

Université de Montréal

Étude des corrélats neurobiologiques des effets à long terme  
des commotions cérébrales liées au sport

par

Sébastien Tremblay

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la faculté des Arts et des Sciences

en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.)

en Psychologie

Avril 2011

© Sébastien Tremblay, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Étude des corrélats neurobiologiques des effets à long terme  
des commotions cérébrales liées au sport

Présenté par :

Sébastien Tremblay

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Michelle McKerral, président-rapporteur

Maryse Lassonde, directrice de recherche

Sven Joubert, membre du jury

## Résumé

L'âge, le génotype et les traumatismes crâniens (TCC) sont trois facteurs de risque majeurs du développement de la maladie d'Alzheimer (MA). Avec une accumulation d'évidences démontrant la persistance d'anomalies cérébrales suite aux plus légers des TCC, qui affichent d'ailleurs la plus haute incidence, il devient impératif de tester l'hypothèse selon laquelle même les commotions cérébrales puissent interagir avec l'âge et les gènes afin de précipiter la neurodégénération. Trente ex-athlètes de haut niveau (âge M = 60 ans), dont la moitié a subi des commotions cérébrales il y a plus de 30 ans, ont été évalués en neuropsychologie, en neuroimagerie multimodale ainsi qu'en génétique. De nombreuses mesures neuroanatomiques, dont l'expansion du volume des ventricules latéraux, se trouvent à corrélérer avec divers déficits cognitifs (mémoire différée et de reconnaissance) détectés chez les participants commotionnés. D'un intérêt particulier, certains de ces résultats sont modulés par le polymorphisme nucléotidique simple du gène Apolipoprotéine E. Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle la commotion cérébrale chez de jeunes athlètes serait un facteur de risque de neurodégénération dans le vieillissement normal.

Mots clés: Commotion cérébrale, vieillissement, neuroimagerie, neuropsychologie

## Abstract

Age, genotype and traumatic brain injury (TBI) are three of the most important risk factors of Alzheimer's Disease. With a growing body of evidence showing the persistent deleterious effects of the mildest form of TBI, it becomes imperative to test the hypothesis that sports concussion could interact with aging to precipitate neurodegeneration. Thirty former high-level athletes (mean age = 60 yrs), half of them having sustained sports concussion during their young adulthood, underwent neuropsychological, neuroanatomical and APOE genotype examination. Data analysis revealed numerous neurobiological anomalies, such as ventricular enlargement, correlating with cognitive deficits (delayed and recognition memory) in concussed participants. Of particular interest, some neuroanatomical measures were found to be modulated by APOE single-nucleotide polymorphisms. These findings support the idea that sports concussions sustained in early adulthood are a risk factor of neurodegeneration in late adulthood.

Keywords: Sports concussion, aging, neuroimaging, neuropsychology

## Table des matières

1. Introduction.....	1
1.1. Problématique.....	1
1.2. Contexte théorique.....	2
1.3. Objectifs.....	12
2. Méthodologie.....	13
2.1. Participants.....	13
2.2. Matériel.....	13
2.3. Déroulement de la recherche.....	14
2.4. Traitement statistique.....	15
3. Expérience.....	16
4. Discussion.....	42
4.1. Résultats principaux.....	42
4.2. Neuropsychologie chez le jeune athlète.....	42
4.3. Neuropsychologie chez l'athlète retraité.....	44
4.4. Volume ventriculaire.....	47
4.5. Volume hippocampique.....	49
4.6. Spectroscopie.....	50
4.7. Épaisseur corticale.....	51
5. Conclusion.....	52
6. Références.....	54

## Liste des tableaux

Expérience 1, tableau 1.....	35
------------------------------	----

## Liste des figures

Expérience 1, figure 1.....	32
Expérience 1, figure 2.....	33
Expérience 1, figure 3.....	35

