Exercise condition, and two failed on both conditions.

Article IV : Post-Exertion Cognitive Testing to Assess Persisting Deficits in Athletes with a History of Concussion

Veronik Sicard, B.Sc. ^{1,2} Gabriel Caron, ^{1,2} Robert Davis Moore, Ph.D ³ & Dave ElleMBERG, Ph.D ^{1,2}

¹ *School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, 2100 Édouard-Montpetit, Montreal, QC, Canada, H3T 1J4*

² *Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, 90 rue Vincent d'Indy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, H2V 2S9*

³ *Arnold School of Public Health, University of South Carolina, 921 Assembly Street Columbia, S.C. 29208*

Dave ElleMBERG, PhD (corresponding author)

Fax: +1 (514) 343-2181

Telephone number: +1 (514) 343-7830

E-mail: dave.elleMBERG@umontreal.ca

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave ElleMBERG

Authors have no conflict of interest to declare.

Abstract word count: 255

Word count: 3,405

Abstract

Introduction: Physical exercise can alter cognitive performance in recently concussed athletes who are otherwise symptom-free and who have normal results on cognitive tests performed after a period of physical rest; yet, no study examined the effect of physical exercise on cognitive performance beyond the acute phase of injury. **Aim:** This study aimed to determine if a physical exercise protocol could reveal persisting cognitive alterations in university athletes with a history of concussion (HOC). **Methods:** Sixty-eight athletes (34 HOC; 34 control) participated in this study. The research protocol consisted of a standardized exercise protocol (20-min on a stationary bike at 80% of the theoretical maximal heart rate). Before and after the physical exertion, participants had to perform a computerized switch task that recruits executive functions. Group \times Condition repeated measures ANOVAs were conducted for accuracy, reaction time, and inverse efficiency score on the switch task. Chi-square tests were run to determine if there was a proportion of HOC athletes who underperformed at rest and post-exercise by having a score that was at least 2SD lower than the control group mean. **Results:** Whilst no interaction or main effects were found with ANOVAs, the chi-square tests revealed that significantly more HOC athletes (21%) underperformed following exertion than at rest (3%) based on their accuracy on the switch task, $p=.02$. **Conclusions:** The current results indicate that an acute bout of exercise can reveal persistent alterations that are not present at rest in the protracted phase of concussion. They also highlight the importance of considering inter-individual differences in recovery trajectories.

Keywords: long term; exertion; higher cognition; persistent; executive functions

Introduction

Literature on exercise and concussion includes several randomized control trials of active rehabilitation for athletes presenting persisting symptoms [1, 2]. It is believed that athletes with persisting symptoms may suffer from exercise intolerance, which is manifested by a recurrence of symptoms during or after exertion [3]. A recent study suggests that a physical exertion protocol may help identify athletes who have not fully recovered despite completing standard return to play (RTP) protocols and are no longer reporting symptoms at rest [4]. Specifically, 15% of the recently concussed athletes reported symptoms following the acute bout of exercise. Because symptom report is subjective, clinicians have come to rely highly on cognitive testing. However, few studies examined the effects of physical exertion on cognitive function among athletes who report being symptom-free. A significant portion (27.7%) of asymptomatic athletes who sustained a concussion failed a computerized cognitive battery after an acute bout of aerobic exercise, although they showed a normal performance at rest [5]. Similarly, a prior study from our research group indicates that one out of four athletes who successfully completed the Zurich return to play protocol [6] exhibited diminished cognitive functioning compared to controls, and that 10% of athletes who performed normally at rest exhibited a re-emergence of cognitive dysfunction following exercise [7]. Thus, post-exertion cognitive performance is altered in recently concussed but symptom-free athletes who have normal cognitive performance at rest.

Problems within cognitive function increase the risk of a subsequent injury, thereby placing the athlete in a vulnerable position. This is important because participation in sports requires the ability to perform physically demanding exercises as well as simultaneously using perceptual information to make appropriate and rapid decisions. Recent meta-analyses suggest that athletes who sustained a concussion were two-times more likely to suffer from a musculoskeletal injury during sports participation than controls [8, 9]. Further, prior research identified history of concussions as a risk factor for sustaining another concussion [10]. Thus, cognitive abilities should be intact during contact sports participation to avoid further injuries.

Although most athletes will recover within two-to-three weeks following a sport-related concussion [11], a portion of individuals exhibit specific alterations in executive functioning for several months following injury [12-18]. Executive functions denote a set of

cognitive processes, including working memory, inhibitory control, and cognitive flexibility, that work together in order to achieve a goal [19]. These functions are essential to everyday activities and with academic achievement, vocational attainment, and overall cognitive health across the lifespan [19]. Therefore, understanding how sports-related concussion effects these critical functions is essential.

Although many tasks are used to evaluate various aspects of executive functioning, one task, known as the switch task, is particularly useful as it enables the assessment of multiple executive processes [20]. During the switch task, participants first learn and perform two different conditions (called homogeneous conditions) in which they must respond to a single stimulus-response rule-set. Then they perform another condition (called heterogeneous condition) in which two rule-sets are interleaved in a mixed and random fashion. This mixed rule-set condition requires the upregulation and coordination of sustained attention, working memory, inhibitory control, and cognitive flexibility to accurately respond to the two stimulus-response contingencies [20, 21].

The switch task shows high sensitivity for detecting persisting executive dysfunction following concussion. For example, a study employed a switch task to evaluate sixteen young adults with a concussion (and 16 matched controls) 48 hours, 7 days, 14 days, and 28 days post-injury [22]. Concussed athletes exhibited significant deficits in executive functioning at 48 hours post-injury that persisted at least one month after the initial testing. Another study by the same group reported a similar pattern with adolescent athletes, with concussed adolescents exhibiting deficits 72 hours post-injury which persisted over a 2-month period [23]. Furthermore, these deficits appear to be accompanied by persisting alterations in brain function. Specifically, a study by Moore et al. evaluating university athletes that sustained their last concussion during high school found that athletes with a history of concussion not only exhibited behavioral deficits relative to controls, but also exhibited alterations in the neuroelectric indexes of inhibitory control and attentional resource allocation [24]. Together, these studies indicate that the switch task is useful for detecting and delineating deficits in executive functions, even after concussion symptoms have abated.

Accordingly, the purpose of this study was to determine the acute effects of post-exertion alterations in executive functions in university athletes with a history of concussions. Based on prior studies [5, 7], we predicted that a significant portion of athletes with a history

of concussions would exhibit alterations in executive functions when compared to a group of athletes who never sustained a concussion.

Methods

Participants

Thirty-four athletes with a history of concussion and thirty-four carefully matched control athletes participated in our study. All participants were made aware of the purpose and procedures of this study, and informed consent was obtained prior to participation. A structured interview was conducted at the beginning of the session with each participant to ensure that they met the inclusion criteria. Individuals with a history of neurological disorders, psychiatric illness, learning disabilities, attention deficit and hyperactivity disorder, non-sport-related traumatic brain injuries, and any other difficulty that may interfere with cognition were not invited to participate in the study. Further, people who routinely used sedative medications, analgesics, or other CNS active medications, or who reported current or past use of illicit substances such as marijuana, stimulants, opiates, or reported drinking more than ten glasses of wine, beer, or spirits per week were also excluded. Participants who did not score within the normal range on the Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS) were also excluded [25]. All participants were required to be symptom-free at time of testing according to the SCAT-3 (Sport Concussion Assessment Tool) [4], and to have normal or corrected-to-normal vision. No athlete had undergone cognitive testing prior to the study, diminishing the possibility of learning effects.

Only athletes incurring concussion(s) during university sports were included in the current study. Thus, all concussions were identified on-field by the team medical staff and diagnosed within 48 hours of the injury by a physician from the university sports medicine clinic using the definition established by the American Academy of Neurology [26] and the Consensus on Concussion in Sports [11]. Only athletes 6+ months (range = 6-60 months) from their concussion and who did not suffer from prolonged symptoms or post-concussion syndrome were included in the study [13]. Thus, a group of 34 athletes with a history of concussions (HOC) remained in the final sample (females n=18; males n=16).

Athletes in the control group were teammates who never sustained a sport- or non-sport-related brain injury and were matched on the demographic factors of sex, age, body mass index, level of education, sports and position played, and years of sports participation. To reduce the likelihood that an athlete with an undocumented concussion was placed in the control group, athletes in this group were also asked the following question: "Following a blow to the head, neck or body, have you ever experienced any concussion-like symptoms?" They were presented with the list of clinical symptoms from the SCAT-3. No athletes answered positively. Thus, our final sample includes 68 participants (34 HOC; 34 control).

Procedure

This study was completed in compliance with the Université de Montréal institutional standards for human research. Testing took place individually in a quiet laboratory room. Following the semi-structured interview to ensure the eligibility, the participants performed an experimental switch task designed to assess executive functions (version A). Then, the participants completed a 5-min rest period during which their resting heart rate (HR) was measured. The exertion protocol consisted of a 20-min bout on a stationary bike at 80% ($80.98 \pm 2.44\%$) of their age-predicted theoretical maximal heart rate (APMHR). Participants then rested for a 5-min period before performing the switch task again (version B).

Exertion Protocol

A Zephyr™ BioModule™ device (Medtronic, Annapolis, MD) was used to measure the heart rate throughout the exercise protocol. The age-predicted maximal heart rate (APMHR) was calculated using Eq. (1) [25].

$$\text{APMHR} = 208 - 0.7 \times \text{Age} \quad (1)$$

The exercise protocol required the participants to exercise continuously on a stationary cycle (Corival rehab™ from Lode™, Netherlands) for 20 minutes at 80% of the APMHR. This target HR corresponds to the one recommended by the Concussion in Sports Group [11]. The participants began the protocol with a 2-minute warm-up, pedaling at a frequency of 75-80 rpm with a load of 75 W. Then, to increase HR to the target zone, resistance was gradually increased over 5 min [28]. Once 80% APMHR was reached, participants cycled at a steady

rate for 20 minutes. Whenever HR lowered under 75% or exceeded 85%, resistance was adjusted to keep HR on the target. The exercise protocol ended with a 2-min cool-down.

Switch Task

The two versions of the task were implemented in Psykinematix (version 1.5.1, KyberVision Japan LLC) and responses were recorded with a serial-port response box by Cedrus (model RB-540, Cedrus, San Pedro, USA). Prior to each test block, participants were presented with standardized instructions and were asked to respond as quickly and accurately as possible. See Figure 1 for the graphical depiction of the task.

For the first homogeneous or single rule-set condition, participants were instructed to press the left button on the response pad if the stimulus presented on the screen was blue, and the right button if the stimulus presented on the screen was green (randomly, the stimulus was either a circle or a square, with a solid white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. Participants then followed the same procedure for the second homogeneous condition. For this second condition, participants were instructed to press the left button if the stimulus was a circle, and the right button if the stimulus was a square (randomly, the stimulus was either blue or green, with a dashed white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. After completing each of the two single rule-set conditions, participants completed a heterogeneous or mixed rule-set, condition, during which they were required to alternate responses between the color rule-set and the shape rule-set according to the outline of the stimuli. Thus, if the outline was solid, they had to respond according to the color rule-set, and if the outline was dashed, they had to respond according to the shape rule-set. Following a 30-trial practice, participants completed three blocks of 60 experimental trials.

The same procedure was followed for the version B, which prior study shown to be equivalent to version A [29]. For the first homogeneous or single rule-set condition, participants were instructed to press the left button if the stimulus was a circle, and the right button if the stimulus was a square (randomly, the stimulus was either blue or green, with a solid white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. For the second homogeneous condition, participants were instructed to press the left button if the stimulus was blue, and the right button if the stimulus was green (randomly, the

stimulus was either a circle or a square, with a dashed white outline). Following a 15-trial practice, participants completed 30 experimental trials. After completing each of the two single rule-set conditions, participants completed a heterogeneous or mixed rule-set condition, during which they were required to alternate responses between the color rule-set and the shape rule-set according to the outline of the stimuli. Thus, if the outline was solid, they had to respond according to the shape rule-set, and if the outline was dashed, they had to respond according to the color rule-set. Following a 30-trial practice, participants completed three blocks of 60 experimental trials.

Outcome Measures

The outcome measures analyzed in the present study included reaction time (RT), response accuracy (ACC), and inverse efficiency score (IES) for the heterogeneous condition. Prior to calculating the RT for the heterogeneous condition of the Switch task (Hetero RT), RT data were cleaned to remove inaccurate and outlying trials. Trials associated with a RT faster than 200 ms or slower than 2000 ms were excluded from the average. Only accurate trials were included in the averaged RT. The inverse efficiency score for the heterogeneous condition (Hetero IES) was also computed by dividing the Hetero RT by Hetero ACC.

Statistical Analysis

Statistical analyses were completed using SPSS (version 25.0; SPSS Inc, Chicago, IL), and statistical significance was defined as $p < .05$.

Group demographic information (age, height, weight, BMI, years of sports participation, years of education) were analyzed by a series of independent sample *t*-tests. Moreover, exercise intensity and duration, as well as ratings of perceived exertion during the 20-min bout of exercise were analyzed by a series of independent *t*-tests.

Outcome variables were analyzed using a series of repeated measures [Condition (Rest, Post-Exercise) \times Group (History of Concussions, Control)] analysis of variance (ANOVA) using the Greenhouse-Geisser correction. Since the study population is assumed to be heterogeneous, we ran chi-square tests to determine if there was a group difference in the proportion of participants who underperformed by having a score that was at least 2SD higher (Hetero RT and Hetero IES) or lower (Hetero ACC) than the control group's average. The

criterion of 2 SD was chosen because a score that falls outside of the two-sigma effect (95%) may be considered as a rare event (i.e., deficits).

Bivariate correlations were conducted between significant demographic variables and outcome measures. Moreover, correlations were conducted between concussion characteristics (number of concussions, months since last concussion, number and intensity of symptoms at time of injury, symptom time course) and performance on the switch task for the concussion group.

Results

Demographics and Exercise Parameters

Demographic information is presented in Table 1. No group differences were observed for age, height, weight, BMI, or years of education, $ts(67) \leq .54$, $ps \geq .60$. However, a significant group difference was observed for years of sports participation, $t(67) = 2.45$, $t = .02$, with the concussion group exhibiting more years of sports participation (12.39 ± 4.3 years) relative to the control group (9.82 ± 4.3 years). Total exercise duration, target HR (%APMHR), power (W), and ratings of perceived exertion (RPE) did not differ between HOC and control groups, $ts(67) \leq 1.52$, $ps \geq .13$. Thus, the exertion was similar for both groups.

Switch Task Data

No interaction of Condition \times Group or main effect of group was observed for Hetero ACC, Hetero RT, and Hetero IES, $F_s(1,64) \leq 1.36$, $ps \geq .25$. However, a chi-square test for Hetero ACC revealed a significant difference in proportions of failure between the concussion and control groups, $X^2(1,34) = 5.10$, $p = .02$. Specifically, seven athletes (20.6%) from the concussion group were categorized in the Fail category for the post-exercise condition, while a single athlete (2.9%) failed at rest. Thus, post-exercise assessment can reveal persistent alterations that we not detected at rest in one in five athletes with a history of concussion. Chi-square tests for Hetero RT and Hetero IES did not show a significant difference in proportions of failure between the concussion and control groups, $X^2(1,34) \leq .77$, $ps \geq .38$. Although not significant, six athletes (17.6%) failed at rest and nine (26.5%) failed post-exercise based on

their Hetero IES. For Hetero RT, one athlete failed at rest (2.9%) and one failed post-exercise (2.9%). Results from the chi-square tests are presented in Figure 2.

Correlations

No significant correlation was observed between years of sports participation and Hetero ACC, Hetero RT, or Hetero IES, $r_s \leq .12$, $p_s \geq .34$. No significant difference was observed between any of the concussion characteristics (number of prior concussions, months since last concussion, number and intensity of symptoms at time of injury, symptom duration), and Hetero ACC, Hetero RT, or Hetero IES for the concussion group, $r_s \leq .23$, $p_s \geq .19$. Therefore, the initial presentation of the concussion does not seem to be a moderator of the performance on the switch task.

Discussion

The purpose of this study was to determine whether university athletes with a history of concussions (HOC) show post-exertion cognitive alterations relative to matched controls. Based on prior studies, we predicted that significantly more HOC athletes would exhibit greater alterations in executive functions following exercise than their uninjured teammates. The results did not reveal any group difference for either condition (rest, exercise). However, up to 21 % of the athletes from the concussion group has significantly lower ACC in the post-exercise condition compared to the control group's average. This proportion of athletes who fail the test is consistent with prior findings from recently concussed athletes [5, 7].

McGrath et al. examined the acute effects of physical exertion on cognitive function among recently concussed athletes who were ready to return to full sporting activities accordingly to the current guidelines [11]. Specifically, a significant portion (27.7%) of asymptomatic athletes who sustained a concussion failed a computerized cognitive battery after an acute aerobic exercise bout, although they showed a normal performance at rest. A recent study from our research team replicated McGrath's study and found that up to 30% athletes who successfully completed the Zurich return to play protocol exhibited diminished cognitive functioning compared to controls [7]. More importantly, 10% of those athletes performed normally at rest but exhibited a re-emergence of cognitive dysfunction following exercise.

Taken together, the current results and the results from prior studies suggest that a significant portion of athletes may still exhibit cognitive alterations in the subacute and protracted phases of concussion that only manifest following physical exertion. This is of critical importance as very few athletes - if any at all - receive their cognition assessment following physical exertion, even though physical exertion is inherent to their sport. Thus, current resting state examinations are not only failing to capture cognition in an ecologically valid manner but are likely failing to identify those athletes who will have persisting cognitive complications following concussion.

The current study is not without its limitations. First, the cross-sectional nature of this study can also be viewed as a limit, because it does not all to track the athletes' performance and makes it possible that some pre-existing difference contributed to the current group differences. To minimize this possibility, athletes from concussion and control groups were successfully matched for age, level of education, body mass index, sport and position, and no participant had a history of neurodevelopmental or neurological disorders. These strict exclusion criteria left us with a relatively small sample size that may limit the generalizability of the results a broader population. Further, the small sample size did not allow for a direct comparison of long-term concussion outcomes in male and female athletes. Although sex difference is of considerable interest, such analysis fell out of the scope of this article. Future longitudinal research which evaluates both males and females will help provide a more complete and causative examination of the confluence of concussion, physical exertion, and cognitive recovery. Second, the research design does not preclude the influence of physical and mental fatigue on results from post-exertion condition since conditions were not administered in a randomized order. To the best of our knowledge, this study is the only one examining the effects of an acute bout of exercise on cognition several months to years after a sports-related concussion, and one of the few that examined individual performance rather than the group average. Hence, the current results provide valuable information to both researchers and clinicians.

Conclusions

The current results did support our initial hypothesis that an acute bout of exercise would reveal even more persistent cognitive deficits in a subgroup of concussed athletes,

which is in agreement with previous research indicating cognitive alterations in one out of four athletes who sustained a concussion, despite reporting being asymptomatic and actively participating in their sports. The exertion protocol revealed cognitive deficits in up to 21% of the athletes with a history of concussions, although they were deemed recovered from their injury and were actively participating in their sports. Further, our results highlight the importance of considering inter-individual differences in recovery trajectories with heterogeneous clinical populations such as concussed athletes. If we had relied solely on the group-level analysis and conducted only resting state examinations, the subgroup of athletes with persisting deficits would not have been identified.

Thus, the findings presented herein may serve as an impetus for increased research efforts in the clinic and laboratory and facilitate the tracking and preemptive intervention in athletes before the appearance of clinically significant cognitive deficits.

Acknowledgement

We would like to thank Alexe Simard, Annik Charest-Rettig, Ariane Cormier, Olivier Cyr, Catherine Guimond, Florence Boutet, and Lorraine Martin for their help in data collection and data entry.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest to declare. They have no professional relationships with companies or manufacturers who would benefit from the results of the present study. This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR MOP-102608) to Dave Ellemberg. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine (ACSM).

References

1. Leddy, J.J., Baker J.G., and Willer B. (2016) Active rehabilitation of concussion and post-concussion syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 27(2): p. 437-54.
2. Reed, N., Greenspoon, D., Iverson, G. L., DeMatteo, C., Fait, P., Gauvin-Lepage, J., Hunt, A., and Gagnon, I. J. (2015) Management of persistent postconcussion symptoms in youth: a randomised control trial protocol. *BMJ Open.* 5(7): p. e008468.
3. Leddy, J., Baker, J. G., Haider, M. N., Hinds, A., and Willer, B. (2017) A physiological approach to prolonged recovery from sport-related concussion. *J Athl Train.* 52(3): p. 299-308.
4. Marshall, C. M., Chan, N., Tran, P., and DeMatteo, C. (2018) The use of an intensive physical exertion test as a final return to play measure in concussed athletes: a prospective cohort. *The Physician and Sportsmedicine* : p. 1-9.
5. McCrory, P., Meewisse, W. H., Aubry, M. Cantu, R. C., Dvorak, J., Echemendia, R. J., Engebretsen, L., Johnston, K., Kutcher, J. S., Raftery, M. Sills, A., Benson, B. W., Davis, G. A., Ellenbogen, R. Guskiewicz, K. M., 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, Zurich, November 2012. *J Athl Train* 48(4): p. 554-75.
6. Sicard, V., Lortie, J.-C., Moore, R. D., and ElleMBERG, D. (Submitted) Combination of physical exertion and cognitive performance to evaluate the readiness to return to play following a sport-related concussion. *Translational Journal of the ACSM.*
7. McGrath, N., Dinn, W. M., Collins, M. W., Lovell, M. R., Elbin, R. J., and Kontos, A. P. (2013) Post-exertion neurocognitive test failure among student-athletes following concussion. *Brain Inj.* 27(1): p. 103-13.
8. McPherson, A.L., Nagai, T., Webster, K. E., and Hewett, T. E. (2018) Musculoskeletal injury risk after sport-related concussion: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* p. 363546518785901.

9. McPherson, A. L., Nagai, T., Webster, K. E., and Hewett, T. E. (2018) Risk of lower extremity musculoskeletal injury after concussion: A meta-analysis. *50*(5S): p. 2.
10. McCrea, M., Guskiewicz, K., Randolph, C., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Marshall, S. W., and Kelly, J. P. (2009) Effects of a symptom-free waiting period on clinical outcome and risk of reinjury after sport-related concussion. *Neurosurgery*. 65(5): p. 876-82; discussion 882-3.
11. McCrory, P., Meewisse, W., Dvorak, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., Cantu, R. C., Cassidy, D., Echemendia, R. J., Castellani, R. J., Davis, G. A., Ellenbogen, R., Emery, C., Engebretsen, L., Feddermann-Demont, N., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Herring, S., Iverson, G. L., Johnston, K. M., Kissick, J., Kutcher, J., Leddy, J. J., Maddocks, D., Makdissi, M., Manley, G. T., McCrea, M., Meehan, W. P., Nagahiro, S., Patricios, J., Putukian, M., Schneider, K. J., Sills, A., Tator, C. H., Turner, M., and Vos, P. E. (2017) Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*. p. bjsports-2017-097699.
12. Belanger, H.G., Spiegel E., and Vanderploeg.D. (201) Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 16(2): p. 262-7.
13. Sicard, V., Moore, R. D., and Elleberg D. (2018) Long-term cognitive outcomes in male and female athletes following sport-related concussions. *Int J Psychophysiol*.
14. Vynorius, K. C., Paquin, A. M., and Seichepine, D. R. (2016) Lifetime multiple mild traumatic brain injuries are associated with cognitive and mood symptoms in young healthy college students. *Front Neurol*, 7: p. 188.
15. Moore, R.D., Pindus, D. M., Raine, L. B., Drolette, E. S., Scudder, M. R., Elleberg, D., and Hillman, C. H. (2015) The persistent influence of concussion on attention, executive control and neuroelectric function in preadolescent children. *Int J Psychophysiol*. 99: p. 85-95.
16. Kumar, S., Rao, S. L., Chandramouli, B. A., and Pillai, S. V. (2009) Reduction of functional brain connectivity in mild traumatic brain injury during working memory. *J Neurotrauma*. 26(5): p. 665-75.

17. Sicard, V., Moore, R. D., and Ellemberg D. (2017) Sensitivity of the Cogstate test battery for detecting prolonged cognitive alterations stemming from sport-related concussions. *Clin J Sport Med*. 29(1): p.62-68.
18. Ellemberg, D., Leclerc, S., Couture, S., and Daigle, C. (2007) Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clin J Sport Med*, 2007. 17(5): p. 369-74
19. Diamond, A. (2013) Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 64: p. 135-68.
20. Monsell, S. (2003) Task switching. *Trends Cogn Sci*. 7(3): p. 134-140.
21. Wylie, G., and Allport A. (2000) Task switching and the measurement of "switch costs". *Psychol Res*. 63(3-4): p. 212-33.
22. Mayr, U., LaRoux, C., Rolheiser, T., Osternig, L., Chou, L. S., and van Donkelaar P. (2014) Executive dysfunction assessed with a task-switching task following concussion. *PLoS One*. 9(3): p. e91379.
23. Howell, D., Osternig, L., van Donkelaar, P., Mayr, U., and Chou, L. S. (2013) Effects of concussion on attention and executive function in adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 45(6): p. 1030-7.
24. Moore, R.D., Hillman, C. H., and Broglio, S.P. (2014) The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *J Athl Train*. 49(1): p. 24-35.
25. Beck, A.T., Steer, R. A., and Brown G. K. (1996) BDI-II, Beck Depression Inventory: Manual : Psychological Corporation.
26. McCrory, P. R. (1997) Were you knocked out? A team physician's approach to initial concussion management. *Med Sci Sports Exerc*. 29(7 Suppl): p. S207-12.
27. Gellish, R. L., Goslin, B. R., Olson, R. E., McDonald, A., Russi, G. D., Moudgil, V. K. (2007) Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc*. 39(5): p. 822-9.
28. Hanson, P. (1984) *Clinical Exercise Training*. Sport Medicine. ed. Strauss, R. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.

29. Sicard, V., Moore, R. D., Simard, A., Lavoie, G., and Ellemberg, D. (Submitted) Construct Validity and Test-Retest Reliability of a Color-Shape Version of the Task-Switching Paradigm. *Neuropsychology*.

Tableau XXIV. Article IV - Table 1. Demographic information and exercise parameters

Measure	Concussion group	Control group	<i>t</i>	<i>p</i>-value
Age	20.47 (1.6)	20.38 (1.8)	.22	.83
Height (cm)	174.22 (11.0)	175.59 (9.9)	.54	.60
Weight (kg)	74.63 (6.0)	75.96 (16.6)	.34	.74
BMI	24.36 (3.3)	24.46 (3.9)	.11	.92
Sport participation (years)	12.39 (4.3)	9.82 (4.3)	2.45	.02*
Academia (years)	14.69 (1.9)	14.75 (1.5)	.14	.89
CAARS	42.59 (7.9)	41.79 (6.8)	.45	.66
Total exercise duration	26.89 (1.3)	26.71 (1.4)	.56	.58
% APMHR	80.89 (2.9)	81.07 (1.9)	.31	.76
Power (W)	142.78 (33.3)	130.21 (35.0)	1.52	.13
RPE	13.51 (1.9)	12.96 (2.1)	1.13	.26
Number of concussions	1.85 (1.0)	N/A	N/A	N/A
Months since concussion	29.38 (19.2)	N/A	N/A	N/A
Number of symptoms	11.27 (6.7)	N/A	N/A	N/A
Intensity of symptoms	29.22 (21.9)	N/A	N/A	N/A
Symptoms timecourse (days)	8.00 (8.3)	N/A	N/A	N/A
LOC	4	N/A	N/A	N/A
PTA	8	N/A	N/A	N/A

Note. * denotes a significant difference of $p < .05$

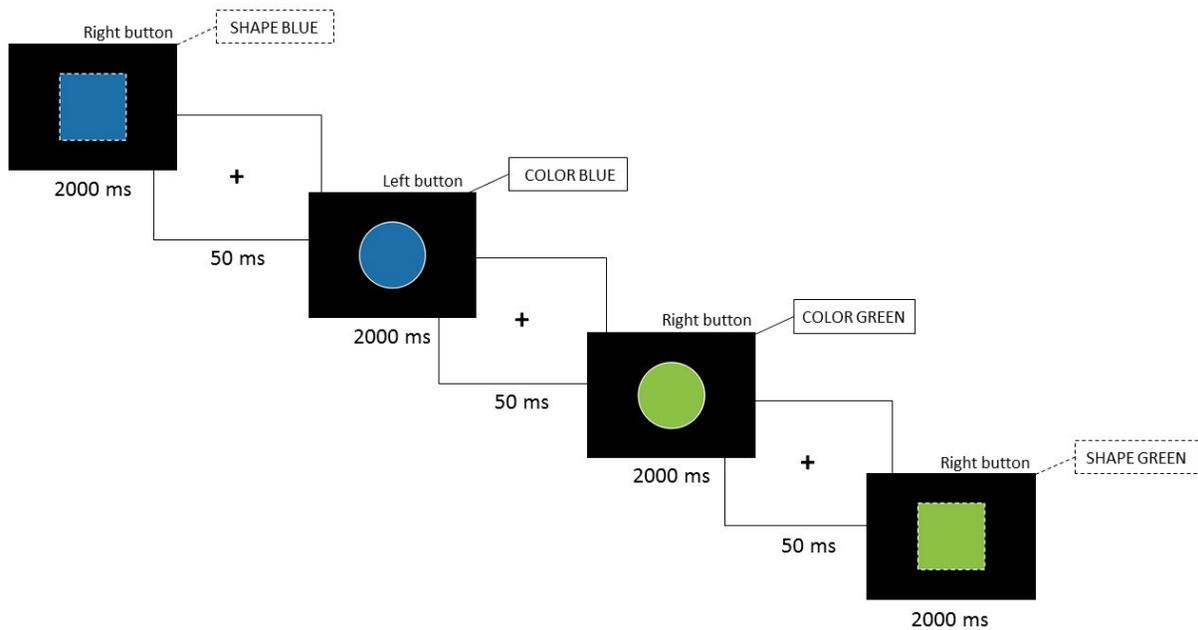


Figure 6. Article IV - Figure 1. Version A of the switch task.

The figure depicts the color-word switch task used in the current study. The call-out states the rule-set that should be used to elicit the appropriate response, which is written on the top right corner of each trial. For example, the first stimuli show a blue square with a dashed outline. Therefore, the participants must respond according to the shape, that is right button.

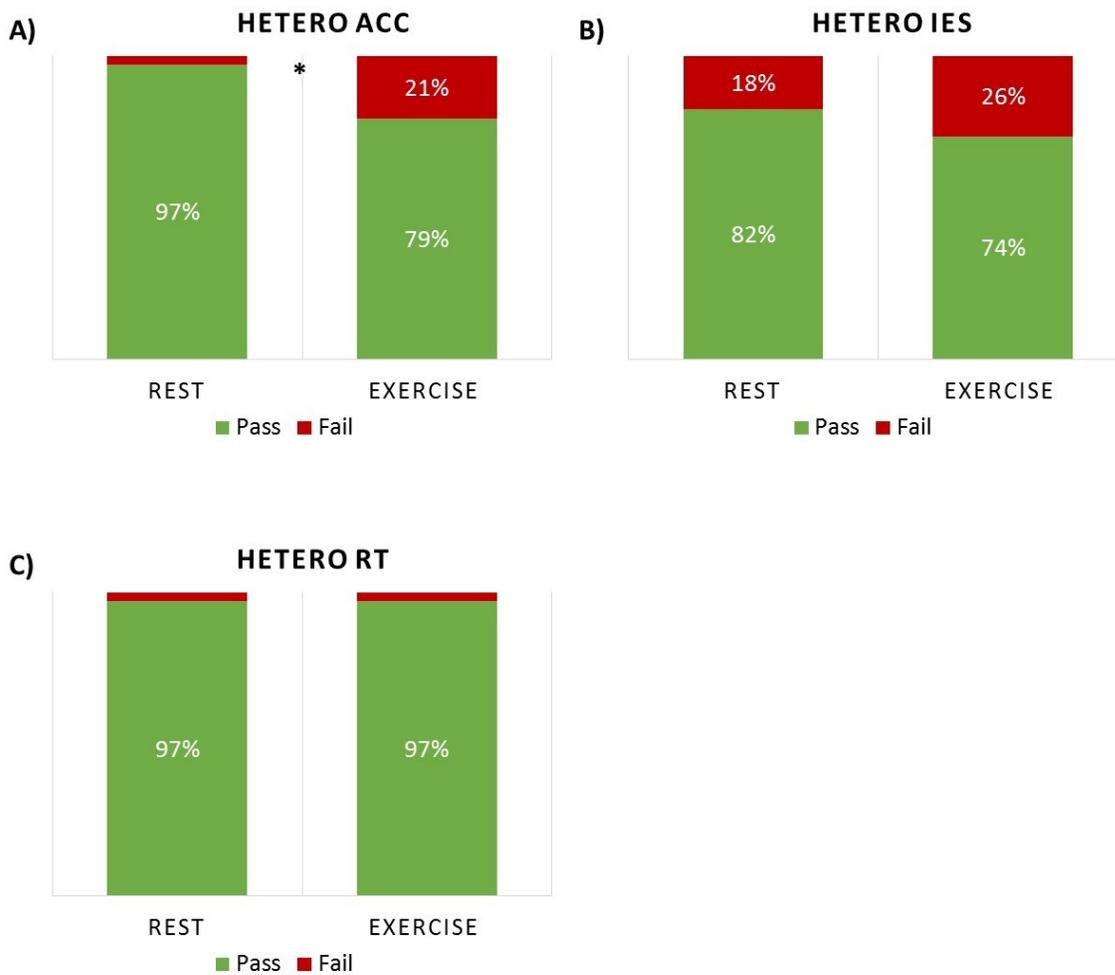


Figure 7. Article IV - Figure 2. Chi-square analysis for outcome variables on the switch task.