## Liste des abréviations

AAN : American Academy of Neurology  
APOE : Apolipoprotéine E  
BIC : Brain imaging center  
Cho : Choline  
CT : Tomodensitométrie  
DLT : Dépression à long terme  
EEG : Électroencéphalographie  
ENF : Enchevêtrement neurofibrillaire  
GABA : Acide gamma aminobutyrique  
GCS : Glasgow Coma Scale  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
ITD : Imagerie du tenseur de diffusion  
IUGM : Institut universitaire de gériatrie de Montréal  
LAD : Lésions axonales diffuses  
LCF : Ligue canadienne de football  
LCR : Liquide céphalo-rachidien  
LNH : Ligue nationale de hockey  
MA : Maladie d'Alzheimer  
mI : Myo-inositol  
NAA : N-acétylaspartate  
NFL : National football league  
PCS : Période corticale silencieuse  
PdC : Perte de conscience  
PLT : Potentialisation à long terme  
SMT : Stimulation magnétique transcranienne  
SRM : Spectroscopie par résonance magnétique



TCC : Traumatisme crano-cérébral

TCL : Trouble léger de la cognition

UNF : Unité de neuroimagerie fonctionnelle

## Remerciements

J'aimerais remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation des projets au cœur de ma formation à la maîtrise. Tout spécialement, j'aimerais remercier :

Ma directrice de recherche Maryse Lassonde. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ces merveilleux projets de recherche. La confiance que vous m'avez témoignée au cours de ces quatre dernières années dans votre laboratoire m'a permis de développer les aptitudes nécessaires à la réalisation de projets de recherche de grande importance.

Mon mentor Louis De Beaumont. Merci d'avoir redonné un sens aux mots rigueur, intégrité, et persévérance. Sache que je te serai éternellement reconnaissant de m'avoir inculqué les valeurs fondamentales de la recherche, ainsi que celles qui habitent un chercheur digne de ce nom.

Mon collègue et ami Luke Henry. Merci de m'avoir donné la chance de travailler avec toi sur ces nombreux projets. Ensemble, nous avons traversé les pièges et embuches qui pavent le chemin du neuroscientifique en devenir. Ton amitié et ton sens de l'humour m'ont été absolument nécessaires pour mener à bien ce parcours.

Ma chère Maria Van Der Knaap. Merci de m'avoir offert conseil et attention tout au long de mon séjour au Cernec. Ta franchise et ta générosité m'ont été d'un grand réconfort.

## 1. Introduction

### 1.1. Problématique

Les traumatismes crânio-cérébraux (TCC) représentent une des atteintes neurologiques affichant la plus haute incidence chez les jeunes adultes occidentaux (Hirtz et al., 2007). Ils sont la première cause de déficits cognitifs sévères dans cette population et la première cause de décès. Les *Centers for Disease Control and Prevention* estiment à 1 500 000 le nombre de cas de TCC par année aux États-Unis (Rutland-Brown, Langlois, Thomas, & Xi, 2006). Au moins 5,3 millions d'Américains vivent à ce jour avec des handicaps permanents conséquents à un TCC, ce qui engendre des dépenses annuelles moyennes de 56 milliards en coûts directs et indirects liés à la prise en charge de ces patients (Binder, Corrigan, & Langlois, 2005).

Un TCC est causé par un choc direct ou indirect à la tête qui provoque une dysfonction du système nerveux central par une atteinte du tissu neuronal et qui engendre généralement un changement soudain de l'état de conscience et/ou une perturbation des fonctions cognitives de durée et de sévérité variables. La sévérité d'un TCC s'échelonne sur un continuum allant d'une altération légère et brève de l'état de conscience à un coma profond et prolongé, voire au décès de la victime. Le Glasgow Coma Scale (GCS) classifie la sévérité de l'atteinte neurologique d'un patient suite à un TCC à l'aide d'une échelle allant de 15 (aucune altération de la conscience) à 3 (coma profond ou mort) (G. Teasdale & Jennett, 1974).