The figure depicts frequency of passes and fails of the athletes with a history of concussions on the switch task on both conditions (Rest, Post-Exercise) for (A) Hetero ACC, (B) Hetero IES, (C) Global ACC cost. Hetero = heterogeneous; ACC = accuracy; IES = inverse efficiency score. * denotes a difference at $p \leq .05$

Analyses supplémentaires

Puisque notre taille d'échantillon ne nous permettait pas d'ajouter un facteur dans nos analyses de la variance (ANOVA) tout en conservant une puissance statistique adéquate, nous avons décidé d'effectuer des analyses supplémentaires, exploratoires. Il est important de noter que toutes conclusions tirées de ces analyses ne seront que spéculations, puisque nous ne détenons pas la puissance statistique nécessaire pour accepter ou rejeter notre hypothèse nulle avec certitude.

Article III – Effet du sexe

Plusieurs études suggèrent une différence de sexe dans la récupération à la suite d'une commotion cérébrale. Ainsi, nous avons ajouté le sexe de nos participants comme facteur intersujet dans nos analyses de variance pour les variables qui sont les plus utiles cliniquement (c.-à-d., les variables qui pouvaient détecter des déficits - Hétéro ACC, Hétéro IES). Spécifiquement, les variables de la tâche d'alternance ont été analysées à travers une série d'ANOVAs à mesures répétées $2 \times 2 \times 2 \times 2$ (Condition [Repos, Post-Exercice] \times Ordre de l'administration des tests [Repos-Exercice, Exercice-Repos] \times Groupe [Commotion, Témoin] \times Version [A, B] \times Sexe [Féminin, Masculin]).

Pour Hétéro ACC, une interaction de la Condition \times Groupe \times Sexe a été observée, $F(1,64) = 4,91$, $p = 0,03$, $\eta^2 = 0,07$, $\phi = 0,59$. La décomposition n'a pas permis de trouver des interactions significatives entre ces facteurs, $F_s(1,76) \leq 4,12$, $p_s \geq 0,05$, $\eta^2 \leq 0,05$, $\phi \leq 0,52$. Un effet principal du groupe a été observé, $F(1,76) = 7,72$, $p < .001$, $\eta^2 = .09$, $\phi = .78$, avec le groupe commotion montrant une précision des réponses plus faible que le groupe témoin (86.25 ± 14.91 % vs. 93.03 ± 3.85 %). Aucun effet principal du sexe ou de la condition n'a été observé, $F_s(1,76) \leq 0,91$, $p_s \geq 0,34$, $\eta^2 \leq 0,01$, $\phi \leq 0,16$.

Pour Hétéro IES, aucune interaction n'a été observée, $F_s(1,64) \leq 3,78$, $p_s \geq 0,06$, $\eta^2 \leq 0,06$, $\phi \leq 0,48$. Un effet principal du groupe a été observé, $F(1,64) = 7,41$, $p = 0,04$, $\eta^2 = 0,06$, $\phi = 0,54$, avec le groupe commotion montrant un score d'efficacité inverse plus élevé que le groupe témoin (10.77 ± 14 vs. 9.48 ± 1.63). Aucun effet principal du sexe ou de la condition n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 1,93$, $p_s \geq 0,17$, $\eta^2 \leq 0,03$, $\phi \leq 0,28$.

À la lumière de ces résultats, le sexe de l'athlète ne semble pas avoir un effet sur la performance à la tâche d'alternance, telle que mesurée par la précision et le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance.

Article III - Facteurs permettant de prédire l'échec

Nous avons conduit des régressions logistiques afin de déterminer si la combinaison de certains facteurs peut prédire quels athlètes vont échouer au repos et après l'exercice en se basant sur nos variables d'intérêt (Hétéro ACC et Hétéro IES). Dans nos modèles, nous avons entré, au départ, les variables indépendantes suivantes : ordre de passation des deux versions, ordre de l'administration des deux conditions, sexe, nombre de commotions précédentes, nombre de jours depuis la dernière commotion, durée des symptômes, nombre de symptômes au moment de la commotion, intensité des symptômes au moment de la commotion. Alors que le modèle peut prédire la classification des athlètes avec commotion dans les groupes Réussi et Échec, les variables indépendantes énumérées précédemment ne contribuent pas à l'amélioration des modèles, comme montré dans le Tableau XXV et le Tableau XXVI pour le modèle de prédiction de l'échec au repos, à l'effort physique et aux deux conditions combinées.

Tableau XXV. Analyses supplémentaires – Article III - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur la précision à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro ACC)

Variables	Repos		Effort		Combiné	
	Score	Sig.	Score	Sig.	Score	Sig.
Ordre des versions	1,51	0,22	0,17	0,68	0,17	0,68
Ordre des conditions	0,87	0,35	1,71	0,19	1,72	0,19
Sexe	0,87	0,35	0,83	0,36	0,83	0,36
Sports	3,56	0,74	8,89	0,18	8,89	0,18
Années de pratique sportive	0,09	0,77	0,55	0,46	0,55	0,46
Nombre de commotions précédentes	0,04	0,84	3,69	0,06	3,69	0,06
Jours depuis la dernière commotion	1,00	0,32	0,78	0,38	0,78	0,38
Durée des symptômes (jours)	0,98	0,32	1,72	0,19	1,72	0,19
Nombre de symptômes au moment de la commotion	0,41	0,52	1,20	0,27	1,20	0,27
Intensité des symptômes au moment de la commotion	0,36	0,55	0,44	0,51	0,44	0,51
Statistiques générales	12,42	0,65	18,62	0,23	18,62	0,23
B	-3,05		-1,50		-1,50	
Wald	8,85		7,40		7,40	
Sig.	0,003		0,007		0,007	
Exp(B)	0,48		0,22		0,22	

Tableau XXVI. Analyses supplémentaires – Article III - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro IES)

Variables	Repos		Effort		Combiné	
	Score	Sig.	Score	Sig.	Score	Sig.
Ordre des versions	1,51	0,22	1,17	0,28	1,17	0,28
Ordre des conditions	0,87	0,35	0,55	0,46	0,55	0,46
Sexe	0,87	0,35	1,69	0,19	1,69	0,19
Sports	2,79	0,83	3,30	0,77	3,30	0,77
Années de pratique sportive	3,95	0,05	1,51	0,22	1,51	0,22
Nombre de commotions précédentes	0,04	0,84	0,00	0,95	0,00	0,95
Jours depuis la dernière commotion	0,24	0,62	1,00	0,32	1,00	0,32
Durée des symptômes (jours)	0,02	0,88	1,31	0,23	1,31	0,25
Nombre de symptômes au moment de la commotion	0,11	0,92	0,28	0,60	0,28	0,60
Intensité des symptômes au moment de la commotion	0,41	0,52	0,43	0,51	0,43	0,51
Statistiques générales	17,51	0,35	16,24	0,44	16,24	0,44
B	-3,05		-1,22		-1,22	
Wald	8,85		5,79		5,79	
Sig.	0,003		0,02		0,16	
Exp(B)	0,48		0,29		0,29	

Article IV – Effet du sexe

Plusieurs études suggèrent une différence de sexe dans la récupération à la suite d'une commotion cérébrale. Ainsi, nous avons ajouté le sexe de nos participants comme facteur intersujet dans nos analyses de variance pour les variables qui sont les plus utiles cliniquement (c.-à-d., les variables qui pouvaient détecter des déficits - Hétéro ACC, Hétéro IES). Spécifiquement, les variables de la tâche d'alternance ont été analysées à travers une série

d'ANOVAs à mesures répétées $2 \times 2 \times 2$ (Condition [Repos, Post-Exercice] \times Groupe [Commotion, Témoin] \times Sexe [Féminin, Masculin]).

Pour Hétéro ACC, aucune interaction n'a été observée, $F_s(1,64) \leq 1,92$, $p_s \geq 0,17$, $\eta^2 \leq 0,03$, $\varphi \leq 0,28$. De plus, aucun effet principal du sexe, du groupe ou de la condition n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 6,59$, $p_s \geq 0,57$, $\eta^2 \leq 0,40$, $\varphi \leq 0,07$. Pour Hétéro IES, aucune interaction n'a été observée, $F_s(1,64) \leq 0,32$, $p_s \geq 0,57$, $\eta^2 \leq 0,01$, $\varphi \leq 0,09$. De plus, aucun effet principal du sexe, du groupe ou de la condition n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 6,71$, $p_s \geq 0,23$, $\eta^2 \leq 0,87$, $\varphi \leq 0,16$. Ainsi, le sexe ne semble pas être un facteur modérant la performance à la tâche d'alternance plusieurs mois à plusieurs années après la commotion cérébrale.

Article IV – Analyses de la variance pour les coûts d'alternance

Les différents coûts d'alternance ont été analysés à travers d'une série d'ANOVAs à mesures répétées $2 \times 2 \times 2$ (Condition [Repos, Post-Exercice] \times Groupe [Commotion, Témoin])

Pour le coût global d'alternance en précision (Global ACC), le coût global en temps de réaction (Global RT) et le coût global en score d'efficacité inverse (Global IES), aucune interaction ni effet principal n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 2,23$, $p_s \geq 0,14$, $\eta^2 \leq 0,03$, $\varphi \leq 0,31$.

Pour le coût local d'alternance en précision (Local ACC), le coût local en temps de réaction (Local RT) et le coût local en score d'efficacité inverse (Local IES), aucune interaction ni effet principal n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 0,05$, $p_s \geq 0,82$, $\eta^2 \leq 0,01$, $\varphi \leq 0,06$.

Pour le coût en mémoire de travail en précision (Working Memory ACC), le coût en mémoire de travail en temps de réaction (Working Memory RT) et le coût de mémoire de travail en score d'efficacité inverse (Working Memory IES), aucune interaction ni effet principal n'a été observé, $F_s(1,64) \leq 2,11$, $p_s \geq 0,15$, $\eta^2 \leq 0,03$, $\varphi \leq 0,30$.

Article IV – Tests du khi-carré pour les coûts d'alternance

Afin de vérifier si les fréquences d'échec sont similaires entre la condition au repos et la condition post-exercice chez les athlètes avec un historique de commotions, nous avons effectué des tests du khi-carré. Une augmentation significative de la fréquence d'échec est

observée en post-exercice en comparaison avec le repos lorsque l'on regarde le coût global de précision et le local en score d'efficacité inverse ($X_s^2 \geq 3,98$, $ps \leq 0,05$). Jusqu'à 17,65% des athlètes avec un historique de commotion ont échoué après l'exercice, alors que seulement 2,94% ont échoué sur la base de leur coût global d'alternance global en précision. Pour le coût local d'alternance en score d'efficacité inverse, aucun athlète avec commotion n'a échoué au repos, alors que 11,76% ont échoué au repos. Aucun autre test de khi-carré n'était significatif ($X_s^2 \geq 2,27$, $ps \geq 0,13$). Les détails sont présentés dans le Tableau XXVII.

Tableau XXVII. Analyses supplémentaires – Article IV - Fréquence d'échec au repos et post-exercice et résultats des tests de khi-carré pour les coûts d'alternance chez des athlètes avec un historique de commotions.

Variable	% Échec	% Échec	X ²	p
	repos	post-exercice		
Global ACC	2,94 %	17,65 %	3,98	0,05*
Global RT	2,94 %	2,94 %	0,00	1,00
Global IES	2,94 %	8,82 %	1,06	0,30
Local ACC	2,94 %	2,94 %	0,00	1,00
Local RT	2,84 %	5,88 %	0,35	0,56
Local IES	0,00 %	11,76 %	4,25	0,04*
Working Memory ACC	5,88 %	17,65 %	2,27	0,13
Working Memory RT	2,94 %	2,94 %	0,00	1,00
Working Memory IES	2,94 %	8,82 %	1,06	0,30

Article IV - Facteurs permettant de prédire l'échec

Nous avons conduit des régressions logistiques afin de déterminer si la combinaison de certains facteurs peut prédire quels athlètes vont échouer au repos et après l'exercice en se basant sur nos variables d'intérêt (Hétéro ACC et Hétéro IES). Dans nos modèles, nous avons entré, au départ, les variables indépendantes suivantes : sexe, ordre de passation des deux versions, ordre de l'administration des deux conditions, nombre de commotions précédentes, nombre de jours depuis la dernière commotion, durée des symptômes, nombre de symptômes

au moment de la commotion, intensité des symptômes au moment de la commotion. Alors que le modèle peut prédire la classification des athlètes avec commotion dans les groupes Réussi et Échec, les variables indépendantes énumérées précédemment ne contribuent pas à l'amélioration des modèles lorsque l'on regarde Hétéro ACC, comme montré dans le Tableau XXVIII pour le modèle de prédiction de l'échec au repos, à l'effort physique et aux deux conditions combinées. Pour Hétéro IES, deux variables semblent expliquer le modèle : sport pratiqué et années de pratique sportive (scores $\geq 3,91$, $ps \leq 0,04$). Les résultats de cette analyse sont également présentés dans le Tableau XXVIII.

Tableau XXVIII. Analyses supplémentaires – Article IV - Résultats des régressions logistiques pour la prédiction de l'échec basé sur la précision des réponses (Hétéro ACC) le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène de la tâche d'alternance (Hétéro IES)

Variables	Hétéro ACC		Hétéro IES	
	Score	Sig.	Score	Sig.
Sexe	0,01	0,93	0,75	0,39
Sport pratiqué	4,09	0,54	11,48	0,04*
Années de pratique sportive	0,00	0,96	3,91	0,04*
Nombre de commotions précédentes	0,06	0,81	0,60	0,44
Mois depuis la dernière commotion	1,36	0,24	2,58	0,11
Durée des symptômes (jours)	0,03	0,87	0,14	0,71
Nombre de symptômes au moment de la commotion	1,36	0,24	0,15	0,70
Intensité des symptômes au moment de la commotion	1,21	0,27	0,35	0,55
Statistiques générales	10,37	0,58	14,53	0,27
B	-1,34		-3,14	
Wald	7,06		9,42	
Sig.	0,01		0,002	
Exp(B)	0,26		0,04	

Discussion générale

Le but ultime de la présente thèse était de développer un outil standardisé, valide et fidèle, qui combine un test d'effort physique et une tâche cognitive, afin d'évaluer la capacité de retour au jeu d'un athlète qui a récemment subi une commotion cérébrale, ainsi que d'évaluer les conséquences à long terme de la commotion. Par ailleurs, nous voulions que cet outil soit facilement implémentable dans un milieu clinique. La décision de retour au jeu à la suite d'une commotion est cruciale puisqu'un deuxième impact, alors que le cerveau ne s'est pas encore remis de la cascade neurométabolique de la commotion, peut prolonger la récupération ou engendrer des conséquences catastrophiques (Giza & Hovda, 2014 ; McCrory et coll., 2012). Actuellement, les normes, proposées par le Concussion in Sports Group, suggèrent qu'un athlète ne devrait pas retourner au jeu tant qu'il rapporte des symptômes après un effort physique d'intensité moyenne à intense (McCrory et coll., 2017 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Compter sur les symptômes pour orienter la prise de décision n'est pas optimal pour deux raisons principales : 1) plusieurs athlètes peuvent « camoufler » leurs symptômes pour expédier leur retour au jeu ; 2) de nombreuses études indiquent des déficits cognitifs chez des athlètes considérés comme asymptomatiques (Delaney et coll., 2018 ; Delaney et coll., 2015 ; Fazio et coll., 2007 ; Peterson et coll., 2003 ; Van Kampen et coll., 2006). Alors que les tests cognitifs offrent un potentiel supplémentaire, les outils disponibles sur le marché montrent une faible validité, fidélité et sensibilité aux effets de la commotion cérébrale une fois les symptômes disparus (Broglia, Ferrara, et coll., 2007 ; Broglia et coll., 2018). Par ailleurs, bien que les cliniciens surveillent généralement la réémergence des symptômes après un effort physique, les athlètes effectuent rarement des tests cognitifs post-exercice. Le fait de tester les athlètes après une période de repos peut également contribuer au manque de sensibilité. En effet, une étude récente suggère qu'un protocole d'exercice révèle des déficits cognitifs post-exercice chez plusieurs athlètes (27,7 %) qui ont obtenu de bons résultats après une période de repos.

Ainsi, il est d'une importance cruciale d'identifier les tâches cognitives valides et fidèles, détenant la capacité de détecter des déficits après la disparition des symptômes. Par conséquent, nous avons développé un outil, comprenant un protocole d'exercice aigu

d'intensité moyenne et une tâche cognitive, afin de guider le clinicien dans sa décision de retourner au jeu un athlète récemment commotionné. Notre outil fait preuve d'une validité de construit et d'une fidélité test-retest semblable aux autres tâches disponibles sur le marché (c.-à-d., batteries de tests présentées précédemment). Par ailleurs, notre outil peut être utilisé dans le cadre du protocole de retour au jeu, puisqu'il peut identifier des déficits au repos chez 20 % des athlètes et des déficits post-exercice chez 10 % supplémentaire. Par ailleurs, cet outil peut également être utilisé dans la phase à long terme, puisqu'il permet d'identifier des déficits au repos chez 18 % et des déficits post-exercice chez 26 % des athlètes ayant un historique de commotions. L'ensemble des études soutient l'utilisation de notre outil pour l'évaluation de la commotion cérébrale dans les phases subaiguë et à long terme. Notre outil inclut deux composantes : la tâche cognitive d'alternance et le protocole d'exercice standardisé. Nous examinerons l'utilité des deux composantes lors des prochaines pages à la lumière des résultats obtenus dans les quatre articles (cinq projets) faisant partie de cette thèse.

Variables cognitives les plus utiles

Au fil de nos études, nous avons tenté de comparer les variables primaires et les coûts d'alternance. Cette thèse montre que les coûts globaux d'alternance en RT et en IES, ainsi qu'Hétéro RT et Hétéro IES sont les mesures les plus valides des fonctions exécutives. Par ailleurs, ce sont les variables qui détiennent les meilleurs indices de corrélation intraclasse, donc une meilleure fidélité test-retest sur une semaine. Cependant, les variables primaires sont plus à même de détecter des déficits chez certains athlètes ayant subi une commotion que les différents coûts d'alternance, tant dans la phase subaiguë qu'à long terme. Plus particulièrement, une bonne proportion des athlètes des groupes commotion présentent une diminution significative de leur performance sur les variables Hétéro ACC et Hétéro IES au repos et après l'exercice. Ainsi, la variable Hétéro IES semble la plus appropriée pour révéler des déficits cognitifs chez des athlètes dans la phase subaiguë et dans la phase à long terme de la commotion cérébrale, en plus de détenir de meilleures propriétés psychométriques que les autres variables.

Critères de Randolph

Dans une revue de la littérature compréhensive sur les tests neuropsychologiques, autant informatisés que traditionnels, utilisés dans le contexte de la commotion cérébrale, les chercheurs ont identifié plusieurs lacunes en ce qui concerne leur utilisation et ont proposé ce qu'ils ont appelé les critères de Randolph (Randolph et coll., 2005). Selon ces auteurs, ces cinq critères doivent être remplis par les tâches cognitives pour que celles-ci puissent être intégrées à l'évaluation de routine pour les commotions cérébrales.

Premièrement, la fidélité test-retest doit être établie pour un intervalle de temps adapté à l'objectif clinique. La tâche d'alternance a été développée pour son utilisation dans la décision de retour au jeu d'un athlète ayant récemment subi une commotion. Ainsi, nous avons opté pour examiner la fidélité test-retest à court terme (sur 7 jours). La tâche d'alternance montre de bons indices de corrélation intraclass, particulièrement le temps de réaction et le score d'efficacité inverse à la condition hétérogène. Si on voulait utiliser la tâche avec une évaluation de référence, différents intervalles de fidélité test-retest devraient être examinés. Spécifiquement, la fidélité sur deux ans devrait être mesurée, puisqu'il est recommandé d'effectuer une évaluation de référence aux deux ans chez des athlètes collégiaux et universitaires (Brett et coll., 2016 ; Schatz, 2010). Par ailleurs, la fidélité test-retest sur 45 jours devra être examinée, puisqu'il s'agit de l'intervalle moyen entre l'évaluation de référence et une commotion cérébrale (Broglia, Ferrara, et coll., 2007 ; Broglia et coll., 2018). Dans le cadre de cette thèse, nous n'avons pas exploré ces deux intervalles, car ils ne correspondent pas à l'utilisation que nous voulons faire de notre outil ; cependant, les cliniciens et chercheurs utilisant la tâche d'alternance dans le cadre de l'évaluation de la commotion doivent être conscients que ces paramètres n'ont pas été étudiés.

Deuxièmement, la validité de construit doit être établie à travers des procédures psychométriques standard afin de déterminer quelles habilités cognitives sont mesurées par la tâche. Les résultats de cette thèse indiquent que la tâche d'alternance mesure les fonctions exécutives globales de façon valide et fidèle. Cependant, elle ne permet pas de séparer les différentes composantes (c.-à-d., mémoire de travail, flexibilité cognitive et contrôle de

l'inhibition et de l'interférence), puisque ces composantes doivent travailler ensemble pour une bonne performance à la tâche d'alternance.

Troisièmement, la tâche cognitive doit être capable de détecter des altérations cognitives ou des déficits cognitifs une fois les symptômes disparus. Nous avons montré que la tâche d'alternance peut détecter des déficits cognitifs chez 20 % des athlètes ayant réussi le protocole de retour au jour (en moyenne $11,22 \pm 7,50$ jours après la commotion) et des athlètes qui participent activement à leur sport (en moyenne $29,38 \pm 19,2$ mois après la commotion).

Quatrièmement, le test doit montrer, à travers une étude prospective, qu'il est sensible aux effets de la commotion. Dans le cadre de cette thèse, nous n'avons pas examiné l'utilité de la tâche dans les heures et les jours qui suivent la commotion (c.-à-d., avant la disparition des symptômes), puisque cela a déjà été effectué par d'autres équipes de recherche (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014). Nous pensons que le fait de tester les fonctions cognitives alors que l'athlète est toujours symptomatique n'est ni éthique ni nécessaire. Effectivement, un stress cognitif peut amener une exacerbation des symptômes et, par le même fait, une prolongation de la récupération (Asken et coll., 2016 ; Slobounov, Cao, & Sebastianelli, 2009). Par ailleurs, la performance cognitive peut être diminuée par la présence de symptômes ; ainsi, on ne mesure pas la capacité réelle de la tâche cognitive à détecter des déficits, mais plutôt la capacité de la tâche et de l'évaluation du rapport des symptômes simultanément. Pour connaître la sensibilité réelle de la tâche, les symptômes doivent avoir disparu. Cependant, une étude prospective pourrait s'avérer utile pour déterminer le moment auquel la tâche d'alternance ne serait plus capable de détecter de déficit.

Cinquièmement, un indice de changement devrait être calculé (RCI ; *reliable change index*), en se basant sur la probabilité qu'un déclin cognitif d'une certaine magnitude puisse être attribué aux effets de la commotion et non à la variance du test. Cependant, pour calculer le RCI, nous avons besoin de comprendre les propriétés psychométriques de la tâche, puisque la fidélité test-retest entre en compte dans le calcul (Maassen, 2005 ; Maassen, Bossema, & Brand, 2006). Les données de cette thèse sont insuffisantes pour le calcul de RCI sur une période de deux heures, sur 45 jours ou sur une année (si on utilise une évaluation de référence), puisque tel n'était pas notre but ultime. Afin de considérer un changement comme étant significatif grâce au RCI, le RCI doit être de $-1,645$, ce qui se produit de manière

aléatoire dans seulement 5 % des cas (Parsons, Notebaert, Shields, & Guskiewicz, 2009). Dans cette thèse, nous avons choisi le seuil de deux écarts-types inférieurs à la moyenne afin de considérer un changement comme significatif, ce qui se produit également dans 5 % des cas. Ainsi, les deux méthodes considèrent que les résultats représentent un « déficit » lorsqu'il y a une différence de deux écarts-types. Des études additionnelles seront nécessaires pour calculer un tel indice.

À la lumière des différents points susmentionnés, nous pouvons conclure que la tâche d'alternance respecte les critères de Randolph qui s'appliquent à l'utilisation que nous voulons en faire. Notre outil pourrait donc être une composante de l'évaluation de routine de la commotion cérébrale.

La tâche d'alternance

Nous avons développé une tâche cognitive, que nous appelons la tâche d'alternance, en nous basant sur un paradigme préexistant. Comme les tâches cognitives utilisées à l'heure actuelle pour l'évaluation de la commotion cérébrale ne montrent point une bonne capacité de détecter des altérations ou des déficits au-delà de la disparition des symptômes, il nous convenait de développer une tâche. Puisque les tâches cognitives mesurant les fonctions exécutives semblent particulièrement utiles pour l'évaluation de la commotion dans la phase subaiguë et dans la phase chronique, nous avons opté pour la tâche d'alternance. Malgré le fait que cette tâche a été utilisée par plusieurs groupes de recherche pour étudier la récupération à la suite d'une commotion, aucune étude publiée à ce jour ne s'est penchée sur la validité et la fidélité de la tâche (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014). Ainsi, avant d'utiliser cette tâche pour la recherche et en milieu clinique, il était nécessaire d'examiner sa validité de construit et sa fidélité test-retest. Ensuite, il nous fallait vérifier l'utilité de notre tâche pour déterminer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire, c'est-à-dire de déterminer si la tâche d'alternance peut détecter des déficits cognitifs qui persistent au-delà de la disparition des symptômes. Puisqu'il est possible que certains athlètes doivent être testés à plusieurs reprises (lorsque leurs résultats à la tâche ne sont pas considérés comme satisfaisants) avant d'obtenir l'autorisation de retourner au jeu, il était important de comprendre l'effet de pratique associé à l'administration en série de la tâche

d'alternance. Par ailleurs, il va de soi qu'examiner l'utilité de la tâche d'alternance pour identifier les athlètes qui montrent aux déficits à long terme provenant de la blessure au cerveau est essentiel afin de déterminer si la tâche est d'une utilité clinique dans le contexte d'une commotion cérébrale d'origine sportive.

Validité et fidélité de la tâche d'alternance

Avant de nous pencher sur l'utilité de l'effort physique dans l'évaluation de la commotion, nous devons déterminer si la tâche d'alternance possède les propriétés psychométriques et la capacité nécessaire pour détecter des déficits cognitifs chez des athlètes ayant subi une commotion cérébrale.

Alors que nos résultats suggèrent que la tâche d'alternance est une mesure valide des fonctions exécutives, ils indiquent également que la tâche d'alternance ne permet pas de les décomposer en ses différentes composantes, soit la flexibilité cognitive, la mémoire de travail et le contrôle de l'interférence et de l'inhibition. En effet, nous avons trouvé que les coûts locaux d'alternance et les coûts de mémoire de travail n'étaient pas associés pas aux mesures traditionnelles de flexibilité cognitive et de mémoire de travail. Certains facteurs reliés aux construits cognitifs étudiés peuvent expliquer leur faible validité de construit. En calculant les différents coûts d'alternance, on tente de séparer les composantes des fonctions exécutives. Une hypothèse courante est que les participants doivent utiliser les processus descendants de contrôle volontaire lorsqu'ils doivent alterner entre les deux ensembles de règles, alors que ce contrôle n'est pas nécessaire pour les essais de non-alternance (Hughes, Linck, Bowles, Koeth, & Bunting, 2014; Wylie & Allport, 2000). Par conséquent, il est admis qu'un ralentissement du temps de réaction aux essais d'alternance par rapport aux essais de non-alternance peut être attribué au coût supplémentaire des processus de contrôle exécutif impliqués dans le changement de règles. Cependant, une étude récente remet en question la validité des coûts locaux en tant que mesure du temps pris par les participants pour changer d'un ensemble de règles à un autre (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Il semble, au contraire, que plusieurs facteurs influencent le temps de réaction lors d'essais d'alternance, comme l'effet d'interférence laissé par les essais précédents qui continue à influencer les réponses sur les essais subséquents, l'inhibition de la réponse prépotente et la mémoire de

travail (Kiesel et coll., 2010 ; Pettigrew & Martin, 2016). La même logique s'applique pour la précision et le score d'efficacité inverse. D'autres facteurs peuvent expliquer cette faible validité : le choix des noms donnés aux coûts (p. ex., mémoire de travail) et le choix des tâches utilisées comme comparateurs dans cette thèse. De futures études seront nécessaires pour déterminer le construit cognitif mesuré par ces différents coûts, s'il y a lieu.

Utilité de la tâche d'alternance dans l'évaluation de la commotion

Notre tâche d'alternance peut détecter des altérations et des déficits cognitifs au-delà de la disparition des symptômes. Bien qu'ils aient déclaré être asymptomatiques après un effort physique moyen à intense (étape 4 du protocole de retour au jeu de Zurich), les athlètes du groupe commotion montrent une performance cognitive inférieure à celle du groupe témoin. Ces résultats sont en accord plusieurs publications qui suggèrent des déficits cognitifs au-delà du rétablissement clinique (étant défini fonctionnellement comme un retour aux activités normales, y compris le retour à l'école et au sport ; Broglio et coll., 2009 ; Elleberg et coll., 2007 ; Fazio et coll., 2007 ; Grant L Iverson et coll., 2017 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Peterson et coll., 2003 ; Sicard et coll., 2017, 2018). De plus, en examinant les résultats individuels des athlètes, nous observons que, bien que la plupart des athlètes du groupe commotion présentent des performances cognitives similaires à celle du groupe témoin, des déficits sont observés chez 20 % de ceux-ci. Ce résultat suggère qu'une portion des athlètes montrent une récupération incomplète, alors qu'ils ont réussi les étapes du protocole de retour au jeu. Ainsi, la tâche d'alternance semble être une tâche adéquate pour détecter des déficits après la disparition des symptômes chez des athlètes universitaires.

Afin d'utiliser la tâche d'alternance dans le contexte d'un retour au jeu post-commotion, il est essentiel pour la prise de décision clinique de connaître le degré de variation normale d'une mesure afin de déterminer quels changements de performance sont cliniquement significatifs (c.-à-d., dus à la commotion) et quels changements sont dus à l'effet de pratique. Effectivement, comprendre l'effet de pratique relié à l'administration en série de cette tâche est crucial. Plus précisément, comme mentionné auparavant, au moment où l'athlète veut passer de l'étape 4 du protocole de retour au jeu à l'étape 5, une autorisation médicale est requise. Afin de guider cette décision, les cliniciens peuvent avoir recours à

l'évaluation cognitive. Lorsque le médecin considère que l'athlète n'est pas totalement rétabli de la blessure, ce dernier doit recommencer l'étape précédente et sera amené à refaire l'évaluation cognitive ; tout cela, dans un délai minimal de deux jours. Ainsi, comprendre l'effet de pratique lié à la passation répétée à un intervalle de 48 heures est crucial pour l'utilisation en milieu clinique de la tâche d'alternance. Nos résultats montrent que la performance s'améliore de manière significative lors des trois premières évaluations. Alors que l'utilisation de versions alternatives a été suggérée comme une méthode pour réduire l'effet de pratique, nos données ne peuvent soutenir cette pratique, puisqu'il n'est pas éliminé pour certaines variables même lorsque l'on alternait de version à chaque visite. Pour les tâches mesurant les fonctions cognitives de haut niveau, les individus peuvent développer une stratégie et, qu'une fois la stratégie apprise, elle n'est point oubliée (Basso, Bornstein, & Lang, 1999 ; Lowe & Rabbitt, 1998). Ainsi, une amélioration de la performance à la tâche d'alternance est observée lors des trois premières passations, ainsi les cliniciens doivent être au fait de cet effet de pratique lorsqu'ils utilisent la tâche cognitive en série dans le contexte d'un retour au jeu post-commotion.

Notre tâche d'alternance est également utile pour l'évaluation des conséquences à long terme de la commotion cérébrale. Effectivement, elle permet de détecter des déficits cognitifs chez 18 % des athlètes ayant subi une commotion en moyenne 29 mois avant leur participation à notre étude. Ces déficits ne peuvent être expliqués par le fait que ces athlètes ne pratiquent plus de façon quotidienne leur sport, car ils étaient asymptomatiques, ne rapportaient aucune plainte quant à leurs fonctions cognitives et pratiquaient activement leur sport au moment de l'étude.

Aucune différence de groupe entre des athlètes avec un historique de commotion et des athlètes-témoins n'est observée. Ce résultat va à l'encontre des résultats d'autres études (Baillargeon et coll., 2012 ; Gosselin, Theriault, Leclerc, Montplaisir, & Lasseonde, 2006 ; Howell et coll., 2013 ; List et coll., 2015 ; McGowan et coll., 2018 ; Moore et coll., 2014 ; Skadi Wilke et coll., 2017). La tâche d'alternance développée est différente de celle des études de Howell et coll. (2013) Moore et coll. (2014) ; ceci pourrait avoir une influence sur les résultats. En effet, une étude récente suggère que les déficits de la flexibilité cognitive présentent des trajectoires de récupération différentielles, selon si la tâche repose sur des

règles perceptuelles ou contextuelles (McGowan et coll., 2018). Les résultats indiquent des déficits de la flexibilité cognitive contextuelle de la performance pendant la phase aiguë (c.-à-d., 72 heures post-commotion) ; cependant, des déficits de la flexibilité perceptuelle étaient évidents même un mois après le retour à la pratique sportive. Ces résultats peuvent expliquer que Mayr et coll. (2014) et Howell et coll. (2013) ont observé des déficits plusieurs semaines après la commotion, alors que nous n'en trouvons pas : la tâche utilisée dans les études précédentes était de nature visuospatiale. Par ailleurs, la différence d'âge aurait pu influencer les résultats des études. L'échantillon actuel ne comprenait que des étudiants-athlètes universitaires, alors les trois autres études employant la tâche d'alternance ont inclus des athlètes adolescents (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014). Les adolescents semblent plus vulnérables aux commotions par rapport aux adultes, probablement en raison du développement rapide du lobe frontal (Baillargeon et coll., 2012 ; Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005). Donc, certaines différences méthodologiques peuvent expliquer la raison pour laquelle les résultats de notre étude divergent de ceux des études précédentes utilisant la tâche d'alternance. Néanmoins, en effectuant des analyses statistiques au niveau des moyennes de groupe, nous perdons des informations essentielles sur la trajectoire de récupération de la commotion cérébrale. Nous observons qu'un peu moins d'un athlète sur cinq montre une diminution cliniquement significative de ses fonctions exécutives plusieurs mois à la suite de sa commotion, alors que ce résultat n'aurait pas été observé si nous nous étions fiés uniquement aux comparaisons de groupe.

Ainsi, nous avons développé une tâche cognitive valide et fidèle, capable de détecter des déficits cognitifs, conséquences de la commotion, au-delà de la disparition des symptômes. La tâche est utile pour identifier les athlètes qui présentent des déficits cognitifs au moment du retour au jeu, ainsi que pour identifier les athlètes qui présentent des déficits plusieurs mois ou années après la commotion.

Explication des déficits cognitifs observés au repos

Les résultats de la présente thèse trouvent des déficits cognitifs chez jusqu'à 20 % des athlètes qui ont subi une commotion lorsque l'évaluation cognitive est effectuée au repos, alors qu'ils sont asymptotiques. La divergence des résultats entre notre étude et les études

précédentes peut être expliquée par le choix des tâches cognitives employées pour évaluer les fonctions mentales. La tâche d'alternance mesure les fonctions exécutives, alors que les tâches incluses dans les batteries commerciales ne mesurent que des fonctions cognitives de bas niveau. Nos résultats concordent avec de nombreuses études récentes indiquant que les tâches qui mesurent les fonctions cognitives de haut niveau, comme les fonctions exécutives, sont particulièrement utiles pour étudier les effets de la commotion cérébrale (Broglio et coll., 2009 ; Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Howell et coll., 2013 ; Keightley et coll., 2014 ; Kumar et coll., 2009 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014 ; Ozen et coll., 2013 ; Pontifex et coll., 2009 ; Seichepine et coll., 2013 ; Sicard et coll., 2017, 2018 ; Vynorius et coll., 2016). Spécifiquement, une accumulation de recherches suggère que les tâches mesurant la mémoire de travail (Elbin et coll., 2012 ; Kumar et coll., 2009 ; Ozen et coll., 2013 ; Sicard et coll., 2017, 2018), la flexibilité mentale (Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014) et le contrôle de l'inhibition et de l'interférence (Moore et coll., 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Parks et coll., 2015 ; Pontifex et coll., 2009) peuvent détecter des altérations subtiles (c.-à-d., différences de groupe) et prolongées découlant de la commotion. Plusieurs études ont même observé des altérations persistantes des fonctions exécutives sans toutefois observer d'altération aux tests mesurant les fonctions de bas niveau (Baillargeon et coll., 2012 ; Elleberg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Kumar et coll., 2009 ; Pontifex et coll., 2009 ; Sicard et coll., 2017, 2018).

Les fonctions exécutives font référence à un sous-ensemble de processus cognitifs de haut niveau, y compris la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et le contrôle de l'inhibition et de l'interférence, qui servent à réguler et à optimiser les comportements orientés vers les objectifs (Diamond, 2013). Ceci est atteint par la sélection, la planification, la coordination et le maintien des processus sous-jacents aux aspects de la perception, de la mémoire et de l'action motrice (Diamond, 2013). Ces fonctions reposent sur un réseau distribué de régions neuronales, comprenant, entre autres, le cortex cingulaire antérieur et dorsal, le cortex préfrontal dorsal et ventrolatéral, ainsi que le cortex supérieur pariétal (Bush & Shin, 2006). Comme les commotions sont associées à une lésion axonale diffuse, à une intégrité de la matière blanche compromise et à une connectivité fonctionnelle réduite, l'efficacité et la vitesse de transmission entre les zones corticales donnant lieu à des fonctions

exécutives peuvent être perturbées (Henry et coll., 2011 ; Kumar et coll., 2009 ; Mayer et coll., 2010 ; Niogi et coll., 2008 ; Povlishock & Katz, 2005).

Les modifications cérébrales après une commotion peuvent jouer un rôle clé dans les déficits à long terme présentés par certains athlètes. Dans la phase subaiguë, les athlètes montrent un signal BOLD plus élevé lors de la réalisation de tâches cognitives que les athlètes-témoins, ce qui peut refléter une diminution de l'efficacité du traitement neural, et ce, alors que ces athlètes sont considérés comme cliniquement rétablis de leur commotion (Slobounov, Gay, Johnson, & Zhang, 2012). Des études en IRMf au repos ont également montré des perturbations de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales au cours du premier mois suivant la lésion jusqu'à deux ans après la commotion (Nathan Churchill, Hutchison, Leung, Graham, & Schweizer, 2017 ; Czerniak et coll., 2015 ; Johnson et coll., 2012 ; Zhu et coll., 2015). Par ailleurs, les individus avec un historique de commotions/TCCL montrent un cortex plus mince que les témoins ou une perte de matière grise et de matière blanche dans les lobes temporaux (Goswami et coll., 2016 ; Hellstrom, Westlye, Kaufmann, et coll., 2017 ; Hellstrom, Westlye, Sigurdardottir, et coll., 2017 ; Meier, Bellgowan, Bergamino, Ling, & Mayer, 2016 ; Wilke, Prehn, Taud, List, & Floel, 2018). Aussi, une série d'études ayant employé l'électroencéphalogramme provenant du même groupe de recherche suggère des altérations persistantes des fonctions neuroélectriques jusqu'à plusieurs années post-commotion (Broglia et coll., 2011 ; Moore et coll., 2014 ; Moore, Lepine, & Ellemberg, 2017 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Moore, Sauve, & Ellemberg, 2015 ; Parks et coll., 2015). Ces changements dans l'anatomie et la physiologie cérébrale peuvent vraisemblablement contribuer à la perturbation la transmission des informations et, conséquemment, peuvent être l'origine neurobiologique des déficits cognitifs observés plusieurs mois à plusieurs années à la suite de la commotion cérébrale.

Outre la diminution de la rapidité et de l'efficacité de la transmission de l'information, une autre origine neurobiologique possible des déficits observés au repos est la réduction du débit cérébral sanguin (DCS). Dans une étude de Meier et collègues (2015), les athlètes asymptomatiques montrent un DCS jusqu'à un mois après leur commotion cérébrale. D'autres études suggèrent que les athlètes avec un historique de commotions ont un DCS plus bas que les athlètes-témoins plusieurs mois à plusieurs années post-commotion (Churchill, Hutchison,

Leung, et coll., 2017 ; Churchill, Hutchison, Richards, et coll., 2017 ; Ge et coll., 2009 ; Grossman et coll., 2013 ; Meier et coll., 2015). La cause de cette réduction du DCS est inconnue, mais certaines hypothèses peuvent être avancées, telles qu'un manque d'approvisionnement en sang dû à la rigidité de la microvasculature ou une diminution de la demande énergétique due à la perte de volume cortical et d'activation métabolique (Len & Neary, 2011 ; Len et coll., 2011 ; Smith et coll., 2012).

En plus des possibles altérations neurophysiologiques et neurométaboliques découlant de la cascade de la commotion, des différences méthodologiques peuvent expliquer la divergence des résultats, mais dans une mesure moindre. Spécifiquement, dans les deux études précédentes sur un sujet similaire à celui de cette thèse (McGrath et coll., 213 ; Zaring et coll., 2015), les athlètes ont effectué la batterie de tests en série : (a) en présaison ou évaluation de référence, (b) dans les heures/jours qui suivent la commotion, (c) une fois asymptomatique et montrant des résultats similaires à ceux de l'évaluation de présaison et (d) suivant un protocole d'exercice. Certains des athlètes ont été évalués à plus de quatre reprises, puisqu'ils ont dû refaire les tests de la batterie ImPACT plusieurs fois avant d'obtenir l'autorisation médicale pour retourner au jeu (mesure c). Il est possible que l'amélioration de la performance aux mesures b et c reflète l'effet de pratique plutôt que le rétablissement réel des fonctions cognitives. Malencontreusement, puisqu'aucune étude qui évalue l'effet de pratique associé aux multiples passations des tests faisant partie de la batterie ImPACT n'a été effectuée, nous ne pouvons pas nous avancer davantage quant à la magnitude de l'effet de pratique.

La tâche d'alternance, mesurant spécifiquement ces fonctions, semble être une tâche utile pour l'évaluation de la commotion cérébrale puisqu'elle permet l'identification des athlètes qui montrent une récupération incomplète. Des altérations dans différents mécanismes neurophysiologiques peuvent expliquer la présence de déficits dans les fonctions exécutives au repos chez des athlètes ayant récemment subi une commotion ou ayant un historique de commotions ne rapportant plus de symptôme.

Le protocole d'exercice aigu

La deuxième composante de notre outil est un protocole d'effort physique d'intensité moyenne à intense d'une durée de vingt minutes. Ces paramètres d'exercice ont été choisis

puisqu'ils engendrent des changements positifs au niveau des fonctions exécutives chez des individus sains et physiquement actifs (Audiffren, 2009 ; Chang et coll., 2012 ; Lambourne & Tomporowski, 2010 ; McMorris & Graydon, 2000 ; Tomporowski, 2003). Dans la prochaine section, nous examinerons la valeur ajoutée de l'utilisation d'un protocole d'effort physique en combinaison avec la tâche d'alternance pour évaluer la capacité d'un athlète à retourner au jeu de façon sécuritaire et d'évaluer les déficits à long terme provenant de la commotion.

L'utilisation du protocole d'effort physique a permis d'identifier des déficits cognitifs chez 10 % des athlètes qui ont réussi le protocole de retour au jeu et qui ont montré des résultats dans la norme au repos. Chez les athlètes avec un historique de commotions, l'effort physique a engendré l'apparition de déficits cognitifs chez jusqu'à 15 % des athlètes qui montraient de bons résultats au repos. Dans les deux cas, ces déficits cognitifs n'étaient pas accompagnés d'une apparition de symptômes ; ainsi, l'évaluation traditionnelle n'aurait point détecté ces changements post-exercice. Ceci est particulièrement important puisque les athlètes ont besoin de leurs fonctions cognitives pendant l'effort physique afin d'éviter les blessures, incluant une commotion subséquente.

Explication des déficits post-effort

Plusieurs mécanismes peuvent être à la base des déficits post-exercice observés dans cette thèse. Parmi les mécanismes, on peut compter la réponse physiologique à l'exercice (c.-à-d., les variations de la concentration plasmatique des catécholamines et la dérégulation du débit cérébral sanguin), les ressources énergétiques limitées et la fatigue.

Les changements dans la performance cognitive, tant ceux positifs que ceux négatifs, à la suite d'un exercice peuvent être expliqués par des réponses physiologiques. Les réponses physiologiques potentielles comprennent les changements de niveaux du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF ; Ferris et coll., 2007 ; Winter et coll., 2007) et des changements de la concentration plasmatique des catécholamines (Chmura, Nazar, & Kaciuba-Uscilko, 1994) ou du débit cérébral sanguin (Brisswalter et coll., 2002 ; Davranche, Burle, Audiffren, & Hasbroucq, 2005 ; Hillman et coll., 2003 ; Kamijo, Nishihira, Hatta, Kaneda, Kida, et coll., 2004 ; Kamijo, Nishihira, Hatta, Kaneda, Wasaka, et coll., 2004 ; McMorris & Graydon, 2000). Puisque le BDNF et les catécholamines sont présents en haute

concentration dans l'hippocampe et dans le cortex cérébral, aires cérébrales où siègent d'importantes fonctions cognitives telles que la mémoire et les fonctions exécutives, ces molécules ont été proposées comme mécanismes qui sous-tendent les changements dans les fonctions cognitives (Gomez-Pinilla & Feng, 2012). Alors que des études en modèle animal suggèrent que le BDNF est le médiateur principal entre l'exercice et les fonctions cognitives, peu d'études ont examiné la réponse à l'exercice du BDNF chez les humains (Ding, Vaynman, Akhavan, Ying, & Gomez-Pinilla, 2006 ; Gomez-Pinilla & Feng, 2012 ; Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2004). Chez l'humain, les niveaux de BDNF augmentent significativement en réponse à l'exercice et l'ampleur de cette augmentation dépend de l'intensité de l'exercice ; cependant, cette augmentation n'était pas corrélée avec les fonctions cognitives, mesurées par la tâche de Stroop (Ferris et coll., 2007 ; Gold et coll., 2003). Ainsi, les changements dans les fonctions cognitives après une séance d'exercice ne semblent pas pouvoir être expliqués par les changements de niveaux de BDNF et de catécholamines.

Les déficits révélés par l'exercice peuvent être mieux expliqués par une dérégulation des fonctions cérébrovasculaires pendant l'exercice. Effectivement, des études antérieures indiquent une réduction significative du débit cérébral sanguin et une dérégulation de la réactivité cérébrovasculaire qui persistent jusqu'à un mois après la commotion (Gardner et coll., 2015 ; Maugans et coll., 2012 ; Meier et coll., 2015). Lors de l'exercice, le système cardiovasculaire est doublement mis au défi puisqu'il doit augmenter l'apport sanguin à la musculature active, tout en maintenant un apport sanguin adéquat aux organes essentiels, tels que le cœur, les poumons, et surtout, le cerveau. L'exercice stimule l'augmentation de la fréquence cardiaque, du retour veineux et de la contractilité cardiaque afin d'accroître le débit cardiaque pour distribuer de façon sélective le sang dans tout l'organisme (Smith & Ainslie, 2017).

La réponse du système vasculaire cérébrale à l'exercice est différente des autres vaisseaux périphériques. Le débit cérébral sanguin (DCS) est fortement régulé par l'autorégulation cérébrale et par la pression partielle de dioxyde de carbone artériel (PaCO_2) (Ogoh & Ainslie, 2009). L'autorégulation cérébrale est un mécanisme par lequel le cerveau peut maintenir son débit cérébral constant lors de changements de la pression artérielle, par exemple à l'effort physique. La PaCO_2 régule fortement le DCS en agissant sur le diamètre

des vaisseaux sanguins du cerveau : la PaCO₂ augmente lorsque l'on passe du repos à l'exercice (Querido & Sheel, 2007). Contrairement à d'autres organes où le flux reste relativement constant et en grande partie insensible à une variété de conditions, le DCS est augmenté pendant l'exercice à cause de l'activité neuronale cérébrale et au métabolisme cérébral. Une augmentation du débit cérébral sanguin (DCS) de 10 à 30 % est suffisante pour maintenir le bon fonctionnement du cerveau (Smith & Ainslie, 2017). Lors de l'exercice, la PaCO₂ augmente et diminue en fonction des niveaux de ventilation, déterminée par l'intensité de l'exercice (Fisher et coll., 2013 ; Smith et coll., 2012 ; White & Raven, 2014). Pourtant, lors d'exercice intense, le DCS peut diminuer malgré la demande métabolique élevée à cause de la diminution de la PaCO₂, en réponse à l'hyperventilation, ce qui peut mener à une fatigue centrale (Hellstrom, Fischer-Colbrie, Wahlgren, & Jogestrand, 1996 ; Ogoh & Ainslie, 2009 ; Querido & Sheel, 2007 ; Smith et coll., 2012). Dans ce cas, une diminution de la performance cognitive est attendue.

Plusieurs études suggèrent que des altérations de l'autorégulation cérébrale peuvent contribuer à l'exacerbation de symptômes à la suite d'une séance d'exercice chez des athlètes qui présentent le syndrome post-commotionnel (Archer, Svensson, & Alricsson, 2012 ; Clausen, Pendergast, Willer, & Leddy, 2016 ; Leddy, Baker, Haider, Hinds, & Willer, 2017). Ces athlètes montrent une intolérance à l'exercice qui serait causée par le DCS anormal, possiblement à cause d'un changement dans leur sensibilité au dioxyde de carbone après la commotion (Clausen et coll., 2016 ; Kozlowski, Graham, Leddy, Devinney-Boymel, & Willer, 2013 ; Leddy et coll., 2017). La dérégulation du DCS pourrait rendre le cerveau plus vulnérable à l'hypo- et l'hyperperfusion pendant et après un exercice d'intensité moyenne à élevée. Dans cette thèse, la présence de déficits cognitifs post-exercice n'était pas accompagnée d'une augmentation des symptômes, mais il est possible que le mécanisme physiologique soit le même, néanmoins à un degré moindre. Des études futures utilisant simultanément de l'imagerie cérébrale et une tâche cognitive doivent être menées pour comprendre la sensibilité post-exercice des mesures du DCS au-delà de la disparition des symptômes.

Les ressources énergétiques limitées peuvent être une source biologique supplémentaire des déficits post-exercice. La commotion cérébrale engendre une cascade

métabolique qui cause une réelle crise énergétique cérébrale. Une étude chez des humains ayant subi des TCCs de légers à graves ayant fait appel à cet outil indiquent que la diminution du métabolisme cérébral du glucose peut au-delà de deux à quatre semaines post-impact (Bergsneider et coll., 2000). Cependant, il est possible que cette altération persiste plus longtemps, puisque l'étude n'a pas suivi longitudinalement ces individus. Au repos, les athlètes ayant subi une commotion semblent recruter des ressources attentionnelles additionnelles pour atteindre la même performance à la tâche que les témoins (c.-à-d., mécanisme de compensation ; Abbas et coll., 2015 ; Czerniak et coll., 2015 ; Meier, Bellgowan, & Mayer, 2016 ; Militana et coll., 2016 ; Slobounov et coll., 2010). Il est possible qu'à l'effort physique, cette la quantité limitée de ressources ne soit plus suffisante pour compenser pour l'altération des structures sous-jacentes aux fonctions exécutives, donnant ainsi naissance aux déficits post-exercice. Effectivement, à l'effort physique, une compétition pour les ressources énergétiques entre le lobe frontal et la masse musculaire active pourrait exister, comme expliquée par la théorie d'hypofrontalité transitoire (Dietrich, 2006). Cette compétition amènerait une diminution des ressources énergétiques allouées au lobe frontal, pouvant ainsi avoir un effet négatif sur les fonctions exécutives.

Finalement, les déficits cognitifs observés pourraient être une conséquence de la fatigue. Il est possible que la fatigue périphérique, provenant des changements physiologiques dans les muscles, les jonctions neuromusculaires et les nerfs périphériques à l'exercice, se traduise en fatigue cognitive (ou fatigabilité), réduisant ainsi les capacités cérébrales (Kluger, Krupp, & Enoka, 2013). La fatigue cognitive réfère à la diminution des performances cognitives en fonction du temps (Kluger et coll., 2013). Selon l'hypothèse de compensation, ledit mécanisme permettrait aux individus atteints d'un trauma crânien de conserver la même performance cognitive, mais au prix d'un épuisement plus rapide des ressources énergétiques, ce qui causerait éventuellement de la fatigue cognitive (Kohl, Wylie, Genova, Hillary, & Deluca, 2009 ; Liu et coll., 2016 ; McAllister et coll., 2001 ; Nordin et coll., 2016 ; Ziino & Ponsford, 2006). Ainsi, il est possible qu'au repos, le mécanisme de compensation soit suffisant pour qu'on ne détecte aucun point de déficit, mais qu'après un effort physique, nécessitant des ressources énergétiques additionnelles, la compensation ne soit plus suffisante.

Les résultats de cette thèse peuvent servir de point de départ pour une recommandation quant à la décision de retourner un athlète au jeu. Puisque peu d'études ont été publiées sur l'effet de l'exercice sur la cognition chez des athlètes ayant subi une commotion, nous ne pouvons amener une recommandation claire et précise outre le fait qu'un protocole d'exercice aérobie d'intensité moyenne à intense, en combinaison avec une tâche cognitive, valide et fidèle, mesurant les fonctions cognitives, est de mise puisque cela permet d'identifier jusqu'à un athlète sur trois qui montrent toujours des problèmes à la suite de leur commotion. Plus important encore, l'exercice a permis de révéler des déficits chez un athlète sur six, déficits qui n'étaient pas détectés au repos. La cognition joue un rôle dans la prévention des blessures ; des problèmes dans les fonctions exécutives mettent les athlètes encore plus à risque de subir une deuxième commotion ou une blessure musculosquelettique (McPherson, Nagai, Webster, Hewett, et coll., 2018 ; McPherson, Nagai, Webster, & Hewett, 2018). Ainsi, il est primordial que, lors de la pratique de leur sport, les athlètes ne montrent aucun problème dans leurs fonctions cognitives.

Comparaison avec les autres tests utilisés pour l'évaluation de la commotion cérébrale

La tâche d'alternance montre des indices de validité de construit et de fidélité test-retest comparables à ceux des tâches faisant partie des batteries cognitives commerciales utilisées dans l'évaluation de la commotion. Par ailleurs, elle montre une capacité supérieure à détecter des déficits cognitifs au moment du retour au jeu et à long terme que les batteries de tests informatisés.

Une revue de la littérature récente examinant le respect des critères de Randolph par les batteries de tests informatisés suggère des résultats contradictoires en ce qui concerne leurs propriétés psychométriques (Arrieux, Cole, & Ahrens, 2017). Peu d'études de qualité se sont penchées sur la validité de construit des batteries des tests. Les études disponibles suggèrent que certaines des sous-échelles des batteries mesurent des construits cognitifs semblables à ceux des tests neuropsychologiques traditionnels, avec l'ImPACT montrant la validité de construit la plus faible des batteries de tests. Alors que la seule étude à examiner l'ANAM montre une validité convergente faible avec le TMT, le HVLT, le test de Stroop et le test

Consonant Trigrams, une corrélation moyenne a été observée avec le PASAT (Bleiberg et coll., 2000). De façon similaire, les résultats de la seule étude sur le Cogstate suggèrent une validité de construit moyenne à forte lorsque l'on utilise le TMT, le SDMT, le BVMT et le RCFT-R comme comparateur chez des adultes plus âgés (Maruff et coll., 2009). De plus, la seule batterie examinant la validité de construit de la batterie CRI montre des résultats très variés, avec des corrélations nulles jusqu'à 0,70 avec le WAIS-III, le SDMT, le TMT, le GPB et le test de Stroop (Erlanger, Feldman, et coll., 2003). La batterie de tests ImPACT a été plus étudiée que les autres, mais les résultats sont assez partagés, avec des corrélations nulles jusqu'à moyennes ; il est donc difficile se prononcer quant à la validité de la batterie ImPACT. Les tests neuropsychologiques standards utilisés pour examiner la validité de construit de la tâche d'alternance et des différentes batteries de tests informatisés ne sont pas les mêmes. Ceci était à prévoir, puisque la tâche d'alternance a été conçue de façon à mesurer les fonctions exécutives, alors que les autres tâches ont été conçues pour évaluer plusieurs fonctions cognitives de plus bas niveau. Ainsi, nous ne pouvons comparer directement les résultats obtenus.

Par ailleurs, notre tâche d'alternance montre une fidélité test-retest plutôt similaire à celles des tâches incluses dans les batteries commercialisées. Alors que la batterie ImPACT ne détient pas une bonne fidélité test-retest sur sept jours, les batteries ANAM et Cogstate montrent des indices de corrélation intraclasse (ICC) à peine supérieurs à ceux de notre tâche d'alternance (Broglia, Ferrara, et coll., 2007 ; Collie, Maruff, et coll., 2003 ; Resch, Driscoll, et coll., 2013 ; Segalowitz et coll., 2007). Les ICC inférieurs observés dans notre étude peuvent être expliqués par le construit cognitif mesuré. Effectivement, la tâche d'alternance mesure les fonctions exécutives, alors que les tâches incluses dans les batteries susmentionnées mesurent des fonctions que l'on dit de « bas niveaux », puisqu'elles sont basées sur une seule modalité (p. ex., perception et motricité). Au contraire, les fonctions exécutives réfèrent à un ensemble de composantes travaillant ensemble pour assurer la coordination des processus de bas niveau pour l'adaptation à des situations nouvelles, ce qui ne peut se faire par automatisme (Diamond, 2013; Miyake, 2000). Une étude récente suggère que les tâches mesurant les fonctions de haut niveau montrent des ICC plus faibles que les tâches mesurant les fonctions de bas niveau, alors qu'elles montreront une meilleure

sensibilité à détecter des différences au niveau des groupes (Hedge, Powell, & Sumner, 2017). Pour qu'une tâche cognitive produise des résultats robustes et reproductibles, il est désavantageux de voir une variation importante de l'effet intrasujet, ce qui est le cas pour les tâches de haut niveau. Comme les fonctions exécutives ne sont pas basées sur des automatismes, un sous-ensemble doit interagir pour bien performer à la tâche donnée, ce qui mène à une plus grande variabilité intrasujet que les tâches qui sont basées sur des automatismes (p. ex., détection d'un stimulus). Certains chercheurs ont nommé ce phénomène le « problème de l'impureté de la tâche » (Miyake et coll., 2000). Ainsi, la mince différence d'ICC entre les batteries informatisées et la tâche d'alternance était attendue, ce qui ne veut pas dire pour autant que la tâche d'alternance n'est pas une mesure valide et fidèle des fonctions exécutives.

De plus, les résultats obtenus dans cette thèse sur l'effet de pratique sont cohérents avec ceux du peu d'études antérieures qui examinent les effets de pratique sur différentes tâches cognitives (Beglinger et coll., 2005 ; Benedict & Zgaljardic, 1998 ; Collie, Maruff, Darby, et coll., 2003 ; Falleti et coll., 2006). Seulement deux études se sont intéressées à l'effet de pratique associée à la répétition de l'administration des batteries de tests utilisés pour l'évaluation des commotions et toutes deux portent sur la batterie Cogstate. Dans l'étude de Collie et ses collaborateurs (2003), un groupe de 113 individus ont complété la batterie à quatre reprises au cours de la même journée. L'effet de pratique est significatif entre la première et la deuxième passation, puis, bien qu'il soit qualitativement observé entre les deuxième, troisième et quatrième passations, n'est plus significatif après la deuxième passation. Dans l'étude de Falleti et collaborateurs (2006), 45 adultes (âgés de 18 à 40 ans) ont complété la batterie Cogstate quatre fois à des intervalles de 10 minutes, puis une cinquième fois à un intervalle d'une semaine. Les résultats montrent que la performance à la batterie Cogstate se stabilisait après la deuxième évaluation. Pour la tâche de *1-back*, un effet de pratique a été observé à la cinquième passation, soit une semaine après les quatre premières passations. Pour cette raison, un groupe de 55 athlètes ont complété la batterie de tests à deux reprises à un intervalle de 10 minutes (dans le but d'éliminer l'effet de pratique initial), puis une troisième fois à un intervalle d'un mois. Aucun effet de pratique n'a été observé. La comparaison de notre étude et celles précédemment publiées est difficile, puisqu'au-delà du

nombre de passations effectuées, les méthodes sont très différentes. Répliquer les études publiées sur l'effet de pratique associée au Cogstate semblait inutile pour répondre à notre question de recherche, puisque les résultats trouvés dans les études de Collie et de Falsetti ne peuvent être interprétés et utilisés dans le cadre de la décision de retour au jeu à la suite d'une commotion d'origine sportive.

Par ailleurs, les résultats d'études suggèrent que les batteries, ou du moins certaines de leurs sous-échelles peuvent faire la distinction entre les individus avec une commotion et les témoins sains, ou entre les individus symptomatiques et les individus qui ne présentent plus de symptôme. Toutefois, les données sont incohérentes quant à l'utilité clinique des batteries de tests informatisés pour l'identification de déficits post-commotion, en particulier au-delà des sept jours suivant la blessure (Alsalaheen et coll., 2017). En comparaison, notre outil identifie des déficits cognitifs au moment du retour au jeu chez 20 % des athlètes ne rapportant plus de symptôme, lorsqu'effectué après une période de repos, et chez 10 % supplémentaires, qui montrent une performance normale au repos, lorsque la tâche cognitive est effectuée après un protocole d'exercice d'intensité moyenne à intense. Nos résultats soutiennent ceux d'études antérieures qui montrent une meilleure capacité des tâches évaluant les fonctions exécutives pour détecter des altérations ou des déficits cognitifs provenant de la commotion cérébrale (Alexander et coll., 2015 ; Baillargeon et coll., 2012 ; Bernstein, 2002 ; Ellemborg et coll., 2007 ; Halterman et coll., 2006 ; Keightley et coll., 2014 ; Kumar et coll., 2009 ; Larson, Clayson, & Farrer, 2012 ; List et coll., 2015 ; McAllister et coll., 2006 ; McAllister et coll., 1999 ; Moore et coll., 2014 ; Moore, Pindus, Drolette, et coll., 2015 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015 ; Niogi et coll., 2008 ; Ozen et coll., 2013 ; Parks et coll., 2015 ; Sicard et coll., 2017, 2018 ; Tay et coll., 2010 ; Skadi Wilke et coll., 2017)

Plusieurs études suggèrent que les batteries de tests informatisés ne détiennent pas la capacité nécessaire pour identifier des déficits cognitifs à long terme provenant de la commotion cérébrale (Broglia et coll., 2006 ; Brooks et coll., 2013 ; Iverson, Brooks, Lovell, et coll., 2006). Une méta-analyse récente n'indique aucune différence dans la performance à la batterie ImPACT entre des athlètes ayant un historique de commotions et les athlètes-témoins (Alsalaheen et coll., 2017). Il est possible que la charge cognitive nécessaire pour accomplir les tâches incluses dans ces batteries ne soit pas suffisante pour détecter les changements

cognitifs subtils émanant de la commotion. Les tâches expérimentales, quant à elles, peuvent détecter des altérations chez les athlètes avec un antécédent de commotions (Halterman et coll., 2006 ; Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; McGowan et coll., 2018 ; Moore et coll., 2014 ; Moore, Pindus, Raine, et coll., 2015). La passation de la tâche d’alternance après une séance d’exercice aérobie d’intensité modérée à moyenne permet de détecter des déficits cognitifs supplémentaires plusieurs mois à plusieurs années à la suite d’une commotion cérébrale d’origine sportive (moyenne de 29 mois post-commotion). Ainsi, notre outil, et non la tâche d’alternance seule, semble plus adéquat pour évaluer les conséquences à long terme des commotions que les batteries de tests informatisés.