Selon les *Centers for Disease Control and Prevention*, 75 % de tous les TCC annuels sont des traumatismes crâniens légers ( $GCS \geq 13$ ) (Prevention, 1997). Lorsqu'ils surviennent dans un contexte sportif, ces TCC légers sont qualifiés de commotions cérébrales. Près de 300 000 commotions cérébrales surviennent chaque année dans le cadre d'activités sportives aux États-Unis (Thurman, Branche, & Sniezek, 1998). Bien que l'examen par résonance magnétique ne permette généralement pas d'observer une atteinte structurale du tissu neuronal chez les commotionnés (Johnston, Ptito, Chankowsky, & Chen, 2001), ces derniers présentent tout de même des symptômes post-commotionnels divers qui affectent les sphères cognitives, physiologiques et/ou émotives. Il est d'autant plus difficile d'expliquer, en l'absence de lésions anatomiques visibles, la chronicité des symptômes post-commotionnels qui survient dans un cas sur deux chez les sportifs ayant subi plus d'une commotion dans leur vie (Bazarian et al., 1999). La communauté scientifique ignore toujours l'étiologie des symptômes post-commotionnels ainsi que les mécanismes pathologiques menant à leur persistance.

## 1.2. Contexte théorique

D'après le *Summary and Agreement Statement on concussion in sports* (2008), une commotion cérébrale est un mécanisme pathophysiologique complexe dont le cerveau est atteint suite à l'absorption d'un choc biomécanique traumatique (Mccrory et al., 2009). L'impact induit typiquement une dysfonction neurologique éphémère qui peut impliquer ou non une perte de conscience (PdC). Les recommandations pratiques de l'*American Association of Neurology* reconnaissent trois grades de sévérité d'une

commotion cérébrale; grade 1 (symptômes commotionnels et/ou perturbation de l'état mental durant moins de 15 minutes, aucune PdC), grade 2 (symptômes commotionnels et/ou perturbation de l'état mental durant plus de 15 minutes, aucune PdC) et grade 3 (PdC brève (secondes) ou prolongée (minutes))(AAN, 1997). Dans la majorité des cas, les symptômes post-commotionnels s'estompent progressivement suite à un repos physique et cognitif d'une durée d'environ 10 jours. Dans certains cas, les symptômes persistent indéfiniment, laissant entrevoir la possibilité que la commotion cérébrale amorce un processus neuropathologique chronique.

Afin d'investiguer cette possibilité, des chercheurs s'intéressent aux effets à long terme des commotions cérébrales, et cela, même chez les sportifs qui affichent une résolution complète des symptômes. Déjà, plusieurs recherches ont démontré la présence d'altérations fonctionnelles cérébrales bien au-delà de la phase de convalescence post-commotionnelle.

Au niveau cognitif, des études de potentiels évoqués ont révélé un délai de latence et une atténuation de l'amplitude de la composante P300 chez des athlètes asymptomatiques dont la dernière commotion remonte à quelques années (De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007; Dupuis, Johnston, Lavoie, Lepore, & Lassonde, 2000; Gaetz & Weinberg, 2000; Lavoie, Dupuis, Johnston, Leclerc, & Lassonde, 2004). On associe cette augmentation de la latence de la réponse électrophysiologique à une baisse de l'efficacité à allouer les ressources attentionnelles nécessaires au traitement mnésique de l'information (Polich, Howard, & Starr, 1983). La

diminution de l'amplitude de la P300 traduit quant à elle une diminution quantitative de la capacité de traitement de l'information (Polich, 2004).

Au niveau moteur, d'autres études ont montré des effets permanents chez les commotionnés asymptomatiques. Grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), l'une d'entre elles a démontré un prolongement significatif de la période corticale silencieuse (PCS) chez des athlètes commotionnés qui ont subi leurs commotions cérébrales en moyenne trois ans avant l'évaluation en laboratoire (De Beaumont, Lassonde, Leclerc, & Theoret, 2007). La période corticale silencieuse est typiquement associée à l'intégrité du système d'inhibition intracorticale du cortex moteur assuré par le système de neurotransmission des interneurons GABAergiques (McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2006; Werhahn, Kunesch, Noachtar, Benecke, & Classen, 1999).