Limites méthodologiques

Comme pour toute étude, il convient de reconnaître certains facteurs susceptibles de limiter l’interprétation et la généralisation des résultats. Premièrement, le choix de l’échantillon pour l’examen de la validité, de la fidélité et de l’effet de pratique peut être critiqué. Malgré le fait que la tâche a été développée dans le but de l’utiliser avec une population d’athlètes universitaires, les études ont été effectuées chez des étudiants universitaires sains, non-athlètes, donc l’échantillon ne comporte pas d’athlète ayant subi une commotion. Cependant, en utilisant un échantillon clinique, nous ne pouvons déterminer si l’amélioration de la performance est due à un effet de pratique ou à une récupération spontanée de la blessure. Effectivement, le niveau d’activité physique hebdomadaire peut avoir une influence sur les résultats aux tests cognitifs, et ainsi, être un facteur confondant pour les études (Khan & Hillman, 2014 ; Pérez et coll., 2014 ; Sibley & Etnier, 2003). Toutefois, nous nous sommes assuré que les participants étaient en forme, selon le *Global Physical Activity Questionnaire* (G-PAQ ; Kessler & Oberauer, 2014). De ce fait, le niveau d’activité physique ne devrait pas avoir un gros impact sur les résultats. Afin de pouvoir généraliser les résultats à d’autres échantillons, études subséquentes devraient inclure des participants plus jeunes, plus âgés, moins éduqués, et cetera, afin de déterminer comment ces facteurs influencent l’effet de pratique.

Deuxièmement, certains peuvent critiquer le fait que les athlètes avec commotion ayant participé à nos études n’ont pas effectué d’évaluation de référence, donc que les résultats pré-

et post-exercice sont comparés avec la moyenne du groupe témoin plutôt qu'avec leurs résultats de référence. Ce choix méthodologique a été fait pour trois raisons : 1) pour éviter l'effet de pratique ; 2) puisque le CISG ne recommande plus l'usage de cette approche (McCrory et coll., 2017) ; 3) parce que la tâche d'alternance est expérimentale. En effet, comme suggéré par cette thèse et par les études antérieures, effectuer une tâche cognitive à plusieurs reprises est associé à une amélioration de la performance qui n'est pas due à la condition clinique (Beglinger et coll., 2005 ; Benedict & Zgaljardic, 1998 ; Collie, Maruff, Darby, et coll., 2003 ; Falletti et coll., 2006). Par ailleurs, dans les deux derniers consensus, le CISG a conclu que malgré le fait que l'évaluation de référence peut aider à l'évaluation, les données probantes sont manquantes pour recommander l'usage répandu de cette pratique (McCrory et coll., 2017 ; McCrory, Meeuwisse, Aubry, et coll., 2013). Les rares études examinant la différence entre les deux approches (comparaison avec les données normatives ou avec les données de référence) ne suggèrent pas une sensibilité supérieure de l'approche avec les données de référence (Haran et coll., 2016 ; Louey et coll., 2014 ; Schmidt et coll., 2012). Finalement, la tâche d'alternance est une tâche expérimentale, c'est-à-dire qu'à ce jour, elle n'a pas été scientifiquement validée et standardisée. De ce fait, l'absence de données normatives et de propriétés psychométriques établies ne nous aurait pas permis de calculer l'indice de changement fiable (RCI), comme dans les études précédentes (McGrath et coll., 2013 ; Zaring, 2015).

Troisièmement, un seul aspect des fonctions cognitives a été examiné, c'est-à-dire les fonctions exécutives avec des composantes visuelles non verbales. Il est important de noter que les résultats obtenus dans cette thèse pourraient différer de ceux provenant des autres formes du paradigme d'alternance. En effet, différentes versions ont été utilisées en recherche, par exemple les tâches d'alternance visuospatiales, auditives et numériques (Dai, Chang, Huang, & Hung, 2013 ; Hillman, Kramer, Belopolsky, & Smith, 2006 ; Howell et coll., 2013 ; Mayr et coll., 2014 ; Moore et coll., 2014 ; Okumura et coll., 2013). Ces versions ne font pas appel aux mêmes fonctions cognitives que la version couleur-forme ; ainsi, on s'attend à ce qu'ils mesurent des construits cognitifs quelque peu différents. Ainsi, les propriétés psychométriques des autres versions de la tâche d'alternance peuvent différer des résultats obtenus ici. De plus, il est possible que la commotion affecte de façon différente les résultats à

une tâche d'alternance perceptuelle, comme la nôtre, et à une tâche d'alternance contextuelle, comme celles utilisées dans les études précédentes (Howell et coll., 2013 ; McGowan et coll., 2018). Il est également possible que l'exercice n'ait pas le même effet sur d'autres types de tâches. Ainsi, les résultats obtenus dans cette thèse ne devraient point être généralisés à d'autres tâches d'alternance.

Quatrièmement, dans les articles III et IV, les athlètes ont effectué la tâche cognitive à deux reprises lors de la même visite. Ainsi, il est possible que les résultats de la deuxième évaluation soient contaminés par un effet de pratique ou par une fatigue cognitive. Comme indiqué par les résultats de cette thèse, un effet de pratique est associé à l'administration en série de cette tâche sur un intervalle de 48 heures. Bien que nous n'ayons pas calculé l'effet de pratique sur une période de deux heures, nous pouvons extrapoler et supposer qu'un effet de pratique est également présent dans nos études. Dans un effort pour réduire l'effet de pratique, nous n'avons pas utilisé la même version de la tâche lors des deux passations. De plus, comme la fatigue mentale et la fatigue physique générée par le long protocole de recherche (environ 2h15) peuvent avoir un impact sur les résultats de la deuxième évaluation, nous avons tenté de contrôler, du mieux possible, en contrebalançant l'ordre de l'administration des conditions repos et post-exercice. Cependant, même si cela empêche que seule l'évaluation post-exercice ne soit affectée par la fatigue, nous n'avons pu éliminer l'effet potentiel de celle-ci. L'idéal aurait été de tester les athlètes sur deux journées consécutives pour éviter la fatigue, mais ceci n'était pas possible étant donné notre but. Effectivement, nous voulions évaluer leurs fonctions cognitives avant qu'ils retournent à la pratique de leur sport avec contacts, donc à l'étape 4. Ainsi, en attendant une journée, les athlètes seraient retournés au jeu, ce qui aurait introduit d'autres limites méthodologiques : effet de la récupération spontanée associée à l'attente de 24 heures et exposition des athlètes à des impacts.

Cinquièmement, nous n'avons qu'examiné l'effet d'un exercice d'intensité moyenne à intense d'une durée de 20 minutes. Des études futures devraient regarder l'effet de l'entraînement à haute intensité par intervalles (HIIT) ou des exercices plus spécifiques au sport pratiqué par l'athlète sur différents aspects des fonctions exécutives (c.-à-d., différentes tâches, par exemple la tâche de Flanker ou le *N*-back). Alors que ces modalités d'exercice peuvent mieux imiter l'exercice effectué dans le cadre du sport des participants, ces types de

séances peuvent nécessiter de façon disproportionnée les ressources du lobe frontal, menant à une altération des fonctions cognitives ayant pour siège le lobe frontal, c'est-à-dire les fonctions exécutives (Dietrich, 2006). Cependant, pour cette première étude, nous avons opté pour des paramètres d'exercice qui engendrent habituellement une amélioration des fonctions exécutives afin de réduire la possibilité que le déclin cognitif soit dû à l'intensité ou à la durée de l'exercice plutôt qu'à la récupération incomplète. Ainsi, de futures études examinant l'effet de différentes modalités d'exercice sur les fonctions cognitives d'athlètes ayant subi une commotion seront nécessaires pour donner des lignes directrices claires quant à l'utilisation de l'exercice pour évaluer la commotion.

Sixièmement, les petites tailles de l'échantillon dans nos études avec les athlètes ayant subi une commotion ne nous ont point permis de conduire des régressions logistiques, avec un pouvoir statistique suffisant, afin d'identifier les facteurs modérant la performance des athlètes avec un historique de commotion, par exemple le portrait clinique de la commotion ou les variables démographiques des participants. Toutefois, nous avons conduit des analyses exploratoires pour examiner ces modérateurs potentiels ; ainsi, l'interprétation ne reste que spéculative. Le sexe, nombre de commotions précédentes, nombre de jours depuis la dernière commotion, nombre, intensité et durée des symptômes au moment de la commotion ne semblent pas prédire l'échec à la tâche d'alternance au repos et après l'effort physique. De futures études à grandes échelles permettront de confirmer cette observation.

Septièmement, nos études ne sont pas prospectives, donc il est impossible, à partir des résultats obtenus, de savoir si les athlètes qui montrent des déficits à long terme en montraient dans la phase subaiguë (c.-à-d., au moment du retour au jeu) ou si les déficits se développent à travers le temps. Ce problème méthodologique ne peut véritablement être résolu que par une recherche prospective à long terme. Des études à différents points dans le temps après la commotion seront nécessaires pour répondre à cette limite.

Finalement, certains pourraient soutenir que les altérations ou les déficits observés sont légers, relativement rares et d'une importance clinique minime. Cependant, l'évaluation du fonctionnement quotidien serait nécessaire pour confirmer une telle affirmation. Que ces modifications soient cliniquement significatives à ce stade de la vie des athlètes ou non, les résultats des études susmentionnées indiquent que les athlètes avec un historique de

commotions cérébrales ont subi une réelle perturbation de leurs fonctions cognitives. Des études suggèrent des déficits autorapportés des fonctions exécutives chez des athlètes avec un historique de multiples commotions (Seichepine et coll., 2013 ; Vynorius et coll., 2016). Les athlètes, inclus dans nos études, participent activement à leur sport et ne ressentent pas nécessairement les effets observés dans les études susmentionnées à ce stade. Cependant, ces changements peuvent accroître le risque de commotion supplémentaire auquel ils font face lors de la pratique sportive et pourraient évoluer vers un dysfonctionnement cognitif plus important sur le plan clinique plus tard dans leur vie. Conséquemment, il est important d'identifier ces athlètes qui montrent, dès un très jeune âge, des altérations des fonctions cognitives afin d'assurer une prise en charge et un suivi adéquat, puisque ces altérations sont à même d'évoluer avec le vieillissement du cerveau et pourraient, possiblement, être des signes avant-coureurs de l'encéphalopathie traumatique chronique.

Malgré les limites méthodologiques de cette thèse, les résultats montrent que la tâche d'alternance est une mesure valide et fidèle des fonctions exécutives. Par ailleurs, notre tâche d'alternance peut identifier des déficits cognitifs chez une portion des athlètes ayant subi une commotion dans la phase subaiguë et dans la phase à long terme de la blessure. Encore plus importants, nos résultats soutiennent la valeur ajoutée de notre protocole d'exercice puisque plus de 10 % des athlètes qui ne montrent aucun problème cognitif au repos en montrent après l'exercice. Ceci revêt une importance cruciale, car le retour au jeu les expose à un risque de blessure subséquente.

Conclusion

Le but de cette thèse consistait en l'élaboration d'un outil, valide et facilement accessible pour les cliniciens, pour évaluer la disposition au retour au jeu à la suite d'une commotion d'origine sportive, ainsi que pour évaluer les déficits à long terme associés à cette blessure. Cet outil comprend un protocole d'exercice physique standardisé (80 % de la fréquence cardiaque maximale pendant 20 minutes sur un ergocycle) et une tâche cognitive que nous avons développée en nous basant sur un paradigme existant (la tâche d'alternance couleur-forme).

Les quatre articles ont permis d'examiner les propriétés psychométriques de la tâche cognitive ; de mesurer l'effet de pratique associé à l'administration en série de la tâche, tel que potentiellement effectué dans la cadre d'un retour au jeu ; de déterminer l'utilité de l'outil pour identifier les athlètes ayant récemment subi une commotion qui montrent des problèmes au niveau de la cognition au moment de leur retour au jeu ; et de déterminer l'utilité de l'outil pour identifier les athlètes qui indiquent des déficits cognitifs plusieurs mois à plusieurs années après leur commotion.

Dans un premier temps, nous avons montré que la tâche d'alternance est une mesure valide et fidèle des fonctions exécutives. Cependant, contrairement à nos hypothèses de base, les résultats indiquent que les coûts locaux d'alternance et les coûts en mémoire de travail ne montrent pas une validité de construit adéquate (c.-à-d., qu'ils ne mesurent pas, respectivement, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail).

Ensuite, nous avons mesuré l'effet de pratique associé à la passation répétée de la tâche à des intervalles de 48 heures pour un total de quatre séances. Les résultats indiquent que la performance s'améliore généralement pendant les trois premières passations de la tâche et que l'utilisation d'une version alternative de la tâche ne permet pas d'éliminer complètement l'effet de pratique.

Dans un troisième temps, nous avons montré que 20 % des athlètes, qui ont obtenu leur autorisation médicale pour retourner au jeu après une commotion, montrent des déficits cognitifs à la tâche d'alternance, lorsque celle-ci est complétée à l'état de repos. Plus

important encore, notre outil permet de détecter des déficits cognitifs post-exercice chez 10 % des athlètes qui montrent des résultats normaux au repos. Ainsi, lorsqu'utilisés en combinaison, la tâche d'alternance et le protocole d'exercice permettent de détecter des déficits chez 30 % des athlètes ayant réussi le protocole de retour au jeu de Zurich.

Dans un dernier temps, nous avons montré que notre outil peut détecter des déficits persistants associés à la commotion. Alors qu'au repos, les athlètes avec un historique de commotions n'indiquent aucun déficit, 20 % d'entre eux montrent un déclin cognitif post-exercice. Dans cette étude, aucune différence de groupe n'était observée au repos et post-exercice. Ainsi, les résultats renforcent l'idée qu'en conduisant des analyses statistiques sur des moyennes de groupe, nous perdons des informations cruciales quant à la récupération chez cette population clinique.

Nos résultats sont d'une importance majeure pour les cliniciens, car les connaissances sur les fonctions cognitives après un effort physique n'en sont qu'à leur stade embryonnaire, alors que l'activité physique est inhérente à la vie quotidienne des athlètes. Ainsi, les évaluations actuelles effectuées après une période de repos échouent non seulement à capturer la cognition d'une manière écologiquement valide, mais également à identifier les athlètes qui montrent des altérations cognitives à la suite d'une commotion, dans la phase subaiguë et à long terme.

Nos résultats soulignent également l'importance de prendre en compte les différences interindividuelles dans les trajectoires de récupération après une commotion. Le fait d'examiner les résultats individuels plutôt que de regarder les moyennes de groupe permet d'identifier trois sous-groupes dans le groupe commotion : athlètes qui ne montrent aucun déficit cognitif ; athlètes qui montrent des déficits au repos et athlètes qui ne montrent des déficits qu'après un exercice. Ainsi, des informations critiques sur le rétablissement cognitif des athlètes peuvent être perdues en faisant la moyenne des résultats du groupe. Les cliniciens et les chercheurs doivent être conscients de cette variabilité interindividuelle lorsqu'ils interprètent les résultats de la recherche et qu'ils les mettent en œuvre dans leur pratique clinique. Par ailleurs, selon nos résultats, les chercheurs et les cliniciens devraient s'appuyer sur les variables primaires (principalement Hétéro IES) plutôt que sur les coûts d'alternance

afin d'accroître les propriétés psychométriques de la tâche — ce qui est essentiel aux progrès des modèles théoriques du contrôle exécutif et de l'évaluation des populations cliniques.

Une minorité, néanmoins importante, d'athlètes ayant subi une commotion présente des déficits cognitifs. Alors que tel n'était pas le but de cette thèse, il est important de noter que certains athlètes peuvent montrer différents déficits fonctionnels, comme des déficits dans les fonctions motrices, visuomotrices, vestibulaires et sensorielles. Ainsi, l'évaluation cognitive ne devrait pas être utilisée de façon indépendante : elle devrait être une partie intégrante d'une évaluation multimodale.

Les résultats actuels soutiennent le besoin de développer des tests plus sophistiqués, comme la tâche d'alternance, pour évaluer les processus cognitifs complexes, qui sont touchés par la commotion cérébrale. Ces tests sensibles devraient être utilisés en conjonction avec un exercice physique pour maximiser les chances de détecter les athlètes qui montrent des altérations même si l'évaluation traditionnelle (c.-à-d., symptômes ou batteries cognitives commerciales effectuées au repos) ne découvre aucun problème.

Bibliographie

- Abaji, J. P., Curnier, D., Moore, R. D., & Elleberg, D. (2016). Persisting Effects of Concussion on Heart Rate Variability during Physical Exertion. *Journal of Neurotrauma*, 33(9), 811-817.
- Abbas, K., Shenk, T. E., Poole, V. N., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., Talavage, T. M., & Robinson, M. E. (2015). Alteration of default mode network in high school football athletes due to repetitive subconcussive mild traumatic brain injury: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Brain Connectivity*, 5(2), 91-101.
- Abner, E. L., Nelson, P. T., Schmitt, F. A., Browning, S. R., Fardo, D. W., Wan, L., Jicha, G. A., Cooper, G. E., Smith, C. D., Caban-Hot, A. M., Van Eldik, L. J., & Kryscio, R. J. (2014). Self-reported head injury and risk of late-life impairment and AD pathology in an AD center cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 37(5-6), 294-306.
- Ackermann, R. F., & Lear, J. L. (1989). Glycolysis-induced discordance between glucose metabolic rates measured with radiolabeled fluorodeoxyglucose and glucose. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9(6), 774-785. doi:10.1038/jcbfm.1989.111
- Ajao, D. O., Pop, V., Kamper, J. E., Adami, A., Rudbeck, E., Huang, L., Vlkolinsky, R., Hartman, R. E., Ashwal, S., Obenaus, A., & Badaut, J. (2012). Traumatic brain injury in young rats leads to progressive behavioral deficits coincident with altered tissue properties in adulthood. *Journal of Neurotrauma*, 29(11), 2060-2074. doi:10.1089/neu.2011.1883
- Alexander, D. G., Shuttleworth-Edwards, A. B., Kidd, M., & Malcolm, C. M. (2015). Mild traumatic brain injuries in early adolescent rugby players: Long-term neurocognitive and academic outcomes. *Brain Injury*, 29(9), 1113-1125. doi:10.3109/02699052.2015.1031699
- Alexander, M. P. (1995). Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*.

- Alla, S., Sullivan, S. J., McCrory, P., Schneiders, A. G., & Handcock, P. (2010). Does exercise evoke neurological symptoms in healthy subjects? *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(1), 24-26. doi:10.1016/j.jsams.2008.12.629
- Allen, B. J., & Gfeller, J. D. (2011). The Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing battery and traditional neuropsychological measures: a construct and concurrent validity study. *Brain Injury*, 25(2), 179-191. doi:10.3109/02699052.2010.541897
- Alsalaheen, B., Stockdale, K., Pechumer, D., & Broglio, S. P. (2015). Measurement Error in the Immediate Postconcussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT): Systematic Review. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. doi:10.1097/htr.0000000000000175
- Alsalaheen, B., Stockdale, K., Pechumer, D., & Broglio, S. P. (2016). Validity of the Immediate Post Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT). *Sports Medicine*, 46(10), 1487-1501.
- Alsalaheen, B., Stockdale, K., Pechumer, D., Giessing, A., He, X., & Broglio, S. P. (2017). Cumulative Effects of Concussion History on Baseline Computerized Neurocognitive Test Scores: Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*, 9(4), 324-332. doi:10.1177/1941738117713974
- Alves, H., Voss, M. W., Boot, W. R., Deslandes, A., Cossich, V., Salles, J. I., & Kramer, A. F. (2013). Perceptual-cognitive expertise in elite volleyball players. *Frontiers in Psychology*, 4, 36.
- American Academy of Neurology. (1997). Practice parameter: The management of concussion in sports (summary statement). *Neurology*, 48(3), 581-585.
- American Medical Association. (2016). *ICD-10-CM 2017: The Complete Official Code Book*: American Medical Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 5th Edition: DSM-5*: American Psychiatric Association.
- Anastasi, A., & Urbina, S. (2009). *Psychological Testing*: Pearson College Division.
- Anderson, T., Heitger, M., & Macleod, A. (2006). Concussion and mild head injury. *Practical Neurology*, 6(6), 342-357.

- Archer, T., Svensson, K., & Alricsson, M. (2012). Physical exercise ameliorates deficits induced by traumatic brain injury. *Acta Neurologica Scandinavica*, *125*(5), 293-302. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01638.x
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177-185. doi:10.1016/j.tics.2013.12.003
- Arrioux, J. P., Cole, W. R., & Ahrens, A. P. (2017). A review of the validity of computerized neurocognitive assessment tools in mild traumatic brain injury assessment. *Concussion*, *2*(1), Cnc31. doi:10.2217/cnc-2016-0021
- Asken, B. M., McCrea, M. A., Clugston, J. R., Snyder, A. R., Houck, Z. M., & Bauer, R. M. (2016). "Playing Through It": Delayed Reporting and Removal From Athletic Activity After Concussion Predicts Prolonged Recovery. *Journal of Athletic Training*, *51*(4), 329-335. doi:10.4085/1062-6050-51.5.02
- Atkins, C. M., Falo, M. C., Alonso, O. F., Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. (2009). Deficits in ERK and CREB activation in the hippocampus after traumatic brain injury. *Neuroscience Letters*, *459*(2), 52-56. doi:10.1016/j.neulet.2009.04.064
- Aubry, M., Cantu, R., Dvorak, J., Graf-Baumann, T., Johnston, K., Kelly, J., Lovell, M., McCrory, P., Meewisse, W., & Schamasch, P. (2002). Summary and agreement statement of the First International Conference on Concussion in Sport, Vienna 2001. Recommendations for the improvement of safety and health of athletes who may suffer concussive injuries. *British Journal of Sports Medicine*, *36*(1), 6-10.
- Audiffren, M. (2009). Acute exercise and psychological functions: a cognitive-energetic approach. In T. McMorris, P. Tomporowski, & M. Audiffren (Eds.), *Exercise and Cognitive Function* (pp. 3-14). Wiltshire, Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd.
- Audiffren, M., Tomporowski, P. D., & Zagrodnik, J. (2008). Acute aerobic exercise and information processing: energizing motor processes during a choice reaction time task. *Acta Psychologica*, *129*(3), 410-419.
- Audiffren, M., Tomporowski, P. D., & Zagrodnik, J. (2009). Acute aerobic exercise and information processing: modulation of executive control in a Random Number Generation task. *Acta Psychologica*, *132*(1), 85-95.

- Axelrod, B. N., Fox, D. D., Lees-Haley, P. R., Earnest, K., & Dolezal-Wood, S. (1998). Application of the Postconcussive Syndrome Questionnaire with medical and psychiatric outpatients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(6), 543-548.
- Babikian, T., McArthur, D., & Asarnow, R. F. (2013). Predictors of 1-month and 1-year neurocognitive functioning from the UCLA longitudinal mild, uncomplicated, pediatric traumatic brain injury study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(2), 145-154. doi:10.1017/s135561771200104x
- Baek, S. S. (2016). Role of exercise on the brain. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *12*(5), 380-385. doi:10.12965/jer.1632808.404
- Bailes, J. E., Petraglia, A. L., Omalu, B. I., Nauman, E., & Talavage, T. (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury: a review. *Journal of Neurosurgery*, *119*(5), 1235-1245.
- Bailey, C. M., Barth, J. T., & Bender, S. D. (2009). SLAM on the stand: how the sports-related concussion literature can inform the expert witness. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *24*(2), 123-130. doi:10.1097/HTR.0b013e31819c1caa
- Bailey, C. M., Echemendia, R. J., & Arnett, P. A. (2006). The impact of motivation on neuropsychological performance in sports-related mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(4), 475-484.
- Baillargeon, A., Lassonde, M., Leclerc, S., & Ellemberg, D. (2012). Neuropsychological and neurophysiological assessment of sport concussion in children, adolescents and adults. *Brain Injury*, *26*(3), 211-220. doi:10.3109/02699052.2012.654590
- Baker, J. G., Leddy, J. J., Darling, S. R., Shucard, J., Makdissi, M., & Willer, B. S. (2015). Gender Differences in Recovery From Sports-Related Concussion in Adolescents. *Clinical Pediatrics*. doi:10.1177/0009922815606417
- Balabanov, R., Goldman, H., Murphy, S., Pellizon, G., Owen, C., Rafols, J., & Dore-Duffy, P. (2001). Endothelial cell activation following moderate traumatic brain injury. *Neurological Research*, *23*(2-3), 175-182. doi:10.1179/016164101101198514
- Balasundaram, A. P., Sullivan, J. S., Schneiders, A. G., & Athens, J. (2013). Symptom response following acute bouts of exercise in concussed and non-concussed individuals - a systematic narrative review. *Physical Therapy in Sport*, *14*(4), 253-258. doi:10.1016/j.ptsp.2013.06.002

- Ballanyi, K., Grafe, P., & ten Bruggencate, G. (1987). Ion activities and potassium uptake mechanisms of glial cells in guinea-pig olfactory cortex slices. *Journal of Physiology*, 382, 159-174.
- Barkhoudarian, G., Hovda, D. A., & Giza, C. C. (2011). The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clinics in Sports Medicine*, 30(1), 33-48, vii-iii. doi:10.1016/j.csm.2010.09.001
- Basso, J. C., Shang, A., Elman, M., Karmouta, R., & Suzuki, W. A. (2015). Acute Exercise Improves Prefrontal Cortex but not Hippocampal Function in Healthy Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 791-801. doi:10.1017/s135561771500106x
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., & Lang, J. M. (1999). Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *The Clinical Neuropsychologist*, 13(3), 283-292. doi:10.1076/clin.13.3.283.1743
- Bazarian, J. J., McClung, J., Shah, M. N., Cheng, Y. T., Flesher, W., & Kraus, J. (2005). Mild traumatic brain injury in the United States, 1998--2000. *Brain Injury*, 19(2), 85-91.
- Beglinger, L. J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D. A., Crawford, J., Fastenau, P. S., & Siemers, E. R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(4), 517-529.
- Belanger, H. G., Curtiss, G., Demery, J. A., Lebowitz, B. K., & Vanderploeg, R. D. (2005). Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(3), 215-227. doi:10.1017/s1355617705050277
- Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 262-267.
- Belanger, H. G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 345-357.

- Benedict, R. H., & Zgaljardic, D. J. (1998). Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 339-352.
- Bergsneider, M., Hovda, D. A., Lee, S. M., Kelly, D. F., McArthur, D. L., Vespa, P. M., Lee, J. H., Huang, S. C., Martin, N. A., Phelps, M. E., & Becker, D. P. (2000). Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 17(5), 389-401.
- Bernstein, D. M. (2002). Information processing difficulty long after self-reported concussion. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(5), 673-682.
- Bigler, E. D. (2008). Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(1), 1-22. doi:10.1017/s135561770808017x
- Bigler, E. D., Abildskov, T. J., Goodrich-Hunsaker, N. J., Black, G., Christensen, Z. P., Huff, T., Wood, D. M., Hesselink, J. R., Wilde, E. A., & Max, J. E. (2016). Structural Neuroimaging Findings in Mild Traumatic Brain Injury. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 24(3), e42-52. doi:10.1097/jsa.0000000000000119
- Bigler, E. D., & Maxwell, W. L. (2012). Neuropathology of mild traumatic brain injury: relationship to neuroimaging findings. *Brain Imaging and Behavior*, 6(2), 108-136. doi:10.1007/s11682-011-9145-0
- Bishop, S. A., & Neary, J. P. (2017). Assessing prefrontal cortex oxygenation after sport concussion with near-infrared spectroscopy. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. doi:10.1111/cpf.12447
- Blaylock, R. L., & Maroon, J. (2011). Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surgical Neurology International*, 2, 107. doi:10.4103/2152-7806.83391
- Bleiberg, J., Cernich, A. N., Cameron, K., Sun, W., Peck, K., Ecklund, P. J., Reeves, D., Uhorchak, J., Sparking, M. B., & Warden, D. L. (2004). Duration of cognitive impairment after sports concussion. *Neurosurgery*, 54(5), 1073-1078; discussion 1078-1080.

- Bleiberg, J., Kane, R. L., Reeves, D. L., Garmoe, W. S., & Halpern, E. (2000). Factor analysis of computerized and traditional tests used in mild brain injury research. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(3), 287-294. doi:10.1076/1385-4046(200008)14:3;1-p;ft287
- Blumbergs, P. C., Scott, G., Manavis, J., Wainwright, H., Simpson, D. A., & McLean, A. J. (1994). Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury. *Lancet*, *344*(8929), 1055-1056.
- Boake, C., McCauley, S. R., Levin, H. S., Contant, C. F., Song, J. X., Brown, S. A., Gooman, H. S., Brundage, S. I., Diaz-Marchan, P. J., & Merritt, S. G. (2004). Limited agreement between criteria-based diagnoses of postconcussional syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(4), 493-499. doi:10.1176/jnp.16.4.493
- Boake, C., McCauley, S. R., Levin, H. S., Pedroza, C., Contant, C. F., Song, J. X., Brown, S. A., Gooman, H., Brundage, S. I., & Diaz-Marchan, P. J. (2005). Diagnostic criteria for postconcussional syndrome after mild to moderate traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *17*(3), 350-356. doi:10.1176/jnp.17.3.350
- Bodin, D., Yeates, K. O., & Klamar, K. (2012). Definition and classification of concussion. In *Pediatric and Adolescent Concussion* (pp. 9-19): Springer.
- Bolouri, H., Saljo, A., Viano, D. C., & Hamberger, A. (2012). Animal model for sport-related concussion; ICP and cognitive function. *Acta Neurologica Scandinavica*, *125*(4), 241-247. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01614.x
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624-652.
- Bowen, A. P. (2003). Second impact syndrome: a rare, catastrophic, preventable complication of concussion in young athletes. *Journal of Emergency Nursing*, *29*(3), 287-289.
- Bressan, S., & Babl, F. E. (2015). Diagnosis and management of paediatric concussion. *Journal of Paediatrics and Child Health*. doi:10.1111/jpc.12967
- Brett, B. L., Smyk, N., Solomon, G., Baughman, B. C., & Schatz, P. (2016). Long-term Stability and Reliability of Baseline Cognitive Assessments in High School Athletes Using ImPACT at 1-, 2-, and 3-year Test-Retest Intervals. *Archives of Clinical Neuropsychology*.

- Brisswalter, J., Collardeau, M., & Rene, A. (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Medicine*, 32(9), 555-566.
- Broglio, S. P., Ferrara, M. S., Macciocchi, S. N., Baumgartner, T. A., & Elliott, R. (2007). Test-retest reliability of computerized concussion assessment programs. *Journal of Athletic Training*, 42(4), 509-514
- Broglio, S. P., Ferrara, M. S., Piland, S. G., Anderson, R. B., & Collie, A. (2006). Concussion history is not a predictor of computerised neurocognitive performance. *British Journal of Sports Medicine*, 40(9), 802-805; discussion 802-805. doi:10.1136/bjism.2006.028019
- Broglio, S. P., Katz, B. P., Zhao, S., McCrea, M., & McAllister, T. (2018). Test-Retest Reliability and Interpretation of Common Concussion Assessment Tools: Findings from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Sports Medicine*, 48(5), 1255-1268. doi:10.1007/s40279-017-0813-0
- Broglio, S. P., Macciocchi, S. N., & Ferrara, M. S. (2007). Neurocognitive performance of concussed athletes when symptom free. *Journal of Athletic Training*, 42(4), 504-508.
- Broglio, S. P., Moore, R. D., & Hillman, C. H. (2011). A history of sport-related concussion on event-related brain potential correlates of cognition. *International Journal of Psychophysiology*, 82(1), 16-23. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.02.010
- Broglio, S. P., Pontifex, M. B., O'Connor, P., & Hillman, C. H. (2009). The persistent effects of concussion on neuroelectric indices of attention. *Journal of Neurotrauma*, 26(9), 1463-1470. doi:10.1089/neu.2008-0766
- Broglio, S. P., & Puetz, T. W. (2008). The effect of sport concussion on neurocognitive function, self-report symptoms and postural control : a meta-analysis. *Sports Medicine*, 38(1), 53-67.
- Broglio, S. P., Vagnozzi, R., Sabin, M., Signoretti, S., Tavazzi, B., & Lazzarino, G. (2010). Concussion occurrence and knowledge in italian football (soccer). *Journal of Sports Science and Medicine*, 9(3), 418-430.
- Brooks, B. L., McKay, C. D., Mrazik, M., Barlow, K. M., Meeuwisse, W. H., & Emery, C. A. (2013). Subjective, but not objective, lingering effects of multiple past concussions in adolescents. *Journal of Neurotrauma*, 30(17), 1469-1475. doi:10.1089/neu.2012.2720

- Brooks, M. A., Peterson, K., Biese, K., Sanfilippo, J., Heiderscheid, B. C., & Bell, D. R. (2016). Concussion Increases Odds of Sustaining a Lower Extremity Musculoskeletal Injury After Return to Play Among Collegiate Athletes. *American Journal of Sports Medicine*, *44*(3), 742-747. doi:10.1177/0363546515622387
- Broshek, D. K., De Marco, A. P., & Freeman, J. R. (2015). A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury*, *29*(2), 228-237. doi:10.3109/02699052.2014.974674
- Broshek, D. K., Kaushik, T., Freeman, J. R., Erlanger, D., Webbe, F., & Barth, J. T. (2005). Sex differences in outcome following sports-related concussion. *Journal of Neurosurgery*, *102*(5), 856-863. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0856
- Brown, D. A., Elsass, J. A., Miller, A. J., Reed, L. E., & Reneker, J. C. (2015). Differences in Symptom Reporting Between Males and Females at Baseline and After a Sports-Related Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, *45*(7), 1027-1040. doi:10.1007/s40279-015-0335-6
- Brown, N. J., Mannix, R. C., O'Brien, M. J., Gostine, D., Collins, M. W., & Meehan, W. P., 3rd. (2014). Effect of cognitive activity level on duration of post-concussion symptoms. *Pediatrics*, *133*(2), e299-304. doi:10.1542/peds.2013-2125
- Bruce, J., Echemendia, R., Meeuwisse, W., Comper, P., & Sisco, A. (2014). 1 year test-retest reliability of ImPACT in professional ice hockey players. *The Clinical Neuropsychologist*, *28*(1), 14-25. doi:10.1080/13854046.2013.866272
- Bruce, J. M., & Echemendia, R. J. (2009). History of multiple self-reported concussions is not associated with reduced cognitive abilities. *Neurosurgery*, *64*(1), 100-106.
- Bryan, C., & Hernandez, A. M. (2012). Magnitudes of decline on Automated Neuropsychological Assessment Metrics subtest scores relative to predeployment baseline performance among service members evaluated for traumatic brain injury in Iraq. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *27*(1), 45-54.
- Bryant, R. A., & Harvey, A. G. (1999a). The influence of traumatic brain injury on acute stress disorder and post-traumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Brain Injury*, *13*(1), 15-22.

- Bryant, R. A., & Harvey, A. G. (1999b). Postconcussive symptoms and posttraumatic stress disorder after mild traumatic brain injury. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *187*(5), 302-305.
- Bush, G., & Shin, L. M. (2006). The Multi-Source Interference Task: an fMRI task that reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network. *Nature Protocols*, *1*(1), 308-313. doi:10.1038/nprot.2006.48
- Byun, K., Hyodo, K., Suwabe, K., Ochi, G., Sakairi, Y., Kato, M., Dan, I., & Soya, H. (2014). Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *Neuroimage*, *98*, 336-345. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.067
- Caeyenberghs, K., Leemans, A., Geurts, M., Taymans, T., Linden, C. V., Smits-Engelsman, B. C., Sunaert, S., & Swinnen, S. P. (2010). Brain-behavior relationships in young traumatic brain injury patients: DTI metrics are highly correlated with postural control. *Human Brain Mapping*, *31*(7), 992-1002.
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, *26*(4), 543-570. doi:10.1080/13854046.2012.680913
- Cantu, R. C. (1986). Guidelines for Return to Contact Sports After a Cerebral Concussion. *Physician and Sports Medicine*, *14*(10), 75-83. doi:10.1080/00913847.1986.11709197
- Cantu, R. C. (1998). Second-impact syndrome. *Clinics in Sports Medicine*, *17*(1), 37-44.
- Cantu, R. C. (2001). Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play. *Journal of Athletic Training*, *36*(3), 244-248.
- Cao, C., & Slobounov, S. (2010). Alteration of cortical functional connectivity as a result of traumatic brain injury revealed by graph theory, ICA, and sLORETA analyses of EEG signals. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, *18*(1), 11-19.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(3), 104-110. doi:10.1016/j.tics.2005.01.011

- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences*, 9(3), 104-110.
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., Kraus, & Coronado, V. G. (2004). 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* (43 Suppl), 28-60.
- 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
- Castaneda, B., & Gray, R. (2007). Effects of focus of attention on baseball batting performance in players of differing skill levels. *Journal of Sport Exercise Psychologist*, 29(1), 60-77.
- Castile, L., Collins, C. L., McIlvain, N. M., & Comstock, R. D. (2012). The epidemiology of new versus recurrent sports concussions among high school athletes, 2005-2010. *British Journal of Sports Medicine*, 46(8), 603-610. doi:10.1136/bjsports-2011-090115
- Cavanaugh, J. T., Guskiewicz, K. M., Giuliani, C., Marshall, S., Mercer, V. S., & Stergiou, N. (2006). Recovery of postural control after cerebral concussion: new insights using approximate entropy. *Journal of Athletic Training*, 41(3), 305-313.
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Research*, 1453, 87-101. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.068
- Chen, J. K., Johnston, K. M., Frey, S., Petrides, M., Worsley, K., & Ptito, A. (2004). Functional abnormalities in symptomatic concussed athletes: an fMRI study. *Neuroimage*, 22(1), 68-82. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.032
- Chen, J. K., Johnston, K. M., Petrides, M., & Ptito, A. (2008). Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), 81-89. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.8

- Chmura, J., Nazar, K., & Kaciuba-Uscilko, H. (1994). Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds. *International Journal of Sports Medicine*, *15*(4), 172-176. doi:10.1055/s-2007-1021042
- Choe, M. C., & Giza, C. C. (2015). Diagnosis and management of acute concussion. *Seminars in Neurology*, *35*(1), 29-41.
- Chuang, P. Y., Conley, Y. P., Poloyac, S. M., Okonkwo, D. O., Ren, D., Sherwood, P. R., Hravnak, M., & Alexander, S. A. (2010). Neuroglobin genetic polymorphisms and their relationship to functional outcomes after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *27*(6), 999-1006. doi:10.1089/neu.2009.1129
- Churchill, N., Hutchison, M., Richards, D., Leung, G., Graham, S., & Schweizer, T. A. (2017). Brain Structure and Function Associated with a History of Sport Concussion: A Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neurotrauma*, *34*(4), 765-771. Retrieved from <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/neu.2016.4531>. doi:10.1089/neu.2016.4531
- Churchill, N., Hutchison, M. G., Leung, G., Graham, S., & Schweizer, T. A. (2017). Changes in functional connectivity of the brain associated with a history of sport concussion: A preliminary investigation. *Brain Injury*, *31*(1), 39-48.
- Churchill, N., Hutchison, M. G., Leung, G., Graham, S., & Schweizer, T. A. (2017). Changes in functional connectivity of the brain associated with a history of sport concussion: A preliminary investigation. *Brain Injury*, *31*(1), 39-48.
- Churchill, N. W., Hutchison, M. G., Richards, D., Leung, G., Graham, S. J., & Schweizer, T. A. (2017). Neuroimaging of sport concussion: persistent alterations in brain structure and function at medical clearance. *Scientific Reports*, *7*(1), 8297. doi:10.1038/s41598-017-07742-3
- Cimatti, M. (2006). Assessment of metabolic cerebral damage using proton magnetic resonance spectroscopy in mild traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgical Sciences*, *50*(4), 83-88.
- Clausen, M., Pendergast, D. R., Willer, B., & Leddy, J. (2016). Cerebral Blood Flow During Treadmill Exercise Is a Marker of Physiological Postconcussion Syndrome in Female

- Athletes. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31(3), 215-224.
doi:10.1097/htr.0000000000000145
- Cobb, S., & Battin, B. (2004). Second-impact syndrome. *Journal of School Nursing*, 20(5), 262-267.
- Coldren, R. L., Russell, M. L., Parish, R. V., Dretsch, M., & Kelly, M. P. (2012). The ANAM lacks utility as a diagnostic or screening tool for concussion more than 10 days following injury. *Military Medicine*, 177(2), 179-183.
- Cole, W. R., Arrieux, J. P., Schwab, K., Ivins, B. J., Qashu, F. M., & Lewis, S. C. (2013). Test-retest reliability of four computerized neurocognitive assessment tools in an active duty military population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(7), 732-742.
- Collie, A., Makdissi, M., Maruff, P., Bennell, K., & McCrory, P. (2006). Cognition in the days following concussion: comparison of symptomatic versus asymptomatic athletes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(2), 241-245.
- Collie, A., Maruff, P., Darby, D. G., & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(3), 419-428. doi:10.1017/s1355617703930074
- Collie, A., Maruff, P., Makdissi, M., McCrory, P., McStephen, M., & Darby, D. (2003). CogSport: reliability and correlation with conventional cognitive tests used in postconcussion medical evaluations. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13(1), 28-32.
- Collie, A., McCrory, P., & Makdissi, M. (2006). Does history of concussion affect current cognitive status? *British Journal of Sports Medicine*, 40(6), 550-551. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2465097/pdf/550.pdf>.
doi:10.1136/bjism.2005.019802
- Collins, M. W., Field, M., Lovell, M. R., Iverson, G., Johnston, K. M., Maroon, J., & Fu, F. H. (2003). Relationship between postconcussion headache and neuropsychological test performance in high school athletes. *American Journal of Sports Medicine*, 31(2), 168-173. doi:10.1177/03635465030310020301
- Collins, M. W., Grindel, S. H., Lovell, M. R., Dede, D. E., Moser, D. J., Phalin, B. R., Nogle, S., Wasik, M., Cordry, D., Daugherty, K. M., Sears, S. F., Nicolette, G., Indelicato, P., & McKeag, D. B. (1999). Relationship between concussion and neuropsychological

- performance in college football players. *Journal of the American Medical Association*, 282(10), 964-970.
- Collins, M. W., Kontos, A. P., Reynolds, E., Murawski, C. D., & Fu, F. H. (2014) A comprehensive, targeted approach to the clinical care of athletes following sport-related concussion. *Knee Surgery Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22(2), 235-46. doi:10.1007/s00167-013-2791-6.
- Collins, M. W., Iverson, G. L., Lovell, M. R., McKeag, D. B., Norwig, J., & Maroon, J. (2003). On-field predictors of neuropsychological and symptom deficit following sports-related concussion. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13(4), 222-229.
- Colorado Medical Society. (1990). *Guidelines for the Management of Concussion in Sports*. Retrieved from Denver, Colorado:
- Colvin, A. C., Mullen, J., Lovell, M. R., West, R. V., Collins, M. W., & Groh, M. (2009). The role of concussion history and gender in recovery from soccer-related concussion. *American Journal of Sports Medicine*, 37(9), 1699-1704.
- Cona, G., Cavazzana, A., Paoli, A., Marcolin, G., Grainer, A., & Bisiacchi, P. S. (2015). It's a Matter of Mind! Cognitive Functioning Predicts the Athletic Performance in Ultra-Marathon Runners. *PLoS ONE*, 10(7), e0132943-e0132943.
- Congress of Neurological Surgeons. (1966). Committee on Head Injury Nomenclature of the Congress of neurological surgeons : Glossary of head injury, including some definitions of injury to the cervical spine. *Clinical Neurosurgery*, 12, 386-394.
- Costanza, A., Weber, K., Gandy, S., Bouras, C., Hof, P. R., Giannakopoulos, P., & Canuto, A. (2011). Contact sport-related chronic traumatic encephalopathy in the elderly: clinical expression and structural substrates. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37(6), 570-584.
- Cote, C., Neary, J., Goodman, D., Parkhouse, W., & Bhambhani, Y. (2006). Cerebral oxygenation and total blood volume changes during exercise following sport-induced concussion. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 31, S14.
- Covassin, T., Elbin, R. J., 3rd, Larson, E., & Kontos, A. P. (2012). Sex and age differences in depression and baseline sport-related concussion neurocognitive performance and symptoms. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 22(2), 98-104.

- Covassin, T., Elbin, R. J., Harris, W., Parker, T., & Kontos, A. (2012). The role of age and sex in symptoms, neurocognitive performance, and postural stability in athletes after concussion. *American Journal of Sports Medicine*, *40*(6), 1303-1312. doi:10.1177/0363546512444554
- Covassin, T., Moran, R., & Wilhelm, K. (2013). Concussion symptoms and neurocognitive performance of high school and college athletes who incur multiple concussions. *American Journal of Sports Medicine*, *41*(12), 2885-2889.
- Covassin, T., Schatz, P., & Swanik, C. B. (2007). Sex differences in neuropsychological function and post-concussion symptoms of concussed collegiate athletes. *Neurosurgery*, *61*(2), 345-350; discussion 350-341. doi:10.1227/01.neu.0000279972.95060.cb
- Covassin, T., Weiss, L., Powell, J., & Womack, C. (2007). Effects of a maximal exercise test on neurocognitive function. *British Journal of Sports Medicine*, *41*(6), 370-374; discussion 374. doi:10.1136/bjism.2006.032334
- Creed, J. A., DiLeonardi, A. M., Fox, D. P., Tessler, A. R., & Raghupathi, R. (2011). Concussive brain trauma in the mouse results in acute cognitive deficits and sustained impairment of axonal function. *Journal of Neurotrauma*, *28*(4), 547-563.
- Cronbach, L. J., & Meehl, P. E. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychological Bulletin*, *52*(4), 281.
- Crowe, L., Collie, A., Hearps, S., Dooley, J., Clausen, H., Maddocks, D., Davis, G., & Anderson, V. (2016). Cognitive and physical symptoms of concussive injury in children: a detailed longitudinal recovery study. *British Journal of Sports Medicine*, *50*(5), 311-316. doi : 10.1136/bjsports-2015-094663
- Czerniak, S. M., Sikoglu, E. M., Liso Navarro, A. A., McCafferty, J., Eisenstock, J., Stevenson, J. H., King, J. A., & Moore, C. M. (2015). A resting state functional magnetic resonance imaging study of concussion in collegiate athletes. *Brain Imaging and Behavior*, *9*(2), 323-332. doi:10.1007/s11682-014-9312-1
- Dai, C. T., Chang, Y. K., Huang, C. J., & Hung, T. M. (2013). Exercise mode and executive function in older adults: an ERP study of task-switching. *Brain and Cognition*, *83*(2), 153-162. doi:10.1016/j.bandc.2013.07.007

- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2037-2078. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006
- Davies, S. C., & Bird, B. M. (2015). Motivations for underreporting suspected concussion in college athletics. *Journal of Clinical Sport Psychology*, *9*(2), 101-115.
- Davranche, K., Burle, B., Audiffren, M., & Hasbroucq, T. (2005). Information processing during physical exercise: a chronometric and electromyographic study. *Experimental Brain Research*, *165*(4), 532-540. doi:10.1007/s00221-005-2331-9
- Dean, P. J., & Sterr, A. (2013). Long-term effects of mild traumatic brain injury on cognitive performance. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 30. doi:10.3389/fnhum.2013.00030
- Decq, P., Gault, N., Blandeau, M., Kerdraon, T., Berkal, M., ElHelou, A., Dusfour, B., & Peyrin, J. C. (2016). Long-term consequences of recurrent sports concussion. *Acta Neurochirurgica*, *158*(2), 289-300. doi:10.1007/s00701-015-2681-4
- DeFord, S. M., Wilson, M. S., Rice, A. C., Clausen, T., Rice, L. K., Barabnova, A., Bullock, R., & Hamm, R. J. (2002). Repeated mild brain injuries result in cognitive impairment in B6C3F1 mice. *Journal of Neurotrauma*, *19*(4), 427-438. doi:10.1089/08977150252932389
- Del Giorno, J. M., Hall, E. E., O'Leary, K. C., Bixby, W. R., & Miller, P. C. (2010). Cognitive function during acute exercise: a test of the transient hypofrontality theory. *Journal of Sport Exercise Psychologist*, *32*(3), 312-323.
- Delaney, J. S., Caron, J. G., Correa, J. A., & Bloom, G. A. (2018). Why Professional Football Players Chose Not to Reveal Their Concussion Symptoms During a Practice or Game. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *28*(1), 1-12. doi:10.1097/jsm.0000000000000495
- Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Gagne, C., & Antoniou, J. (2001). Concussions among university football and soccer players: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *11*(4), 234-240.
- Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Leclerc, S., & Johnston, K. M. (2002). Concussions among university football and soccer players. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *12*(6), 331-338.

- Delaney, J. S., Lamfookon, C., Bloom, G. A., Al-Kashmiri, A., & Correa, J. A. (2015). Why university athletes choose not to reveal their concussion symptoms during a practice or game. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *25*(2), 113-125.
- Deshpande, L. S., Sun, D. A., Sombati, S., Baranova, A., Wilson, M. S., Attkisson, E., Hamm, R. J., & DeLorenzo, R. J. (2008). Alterations in neuronal calcium levels are associated with cognitive deficits after traumatic brain injury. *Neuroscience Letters*, *441*(1), 115-119. doi:10.1016/j.neulet.2008.05.113
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.
- Diaz, D. S. (2014). Management of athletes with postconcussion syndrome. *Seminars in Speech and Language*, *35*(3), 204-210. doi:10.1055/s-0034-1384682
- Didehbandi, N., Cullum, C. M., Mansinghani, S., Conover, H., & Hart, J. (2013). Depressive symptoms and concussions in aging retired NFL players. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(5), 418-424.
- Dietrich, A. (2006). Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Research*, *145*(1), 79-83. doi:10.1016/j.psychres.2005.07.033
- Dietrich, A., & Sparling, P. B. (2004). Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain and Cognition*, *55*(3), 516-524.
- 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. *Journal of Neurotrauma*, *31*(5), 413-424. doi:10.1089/neu.2013.3050
- Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, *140*(3), 823-833. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.02.084
- Donnelly, J. E., Hillman, C. H., Castelli, D., Etner, J. L., Lee, S., Tomporowski, P., Lambourne, K., & Szabo-Reed, A. N. (2016). Physical Activity, Fitness, Cognitive Function, and Academic Achievement in Children: A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(6), 1197-1222. doi:10.1249/mss.0000000000000901
- Drollette, E. S., Scudder, M. R., Raine, L. B., Moore, R. D., Saliba, B. J., Pontifex, M. B., & Hillman, C. H. (2014). Acute exercise facilitates brain function and cognition in

- children who need it most: an ERP study of individual differences in inhibitory control capacity. *Dev Cogn Neurosci*, 7, 53-64. doi:10.1016/j.dcn.2013.11.001
- Duhaime, A. C., Beckwith, J. G., Maerlender, A. C., McAllister, T. W., Crisco, J. J., Duma, S. M., Brolinson, P. G., Rowson, S., Flashman, L. A., Chu, J. J., & Greenwald, R. M. (2012). Spectrum of acute clinical characteristics of diagnosed concussions in college athletes wearing instrumented helmets: clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 117(6), 1092-1099. doi:10.3171/2012.8.jns112298
- Echemendia, R. J., Putukian, M., Mackin, R. S., Julian, L., & Shoss, N. (2001). Neuropsychological test performance prior to and following sports-related mild traumatic brain injury. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 11(1), 23-31.
- Elbin, R. J., Covassin, T., Hakun, J., Kontos, A. P., Berger, K., Pfeiffer, K., & Ravizza, S. (2012). Do brain activation changes persist in athletes with a history of multiple concussions who are asymptomatic? *Brain Injury*, 26(10), 1217-1225. doi:10.3109/02699052.2012.672788
- Elbin, R. J., Kontos, A. P., Kegel, N., Johnson, E., Burkhart, S., & Schatz, P. (2013). Individual and combined effects of LD and ADHD on computerized neurocognitive concussion test performance: evidence for separate norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(5), 476-484. doi:10.1093/arclin/act024
- Elbin, R. J., Schatz, P., & Covassin, T. (2011). One-year test-retest reliability of the online version of ImPACT in high school athletes. *American Journal of Sports Medicine*, 39(11), 2319-2324.
- Elleberg, D. (2013). *Les commotions cérébrales dans le sport, une épidémie silencieuse*. Montréal: Les Éditions Québec Livres.
- Elleberg, D., Henry, L. C., Macciocchi, S. N., Guskiewicz, K. M., & Broglio, S. P. (2009). Advances in sport concussion assessment: from behavioral to brain imaging measures. *Journal of Neurotrauma*, 26(12), 2365-2382. doi:10.1089/neu.2009.0906
- Elleberg, D., Leclerc, S., Couture, S., & Daigle, C. (2007). Prolonged neuropsychological impairments following a first concussion in female university soccer athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17(5), 369-374. doi:10.1097/JSM.0b013e31814c3e3e

- Ellis, M. J., Leddy, J., & Willer, B. (2016). Multi-disciplinary management of athletes with post-concussion syndrome : An evolving pathophysiological approach. *Frontiers Neurology*, 7:136. doi:10.3389/fneur.2016.00136.
- Emerson, C. S., Headrick, J. P., & Vink, R. (1993). Estrogen improves biochemical and neurologic outcome following traumatic brain injury in male rats, but not in females. *Brain Research*, 608(1), 95-100.
- Erdal, K. (2012). Neuropsychological testing for sports-related concussion: how athletes can sandbag their baseline testing without detection. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(5), 473-479. doi:10.1093/arclin/acs050
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non-search task. *Perception and Psychophysics*, 16, 143-146. doi: 10.3758/bf03203267
- Erlanger, D., Feldman, D., Kutner, K., Kaushik, T., Kroger, H., Festa, J., Barth, J., Freeman, J., & Broshek, D. (2003). Development and validation of a web-based neuropsychological test protocol for sports-related return-to-play decision-making. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(3), 293-316.
- Erlanger, D., Kaushik, T., Cantu, R., Barth, J. T., Broshek, D. K., Freeman, J. R., & Webbe, F. M. (2003). Symptom-based assessment of the severity of a concussion. *Journal of Neurosurgery*, 98(3), 477-484. doi:10.3171/jns.2003.98.3.0477
- Etnier, J. L., Salazar, W., Landers, D. M., Petruzzello, S. J., Han, M., & Nowell, P. (1997). The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning: A meta-analysis. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 19(3), 249-277.
- Falletti, M. G., Maruff, P., Collie, A., & Darby, D. G. (2006). Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1095-1112.
- Farnsworth, J. L., 2nd, Dargo, L., Ragan, B. G., & Kang, M. (2017). Reliability of Computerized Neurocognitive Tests for Concussion Assessment: A Meta-Analysis. *Journal of Athletic Training*, 52(9), 826-833.

- Fazio, V. C., Lovell, M. R., Pardini, J. E., & Collins, M. W. (2007). The relation between post concussion symptoms and neurocognitive performance in concussed athletes. *NeuroRehabilitation*, 22(3), 207-216.
- Ferris, L. T., Williams, J. S., & Shen, C. L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), 728-734. doi:10.1249/mss.0b013e31802f04c7
- Ferguson, R. J., Mittenberg, W., Barone, D. F., & Schneider, B. (1999). Postconcussion syndrome following sports-related head injury: expectation as etiology. *Neuropsychology*, 13(4), 582-589.
- Field, M., Collins, M. W., Lovell, M. R., & Maroon, J. (2003). Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes. *Journal of Pediatrics*, 142(5), 546-553.
- Field, M., Collins, M. W., Lovell, M. R., & Maroon, J. (2003). Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes. *Journal of Pediatrics*, 142(5), 546-553.
- Fineman, I., Hovda, D. A., Smith, M., Yoshino, A., & Becker, D. P. (1993). Concussive brain injury is associated with a prolonged accumulation of calcium: a ⁴⁵Ca autoradiographic study. *Brain Research*, 624(1), 94-102.
- Finkenzeller, T., Doppelmayr, M., Wurth, S., & Amesberger, G. (2018). Impact of maximal physical exertion on interference control and electrocortical activity in well-trained persons. *European Journal of Applied Physiology*, 118(12), 2509-2521. doi:10.1007/s00421-018-3977-x
- Fisher, J. P., Hartwich, D., Seifert, T., Olesen, N. D., McNulty, C. L., Nielsen, H. B., van Lieshout, J. J., & Secher, N. H. (2013). Cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in young and elderly individuals. *Journal of Physiology*, 591(7), 1859-1870. doi:10.1113/jphysiol.2012.244905
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, 2(3), 195-200. doi:10.1006/nimg.1995.1025

- Forns, J., Esnaola, M., Lopez-Vicente, M., Suades-Gonzalez, E., Alvarez-Pedrerol, M., Julvez, J., Grellier, J., Sebastian-allés, N., & Sunyer, J. (2014). The n-back test and the attentional network task as measures of child neuropsychological development in epidemiological studies. *Neuropsychology, 28*(4), 519-529. doi:10.1037/neu0000085
- Frank, D., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D., Ball, B., Schwarz, N., Hussein, A. A., Smart, L. M., & Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 45*, 202-211.
- Friedman, D., Nessler, D., Cycowicz, Y. M., & Horton, C. (2009). Development of and change in cognitive control: a comparison of children, young adults, and older adults. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 9*(1), 91-102. doi:10.3758/cabn.9.1.91
- Gaddis, S. M. (2013). The influence of habitus in the relationship between cultural capital and academic achievement. *Social Science Research, 42*(1), 1-13. doi:10.1016/j.ssresearch.2012.08.002
- Gaetz, M., Goodman, D., & Weinberg, H. (2000). Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Injury, 14*(12), 1077-1088.
- Gaetz, M. B., & Iverson, G. L. (2009). Sex differences in self-reported symptoms after aerobic exercise in non-injured athletes: implications for concussion management programmes. *British Journal of Sports Medicine, 43*(7), 508-513. doi:10.1136/bjism.2008.051748
- Gagnon, I., Grilli, L., Friedman, D., & Iverson, G. L. (2016). A pilot study of active rehabilitation for adolescents who are slow to recover from sport-related concussion. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports, 26*(3), 299-306. doi:10.1111/sms.12441
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2011). Diversity of the P3 in the task-switching paradigm. *Brain Research, 1411*, 87-97.
- Gajewski, P. D., Kleinsorge, T., & Falkenstein, M. (2010). Electrophysiological correlates of residual switch costs. *Cortex, 46*(9), 1138-1148.
- Gajewski, P. D., Wild-Wall, N., Schapkin, S. A., Erdmann, U., Freude, G., & Falkenstein, M. (2010). Effects of aging and job demands on cognitive flexibility assessed by task switching. *Biological Psychology, 85*(2), 187-199.

- Gall, B., Parkhouse, W., & Goodman, D. (2004). Heart rate variability of recently concussed athletes at rest and exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(8), 1269-1274.
- Gardner, A. J., Tan, C. O., Ainslie, P. N., van Donkelaar, P., Stanwell, P., Levi, C. R., & Iverson, G. L. (2015). Cerebrovascular reactivity assessed by transcranial Doppler ultrasound in sport-related concussion: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 49(16), 1050-1055.
- Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychological Bulletin*, 134(1), 31-60. doi:10.1037/0033-2909.134.1.31
- Gavett, B. E., Stern, R. A., & McKee, A. C. (2011). Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clinics in Sports Medicine*, 30(1), 179-188, xi. doi:10.1016/j.csm.2010.09.007
- Ge, Y., Patel, M. B., Chen, Q., Grossman, E. J., Zhang, K., Miles, L., Babb, J. S., & Grossman, R. I. (2009). Assessment of thalamic perfusion in patients with mild traumatic brain injury by true FISP arterial spin labelling MR imaging at 3T. *Brain Injury*, 23(7), 666-674. doi:10.1080/02699050903014899
- Ginsberg, M. D., Zhao, W., Alonso, O. F., Loor-Estades, J. Y., Dietrich, W. D., & Busto, R. (1997). Uncoupling of local cerebral glucose metabolism and blood flow after acute fluid-percussion injury in rats. *American Journal of Physiology*, 272(6 Pt 2), H2859-2868.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2001). The Neurometabolic Cascade of Concussion. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 228-235.
- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*, 75 Suppl 4, S24-33.
- Giza, C. C., Maria, N. S., & Hovda, D. A. (2006). N-methyl-D-aspartate receptor subunit changes after traumatic injury to the developing brain. *Journal of Neurotrauma*, 23(6), 950-961. doi:10.1089/neu.2006.23.950
- Gold, S. M., Schulz, K. H., Hartmann, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M., & 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. *Journal of Neuroimmunology*, 138(1-2), 99-105.
- Gomez-Pinilla, F., & Feng, C. (2012). Molecular Mechanisms for the Ability of Exercise Supporting Cognitive Abilities and Counteracting Neurological Disorders. In H. Boecker, C. H. Hillman, L. Scheef, & H. K. Struder (Eds.), *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences* (pp. 25-43). New-ork: Springer.
- Gosselin, N., Lassonde, M., Petit, D., Leclerc, S., Mongrain, V., Collie, A., & Montplaisir, J. J. S. m. (2009). Sleep following sport-related concussions. *Sleep Medicine*, 10(1), 35-46.
- Gosselin, N., Theriault, M., Leclerc, S., Montplaisir, J., & Lassonde, M. (2006). Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. *Neurosurgery*, 58(6), 1151-1161; discussion 1151-1161. doi:10.1227/01.neu.0000215953.44097.fa
- Goswami, R., Dufort, P., Tartaglia, M. C., Green, R. E., Crawley, A., Tator, C. H., Wennberg, R., Mikulis, D. J., Keightley, M., & Davis, K. D. (2016). Frontotemporal correlates of impulsivity and machine learning in retired professional athletes with a history of multiple concussions. *Brain Structure and Function*, 221(4), 1911-1925. doi:10.1007/s00429-015-1012-0
- Grego, F., Collardeau, M., Vallier, J. M., Delignieres, D., & Brisswalter, J. (2004). Effect of long duration exercise on the ratings of perceived exertion and perceived difficulty of walking and running at the ventilatory threshold. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 44(4), 368-374.
- Grindel, S. H. (2006). The use, abuse, and future of neuropsychologic testing in mild traumatic brain injury. *Current Sports Medicine Reports*, 5(1), 9-14.
- Grive, R. P., & Bahdur, K. (2016). Cognitive skills of elite football players are essential for developing high efficiency and reduce recovery time after an injury. *International Journal of Orthopaedics*, 3(1), 503-504.
- Grool, A. M., Aglipay, M., Momoli, F., Meehan, W. P., 3rd, Freedman, S. B., Yeates, K. O., Gravel, J., Gagnon, I., Boutis, K., Meewisse, W., Barrowman, N., Ledoux, A. A., Osmond, M. H., & Zemek, R. (2016). Association Between Early Participation in Physical Activity Following Acute Concussion and Persistent Postconcussive

- Symptoms in Children and Adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 316(23), 2504-2514. doi:10.1001/jama.2016.17396
- Grossman, E. J., Jensen, J. H., Babb, J. S., Chen, Q., Tabesh, A., Fieremans, E., Xia, D., Inglese, M., & Grossman, R. I. (2013). Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 34(5), 951-957, s951-953. doi:10.3174/ajnr.A3358
- Grubenhoff, J. A., Currie, D., Comstock, R. D., Juarez-Colunga, E., Bajaj, L., & Kirkwood, M. W. (2016). Psychological Factors Associated with Delayed Symptom Resolution in Children with Concussion. *Journal of Pediatrics*, 174, 27-32.e21.
- Grubenhoff, J. A., Deakyne, S. J., Brou, L., Bajaj, L., Comstock, R. D., & Kirkwood, M. W. (2014). Acute concussion symptom severity and delayed symptom resolution. *Pediatrics*, 134(1), 54-62. doi:10.1542/peds.2013-2988
- Grundl, P. D., Biagas, K. V., Kochanek, P. M., Schiding, J. K., Barmada, M. A., & Nemoto, E. M. (1994). Early cerebrovascular response to head injury in immature and mature rats. *Journal of Neurotrauma*, 11(2), 135-148. doi:10.1089/neu.1994.11.135
- Gunstad, J., & Suhr, J. A. (2001). "Expectation as etiology" versus "the good old days": postconcussion syndrome symptom reporting in athletes, headache sufferers, and depressed individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 323-333.
- Guskiewicz, K., McCrea, M., Marshall, S. W., & et al. (2003). Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: The ncaa concussion study. *Journal of the American Medical Association*, 290(19), 2549-2555.
- 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.
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Harding, H. P., Jr., Matthews, A., Mihalik, J. R., & Cantu, R. C. (2007). Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(6), 903-909.