De Beaumont et collègues (2009) ont cherché à savoir si ces altérations de la fonction cérébrale cognitive et motrice engendrées par les commotions cérébrales se résorbaient après une période de temps de l'ordre de plusieurs décennies. Dans une étude où ils ont comparé 19 anciens athlètes ayant subi leur dernière commotion il y a plus de trente ans à 21 ex-athlètes n'ayant jamais subi de commotion cérébrale, De Beaumont et collègues (2009) ont dévoilé chez les commotionnés : 1) une baisse de performance aux tests neuropsychologiques de mémoire épisodique; 2) une diminution de l'amplitude de la P300 et une augmentation de sa latence; 3) une prolongation de la PCS et; 4) une diminution significative de la vitesse du mouvement (bradykinésie) (L.

De Beaumont et al., 2009). Cette étude supporte la nature persistante des anomalies des fonctions cérébrales cognitive et motrice chez des individus croyant être remis de leur dernière commotion depuis plus de trois décennies. De plus, ces anomalies cérébrales sont reliées pour la première fois à des déficits cognitifs et moteurs objectivables en neuropsychologie. Ces résultats suggèrent que les effets à long terme des commotions cérébrales soient potentialisés par une interaction avec le processus du vieillissement normal.

En parallèle à ces données empiriques démontrant les effets pathologiques persistants des commotions, une récente étude épidémiologique établit un lien entre un historique de commotions cérébrales antérieures et le développement éventuel de troubles légers de la cognition (TCL) dans le vieillissement (K. M. Guskiewicz et al., 2005). Plus spécifiquement, cette étude démontre que les athlètes ayant subi deux commotions ou plus au courant de leur vie sont cinq fois plus susceptibles de développer des troubles légers de la cognition, une condition caractérisée par des pertes de mémoire qui présente un taux de conversion en démence de 60 % par cinq ans (Caracciolo et al., 2008).

Face à la rapide accumulation des évidences suggérant les effets chroniques des commotions cérébrales, il est impératif de sonder le cerveau à la recherche d'indices structuraux pouvant expliquer le mécanisme pathologique sous-jacent. Il est toutefois paradoxal de constater que la presque totalité des commotions cérébrales ne provoque aucune anomalie anatomique visible à partir des techniques d'imagerie médicale

conventionnelles (CT, IRM) (Johnston, McCrory, Mohtadi, & Meeuwisse, 2001). La recherche doit alors se tourner vers de nouvelles avenues d'exploration et utiliser des techniques d'investigation plus sensibles aux discrètes altérations du tissu neuronal. Une de ces techniques, l'imagerie par résonance magnétique quantitative, ou volumétrie, s'est révélée particulièrement efficace dans l'investigation des changements structuraux prenant place dans le cerveau des traumatisés crâniens.

En effet, une abondante littérature décrit la perte de volume parenchymal et l'expansion du liquide céphalo-rachidien (LCR) suite à un traumatisme crânio-cérébral modéré à sévère ( $GCS \leq 12$ ). La perte lente et progressive de matière grise et blanche est normale chez l'adulte à des taux de 0.1 % et de 0.2 % respectivement par année (Ge et al., 2002). Toutefois, chez les traumatisés crâniens modérés à sévères du même âge, la perte de volume cérébral atteint environ 1 % par trimestre à partir du troisième mois post-trauma (Blatter et al., 1997). Dans la littérature scientifique, l'atrophie cérébrale est communément représentée par le ratio ventricule / cerveau qui représente une mesure de volume sensible à la fois à l'atrophie du tissu parenchymal et à l'expansion du volume de LCR. De récentes études ont démontré une forte corrélation entre ce ratio et la sévérité du TCC, telle qu'évaluée conjointement par le GCS et par la durée de l'amnésie post-traumatique (Bigler, Ryser, Gandhi, Kimball, & Wilde, 2006; Wilde, Bigler, Pedroza, & Ryser, 2006). Au niveau neurocognitif, plusieurs corrélations sont observées entre l'ampleur de l'atrophie de divers structures cérébrales et la performance à des tests neuropsychologiques plusieurs mois après l'incident (Bigler, Anderson, & Blatter, 2002; Blatter, et al., 1997).



Chez les traumatisés crâniens légers, la littérature présente des conclusions divergentes à propos de la présence d'atrophie cérébrale plusieurs mois après le traumatisme. Hofman et collègues ont effectué le suivi de 21 patients victimes d'un TCC léger sur une période de six mois. Chacun d'entre eux a été évalué deux fois à l'aide de la résonance magnétique; une première fois quelques jours après le traumatisme et une deuxième fois six mois plus tard. Douze d'entre eux présentaient des anomalies focales au premier examen. Chez ces derniers, Hofman a décelé la présence d'atrophie cérébrale au suivi, contrairement aux patients affichant un IRM négatif à la première évaluation qui, eux, n'affichaient ensuite aucun signe d'atrophie (Hofman et al., 2001). D'après cette étude, il semble que la présence d'anomalies anatomiques immédiatement après le traumatisme soit déterminante dans le développement ultérieur d'atrophie cérébrale.

Une étude canadienne a évalué 69 victimes de TCC présentant tous les niveaux de sévérité à l'aide de la résonance magnétique volumétrique. Après avoir testé ces patients en moyenne un an après leur traumatisme, ils ont validé un pattern d'atrophie atteignant de manière préférentielle certaines régions cérébrales. Ils ont constaté que chaque niveau de sévérité de TCC contribuait significativement à ce pattern d'atrophie, y compris les TCC légers (Levine et al., 2008). Quinze pourcent de ces derniers affichaient des indices de lésions axonales diffuses (LAD) mais aucun d'entre eux ne présentaient de contusion focale. Ce dommage axonal est difficilement observable in vivo à partir de l'IRM; ses manifestations sont généralement microscopiques (Adams, Graham, Murray, & Scott, 1982; Povlishock, 1993). Conséquemment, il est probable

qu'une plus grande proportion de TCC légers aurait affiché des LAD si les auteurs avaient utilisé des outils plus sensibles à sa manifestation (Kraus et al., 2007). Le dommage axonal diffus est probablement un précurseur de l'atrophie cérébrale (Ding et al., 2008) observée chez les TCC légers dans cette étude.

Plusieurs études utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) supportent la présence de dommage axonal diffus chez les TCC légers (Chappell et al., 2006; Kraus, et al., 2007; Miles et al., 2008; Niogi et al., 2008; Wilde et al., 2008). Récemment, une étude en imagerie de diffusion a repéré des anomalies semblables chez de jeunes athlètes commotionnés (Cubon, Putukian, Boyer, & Dettwiler, 2011). Plusieurs faisceaux majeurs dans l'hémisphère gauche affichaient une augmentation de diffusivité moyenne chez ces athlètes, une mesure estimant le degré d'atteinte axonale en quantifiant la diffusion de l'eau à travers la membrane cellulaire (Bermel & Fox, 2009).

Ces résultats en ITD sont corroborés par les mesures d'une autre technique d'investigation dérivée de l'imagerie par résonance magnétique. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de quantifier *in vivo* la concentration de divers neurométabolites et composés moléculaires dans des régions d'intérêt cérébrales choisies par l'expérimentateur. La concentration relative de ces métabolites nous informe sur l'activité de divers processus métaboliques au niveau cellulaire dont certains sont directement reliés à l'intégrité du tissu neuronal (Bigler, 2001).