- Guskiewicz, K. M., Ross, S. E., & Marshall, S. W. (2001). Postural Stability and Neuropsychological Deficits After Concussion in Collegiate Athletes. *Journal of Athletic Training, 36*(3), 263-273.
- Guskiwicz, K. M., Weaver, N. L., Padua, D. A., & Garrett, W. E., Jr. (2000). Epidemiology of concussion in collegiate and high school football players. *American Journal of Sports Medicine, 28*(5), 643-650. doi:10.1177/03635465000280050401
- Haider, M. N., Leddy, J. J., Pavlesen, S., Kluczynski, M., Baker, J. G., Miecznikowski, J. C., & Willer, B. S. (2018). A systematic review of criteria used to define recovery from sport-related concussion in youth athletes. *British Journal of Sports Medicine, 52*(18), 1179-1190. doi:10.1136/bjsports-2016-096551
- Hall, R. C., Hall, R. C., & Chapman, M. J. (2005). Definition, diagnosis, and forensic implications of postconcussional syndrome. *Psychosomatics, 46*(3), 195-202.
- Halstead, M. E., Eagan Brown, B., & McAvoy, K. (2017). Cognitive rest following concussions: rethinking 'cognitive rest'. *British Journal of Sports Medicine, 51*(3), 147. doi:10.1136/bjsports-2016-096674
- Halstead, M. E., Walter, K. D., & Council Sports Med, F. (2010). Clinical Report-Sport-Related Concussion in Children and Adolescents. *Pediatrics, 126*(3), 597-611.
- Halterman, C. I., Langan, J., Drew, A., Rodriguez, E., Osternig, L. R., Chou, L. S., & van Donkelaar, P. (2006). Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain, 129*(Pt 3), 747-753. doi:10.1093/brain/awh705
- Hammeke, T. A., McCrea, M., Coats, S. M., Verber, M. D., Durgerian, S., Flora, K., Olsen, G. S., Olsen, G. S., Leo, P. D., Gennarelli, T. A., & Rao, S. M. (2013). Acute and subacute changes in neural activation during the recovery from sport-related concussion. *Journal of the International Neuropsychological Society, 19*(8), 863-872. doi:10.1017/s1355617713000702
- Haran, F. J., Dretsch, M. N., Slaboda, J. C., Johnson, D. E., Adam, O. R., & Tsao, J. W. (2016). Comparison of baseline-referenced versus norm-referenced analytical approaches for in-theatre assessment of mild traumatic brain injury neurocognitive impairment. *Brain Injury, 30*(3), 280-286.
- Harmon, K. G., Drezner, J. A., Gammons, M., Guskiewicz, K. M., Halstead, M., Herring, S. A., Kane, S., Kontos, A. P., Leddy, J. J., McCrea, M. A., Poddar, S. K., Putukian, M.,

- Wilson, J. C., & Roberts, W. O. (2013). American Medical Society for Sports Medicine position statement: concussion in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 47(1), 15-26. doi:10.1136/bjsports-2012-091941
- Hart, J., Jr., Kraut, M. A., Womack, K. B., Strain, J., Didehbani, N., Bartz, E., Conover, H., Mansinghani, S., Lu, H., & Cullum, C. M. (2013). Neuroimaging of cognitive dysfunction and depression in aging retired National Football League players: a cross-sectional study. *Journal of the American Medical Association Neurology*, 70(3), 326-335. doi:10.1001/2013.jamaneurol.340
- Haydel, M. J., Preston, C. A., Mills, T. J., Luber, S., Blaudeau, E., & DeBlieux, P. M. (2000). Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *New England Journal of Medicines*, 343(2), 100-105. doi:10.1056/nejm200007133430204
- Hebert, O., Schlueter, K., Hornsby, M., Van Gorder, S., Snodgrass, S., & Cook, C. (2016). The diagnostic credibility of second impact syndrome: A systematic literature review. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19(10), 789-794. doi:10.1016/j.jsams.2015.12.517
- Hedge, C., Powell, G., & Sumner, P. (2017). The reliability paradox: Why robust cognitive tasks do not produce reliable individual differences. *Behavior Research Methods*. doi:10.3758/s13428-017-0935-1
- Hellstrom, G., Fischer-Colbrie, W., Wahlgren, N. G., & Jogestrand, T. (1996). Carotid artery blood flow and middle cerebral artery blood flow velocity during physical exercise. *Journal of Applied Physiology*, 81(1), 413-418. doi:10.1152/jappl.1996.81.1.413
- Hellstrom, T., Westlye, L. T., Kaufmann, T., Trung Doan, N., Soberg, H. L., Sigurdardottir, S., Nordhoy, W., Helseth, E., Andreassen, O. A., & Andelic, N. (2017). White matter microstructure is associated with functional, cognitive and emotional symptoms 12 months after mild traumatic brain injury. *Science Reports*, 7(1), 13795. doi:10.1038/s41598-017-13628-1
- Hellstrom, T., Westlye, L. T., Sigurdardottir, S., Brunborg, C., Soberg, H. L., Holthe, O., Server, A., Lund, M. J., Andreassen, O. A., & Andelic, N. (2017). Longitudinal changes in brain morphology from 4 weeks to 12 months after mild traumatic brain injury: Associations with cognitive functions and clinical variables. *Brain Injury*, 31(5), 674-685. doi:10.1080/02699052.2017.1283537

- Helmich, I., Saluja, R. S., Lausberg, H., Kempe, M., Furley, P., Berger, A., Chen, J. K., & Ptito, A. (2015). Persistent Postconcussive Symptoms Are Accompanied by Decreased Functional Brain Oxygenation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(4), 287-298. doi:10.1176/appi.neuropsych.14100276
- Henry, L. C., Elbin, R. J., Collins, M. W., Marchetti, G., & Kontos, A. P. (2016). Examining Recovery Trajectories After Sport-Related Concussion With a Multimodal Clinical Assessment Approach. *Neurosurgery*, 78(2), 232-241.
- Henry, L. C., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., Theoret, H., Elleberg, D., & Lassonde, M. (2011). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(10), 2049-2059.
- Henry, L. C., Tremblay, S., Boulanger, Y., Elleberg, D., & Lassonde, M. (2010). Neurometabolic changes in the acute phase after sports concussions correlate with symptom severity. *Journal of Neurotrauma*, 27(1), 65-76.
- Heppe, H., Kohler, A., Fleddermann, M. T., & Zentgraf, K. (2016). The Relationship between Expertise in Sports, Visuospatial, and Basic Cognitive Skills. *Frontiers in Psychology*, 7, 904. doi:10.3389/fpsyg.2016.00904
- Herring, S. A., Cantu, R. C., Guskiewicz, K. M., Putukian, M., Kibler, W. B., Bergfeld, J. A., & Indelicato, P. A. (2011). Concussion (mild traumatic brain injury) and the team physician: a consensus statement--2011 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(12), 2412-2422.
- Hillman, C. H., Kramer, A. F., Belopolsky, A. V., & Smith, D. P. (2006). A cross-sectional examination of age and physical activity on performance and event-related brain potentials in a task switching paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 59(1), 30-39. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.04.009
- Hillman, C. H., Pontifex, M. B., Raine, L. B., Castelli, D. M., Hall, E. E., & Kramer, A. F. (2009). The effect of acute treadmill walking on cognitive control and academic achievement in preadolescent children. *Neuroscience*, 159(3), 1044-1054. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.01.057
- Hillman, C. H., Snook, E. M., & Jerome, G. J. (2003). Acute cardiovascular exercise and executive control function. *International Journal of Psychophysiology*, 48(3), 307-314.

- Hovda, D. A., Yoshino, A., Kawamata, T., Katayama, Y., & Becker, D. P. (1991). Diffuse prolonged depression of cerebral oxidative metabolism following concussive brain injury in the rat: a cytochrome oxidase histochemistry study. *Brain Research*, *567*(1), 1-10.
- Howell, D., Osternig, L., Van Donkelaar, P., Mayr, U., & Chou, L. S. (2013). Effects of concussion on attention and executive function in adolescents. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *45*(6), 1030-1037.
- Hughes, M. M., Linck, J. A., Bowles, A. R., Koeth, J. T., & Bunting, M. F. (2014). Alternatives to switch-cost scoring in the task-switching paradigm: Their reliability and increased validity. *Behavior Research Methods*, *46*(3), 702-721.
- Huijgen, B. C. H., Leemhuis, S., Kok, N. M., Verburgh, L., Oosterlaan, J., Elferink-Gemser, M. T., & Visscher, C. (2015). Cognitive Functions in Elite and Sub-Elite Youth Soccer Players Aged 13 to 17 Years. *PLoS ONE*, *10*(12), e0144580-e0144580.
- Hume, P. A., Theadom, A., Lewis, G. N., Quarrie, K. L., Brown, S. R., Hill, R., & Marshall, S. W. (2017). A Comparison of Cognitive Function in Former Rugby Union Players Compared with Former Non-Contact-Sport Players and the Impact of Concussion History. *Sports Medicine*, *47*(6), 1209-1220. doi:10.1007/s40279-016-0608-8
- Imhoff, S., Fait, P., Carrier-Toutant, F., & Boulard, G. (2016). Efficiency of an Active Rehabilitation Intervention in a Slow-to-Recover Paediatric Population following Mild Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Journal of Sports Medicine*, 5127374. doi:10.1155/2016/5127374
- Iverson, G. L. (2005). Outcome from mild traumatic brain injury. *Current Opinion in Psychiatry*, *18*(3), 301-317. doi:10.1097/01.yco.0000165601.29047.ae
- Iverson, G. L. (2006). Misdiagnosis of the persistent postconcussion syndrome in patients with depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(4), 303-310. doi:10.1016/j.acn.2005.12.008
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Collins, M. W., & Lovell, M. R. (2006). Tracking neuropsychological recovery following concussion in sport. *Brain Injury*, *20*(3), 245-252. doi:10.1080/02699050500487910

- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2006). No cumulative effects for one or two previous concussions. *British Journal of Sports Medicine*, *40*(1), 72-75.
- Iverson, G. L., Echemendia, R. J., Lamarre, A. K., Brooks, B. L., & Gaetz, M. B. (2012). Possible lingering effects of multiple past concussions. *Rehabilitation Research and Practice*, *2012*, 316575.
- Iverson, G. L., Echemendia, R. J., LaMarre, A. K., Brooks, B. L., & Gaetz, M. B. (2012). Possible Lingering Effects of Multiple Past Concussions. *Journal of Rehabilitation Research and Practice*. *2012*, 7.
- Iverson, G. L., Gaetz, M., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2004). Cumulative effects of concussion in amateur athletes. *Brain Injury*, *18*(5), 433-443.
- Iverson, G. L., Gardner, A. J., McCrory, P., Zafonte, R., & Castellani, R. J. (2015). A critical review of chronic traumatic encephalopathy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *56*, 276-293. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.008
- Iverson, G. L., Gardner, A. J., Terry, D. P., Ponsford, J. L., Sills, A. K., Broshek, D. K., & Solomon, G. S. (2017). Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(12), 941-948.
- Iverson, G. L., & Lange, R. T. (2003). Examination of "postconcussion-like" symptoms in a healthy sample. *Applied Neuropsychology*, *10*(3), 137-144. doi:10.1207/s15324826an1003_02
- Iverson, G. L., Lange, R. T., Brooks, B. L., & Lynn Ashton Rennison, V. (2010). "Good old days" bias following mild traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, *24*(1), 17-37.
- Iverson, G. L., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2003). Interpreting change on ImPACT following sport concussion. *The Clinical Neuropsychologist*, *17*(4), 460-467.
- Iverson, G. L., Lovell, M. R., & Collins, M. W. (2005). Validity of ImPACT for measuring processing speed following sports-related concussion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(6), 683-689. doi:10.1081/13803390490918435
- Iverson, G. L., Lovell, M. R., Smith, S., & Franzen, M. D. (2000). Prevalence of abnormal CT-scans following mild head injury. *Brain Injury*, *14*(12), 1057-1061.
- Iverson, G. L., & McCracken, L. M. (1997). 'Postconcussive' symptoms in persons with chronic pain. *Brain Injury*, *11*(11), 783-790.

- Jantzen, K. J. (2010). Functional magnetic resonance imaging of mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 25*(4), 256-266. doi:10.1097/HTR.0b013e3181e5477c
- Jantzen, K. J., Anderson, B., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. (2004). A prospective functional MR imaging study of mild traumatic brain injury in college football players. *American Journal of Neuroradiology, 25*(5), 738-745.
- Johnson, B., Zhang, K., Gay, M., Horovitz, S., Hallett, M., Sebastianelli, W., & Slobounov, S. (2012). Alteration of brain default network in subacute phase of injury in concussed individuals: resting-state fMRI study. *Neuroimage, 59*(1), 511-518. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.081
- Johnson, G. V., Greenwood, J. A., Costello, A. C., & Troncoso, J. C. (1991). The regulatory role of calmodulin in the proteolysis of individual neurofilament proteins by calpain. *Neurochemical Research, 16*(8), 869-873.
- Johnson, V. E., Stewart, J. E., Begbie, F. D., Trojanowski, J. Q., Smith, D. H., & Stewart, W. (2013). Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain, 136*(Pt 1), 28-42.
- Jordan, B. D., Tsairis, P., & Warren, R. F. (1998). *Sports Neurology*: Lippincott-Raven Publishers.
- Julian, F. J., & Goldman, D. E. (1962). The effects of mechanical stimulation on some electrical properties of axons. *Journal of General Physiology, 46*, 297-313.
- Kalimo, H., Rehncrona, S., & Soderfeldt, B. (1981). The role of lactic acidosis in the ischemic nerve cell injury. *Acta Neuropathologica Supplementum, 7*, 20-22.
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Kida, T., Higashiura, T., & Kuroiwa, K. (2004). Changes in arousal level by differential exercise intensity. *Clinical Neurophysiology, 115*(12), 2693-2698. doi:10.1016/j.clinph.2004.06.016
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Wasaka, T., Kida, T., & Kuroiwa, K. (2004). Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *European Journal of Applied Physiology, 92*(3), 305-311. doi:10.1007/s00421-004-1097-2

- Kamijo, K., & Takeda, Y. (2010). Regular physical activity improves executive function during task switching in young adults. *International Journal of Psychophysiology*, 75(3), 304-311.
- Karlin, A. M. (2011). Concussion in the pediatric and adolescent population: "different population, different concerns". *Physical Medicine and Rehabilitation*, 3(10 Suppl 2), S369-379. doi:10.1016/j.pmrj.2011.07.015
- Kashihara, K., Maruyama, T., Murota, M., & Nakahara, Y. (2009). Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function. *Journal of Physiological Anthropology*, 28(4), 155-164.
- Kashihara, K., Maruyama, T., Murota, M., & Nakahara, Y. (2009). Positive Effects of Acute and Moderate Physical Exercise on Cognitive Function. *Journal of Physiological Anthropology*, 28(4), 155-164. doi:10.2114/jpa2.28.155
- Kashihara, K., & Nakahara, Y. (2005). Short-term effect of physical exercise at lactate threshold on choice reaction time. *Perceptual and Motor Skills*, 100(2), 275-291. doi:10.2466/pms.100.2.275-291
- Kashluba, S., Casey, J. E., & Paniak, C. (2006). Evaluating the utility of ICD-10 diagnostic criteria for postconcussion syndrome following mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(1), 111-118.
- Kawamata, T., Katayama, Y., Hovda, D. A., Yoshino, A., & Becker, D. P. (1992). Administration of excitatory amino acid antagonists via microdialysis attenuates the increase in glucose utilization seen following concussive brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 12(1), 12-24.
- Kawamata, T., Katayama, Y., Hovda, D. A., Yoshino, A., & Becker, D. P. (1995). Lactate accumulation following concussive brain injury: the role of ionic fluxes induced by excitatory amino acids. *Brain Research*, 674(2), 196-204.
- Keightley, M. L., Singh Saluja, R., Chen, J.-K., Gagnon, I., Leonard, G., Petrides, M., & Ptito, A. (2014). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Working Memory in Youth after Sports-Related Concussion: Is It Still Working? *Journal of Neurotrauma*, 31(5), 437-451.

- Kelly, J. P., & Rosenberg, J. H. (1997). Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology*, *48*(3), 575-580.
- Kerr, Z. Y., Marshall, S. W., Harding, H. P., Jr., & Guskiewicz, K. M. (2012). Nine-year risk of depression diagnosis increases with increasing self-reported concussions in retired professional football players. *American Journal of Sports Medicine*, *40*(10), 2206-2212. doi:10.1177/0363546512456193
- Kessler, Y., & Oberauer, K. (2014). Working memory updating latency reflects the cost of switching between maintenance and updating modes of operation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *40*(3), 738-754. doi:10.1037/a0035545
- Khan, N. A., & Hillman, C. H. (2014). The relation of childhood physical activity and aerobic fitness to brain function and cognition: a review. *Pediatric Exercise Science*, *26*(2), 138-146. doi:10.1123/pes.2013-0125
- Kiesel, A., Steinhauser, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M., & Koch, I. (2010). Control and interference in task switching--a review. *Psychological Bulletin*, *136*(5), 849-874. doi:10.1037/a0019842
- King, N. S., & Kirwilliam, S. (2011). Permanent post-concussion symptoms after mild head injury. *Brain Injury*, *25*(5), 462-470. doi:10.3109/02699052.2011.558042
- Kirkwood, M. W., Randolph, C., & Yeates, K. O. (2009). Returning pediatric athletes to play after concussion: the evidence (or lack thereof) behind baseline neuropsychological testing. *Acta Paediatrica*, *98*(9), 1409-1411. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01448.x
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, *80*(4), 409-416.
- Koch, I., Gade, M., Schuch, S., & Philipp, A. M. (2010). The role of inhibition in task switching: A review. *Psychonomic Bulletin and Review*, *17*(1), 1-14.
- Koch, I., Gade, M., Schuch, S., & Philipp, A. M. (2010). The role of inhibition in task switching: a review. *Psychonomic Bulletin & Review*, *17*(1), 1-14.
- Koehl, L. M., Walls, B. D., Brothers, S. L., Morris, S. N., Glueck, A. C., Schmitt, F. A., Berry, D. T. R., & Han, D. Y. (2018). Convergent and discriminant validity of the Immediate Postconcussion Assessment and Cognitive Testing Battery (ImPACT) in young athletes. *Applied Neuropsychology Child*, 1-11. doi:10.1080/21622965.2018.1436440

- Kohl, A. D., Wylie, G. R., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Deluca, J. (2009). The neural correlates of cognitive fatigue in traumatic brain injury using functional MRI. *Brain Injury, 23*(5), 420-432. doi:10.1080/02699050902788519
- Kontos, A. P., Braithwaite, R., Dakan, S., & Elbin, R. J. (2014). Computerized neurocognitive testing within 1 week of sport-related concussion: meta-analytic review and analysis of moderating factors. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*(3), 324-332.
- Kontos, A. P., Elbin, R. J., Schatz, P., Covassin, T., Henry, L., Pardini, J., & Collins, M. W. (2012). A revised factor structure for the post-concussion symptom scale: baseline and postconcussion factors. *American Journal of Sports Medicine, 40*(10), 2375-2384.
- Kontos, A. P., Huppert, T. J., Beluk, N. H., Elbin, R. J., Henry, L. C., French, J., Dakan, S. M., & Collins, M. W. (2014). Brain activation during neurocognitive testing using functional near-infrared spectroscopy in patients following concussion compared to healthy controls. *Brain Imaging and Behavior, 8*(4), 621-634. doi:10.1007/s11682-014-9289-9
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine, 15*(2), 155-163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Kozlowski, K. F., Graham, J., Leddy, J. J., Devinney-Boymel, L., & Willer, B. S. (2013). Exercise intolerance in individuals with postconcussion syndrome. *Journal of Athletic Training, 48*(5), 627-635. doi:10.4085/1062-6050-48.5.02
- Kriz, P. K., Mannix, R., Taylor, A. M., Ruggieri, D., & Meehan, W. P., 3rd. (2017). Neurocognitive Deficits of Concussed Adolescent Athletes at Self-reported Symptom Resolution in the Zurich Guidelines Era. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 5*(11), 2325967117737307. doi:10.1177/2325967117737307
- Kroshus, E., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., Stamm, J. M., Laursen, R. M., & Austin, S. B. (2015). Pressure on sports medicine clinicians to prematurely return collegiate athletes to play after concussion. *Journal of Athletic Training, 50*(9), 944-951.
- Kuehl, M. D., Snyder, A. R., Erickson, S. E., & McLeod, T. C. (2010). Impact of prior concussions on health-related quality of life in collegiate athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine, 20*(2), 86-91. doi:10.1097/JSM.0b013e3181cf4534

- Kuehl, M. D., Snyder, A. R., Erickson, S. E., & Valovich McLeod, T. C. (2010). Impact of Prior Concussions on Health-Related Quality of Life in Collegiate Athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 20(2), 86-91.
- Kumar, A., Zou, L., Yuan, X., Long, Y., & Yang, K. (2002). N-methyl-D-aspartate receptors: transient loss of NR1/NR2A/NR2B subunits after traumatic brain injury in a rodent model. *Journal of Neuroscience Research*, 67(6), 781-786. doi:10.1002/jnr.10181
- Kumar, S., Rao, S. L., Chandramouli, B. A., & Pillai, S. V. (2009). Reduction of functional brain connectivity in mild traumatic brain injury during working memory. *Journal of Neurotrauma*, 26(5), 665-675. doi:10.1089/neu.2008-0644
- Kupina, N. C., Detloff, M. R., Bobrowski, W. F., Snyder, B. J., & Hall, E. D. (2003). Cytoskeletal protein degradation and neurodegeneration evolves differently in males and females following experimental head injury. *Experimental Neurology*, 180(1), 55-73.
- Labelle, V., Bosquet, L., Mekary, S., & Bherer, L. (2013). Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level. *Brain and Cognition*, 81(1), 10-17. doi:10.1016/j.bandc.2012.10.001
- Lambourne, K., Audiffren, M., & Tomporowski, P. D. (2010). Effects of acute exercise on sensory and executive processing tasks. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1396-1402. doi:10.1249/MSS.0b013e3181cbee11
- Lambourne, K., & Tomporowski, P. (2010). The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Research*, 1341, 12-24.
- Larson, M. J., Clayson, P. E., & Farrer, T. J. (2012). Performance monitoring and cognitive control in individuals with mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 323-333. doi:10.1017/s1355617711001779
- Larson, M. J., Farrer, T. J., & Clayson, P. E. (2011). Cognitive control in mild traumatic brain injury: conflict monitoring and conflict adaptation. *International Journal of Psychophysiology*, 82(1), 69-78. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.02.018
- Laurer, H. L., Bareyre, F. M., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Longhi, L., Hoover, R., Saatman, K. E., Raghupathi, R., Hoshino, S., Grady, M. S., & McIntosh, T. K. (2001).

- Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. *Journal of Neurosurgery*, 95(5), 859-870. doi:10.3171/jns.2001.95.5.0859
- Lear, J. L., & Ackerman, R. F. (1992). Comparison of regional blood-brain transport kinetics between glucose and fluorodeoxyglucose. *Journal of Nuclear Medicine*, 33(10), 1819-1824.
- Leddy, J., Baker, J. G., Haider, M. N., Hinds, A., & Willer, B. (2017). A Physiological Approach to Prolonged Recovery From Sport-Related Concussion. *Journal of Athletic Training*, 52(3), 299-308. doi:10.4085/1062-6050-51.11.08
- Lee, Y. M., Odom, M. J., Zuckerman, S. L., Solomon, G. S., & Sills, A. K. (2013). Does age affect symptom recovery after sports-related concussion? A study of high school and college athletes. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 12(6), 537-544. doi:10.3171/2013.7.peds12572
- Len, T. K., & Neary, J. P. (2011). Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 31(2), 85-93.
- Len, T. K., Neary, J. P., Asmundson, G. J., Goodman, D. G., Bjornson, B., & Bhambhani, Y. N. (2011). Cerebrovascular reactivity impairment after sport-induced concussion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(12), 2241-2248.
- Léveillé, E., Guay, S., Blais, C., Scherzer, P., & De Beaumont (2017). Sex-related differences in emotion recognition in multi-concussed athletes. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 23(1), 65-77.
- Levinson, D. M., & Reeves, D. L. (1997). Monitoring recovery from traumatic brain injury using automated neuropsychological assessment metrics (ANAM V1.0). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(2), 155-166.
- Lewen, A., Skoglosa, Y., Clausen, F., Marklund, N., Chan, P. H., Lindholm, D., & Hillered, L. (2001). Paradoxical increase in neuronal DNA fragmentation after neuroprotective free radical scavenger treatment in experimental traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21(4), 344-350. doi:10.1097/00004647-200104000-00003
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. New York, NY, USA: Oxford University Press.

- Liefooghe, B., Barrouillet, P., Vandierendonck, A., & Camos, V. (2008). Working memory costs of task switching. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *34*(3), 478-494. doi:10.1037/0278-7393.34.3.478
- Ling, H., Morris, H. R., Neal, J. W., Lees, A. J., Hardy, J., Holton, J. L., Revesz, T., & Williams, D. D. (2017). Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football (soccer) players. *Acta Neuropathologica*, *133*(3), 337-352.
- Link, J. S., Barker, T., Serpa, S., Pinjala, M., Oswald, T., & Lashley, L. K. (2016). Mild traumatic brain injury and mindfulness-based stress reduction: a review. *Archives of assessment psychology*, *6*(1), 7-32.
- Lipsky, R. H., & Lin, M. (2015). Genetic predictors of outcome following traumatic brain injury. *Handbook of Clinical Neurology*, *127*, 23-41. doi:10.1016/b978-0-444-52892-6.00003-9
- List, J., Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., & Flöel, A. (2015). Cognitive function and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle-aged adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 228.
- Liu, K., Li, B., Qian, S., Jiang, Q., Li, L., Wang, W., Zhang, G., Sun, Y., & Sun, G. (2016). Mental fatigue after mild traumatic brain injury: a 3D-ASL perfusion study. *Brain Imaging Behav*, *10*(3), 857-868. doi:10.1007/s11682-015-9492-3
- Liu, L., Wong, T. P., Pozza, M. F., Lingenhoehl, K., Wang, Y., Sheng, M., Auberson, Y. P., & Wang, Y. T. (2004). Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, *304*(5673), 1021-1024. doi:10.1126/science.1096615
- Longhi, L., Pagan, F., Valeriani, V., Magnoni, S., Zanier, E. R., Conte, V., Branca, V., & Stocchetti, N. (2007). Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. *Intensive Care Medicine*, *33*(12), 2136-2142. doi:10.1007/s00134-007-0845-2
- Longhi, L., Saatman, K. E., Fujimoto, S., Raghupathi, R., Meaney, D. F., Davis, J., McMillan, B. S. A., Conte, V., Laurer, H. L., Stein, S., Stocchetti, N., & McIntosh, T. K. (2005). Temporal window of vulnerability to repetitive experimental concussive brain injury. *Neurosurgery*, *56*(2), 364-374; discussion 364-374.

- Louey, A. G., Cromer, J. A., Schembri, A. J., Darby, D. G., Maruff, P., Makdissi, M., & McCrory, P. (2014). Detecting cognitive impairment after concussion: sensitivity of change from baseline and normative data methods using the CogSport/Axon cognitive test battery. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *29*(5), 432-441.
- Lovell, M. R., Collins, M. W., Iverson, G. L., Field, M., Maroon, J. C., Cantu, R., Podell, K., Powell, J. W., Belza, M., & Fu, F. H. (2003). Recovery from mild concussion in high school athletes. *Journal of Neurosurgery*, *98*(2), 296-301. doi:10.3171/jns.2003.98.2.0296
- Lovell, M. R., Collins, M. W., Iverson, G. L., Johnston, K. M., & Bradley, J. P. (2004). Grade 1 or "ding" concussions in high school athletes. *American Journal of Sports Medicine*, *32*(1), 47-54. doi:10.1177/0363546503260723
- Lovell, M. R., Iverson, G. L., Collins, M. W., McKeag, D., & Maroon, J. C. (1999). Does loss of consciousness predict neuropsychological decrements after concussion? *Clinical Journal of Sport Medicine*, *9*(4), 193-198.
- Lovell, M. R., Pardini, J. E., Welling, J., Collins, M. W., Bakal, J., Lazar, N., Roush, R., Eddy, W. F., & Becker, J. T. (2007). Functional brain abnormalities are related to clinical recovery and time to return-to-play in athletes. *Neurosurgery*, *61*(2), 352-359; discussion 359-360.
- Lowe, C., & Rabbitt, P. (1998). Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Neuropsychologia*, *36*(9), 915-923.
- Lowenstein, D. H., Thomas, M. J., Smith, D. H., & McIntosh, T. K. (1992). Selective vulnerability of dentate hilar neurons following traumatic brain injury: a potential mechanistic link between head trauma and disorders of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *12*(12), 4846-4853.
- Luders, E., Toga, A. W., Lepore, N., & Gaser, C. (2009). The underlying anatomical correlates of long-term meditation: larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *Neuroimage*, *45*(3), 672-678.

- Ludyga, S., Gerber, M., Brand, S., Holsboer-Trachsler, E., & Puhse, U. (2016). Acute effects of moderate aerobic exercise on specific aspects of executive function in different age and fitness groups: A meta-analysis. *Psychophysiology*, *53*(11), 1611-1626. doi:10.1111/psyp.12736
- Luna, B. (2009). Developmental changes in cognitive control through adolescence. *Advances in Child Development and Behavior*, *37*, 233-278.
- Luna, B., Paulsen, D. J., Padmanabhan, A., & Geier, C. (2013). Cognitive Control and Motivation. *Current Directions in Psychological Science*, *22*(2), 94-100. doi:10.1177/0963721413478416
- Lundin, A., de Boussard, C., Edman, G., & Borg, J. (2006). Symptoms and disability until 3 months after mild TBI. *Brain Injury*, *20*(8), 799-806. doi:10.1080/02699050600744327
- Luo, X. G., Ding, J. Q., & Chen, S. D. (2010). Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Molecular Neurodegeneration*, *5*, 12. doi:10.1186/1750-1326-5-12
- Lynall, R. C., Mauntel, T. C., Padua, D. A., & Mihalik, J. P. (2015). Acute Lower Extremity Injury Rates Increase after Concussion in College Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *47*(12), 2487-2492. doi:10.1249/mss.0000000000000716
- Maassen, G. H. (2005). Reliable change assessment in sport concussion research: a comment on the proposal and reviews of Collie et al. *British Journal of Sports Medicine*, *39*(8), 483-487; discussion 487-488. doi:10.1136/bjism.2004.015594
- Maassen, G. H., Bossema, E. R., & Brand, N. (2006). Reliable change assessment with practice effects in sport concussion research: a comment on Hinton-Bayre. *British Journal of Sports Medicine*, *40*(10), 829-833. doi:10.1136/bjism.2005.023713
- Macciocchi, S. N., Barth, J. T., Littlefield, L., & Cantu, R. C. (2001). Multiple Concussions and Neuropsychological Functioning in Collegiate Football Players. *Journal of Athletic Training*, *36*(3), 303-306.
- Maerlender, A., Flashman, L., Kessler, A., Kumbhani, S., Greenwald, R., Tosteson, T., & McAllister, T. (2010). Examination of the construct validity of ImPACT computerized test, traditional, and experimental neuropsychological measures. *The Clinical Neuropsychologist*, *24*(8), 1309-1325. doi:10.1080/13854046.2010.516072

- Maerlender, A., Flashman, L., Kessler, A., Kumbhani, S., Greenwald, R., Tosteson, T., & McAllister, T. (2013). Discriminant construct validity of ImPACT: a companion study. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(2), 290-299. doi:10.1080/13854046.2012.744098
- Makdissi, M., Darby, D., Maruff, P., Ugoni, A., Brukner, P., & McCrory, P. R. (2010). Natural history of concussion in sport: markers of severity and implications for management. *American Journal of Sports Medicine*, 38(3), 464-471.
- Mangine, G. T., Hoffman, J. R., Wells, A. J., Gonzalez, A. M., Rogowski, J. P., Townsend, J. R., Jajner, A. R., Beyer, K. S., Bohner, J. D., Pruna, G. J., Fragala, M. S, and Stout, J. R. (2014). Visual tracking speed is related to basketball-specific measures of performance in NBA players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 28(9), 2406-2414. doi:10.1519/jsc.0000000000000550
- Mann, D. T., Williams, A. M., Ward, P., & Janelle, C. M. (2007). Perceptual-cognitive expertise in sport: a meta-analysis. *Journal of Sport Exercise Psychology*, 29(4), 457-478.
- Marincowitz, C., Lecky, F. E., Townend, W., Allgar, V., Fabbri, A., & Sheldon, T. A. (2018). A protocol for the development of a prediction model in mild traumatic brain injury with CT scan abnormality: which patients are safe for discharge? *Diagnostic Prognostic Research*, 2, 6. doi:10.1186/s41512-018-0027-4
- Maroon, J. C., Lepere, D. B., Blaylock, R. L., & Bost, J. W. (2012). Postconcussion syndrome: a review of pathophysiology and potential nonpharmacological approaches to treatment. *Physician and Sports Medicine*, 40(4), 73-87. doi:10.3810/psm.2012.11.1990
- Marsh, N. V., & Smith, M. D. (1995). Post-concussion syndrome and the coping hypothesis. *Brain Injury*, 9(6), 553-562.
- Marshall, C. M., Chan, N., Tran, P., & DeMatteo, C. (2018). The use of an intensive physical exertion test as a final return to play measure in concussed athletes: a prospective cohort. *The Physician and Sports Medicine*, 1-9.
- Maruff, P., Thomas, E., Cysique, L., Brew, B., Collie, A., Snyder, P., & Pietrzak, R. H. (2009). Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(2), 165-178.

- Masferrer, R., Masferrer, M., Prendergast, V., & Harrington, T. (2000). Grading Scale for Cerebral Concussion. *Barrow Quaterly*, 16(1).
- 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.
- Maxwell, W. L., & Graham, D. I. (1997). Loss of axonal microtubules and neurofilaments after stretch-injury to guinea pig optic nerve fibers. *Journal of Neurotrauma*, 14(9), 603-614. doi:10.1089/neu.1997.14.603
- Mayer, A. R., Ling, J., Mannell, M. V., Gasparovic, C., Phillips, J. P., Doezema, D., Reichard, R., and Yeo, R. A. (2010). A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology*, 74(8), 643-650.
- Mayr, U., LaRoux, C., Rolheiser, T., Osternig, L., Chou, L.-S., & van Donkelaar, P. (2014). Executive Dysfunction Assessed with a Task-Switching Task following Concussion. *PLoS ONE*, 9(3), e91379.
- Mayr, U., LaRoux, C., Rolheiser, T., Osternig, L., Chou, L. S., & van Donkelaar, P. (2014). Executive dysfunction assessed with a task-switching task following concussion. *PLoS ONE*, 9(3), e91379. doi:10.1371/journal.pone.0091379
- McAllister, T. W. (2015). Genetic factors in traumatic brain injury. *Handbook of Clinical Neurology*, 128, 723-739. doi:10.1016/b978-0-444-63521-1.00045-5
- McAllister, T. W., Flashman, L. A., McDonald, B. C., & Saykin, A. J. (2006). Mechanisms of working memory dysfunction after mild and moderate TBI: evidence from functional MRI and neurogenetics. *Journal of Neurotrauma*, 23(10), 1450-1467. doi:10.1089/neu.2006.23.1450
- McAllister, T. W., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Sparling, M. B., Johnson, S. C., Guerin, S. J., Mamourian, A. C., Weaver, J. B., and Yanofsky, N. (1999). Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury: a functional MRI study. *Neurology*, 53(6), 1300-1308.
- McAllister, T. W., Sparling, M. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., Mamourian, A. C., & Saykin, A. J. (2001). Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage*, 14(5), 1004-1012. doi:10.1006/nimg.2001.0899

- McCauley, S. R., Boake, C., Pedroza, C., Brown, S. A., Levin, H. S., Goodman, H. S., & Merritt, S. G. (2005). Postconcussional disorder: Are the DSM-IV criteria an improvement over the ICD-10? *Journal of Nervous and Mental Disease, 193*(8), 540-550.
- McCauley, S. R., Boake, C., Pedroza, C., Brown, S. A., Levin, H. S., Goodman, H. S., & Merritt, S. G. (2008). Correlates of persistent postconcussional disorder: DSM-IV criteria versus ICD-10. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 30*(3), 360-379. doi:10.1080/13803390701416635
- McCrea, M., Barr, W. B., Guskiewicz, K., Randolph, C., Marshall, S. W., Cantu, R., Onate, J. A., & Kelly, J. P. (2005). Standard regression-based methods for measuring recovery after sport-related concussion. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(1), 58-69.
- McCrea, M., Guskiewicz, K., Randolph, C., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Marshall, S. W., & Kelly, J. P. (2009). Effects of a symptom-free waiting period on clinical outcome and risk of reinjury after sport-related concussion. *Neurosurgery, 65*(5), 876-883.
- McCrea, M., Guskiewicz, K., Randolph, C., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Marshall, S. W., Powell, M. R., Woo Ahn, K., Wang, Y., & Kelly, J. P. (2013). Incidence, clinical course, and predictors of prolonged recovery time following sport-related concussion in high school and college athletes. *Journal of the International Neuropsychological Society, 19*(1), 22-33. doi:10.1017/S1355617712000872
- McCrea, M., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Barr, W., Randolph, C., Cantu, R. C., Onate, J. A., Yang, J., & Kelly, J. P. (2003). Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *Journal of the American Medical Association, 290*(19), 2556-2563.
- McCrea, M., Hammeke, T., Olsen, G., Leo, P., & Guskiewicz, K. (2004). Unreported concussion in high school football players: implications for prevention. *Clinical Journal of Sport Medicine, 14*(1), 13-17.
- McCrea, M., & Powell, G. E. (2012). *Biomechanics and Pathophysiology of Concussion in Pediatric and Adolescent Concussion*. New-York: Springer.

- McCrorry, P., Davis, G., & Makdissi, M. (2012). Second impact syndrome or cerebral swelling after sporting head injury. *Current Sports Medicine Reports*, *11*(1), 21-23.
- McCrorry, P., Johnston, K., Meeuwisse, W., Aubry, M., Cantu, R., Dvorak, J., Graf-Baumann, T., Kelly, J., Lovell, M., & Schamasch, P. (2005). Summary and agreement statement of the 2nd International Conference on Concussion in Sport, Prague 2004. *British Journal of Sports Medicine*, *39*(4), 196-204.
- McCrorry, P., Meeuwisse, W., Dvorak, J., Aubry, M., Bailes, J., Broglio, S., Cantu, R. C., Cassidy, D., Echemendia, R. J., Castellani, R. J., Davis, G. A., Ellenbogen, R., Emery, C., Engebretsen, L., Feddermann-Demont, N., Giza, C. C., Guskiewicz, K. M., Herring, S., Iverson, G. L., Johnston, K. M., Kissick, J., Kutcher, J., Leddy, J. J., Maddocks, D., Makdissi, M., Manley, G. T., McCrea, M., Meehan, W. P., Nagahiro, S., Patricios, J., Putukian, M., Schneider, K. J., Sills, A., Tator, C. H., Turner, M., Vos, P. E. (2017). Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *British Journal of Sports Medicine*.
- McCrorry, P., Meeuwisse, W., Johnston, K., Dvorak, J., Aubry, M., Molloy, M., & Cantu, R. (2009). Consensus statement on concussion in sport - The 3rd international conference on concussion in sport held in Zurich, November 2008. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, *1*(5), 406-420. doi:10.1016/j.pmrj.2009.03.010
- McCrorry, P., Meeuwisse, W. H., Aubry, M., Cantu, R. C., Dvorak, J., Echemendia, R. J., Engebretsen, L., Johnston, K., Kutcher, J. S., Raftery, M., Sills, A., Benson, B. W., Davis, G. A., Ellenbogen, R., Guskiewicz, K. M., Herring, S. A., Iverson, G. L., Jordan, B. D., Kissick, J., McCrea, M., McInstosh, A. S., Maddocks, D., Makdissi, M., Purcell, L., Putukian, M., Schneider, K., Tator, C. H., & Turner, M. (2013). Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport, Zurich, November 2012. *Journal of Athletic Training*, *48*(4), 554-575.
- McCrorry, P., Meeuwisse, W. H., Kutcher, J. S., Jordan, B. D., & Gardner, A. (2013). What is the evidence for chronic concussion-related changes in retired athletes: behavioural, pathological and clinical outcomes? *British Journal of Sports Medicine*, *47*(5), 327-330.

- McDonald, T., Burghart, M. A., & Nazir, N. (2016). Underreporting of Concussions and Concussion-Like Symptoms in Female High School Athletes. *Journal of Trauma Nursing*, 23(5), 241-246. doi:10.1097/jtn.0000000000000227
- McGoron, A. J., Capille, M., Georgiou, M. F., Sanchez, P., Solano, J., Gonzalez-Brito, M., & Kuluz, J. W. (2008). Post traumatic brain perfusion SPECT analysis using reconstructed ROI maps of radioactive microsphere derived cerebral blood flow and statistical parametric mapping. *BMC Medical Imaging*, 8, 4.
- McGowan, A. L., Bretzin, A. C., Savage, J. L., Petit, K. M., Parks, A. C., Covassin, T., & Pontifex, M. B. (2018). Preliminary evidence for differential trajectories of recovery for cognitive flexibility following sports-related concussion. *Neuropsychology*, 32(5), 564-574. doi:10.1037/neu0000475
- McGrath, N., Dinn, W. M., Collins, M. W., Lovell, M. R., Elbin, R. J., & Kontos, A. P. (2013). Post-exertion neurocognitive test failure among student-athletes following concussion. *Brain Injury*, 27(1), 103-113. doi:10.3109/02699052.2012.729282
- McGrath, N., Dinn, W. M., Collins, M. W., Lovell, M. R., Elbin, R. J., & Kontos, A. P. (2013). Post-exertion neurocognitive test failure among student-athletes following concussion. *Brain Injury*, 27(1), 103-113.
- McIntosh, T. K., Faden, A. I., Yamakami, I., & Vink, R. (1988). Magnesium deficiency exacerbates and pretreatment improves outcome following traumatic brain injury in rats: 31P magnetic resonance spectroscopy and behavioral studies. *Journal of Neurotrauma*, 5(1), 17-31. doi:10.1089/neu.1988.5.17
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(4), 529-535. doi:10.1016/j.nec.2016.05.009
- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., Santini, V. E., Hyo-Soon, L., Kubilus, C. A., & Stern, R. A. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy following repetitive head injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(7), 709.
- McKee, A. C., Daneshvar, D. H., Alvarez, V. E., & Stein, T. D. (2014). The neuropathology of sport. *Acta Neuropsychologica*, 127(1), 29-51.

- McKee, A. C., Stern, R. A., Nowinski, C. J., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Daneshvar, D. H., Alvarez, V. E., Hyo-Soon, L., Hall, G., Wojtowicz, S. M., Baugh, C. M., Riley, D. O., Kubilus, C. A., Kerry, A. C., Matthew, A. J., Martin, B. R., Abraham, C. R., Ikezu, T., Reichard, R. R., Wolozin, B. L., Budson, A. E., Goldstein, L. E., Kowall, N. W., & Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, *136*(Pt 1), 43-64. doi:10.1093/brain/aws307
- McLendon, L. A., Kralik, S. F., Grayson, P. A., & Golomb, M. R. (2016). The Controversial Second Impact Syndrome: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, *62*, 9-17. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.009
- McMorris, T. (2009). Exercise and cognitive function: a neuroendocrinological explanation. In T. McMorris, P. D. Tomporowski, & M. Audiffren (Eds.), *Exercise and Cognitive Function* (pp. 41-68). Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.
- McMorris, T., Davranche, K., Jones, G., Hall, B., Corbett, J., & Minter, C. (2009). Acute incremental exercise, performance of a central executive task, and sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *International Journal of Psychophysiology*, *73*(3), 334-340. doi:10.1016/j.ijpsycho.2009.05.004
- McMorris, T., & Graydon, J. (2000). The effect of incremental exercise on cognitive performance. *International Journal of Sport Psychology*.
- McMorris, T., Sproule, J., Turner, A., & Hale, B. J. (2011). Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. *Physiology & Behavior*, *102*(3-4), 421-428.
- McMorris, T., Tallon, M., Williams, C., Sproule, J., Draper, S., Swain, J., Potter, J., & Clayton, N. (2003). Incremental exercise, plasma concentrations of catecholamines, reaction time, and motor time during performance of a noncompatible choice response time task. *Perceptual and Motor Skills*, *97*(2), 590-604. doi:10.2466/pms.2003.97.2.590
- McMorris, T., Turner, A., Hale, B., & Sproule, J. (2016). Beyond the Catecholamines Hypothesis for an Acute Exercise-Cognition Interaction: A Neurochemical Perspective. In T. McMorris (Ed.), *Exercise-Cognition Interaction : Neuroscience Perspective* (pp. 65-103). San Diego, CA, US : Elsevier Academic Press.

- McPherson, A., Nagai, T., Webster, K., Hewett, T. J. M., Sports, S. i., & Exercise. (2018). Risk of Lower Extremity Musculoskeletal Injury after Concussion: A Meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 50(5S), 2. doi: 10.1249/01.mss.0000535088.01733.a5
- McPherson, A. L., Nagai, T., Webster, K. E., & Hewett, T. E. (2018). Musculoskeletal Injury Risk After Sport-Related Concussion: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Sports Medicine*, 363546518785901.
- Meehan, W. P., 3rd, d'Hemecourt, P., Collins, C. L., Taylor, A. M., & Comstock, R. D. (2012). Computerized neurocognitive testing for the management of sport-related concussions. *Pediatrics*, 129(1), 38-44.
- Meehan, W. P., 3rd, O'Brien, M. J., Geminiani, E., & Mannix, R. (2016). Initial symptom burden predicts duration of symptoms after concussion. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19(9), 722-725. doi:10.1016/j.jsams.2015.12.002
- Meier, T. B., Bellgowan, P. S., Bergamino, M., Ling, J. M., & Mayer, A. R. (2016). Thinner Cortex in Collegiate Football Players With, but not Without, a Self-Reported History of Concussion. *Journal of Neurotrauma*, 33(4), 330-338. doi:10.1089/neu.2015.3919
- Meier, T. B., Bellgowan, P. S., & Mayer, A. R. (2016). Longitudinal assessment of local and global functional connectivity following sports-related concussion. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-016-9520-y
- Meier, T. B., Bellgowan, P. S., Singh, R., Kuplicki, R., Polanski, D. W., & Mayer, A. R. (2015). Recovery of cerebral blood flow following sports-related concussion. *Journal of the American Medical Association Neurology*, 72(5), 530-538.
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637-1640.
- Mihalik, J. P., Stump, J. E., Collins, M. W., Lovell, M. R., Field, M., & Maroon, J. C. (2005). Posttraumatic migraine characteristics in athletes following sports-related concussion. *Journal of Neurosurgery*, 102(5), 850-855. doi:10.3171/jns.2005.102.5.0850

- Miles, L., Grossman, R. I., Johnson, G., Babb, J. S., Diller, L., & Inglese, M. (2008). Short-term DTI predictors of cognitive dysfunction in mild traumatic brain injury. *Brain Injury, 22*(2), 115-122.
- Militana, A. R., Donahue, M. J., Sills, A. K., Solomon, G. S., Gregory, A. J., Strother, M. K., & Morgan, V. L. (2016). Alterations in default-mode network connectivity may be influenced by cerebrovascular changes within 1 week of sports related concussion in college varsity athletes: a pilot study. *Brain Imaging and Behavior, 10*(2), 559-568. doi:10.1007/s11682-015-9407-3
- Mirabella, G. (2014). Should I stay or should I go? Conceptual underpinnings of goal-directed actions. *Frontiers in Systems Neuroscience, 8*, 206. doi:10.3389/fnsys.2014.00206
- Mittenberg, W., & Burton, D. B. (1994). A survey of treatments for post-concussion syndrome. *Brain Injury, 8*(5), 429-437.
- Mittenberg, W., Canyock, E. M., Condit, D., & Patton, C. (2001). Treatment of post-concussion syndrome following mild head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 23*(6), 829-836. doi:10.1076/jcen.23.6.829.1022
- Mittenberg, W., DiGiulio, D. V., Perrin, S., & Bass, A. E. (1992). Symptoms following mild head injury: expectation as aetiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55*(3), 200-204.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2000). The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science, 21*(1), 8-14.
- Mohler, S. (2016). Determining the Appropriate Timing of Administration for Baseline Computerized Neurocognitive Testing (CNT) Following Maximal Exertion.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences, 7*(3), 134-140.
- Montenigro, P. H., Alosco, M. L., Martin, B. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Chaisson, C. E., Nowinski, C. J., Au, R., McKee, A. C., Cantu, R. C., McClean, M. D., Stern, R. A., & 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. *Journal of Neurotrauma*, 34(2), 328-340. doi:10.1089/neu.2016.4413
- Moore, R. D. (2014). *The Influence of Pediatric Concussion on Cognitive Control and Neuroelectric Function*. (Doctorate), University of Illinois at Urbana-Champaign, Illinois, USA.
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal of Athletic Training*, 49(1), 24-35.
- Moore, R. D., Lepine, J., & Ellemberg, D. (2017). The independent influence of concussive and sub-concussive impacts on soccer players' neurophysiological and neuropsychological function. *International Journal of Psychophysiology*, 112, 22-30. doi:10.1016/j.ijpsycho.2016.11.011
- Moore, R. D., Pindus, D. M., Drolette, E. S., Scudder, M. R., Raine, L. B., & Hillman, C. H. (2015). The persistent influence of pediatric concussion on attention and cognitive control during flanker performance. *Biological Psychology*, 109, 93-102. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.04.008
- Moore, R. D., Pindus, D. M., Raine, L. B., Drolette, E. S., Scudder, M. R., Ellemberg, D., & Hillman, C. H. (2015). The persistent influence of concussion on attention, executive control and neuroelectric function in preadolescent children. *International Journal of Psychophysiology*. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.11.010
- Moore, R. D., Romine, M. W., O'Connor P, J., & Tomporowski, P. D. (2012). The influence of exercise-induced fatigue on cognitive function. *Journal of Sports Sciences*, 30(9), 841-850. doi:10.1080/02640414.2012.675083
- Moore, R. D., Sauve, W., & Ellemberg, D. (2015). Neurophysiological correlates of persistent psycho-affective alterations in athletes with a history of concussion. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-015-9473-6
- Morgan, C. D., Zuckerman, S. L., Lee, Y. M., King, L., Beard, S., Sills, A. K., & Solomon, G. S. (2015). Predictors of postconcussion syndrome after sports-related concussion in

- young athletes: a matched case-control study. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 15(6), 589-598. doi:10.3171/2014.10.Peds14356
- Moser, R. S., Schatz, P., Glenn, M., Kollias, K. E., & Iverson, G. L. (2015). Examining prescribed rest as treatment for adolescents who are slow to recover from concussion. *Brain Injury*, 29(1), 58-63. doi:10.3109/02699052.2014.964771
- Moser, R. S., Schatz, P., & Jordan, B. D. (2005). Prolonged effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery*, 57(2), 300-306; discussion 300-306.
- Moser, R. S., Schatz, P., & Lichtenstein, J. D. (2015). The importance of proper administration and interpretation of neuropsychological baseline and postconcussion computerized testing. *Applied Neuropsychology Child*, 4(1), 41-48. doi:10.1080/21622965.2013.791825
- Moser, R. S., Schatz, P., Neidzowski, K., & Ott, S. D. (2011). Group versus individual administration affects baseline neurocognitive test performance. *American Journal of Sports Medicine*, 39(11), 2325-2330. doi:10.1177/0363546511417114
- Muir, J. K., Boerschel, M., & Ellis, E. F. (1992). Continuous monitoring of posttraumatic cerebral blood flow using laser-Doppler flowmetry. *Journal of Neurotrauma*, 9(4), 355-362. Retrieved from <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/neu.1992.9.355>. doi:10.1089/neu.1992.9.355
- Nakamoto, H., & Mori, S. (2008). Sport-specific decision-making in a Go/NoGo reaction task: difference among nonathletes and baseball and basketball players. *Perceptual and Motor Skills*, 106(1), 163-170. doi:10.2466/pms.106.1.163-170
- Namjoshi, D. R., Good, C., Cheng, W. H., Panenka, W., Richards, D., Cripton, P. A., & Wellington, C. L. (2013). Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective. *Disease Models and Mechanisms*, 6(6), 1325-1338. doi:10.1242/dmm.011320
- Nelson, L. D., Guskiewicz, K. M., Barr, W. B., Hammeke, T. A., Randolph, C., Ahn, K. W., Wang, Y., & McCrea, M. A. (2016). Age Differences in Recovery After Sport-Related Concussion: A Comparison of High School and Collegiate Athletes. *Journal of Athletic Training*, 51(2), 142-152.

- Nelson, L. D., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Hammeke, T., Barr, W., Randolph, C., & McCrea, M. A. (2016). Multiple Self-Reported Concussions Are More Prevalent in Athletes With ADHD and Learning Disability. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 26(2), 120-127. doi:10.1097/jsm.0000000000000207
- Nelson, W. E., Jane, J. A., & Gieck, J. H. (1984). Minor head injury in sports: a new system of classification and management. *The Physician and Sports Medicine*, 12(3), 103-107.
- Netz, Y., Abu-Rukun, M., Tsuk, S., Dwolatzky, T., Carasso, R., Levin, O., & Dunsky, A. (2016). Acute aerobic activity enhances response inhibition for less than 30min. *Brain and Cognition*, 109, 59-65. doi:10.1016/j.bandc.2016.08.002
- Newsome, M. R., Li, X., Lin, X., Wilde, E. A., Ott, S., Biekman, B., Hunter, J. V., Dash, P. K., Taylor, B. A. & Levin, H. S. (2016). Functional Connectivity Is Altered in Concussed Adolescent Athletes Despite Medical Clearance to Return to Play: A Preliminary Report. *Frontiers in Neurology*, 7, 116. doi:10.3389/fneur.2016.00116
- Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R. A., Sarkar, R., Lee, H., Meeker, M., Zimmerman, R. D., Manley, G. T., & McCandliss, B. D. (2008). Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5), 967-973. doi:10.3174/ajnr.A0970
- Nordin, L. E., Moller, M. C., Julin, P., Bartfai, A., Hashim, F., & Li, T. Q. (2016). Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Sci Rep*, 6, 21183. doi:10.1038/srep21183
- Novak, Z., Aglipay, M., Barrowman, N., Yeates, K. O., Beauchamp, M. H., Gravel, J., Freedman, S. B., Gagnon, I., Gioia, G., Boutis, K., Burns, E., Ledoux, A. A., Osmond, M. H., & Zemek, R. L. (2016). Association of Persistent Postconcussion Symptoms With Pediatric Quality of Life. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*, 170(12), e162900. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2900
- Ogoh, S., & Ainslie, P. N. (2009). Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *Journal of Applied Physiology (1985)*, 107(5), 1370-1380. doi:10.1152/jappphysiol.00573.2009

- Okumura, M. S., Cooper, S. L., Ferrara, M. S., & Tomporowski, P. D. (2013). Global switch cost as an index for concussion assessment: reliability and stability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(6), 1038-1042. doi:10.1249/MSS.0b013e318281e1fb
- Omalu, B. (2014). Chronic traumatic encephalopathy. *Progress in Neurological Surgery*, 28, 38-49. doi:10.1159/000358761
- Omalu, B. I., DeKosky, S. T., Minster, R. L., Kamboh, M. I., Hamilton, R. L., & Wecht, C. H. (2005). Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*, 57(1), 128-134; discussion 128-134.
- Ommaya, A. (1985). *Biomechanics of head injury: experimental aspects*. Norwalk, CT, USA: Appleton & Lange.
- O'Neil, B., Naunheim, R., & DeLorenzo, R. (2014). CT positive brain injury in mild TBI patients presenting with normal SAC scores. *Military Medicine*, 179(11), 1250-1253. doi:10.7205/milmed-d-13-00585
- Osteen, C. L., Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2004). Injury-induced alterations in N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition contribute to prolonged 45calcium accumulation following lateral fluid percussion. *Neuroscience*, 128(2), 305-322. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.06.034
- Ozen, L. J., Itier, R. J., Preston, F. F., & Fernandes, M. A. (2013). Long-term working memory deficits after concussion: electrophysiological evidence. *Brain Injury*, 27(11), 1244-1255. doi:10.3109/02699052.2013.804207
- Packard, R. C., & Ham, L. P. (1997). Pathogenesis of posttraumatic headache and migraine: a common headache pathway? *Headache*, 37(3), 142-152.
- Park, E., Ai, J., & Baker, A. J. (2007). Cerebellar injury: clinical relevance and potential in traumatic brain injury research. *Progress in Brain Research*, 161, 327-338.
- Park, E., Bell, J. D., Siddiq, I. P., & Baker, A. J. (2009). An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia-inducible factors in traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29(3), 575-584.
- Parks, A. C., Moore, R. D., Wu, C. T., Broglio, S. P., Covassin, T., Hillman, C. H., & Pontifex, M. B. (2015). The association between a history of concussion and variability

- in behavioral and neuroelectric indices of cognition. *International Journal of Psychophysiology*, 98(3 Pt 1), 426-434. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.08.006
- Parsons, T. D., Notebaert, A. J., Shields, E. W., & Guskiewicz, K. M. (2009). Application of reliable change indices to computerized neuropsychological measures of concussion. *International Journal of Neuroscience*, 119(4), 492-507.
- Pasco, A., Lemaire, L., Franconi, F., Lefur, Y., Noury, F., Saint-Andre, J. P., Benoit, J. P., Cozzone, P. J., & Le Jeune, J. J. (2007). Perfusional deficit and the dynamics of cerebral edemas in experimental traumatic brain injury using perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of Neurotrauma*, 24(8), 1321-1330.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 60-68.
- Peng, T. I., & Jou, M. J. (2010). Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1201, 183-188. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05634.x
- Pereira, E. S., Krause Neto, W., Calefi, A. S., Georgetti, M., Guerreiro, L., Zocoler, C. A. S., & Gama, E. F. (2018). Significant Acute Response of Brain-Derived Neurotrophic Factor Following a Session of Extreme Conditioning Program Is Correlated With Volume of Specific Exercise Training in Trained Men. *Frontiers in Physiology*, 9, 823. doi:10.3389/fphys.2018.00823
- Pérez, L., Padilla, C., Parmentier, F. B. R., & Andrés, P. (2014). The Effects of Chronic Exercise on Attentional Networks. *PLoS ONE*, 9(7), e101478.
- 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. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13(4), 230-237.
- Pettigrew, C., & Martin, R. C. (2016). The role of working memory capacity and interference resolution mechanisms in task switching. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 69(12), 2431-2451. doi:10.1080/17470218.2015.1121282
- Pettus, E. H., Christman, C. W., Giebel, M. L., & Povlishock, J. T. (1994). Traumatically induced altered membrane permeability: its relationship to traumatically induced reactive axonal change. *Journal of Neurotrauma*, 11(5), 507-522.

- Pettus, E. H., & Povlishock, J. T. (1996). Characterization of a distinct set of intra-axonal ultrastructural changes associated with traumatically induced alteration in axolemmal permeability. *Brain Research*, 722(1-2), 1-11.
- Petushek, E. J., Cokely, E. T., Ward, P., & Myer, G. D. (2015). Injury risk estimation expertise: cognitive-perceptual mechanisms of acl-iq. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 37(3), 291-304.
- Pomschar, A., Koerte, I., Lee, S., Laubender, R. P., Straube, A., Heinen, F., Ertl-Wanger, B., & Alperin, N. (2013). MRI evidence for altered venous drainage and intracranial compliance in mild traumatic brain injury. *PLoS ONE*, 8(2), e55447. doi:10.1371/journal.pone.0055447
- Pontifex, M. B. (2012). Health Behaviors & Cognition Laboratory. <http://education.msu.edu/kin/hbcl/software.html>
- Pontifex, M. B., & Hillman, C. H. (2007). Neuroelectric and behavioral indices of interference control during acute cycling. *Clinical Neurophysiology*, 118(3), 570-580. doi:10.1016/j.clinph.2006.09.029
- Pontifex, M. B., O'Connor, P. M., Broglio, S. P., & Hillman, C. H. (2009). The association between mild traumatic brain injury history and cognitive control. *Neuropsychologia*, 47(14), 3210-3216. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.021
- Portella, M. J., Marcos-Bars, T., Rami-Gonzalez, L., Navarro-Odriozola, V., Gasto-Ferrer, C., & Salamero, M. (2003). ['Tower of London': mental planning, validity and the ceiling effect]. *Revista de Neurologia*, 37(3), 210-213.
- Potts, M. B., Adwanikar, H., & Noble-Haesslein, L. J. (2009). Models of traumatic cerebellar injury. *Cerebellum*, 8(3), 211-221.
- Povlishock, J. T., & Christman, C. W. (1995). The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *Journal of Neurotrauma*, 12(4), 555-564. doi:10.1089/neu.1995.12.555
- Povlishock, J. T., & Katz, D. I. (2005). Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20(1), 76-94.
- Povlishock, J. T., & Pettus, E. H. (1996). Traumatically induced axonal damage: evidence for enduring changes in axolemmal permeability with associated cytoskeletal change. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 66, 81-86.

- Powell, G. E. (2008). Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: the importance of base rates in diagnosis and clinical formulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(3), 237. doi:10.1136/jnnp.2007.131722
- Prichep, L. S., McCrea, M., Barr, W., Powell, M., & Chabot, R. J. (2013). Time course of clinical and electrophysiological recovery after sport-related concussion. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 28(4), 266-273. doi:10.1097/HTR.0b013e318247b54e
- Prins, M. L., Alexander, D., Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2013). Repeated mild traumatic brain injury: mechanisms of cerebral vulnerability. *Journal of Neurotrauma*, 30(1), 30-38. doi:10.1089/neu.2012.2399
- Prins, M. L., Hales, A., Reger, M., Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2010). Repeat traumatic brain injury in the juvenile rat is associated with increased axonal injury and cognitive impairments. *Developmental Neuroscience*, 32(5-6), 510-518. doi:10.1159/000316800
- Putukian, M. (2011). Neuropsychological testing as it relates to recovery from sports-related concussion. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 3(10 Suppl 2), S425-432. doi:10.1016/j.pmrj.2011.08.003
- Putukian, M., Raftery, M., Guskiewicz, K., Herring, S., Aubry, M., Cantu, R. C., & Molloy, M. (2013). Onfield assessment of concussion in the adult athlete. *British Journal of Sports Medicine*, 47(5), 285-288. doi:10.1136/bjsports-2013-092158
- Querido, J. S., & Sheel, A. W. (2007). Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Medicine*, 37(9), 765-782. doi:10.2165/00007256-200737090-00002
- Rabinowitz, A. R., Merritt, V. C., & Arnett, P. A. (2015). The return-to-play incentive and the effect of motivation on neuropsychological test-performance: implications for baseline concussion testing. *Developmental Neuropsychology*, 40(1), 29-33. d
- Randolph, C. (2011). Baseline neuropsychological testing in managing sport-related concussion: does it modify risk? *Current Sports Medicine Reports*, 10(1), 21-26. doi:10.1249/JSR.0b013e318207831d
- Randolph, C., Karantzoulis, S., & Guskiewicz, K. (2013). Prevalence and characterization of mild cognitive impairment in retired national football league players. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(8), 873-880.
- Randolph, C., McCrea, M., & Barr, W. B. (2005). Is neuropsychological testing useful in the management of sport-related concussion? *Journal of Athletic Training*, 40(3), 139-152.