Chez les athlètes commotionnés, quelques études ont récemment documenté des fluctuations neurométaboliques en phase aigüe ainsi que lors des quelques mois suivant la récupération. Henry et collègues ont détecté une baisse de la concentration relative de N-acétylaspartate (NAA) dans les régions dorsolatérales préfrontales ainsi que dans le cortex moteur primaire d'athlètes ayant subi une commotion cérébrale dans les 72 heures précédant l'évaluation en spectroscopie (Henry, Tremblay, Boulanger, Ellemberg, & Lassonde, 2010). Le NAA est une molécule présente uniquement dans les cellules nerveuses que l'on croit être représentative de l'intégrité neuronale; une baisse de sa concentration suggérerait, entre autres, la présence de dommage axonal diffus (Brooks, Friedman, & Gasparovic, 2001; Rigotti, Inglese, & Gonen, 2007). Un groupe de recherche italien a dernièrement confirmé cette diminution de NAA en préfrontal chez un plus grand échantillon d'athlètes commotionnés (Vagnozzi et al., 2010). Ils ont aussi documenté de manière longitudinale les fluctuations du NAA à travers la convalescence des athlètes à 3, 5, 15 et 30 jours après la commotion. Après 30 jours, la concentration de NAA semblait revenir au niveau normal pour la grande majorité des participants.

Jusqu'à présent, aucune recherche n'a documenté les effets à long terme des commotions cérébrales en interaction avec le vieillissement normal d'un point de vue structural et métabolique. On ignore si les anomalies structurales et métaboliques observées chez les jeunes athlètes se résorbent, se maintiennent, ou bien s'accroissent avec le vieillissement.

Au niveau fonctionnel, les études de Guskiewicz et De Beaumont ont établi des parallèles avec le profil clinique du trouble léger de la cognition. Elles suggèrent que le vieillissement interagit avec les effets neurophysiologiques persistants des commotions cérébrales de manière à provoquer un déclin cognitif. Conséquemment, nous émettons l'hypothèse que les anciens athlètes, commotionnés depuis plus de 30 ans, présenteraient un profil d'anomalies structurales et métaboliques semblable à celui du TCL. De plus, ces anomalies pourraient sous-tendre les déficits cognitifs chez cette population.

Le TCL est une condition déjà bien documentée aux niveaux structural et métabolique, ce qui facilite cette comparaison. Il est bien établi que les patients atteints de TCL présentent généralement une diminution du volume des hippocampes (H. Zhang et al., 2010), une augmentation du volume des ventricules cérébraux (Jack et al., 2005) et que ces deux mesures sont prédictives de la conversion vers un état cognitif inférieur (Jack et al., 2004). De plus, une technique d'analyse volumétrique de l'épaisseur corticale permet de révéler une atrophie corticale atteignant principalement les régions temporales médianes ainsi que le cortex pariétal et frontal chez les TCL (Singh et al., 2006).

Au niveau métabolique, plusieurs anomalies sont déjà répertoriées. Dans les lobes temporaux médians, une hausse du myo-inositol (mI), une diminution du NAA et une baisse des composés contenant de la choline (Cho) ont été observées (Chantal, Braun, Bouchard, Labelle, & Boulanger, 2004; Franczak et al., 2007; Kantarci et al., 2008; Wang, Zhao, Yu, Zhou, & Li, 2009). Dans les lobes frontaux, on observe plutôt

une hausse de Cho (Chantal, et al., 2004; DeKosky et al., 2002). Il est généralement admis que ces anomalies reflètent une prolifération de cellules gliales dans le cas du mI (Fisher, Novak, & Agranoff, 2002) et un dégénération des membranes cellulaires dans le cas de la Cho (Klein, 2000).

Pris dans son ensemble, ce profil clinique est spécifique au TCL. L'établissement d'un parallèle entre ce profil et celui des commotionnés âgés constituerait un argument convaincant en faveur d'une relation entre ces deux conditions, telle que proposée par De Beaumont et Guskiewicz.

Finalement, le gène Apolipoprotéine epsilon 4 (APOE  $\epsilon$ 4), reconnu comme le principal facteur de risque génétique de la MA (Poirier et al., 1993), a récemment été visé concernant la mauvaise récupération de patients atteints de traumatismes crâniens de toutes sévérités (Lieberman, Stewart, Wesnes, & Troncoso, 2002; G. M. Teasdale, Nicoll, Murray, & Fiddes, 1997). Chez des joueurs de football vétérans porteurs de l'allèle  $\epsilon$ 4, une équipe de recherche a détecté une diminution de la performance à des tests neuropsychologiques de vitesse de traitement de l'information et d'attention (Kutner, Erlanger, Tsai, Jordan, & Relkin, 2000). Cette étude a aussi détecté une interaction entre la présence ou l'absence de APOE  $\epsilon$ 4 et la durée de la carrière de football professionnel sur le fonctionnement cognitif. De plus, une récente étude conduite chez des participants non-déments issus de la population générale a établi une association entre un génotype incluant l'allèle  $\epsilon$ 4, une atrophie hippocampique, ainsi qu'une diminution de la performance aux tests de mémoire de reconnaissance (Lind et

al., 2006). De par son implication dans l'apparition précoce d'un déclin cognitif chez les joueurs de football actifs, ainsi que pour son rôle dans le développement d'un processus neurodégénératif hippocampique se soldant par l'installation probable de la MA, le génotype apolipoprotéinique doit être inclus dans tout modèle voulant décrire rigoureusement les profil neurobiologiques et cognitifs chez des traumatisés crâniens vieillissants.

### 1.3. Objectifs

Cette étude vise, dans un premier temps, à documenter l'interaction entre les effets à long terme des commotions cérébrales et le vieillissement normal en adoptant une perspective neuroanatomique et neurométabolique. À partir de l'imagerie par résonance magnétique à haute résolution, diverses techniques d'analyse volumétrique seront employées pour investiguer l'intégrité structurale du cerveau dans son ensemble. À l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique, le métabolisme cérébral sera mesuré dans plusieurs régions d'intérêt. De plus, ces résultats neurobiologiques seront corrélés aux performances cognitives et motrices des participants commotionnés à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques évaluant rigoureusement ces fonctions. L'interaction du gène APOE  $\epsilon 4$  sera testée sur les mesures de mémoire épisodique ainsi que sur le volume hippocampique. Dans un deuxième temps, afin de tester l'hypothèse que les commotions cérébrales peuvent précipiter le développement ultérieur de TCL, l'ensemble des résultats précédents sera mis en comparaison avec le profil clinique et neurobiologique connu du TCL.

## 2. Méthodologie

### *2.1. Participants*

Trente ex-athlètes de niveau universitaire âgés entre 50 et 70 ans seront recrutés avec l'aide d'associations d'anciens joueurs universitaires de hockey ou de football américain. Les participants seront inclus seulement s'ils ne présentent aucun des critères d'exclusion suivant : un historique d'abus d'alcool ou de drogue; une condition médicale nécessitant une médication quotidienne ou une radiothérapie (cancer, diabète, hypertension ou autres maladies cardiovasculaires); des antécédents psychiatriques; un déficit d'apprentissage; une condition neurologique (épilepsie, tumeur au cerveau, etc.); ou un historique de traumatisme crânien survenu à l'extérieur d'un contexte sportif. Les participants présenteront aussi une bonne santé physique telle qu'évaluée par une pratique hebdomadaire de sports récréatifs. La moitié de l'échantillon aura subi une ou plusieurs commotions cérébrales. Leur dernière commotion aura eu lieu lors de leur vingtaine dans le contexte de la pratique de leur sport. Le groupe contrôle, non-commotionné, sera équivalent au groupe commotionné au niveau de l'âge et de l'éducation.

### *2.2. Matériel*

Un système d'imagerie par résonance magnétique Siemens 3-T (Siemens, Erlangen, Allemagne) sera utilisé pour mener l'évaluation quantitative du volume de tissu neuronal. Ce matériel sera mis à la disposition des chercheurs par l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) située à l'institut de gériatrie de l'Université de Montréal (IUGM). Les tâches et tests de la batterie neuropsychologique nécessiteront

une copie des feuillets de réponses ainsi qu'un ordinateur portable pour les tâches informatisées.