- Rathbone, A. T., Tharmaradinam, S., Jiang, S., Rathbone, M. P., & Kumbhare, D. A. (2015). A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the "post-inflammatory brain syndrome" PIBS. *Brain, Behavior and Immunity, 46*, 1-16.
- Reeves, T. M., Lyeth, B. G., & Povlishock, J. T. (1995). Long-term potentiation deficits and excitability changes following traumatic brain injury. *Experimental Brain Research, 106*(2), 248-256.
- Register-Mihalik, J., Guskiewicz, K. M., Mann, J. D., & Shields, E. W. (2007). The effects of headache on clinical measures of neurocognitive function. *Clinical Journal of Sport Medicine, 17*(4), 282-288. doi:10.1097/JSM.0b013e31804ca68a
- Register-Mihalik, J. K., Kontos, D. L., Guskiewicz, K. M., Mihalik, J. P., Conder, R., & Shields, E. W. (2012). Age-related differences and reliability on computerized and paper-and-pencil neurocognitive assessment batteries. *Journal of Athletic Training, 47*(3), 297-305. doi:10.4085/1062-6050-47.3.13
- Resch, J., Driscoll, A., McCaffrey, N., Brown, C., Ferrara, M. S., Macciocchi, S., Baumgartner, T., & Walpert, K. (2013). ImPact test-retest reliability: reliably unreliable? *Journal of Athletic Training, 48*(4), 506-511. doi:10.4085/1062-6050-48.3.09
- Resch, J. E., McCrea, M. A., & Cullum, C. M. (2013). Computerized neurocognitive testing in the management of sport-related concussion: an update. *Neuropsychology Review, 23*(4), 335-349. doi:10.1007/s11065-013-9242-5
- Rice, S. M., Parker, A. G., Rosenbaum, S., Bailey, A., Mawren, D., & Purcell, R. (2017). Sport-Related Concussion and Mental Health Outcomes in Elite Athletes: A Systematic Review. *Sports Medicine*. doi:10.1007/s40279-017-0810-3
- Riemann, B. L., & Guskiewicz, K. M. (2000). Effects of mild head injury on postural stability as measured through clinical balance testing. *Journal of Athletic Training, 35*(1), 19-25.
- Rivara, F. P., Schiff, M. A., Chrisman, S. P., Chung, S. K., Ellenbogen, R. G., & Herring, S. A. (2014). The effect of coach education on reporting of concussions among high school athletes after passage of a concussion law. *American Journal of Sports Medicine, 42*(5), 1197-1203. doi:10.1177/0363546514521774

- Roberts, W. O., & Johnson, R. (1992). Who Plays? Who Sits? *Physician and Sports Medicine*, 20(6), 66-72. doi:10.1080/00913847.1992.11710295
- Robertson, C. L. (2004). Mitochondrial dysfunction contributes to cell death following traumatic brain injury in adult and immature animals. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 36(4), 363-368. doi:10.1023/B:JOB.0000041769.06954.e4
- Roof, R. L., & Hall, E. D. (2000). Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact-acceleration head injury in rats. *Journal of Neurotrauma*, 17(12), 1155-1169.
- Rose, S. C., Fischer, A. N., & Heyer, G. L. (2015). How long is too long? The lack of consensus regarding the post-concussion syndrome diagnosis. *Brain Injury*, 29(7-8), 798-803. doi:10.3109/02699052.2015.1004756
- Ryan, L. M., & Warden, D. L. (2003). Post concussion syndrome. *International Review of Psychiatry*, 15(4), 310-316. doi:10.1080/09540260310001606692
- Saluja, R. S., Chen, J. K., Gagnon, I. J., Keightley, M., & Ptito, A. (2015). Navigational memory functional magnetic resonance imaging: a test for concussion in children. *Journal of Neurotrauma*, 32(10), 712-722. doi:10.1089/neu.2014.3470
- Sanders, M. J., Sick, T. J., Perez-Pinzon, M. A., Dietrich, W. D., & Green, E. J. (2000). Chronic failure in the maintenance of long-term potentiation following fluid percussion injury in the rat. *Brain Research*, 861(1), 69-76.
- Schatz, P. (2010). Long-term test-retest reliability of baseline cognitive assessments using ImPACT. *American Journal of Sports Medicine*, 38(1), 47-53. doi:10.1177/0363546509343805
- Schatz, P., & Glatts, C. (2013). "Sandbagging" baseline test performance on ImPACT, without detection, is more difficult than it appears. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(3), 236-244. doi:10.1093/arclin/act009
- Schatz, P., Moser, R. S., Covassin, T., & Karpf, R. (2011). Early indicators of enduring symptoms in high school athletes with multiple previous concussions. *Neurosurgery*, 68(6), 1562-1567; discussion 1567. doi:10.1227/NEU.0b013e31820e382e
- Schatz, P., Pardini, J. E., Lovell, M. R., Collins, M. W., & Podell, K. (2006). Sensitivity and specificity of the ImPACT Test Battery for concussion in athletes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 91-99. doi:10.1016/j.acn.2005.08.001

- Schatz, P., & Sandel, N. (2013). Sensitivity and specificity of the online version of ImpACT in high school and collegiate athletes. *American Journal of Sports Medicine*, *41*(2), 321-326.
- Schatz, P., & Zillmer, E. A. (2003). Computer-based assessment of sports-related concussion. *Applied Neuropsychology*, *10*(1), 42-47. doi:10.1207/S15324826AN1001_6
- Schmidt, J. D., Register-Mihalik, J. K., Mihalik, J. P., Kerr, Z. Y., & Guskiewicz, K. M. (2012). Identifying Impairments after concussion: normative data versus individualized baselines. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(9), 1621-1628. doi:10.1249/MSS.0b013e318258a9fb
- Scott, W. A. (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry*, *25*(4), 405-414. doi:10.2307/2785779
- Segalowitz, S. J., Mahaney, P., Santesso, D. L., MacGregor, L., Dywan, J., & Willer, B. (2007). Retest reliability in adolescents of a computerized neuropsychological battery used to assess recovery from concussion. *NeuroRehabilitation*, *22*(3), 243-251.
- Seichepine, D. R., Stamm, J. M., Daneshvar, D. H., Riley, D. O., Baugh, C. M., Gavett, B. E., Tripodis, Y., Martin, B., Chaisson, C., McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., & Stern, R. A. (2013). Profile of self-reported problems with executive functioning in college and professional football players. *Journal of Neurotrauma*, *30*(14), 1299-1304. doi:10.1089/neu.2012.2690
- Serrador, J., Reyes, L., Tosto, J., & Falvo, M. (2016). Differences in Cerebral Blood Flow Regulation in Male and Female Rugby Players with Concussions. *The FASEB Journal*, *30*(1_supplement), 738.714-738.714.
- Sibley, B. A., & Etnier, J. L. (2003). The Relationship Between Physical Activity and Cognition in Children: a Meta-Analysis. *Pediatric Exercise Science*, *15*(3), 243-256.
- Sicard, V., Moore, R. D., & Elleberg, D. (2019). Sensitivity of the Cogstate Test Battery for Detecting Prolonged Cognitive Alterations Stemming From Sport-Related Concussions. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *29*(1): 62-68. doi: 10.1097/JSM.0000000000000492
- Sicard, V., Moore, R. D., & Elleberg, D. (2018). Long-term cognitive outcomes in male and female athletes following sport-related concussions. *International Journal of Psychophysiology*, *132*(Pt A):3-8. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.03.011

- Sick, T. J., Perez-Pinzon, M. A., & Feng, Z. Z. (1998). Impaired expression of long-term potentiation in hippocampal slices 4 and 48 h following mild fluid-percussion brain injury in vivo. *Brain Research*, 785(2), 287-292.
- Signoretti, S., Lazzarino, G., Tavazzi, B., & Vagnozzi, R. (2011). The pathophysiology of concussion. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 3(10 Suppl 2), S359-368.
- Silverberg, N. D., & Iverson, G. L. (2013). Is rest after concussion "the best medicine?": recommendations for activity resumption following concussion in athletes, civilians, and military service members. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 28(4), 250-259. doi:10.1097/HTR.0b013e31825ad658
- Slobounov, S., Cao, C., & Sebastianelli, W. (2009). Differential effect of first versus second concussive episodes on wavelet information quality of EEG. *Clinical Neurophysiology*, 120(5), 862-867.
- Slobounov, S., Cao, C., Sebastianelli, W., Slobounov, E., & Newell, K. (2008). Residual deficits from concussion as revealed by virtual time-to-contact measures of postural stability. *Clinical Neurophysiology*, 119(2), 281-289. doi:10.1016/j.clinph.2007.10.006
- Slobounov, S., Gay, M., Johnson, B., & Zhang, K. (2012). Concussion in athletics: ongoing clinical and brain imaging research controversies. *Brain Imaging and Behavior*, 6(2), 224-243. doi:10.1007/s11682-012-9167-2
- Slobounov, S., Slobounov, E., & Newell, K. (2006). Application of virtual reality graphics in assessment of concussion. *Cyberpsychology and Behavior*, 9(2), 188-191. doi:10.1089/cpb.2006.9.188
- Slobounov, S., Tutwiler, R., Sebastianelli, W., & Slobounov, E. (2006). Alteration of postural responses to visual field motion in mild traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 59(1), 134-139; discussion 134-139. doi:10.1227/01.Neu.0000219197.33182.3f
- Slobounov, S. M., Zhang, K., Pennell, D., Ray, W., Johnson, B., & Sebastianelli, W. (2010). Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study. *Experimental Brain Research*, 202(2), 341-354.
- Smith, K. J., & Ainslie, P. N. (2017). Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Experimental Physiology*, 102(11), 1356-1371. doi:10.1113/ep086249

- Smith, K. J., Wong, L. E., Eves, N. D., Koelwyn, G. J., Smirl, J. D., Willie, C. K., & Ainslie, P. N. (2012). Regional cerebral blood flow distribution during exercise: influence of oxygen. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, *184*(1), 97-105. doi:10.1016/j.resp.2012.07.014
- Smyth, K., Sandhu, S. S., Crawford, S., Dewey, D., Parboosingh, J., & Barlow, K. M. (2014). The role of serotonin receptor alleles and environmental stressors in the development of post-concussive symptoms after pediatric mild traumatic brain injury. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *56*(1), 73-77. doi:10.1111/dmcn.12263
- Solomon, G. S., & Kuhn, A. (2014). Relationship between concussion history and neurocognitive test performance in National Football League draft picks. *American Journal of Sports Medicine*, *42*(4), 934-939. doi:10.1177/0363546513518742
- Spanos, G. K., Wilde, E. A., Bigler, E. D., Cleavinger, H. B., Fearing, M. A., Levin, H. S., Li, X., & Hunter, J. V. (2007). Cerebellar atrophy after moderate-to-severe pediatric traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*, *28*(3), 537-542
- Sroufe, N. S., Fuller, D. S., West, B. T., Singal, B. M., Warschausky, S. A., & Maio, R. F. (2010). Postconcussive symptoms and neurocognitive function after mild traumatic brain injury in children. *Pediatrics*, *125*(6), e1331-1339. doi:10.1542/peds.2008-2364
- Stalnacke, B. M., Ohlsson, A., Tegner, Y., & Sojka, P. (2006). Serum concentrations of two biochemical markers of brain tissue damage S-100B and neurone specific enolase are increased in elite female soccer players after a competitive game. *British Journal of Sports Medicine*, *40*(4), 313-316.
- Stein, T. D., Montenegro, P. H., Alvarez, V. E., Xia, W., Crary, J. F., Tripodis, Y., Daneshvar, D. H., Mez, J., Solomon, T., Meng, G., Kubilus, C. A., Cormier, K. A., Meng, S., Babcock, K., Kierman, P., Murphy, L., Nowinski, C. J., Martin, B., Dixon, D., Stern, R. A., Cantu, R. C., Kowall, N. W., & McKee, A. C. (2015). Beta-amyloid deposition in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathologica*, *130*(1), 21-34.
- Stern, R. A., Daneshvar, D. H., Baugh, C. M., Seichepine, D. R., Montenegro, P. H., Riley, D. O., Fritts, N. G., Stamm, J. M., Robbins, C. A., McHale, L., Simkin, I., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Goldstein, L. E., Budson, A. E., Kowall, N. W., Nowinski, C. J., Cantu, R. C., & McKee, A. C. (2013). Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*, *81*(13), 1122-1129.

- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, *153*(3736), 652-654. doi:10.1126/science.153.3736.652
- Sternberger, L. A., & Sternberger, N. H. (1983). Monoclonal antibodies distinguish phosphorylated and nonphosphorylated forms of neurofilaments in situ. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *80*(19), 6126-6130.
- Strain, J., Didehbani, N., Cullum, C. M., Mansinghani, S., Conover, H., Kraut, M. A., Hart, J. Jr., & 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
- Strain, J. F., Womack, K. B., Didehbani, N., Spence, J. S., Conover, H., Hart, J., Jr., Kraut, M. A., & Cullum, C. M. (2015). Imaging correlates of memory and concussion history in retired national football league athletes. *Journal of the American Medical Association Neurology*, *72*(7), 773-780. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0206
- Straume-Naesheim, T. M., Andersen, T. E., IM, K. H., McIntosh, A. S., Dvorak, J., & Bahr, R. (2009). Do minor head impacts in soccer cause concussive injury? A prospective case-control study. *Neurosurgery*, *64*(4), 719-725; discussion 725.
- Sun, D. A., Deshpande, L. S., Sombati, S., Baranova, A., Wilson, M. S., Hamm, R. J., & DeLorenzo, R. J. (2008). Traumatic brain injury causes a long-lasting calcium (Ca²⁺)-plateau of elevated intracellular Ca levels and altered Ca²⁺ homeostatic mechanisms in hippocampal neurons surviving brain injury. *European Journal of Neuroscience*, *27*(7), 1659-1672.
- Sunami, K., Nakamura, T., Ozawa, Y., Kubota, M., Namba, H., & Yamaura, A. (1989). Hypermetabolic state following experimental head injury. *Neurosurgical Review*, *12 Suppl 1*, 400-411.
- Swanik, C. B., Covassin, T., Stearne, D. J., & Schatz, P. (2007). The relationship between neurocognitive function and noncontact anterior cruciate ligament injuries. *American Journal of Sports Medicine*, *35*(6), 943-948. doi:10.1177/0363546507299532
- Swann, C., Moran, A., & Piggott, D. (2015). Defining elite athletes: Issues in the study of expert performance in sport psychology. *Psychology of Sport and Exercise*, *16*, 3-14.

- Szabo, A. J., Alosco, M. L., Fedor, A., & Gunstad, J. (2013). Invalid performance and the ImPACT in national collegiate athletic association division I football players. *Journal of Athletic Training, 48*(6), 851-855. doi:10.4085/1062-6050-48.6.20
- Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica, 148*(3), 255-268; discussion 268.
- Tang-Schomer, M. D., Johnson, V. E., Baas, P. W., Stewart, W., & Smith, D. H. (2012). Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Experimental Neurology, 233*(1), 364-372.
- Tanveer, S., Zecavati, N., Delasobera, E. B., & Oyegbile, T. O. (2017). Gender Differences in Concussion and Postinjury Cognitive Findings in an Older and Younger Pediatric Population. *Pediatric Neurology*.
- Tator, C. H. (2009). Let's standardize the definition of concussion and get reliable incidence data. *Canadian Journal of Neurological Sciences, 36*(4), 405-406.
- Tay, S. Y., Ang, B. T., Lau, X. Y., Meyyappan, A., & Collinson, S. L. (2010). Chronic impairment of prospective memory after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma, 27*(1), 77-83. doi:10.1089/neu.2009.1074
- Taylor, A. M. (2012). Neuropsychological evaluation and management of sport-related concussion. *Current Opinion in Pediatrics, 24*(6), 717-723.
- Team physician. (2006). Concussion (mild traumatic brain injury) and the team physician: a consensus statement. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 38*(2), 395-399. doi:10.1249/01.mss.0000202025.48774.31
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet, 304*(7872), 81-84.
- Teasdale, T. W., & Owen, D. R. (2005). A long-term rise and recent decline in intelligence test performance: The Flynn Effect in reverse. *Personality and Individual Differences, 39*(4), 837-843.
- Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., Tabobondung, T. C., Tobbia, I., Gopee-Ramanan, P., & Tabobondung, T. A. (2018). Chronic Traumatic Encephalopathy in Professional

- American Football Players: Where Are We Now? *Frontiers in Neurology*, 9, 445.
doi:10.3389/fneur.2018.00445
- Theriault, M., De Beaumont, L., Tremblay, S., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2011). Cumulative effects of concussions in athletes revealed by electrophysiological abnormalities on visual working memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 30-41.
- Thériault, M., De Beaumont, L., Tremblay, S., Lassonde, M., Jolicoeur, P. (2011). Cumulative effects of concussions in athletes revealed by electrophysiological abnormalities on visual working memory. 33(1), 30-41.
- Thomas, D. G., Apps, J. N., Hoffmann, R. G., McCrea, M., & Hammeke, T. (2015). Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 135(2), 213-223. doi:10.1542/peds.2014-0966
- Thomsen, G. M., Ma, A. M., Ko, A., Harada, M. Y., Wyss, L., Haro, P. S., Vit, J. P., Shelest, O., Rhee, P., Svendsen, C. N., & Ley, E. J. (2016). A model of recurrent concussion that leads to long-term motor deficits, CTE-like tauopathy and exacerbation of an ALS phenotype. *J Trauma Acute Care Surg*, 81(6), 1070-1079.
- Tierney, R. T., Higgins, M., Caswell, S. V., Brady, J., McHardy, K., Driban, J. B., & Darvish, K. (2008). Sex differences in head acceleration during heading while wearing soccer headgear. *Journal of Athletic Training*, 43(6), 578-584.
- Tomporowski, P. D. (2003). Cognitive and behavioral responses to acute exercise in youths: A review. *Pediatric Exercise Science*, 15(4), 348-359.
- Tomporowski, P. D. (2003). Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychologica*, 112(3), 297-324.
- Tomporowski, P. D. (2016). Exercise and Cognition. *Pediatr Exerc Sci*, 28(1), 23-27.
doi:10.1123/pes.2016-0008
- Torg, J. (1991). *Athletic Injuries to the Head, Neck, and Face*. St-Louis, MO, USA: Mosby Year Book.
- Vagnozzi, R., Signoretti, S., Tavazzi, B., Floris, R., Ludovici, A., Marziali, S., Tarascio, G., Amorini, A. M., Di Pietro, V., Delfini, R., & 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.

- Van Kampen, D. A., Lovell, M. R., Pardini, J. E., Collins, M. W., & Fu, F. H. (2006). The "value added" of neurocognitive testing after sports-related concussion. *American Journal of Sports Medicine*, 34(10), 1630-1635.
- 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. *British Journal of Sports Medicine*, 48(2), 159-161.
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580-2590. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
- Verburgh, L., Scherder, E. J., van Lange, P. A., & Oosterlaan, J. (2014). Executive functioning in highly talented soccer players. *PLoS One*, 9(3), e91254. doi:10.1371/journal.pone.0091254
- Verweij, B. H., Muizelaar, J. P., Vinas, F. C., Peterson, P. L., Xiong, Y., & Lee, C. P. (1997). Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurological Research*, 19(3), 334-339.
- Vestberg, T., Gustafson, R., Maurex, L., Ingvar, M., & Petrovic, P. (2012). Executive functions predict the success of top-soccer players. *PLoS One*, 7(4), e34731. doi:10.1371/journal.pone.0034731
- Vink, R., Faden, A. I., & McIntosh, T. K. (1988). Changes in cellular bioenergetic state following graded traumatic brain injury in rats: determination by phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neurotrauma*, 5(4), 315-330. doi:10.1089/neu.1988.5.315
- Vink, R., McIntosh, T. K., Demediuk, P., & Faden, A. I. (1987). Decrease in total and free magnesium concentration following traumatic brain injury in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 149(2), 594-599.

- Vink, R., McIntosh, T. K., Demediuk, P., Weiner, M. W., & Faden, A. I. (1988). Decline in intracellular free Mg²⁺ is associated with irreversible tissue injury after brain trauma. *Journal of Biological Chemistry*, 263(2), 757-761.
- Vink, R., McIntosh, T. K., Weiner, M. W., & Faden, A. I. (1987). Effects of traumatic brain injury on cerebral high-energy phosphates and pH: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 7(5), 563-571. doi:10.1038/jcbfm.1987.106
- 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(6), 812-826.
- Vynorius, K. C., Paquin, A. M., & Seichepine, D. R. (2016). Lifetime Multiple Mild Traumatic Brain Injuries Are Associated with Cognitive and Mood Symptoms in Young Healthy College Students. *Frontiers in Neurology*, 7, 188. doi:10.3389/fneur.2016.00188
- Waljas, M., Iverson, G. L., Lange, R. T., Hakulinen, U., Dastidar, P., Huhtala, H., Liimatainen, S., Hartikainen, K., & Ohman, J. (2015). A prospective biopsychosocial study of the persistent post-concussion symptoms following mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(8), 534-547. doi:10.1089/neu.2014.3339
- Wallace, J., Covassin, T., Nogle, S., Gould, D., & Kovan, J. (2017). Knowledge of Concussion and Reporting Behaviors in High School Athletes With or Without Access to an Athletic Trainer. *Journal of Athletic Training*, 52(3), 228-235. doi:10.4085/1062-6050-52.1.07
- Wallentin, M., Roepstorff, A., Glover, R., & Burgess, N. (2006). Parallel memory systems for talking about location and age in precuneus, caudate and Broca's region. *Neuroimage*, 32(4), 1850-1864. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.002
- Wang, C. H., Tsai, C. L., Tu, K. C., Muggleton, N. G., Juan, C. H., & Liang, W. K. (2015). Modulation of brain oscillations during fundamental visuo-spatial processing: a comparison between female collegiate badminton players and sedentary controls. *Psychology of Sport and Exercise*, 16, 121-129.

- Wang, C. C., Chu, C. H., Chu, I. H., Chan, K. H., & Chang, Y. K. (2013). Executive function during acute exercise: the role of exercise intensity. *Journal of Sport and Exercise Psychology, 35*(4), 358-367.
- Wang, C. H., Chang, C. C., Liang, Y. M., Shih, C. M., Chiu, W. S., Tseng, P., Hung, D. L., Tzeng, O. J., Muggleton, N. G., & Juan, C. H. (2013). Open vs. closed skill sports and the modulation of inhibitory control. *PLoS ONE, 8*(2), e55773. doi:10.1371/journal.pone.0055773
- Wang, R., & Holsinger, R. M. D. (2018). Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Research Reviews, 48*, 109-121. doi:10.1016/j.arr.2018.10.002
- Wang, X., Xie, H., Cotton, A. S., Tamburrino, M. B., Brickman, K. R., Lewis, T. J., McLean, S. A., & Liberzon, I. (2015). Early cortical thickness change after mild traumatic brain injury following motor vehicle collision. *Journal of Neurotrauma, 32*(7), 455-463.
- Wang, Y., Nelson, L. D., LaRoche, A. A., Pfaller, A. Y., Nencka, A. S., Koch, K. M., & McCrea, M. A. (2016). Cerebral Blood Flow Alterations in Acute Sport-Related Concussion. *Journal of Neurotrauma, 33*(13), 1227-1236.
- Wang, Z., & van Praag, H. (2012). Exercise and the Brain: Neurogenesis, Synaptic Plasticity, Spine Density, and Angiogenesis. In H. Boecker, C. H. Hillman, L. Scheef, & H. K. Struder (Eds.), *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences* (pp. 3-24). New-York: Springer
- Weaver, S. M., Chau, A., Portelli, J. N., & Grafman, J. (2012). Genetic polymorphisms influence recovery from traumatic brain injury. *Neuroscientist, 18*(6), 631-644. doi:10.1177/1073858411435706
- Weinstein, E., Turner, M., Kuzma, B. B., & Feuer, H. (2013). Second impact syndrome in football: new imaging and insights into a rare and devastating condition. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 11*(3), 331-334. doi:10.3171/2012.11.peds12343
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., Golaszewski, S., Felber, S., Fleischhacker, W. W., & Delazer, M. (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional

- magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, 344(3), 169-172.
- Wetjen, N. M., Pichelmann, M. A., & Atkinson, J. L. (2010). Second impact syndrome: concussion and second injury brain complications. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(4), 553-557. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.020
- White, D. W., & Raven, P. B. (2014). Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *Journal of Physiology*, 592(12), 2491-2500. doi:10.1113/jphysiol.2014.271858
- Whyte, E. F., Gibbons, N., Kerr, G., & Moran, K. A. (2015). Effect of a High-Intensity, Intermittent-Exercise Protocol on Neurocognitive Function in Healthy Adults: Implications for Return-to-Play Management After Sport-Related Concussion. *Journal of Sport Rehabilitation, Technical Notes 16*, 2014-0201. doi:10-1123/jsr.2014-0201
- Wilke, S., List, J., Mekle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., Schubert, F., Ittermann, B., & Flöel, A. (2017). No effect of anodal transcranial direct current stimulation on gamma-aminobutyric acid levels in patients with recurrent mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(2), 281-290.
- Wilke, S., Prehn, K., Taud, B., List, J., & Floel, A. (2018). Multimodal Assessment of Recurrent MTBI across the Lifespan. *Journal of Clinical Medicine*, 7(5). doi:10.3390/jcm7050095
- Williams, A. M., & Ericsson, K. A. (2005). Perceptual-cognitive expertise in sport: some considerations when applying the expert performance approach. *Human Movement Science*, 24(3), 283-307. doi:10.1016/j.humov.2005.06.002
- Williams, R. M., Puetz, T. W., Giza, C. C., & Broglio, S. P. (2015). Concussion recovery time among high school and collegiate athletes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 45(6), 893-903.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Kruger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., & Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(4), 597-609. doi:10.1016/j.nlm.2006.11.003

- Won, J., Wu, S., Ji, H., Smith, J. C., & Park, J. (2017). Executive Function and the P300 after Treadmill Exercise and Futsal in College Soccer Players. *Sports (Basel)*, 5(4). doi:10.3390/sports5040073
- Wood, R. L., O'Hagan, G., Williams, C., McCabe, M., & Chadwick, N. (2014). Anxiety sensitivity and alexithymia as mediators of postconcussion syndrome following mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 29(1), E9-e17. doi:10.1097/HTR.0b013e31827eabba
- World Health Organization. (2008). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. New-York.
- Wrightson, P. (2000). The development of a concept of mild head injury. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7(5), 384-388. doi:10.1054/jocn.1999.0678
- Wunderle, K., Hoeger, K. M., Wasserman, E., & Bazarian, J. J. (2014). Menstrual phase as predictor of outcome after mild traumatic brain injury in women. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 29(5), E1-8. doi:10.1097/htr.0000000000000006
- Wylie, G., & Allport, A. (2000). Task switching and the measurement of "switch costs". *Psychological Research*, 63(3-4), 212-233.
- Xiong, Y., Gu, Q., Peterson, P. L., Muizelaar, J. P., & Lee, C. P. (1997). Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 14(1), 23-34.
- Yagi, Y., Coburn, K. L., Estes, K. M., & Arruda, J. E. (1999). Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300, reaction time, and accuracy. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 80(5), 402-408. doi:10.1007/s004210050611
- Yamakami, I., & McIntosh, T. K. (1989). Effects of traumatic brain injury on regional cerebral blood flow in rats as measured with radiolabeled microspheres. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9(1), 117-124. s
- Yeates, K. O. (2010). Mild traumatic brain injury and postconcussive symptoms in children and adolescents. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 953-960. doi:10.1017/s1355617710000986
- Yeates, K. O., Kaizar, E., Rusin, J., Bangert, B., Dietrich, A., Nuss, K., Wright, M., & Taylor, H. G. (2012). Reliable change in postconcussive symptoms and its functional

- consequences among children with mild traumatic brain injury. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 166(7), 615-622. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1082
- Yoshino, A., Hovda, D. A., Kawamata, T., Katayama, Y., & Becker, D. P. (1991). Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral conclusion in rats: evidence of a hyper- and subsequent hypometabolic state. *Brain Research*, 561(1), 106-119.
- Zakzanis, K. K., & Yeung, E. (2011). Base rates of post-concussive symptoms in a nonconcussed multicultural sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(5), 461-465. doi:10.1093/arclin/acr021
- Zanier, E. R., Lee, S. M., Vespa, P. M., Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2003). Increased hippocampal CA3 vulnerability to low-level kainic acid following lateral fluid percussion injury. *Journal of Neurotrauma*, 20(5), 409-420.
- Zaring, C. L. (2015). Prevalence of neurocognitive test failure following exertion in athletes recovering from concussion. *Health, Human Performance and Recreation Undergraduate Honors Theses*. 19. <https://scholarworks.uark.edu/hhpruht/19>
- Zemek, R., Barrowman, N., Freedman, S. B., Gravel, J., Gagnon, I., McGahern, C., Aglipay, M., Sangha, G., Boutis, K., Beer, D., Craig, W., Burns, E., Farion, K. J., Mikrogianakis, A., Barlow, K., Dubrovsky, A. S., Meeuwisse, W., Gioia, G., Meehan W. P. 3rd, Beauchamp, M. H., Kamil, Y., Grool, A. M., Hoshizaki, B., Anderson, P., Brooks, B. L., Yeates K. O., Vassilyadi, M., Klassen, T., Keightley, M., Richer, L., DeMatteo, C., & Osmond, M. H. (2016). Clinical Risk Score for Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *Journal of the American Medical Association*, 315(10), 1014-1025. doi:10.1001/jama.2016.1203
- Zemper, E. D. (2003). Two-Year Prospective Study of Relative Risk of a Second Cerebral Concussion. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(9), 653-659.
- Zhu, D. C., Covassin, T., Nogle, S., Doyle, S., Russell, D., Pearson, R. L., Monroe, J., Liszewski, C. M., DeMarco, J. K., & Kaufman, D. I. (2015). A potential biomarker in sports-related concussion: brain functional connectivity alteration of the default-mode

- network measured with longitudinal resting-state fMRI over thirty days. *Journal of Neurotrauma*, 32(5), 327-341. doi:10.1089/neu.2014.3413
- Ziino, C., & Ponsford, J. (2006). Vigilance and fatigue following traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 12(1), 100-110. doi:10.1017/s1355617706060139
- Zuckerman, S. L., Kuhn, A., Dewan, M. C., Morone, P. J., Forbes, J. A., Solomon, G. S., & Sills, A. K. (2012). Structural brain injury in sports-related concussion. *Neurosurgical Focus*, 33(6), E6: 1-12. doi:10.3171/2012.10.focus12279
- Zuckerman, S. L., Lee, Y. M., Odom, M. J., Solomon, G. S., & Sills, A. K. (2013). Baseline neurocognitive scores in athletes with attention deficit-spectrum disorders and/or learning disability. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 12(2), 103-109. doi:10.3171/2013.5.peds12524
- Zuckerman, S. L., Yengo-Kahn, A. M., Buckley, T. A., Solomon, G. S., Sills, A. K., & Kerr, Z. Y. (2016). Predictors of postconcussion syndrome in collegiate student-athletes.