### *2.3. Déroulement de la recherche*

Tous les participants sont évalués en deux sessions distinctes. La première session aura lieu dans une salle d'évaluation psychologique du pavillon Marie-Victorin. Elle impliquera la présence de deux expérimentateurs avec le participant. Le premier expérimentateur se chargera de recueillir les informations médicales du sujet ainsi que son historique de traumatisme crânien en l'absence du deuxième expérimentateur. Ce dernier procèdera, dans un deuxième temps, à l'évaluation neuropsychologique du participant. Cette procédure en simple aveugle vise à une administration et une correction non-biaisée des tests. La première session durera environ deux heures.

La deuxième session consiste en l'évaluation neuroradiologique du participant. Elle se déroulera dans les locaux de l'UNF. Elle implique un examen par résonance magnétique d'une heure divisé comme suit : 10 minutes d'installation du participant dans le scanner; 15 minutes d'une séquence T1 à haute résolution; 5 minutes d'une séquence T2; 30 minutes de spectroscopie par résonance magnétique. La spectroscopie s'intéressera à trois régions cérébrales; le cortex préfrontal et la matière blanche sous-jacente; les lobes temporaux médians comprenant l'hippocampe, le cortex entorhinal et le gyrus parahippocampique.



*Traitement statistique*

Le traitement des données sera réalisé à l'aide du logiciel SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, US). Les analyses statistiques viseront à comparer les moyennes des groupes contrôle et commotionné à l'aide de tests paramétriques. Les tests neuropsychologiques seront soumis à des tests-t indépendants. Les tailles d'effet seront estimées à l'aide du *d* de Cohen. Il en sera de même pour les données recueillies en spectroscopie par résonance magnétique.

Les données d'imagerie seront soumises à des techniques d'analyses volumétriques complexes qui comprennent leurs propres tests statistiques ainsi que leur méthode de correction pour comparaisons multiples. Ces outils sont implémentés dans le logiciel FSL (FMRIB, Oxford, Royaume-Uni) et dans le pipeline CIVET (BIC, McGill, Canada).

### 3. Expérience

#### SPORTS CONCUSSIONS, AGING, & APOE: A NEUROIMAGING INVESTIGATION OF THEIR INTERACTION

Sebastien Tremblay B.Sc.<sup>1</sup>, Louis De Beaumont Ph.D.<sup>1,2</sup>, Luke C. Henry M.Sc.<sup>1</sup>, Yvan  
Boulangier Ph.D.<sup>3</sup>, Alan C. Evans Ph.D.<sup>4</sup>, Pierre Bourgoïn M.D.<sup>5</sup>, Judes Poirier Ph.D.<sup>2</sup>,  
Hugo Théorêt Ph.D.<sup>1,6</sup>, Maryse Lassonde Ph.D.<sup>1,6</sup>

1. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, University of Montreal
2. Douglas Mental Health University Institute, McGill University
3. Department of Radiology, CHU Saint-Luc, University of Montreal
4. McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University
5. Department of Radiology, University of Montreal
6. Research Center of the CHU Sainte-Justine, University of Montreal

Corresponding author :

Maryse Lassonde, Ph.D.

Department of Psychology

University of Montreal

## Summary

**Background:** Recent epidemiological and experimental studies suggest a link between cognitive decline in late adulthood and sports concussions sustained in early adulthood. In order to provide the first *in vivo* neuroanatomical investigation of this troubling relation, the present study probes the neuroimaging profile of former athletes with concussions in relation to cognition, aging and genetics.

**Methods:** Fifteen former athletes who sustained their last sports concussion more than three decades ago were compared to fifteen former athletes with no history of traumatic brain injury. Participants underwent quantitative neuroimaging (optimized voxel-based morphometry, hippocampal volume, cortical thickness), proton magnetic resonance spectroscopy (medial temporal lobes, prefrontal cortices), neuropsychological testing, and were genotyped for APOE polymorphisms.

**Findings:** Relative to controls, former athletes with concussions exhibited: (i) abnormal enlargement of the lateral ventricles; (ii) cortical thinning in regions more vulnerable to the aging process; (iii) reduction of hippocampal volume modulated by a synergistic effect with APOE polymorphisms; (iv) various neurometabolic anomalies found across regions of interest; (v) episodic memory, verbal fluency and implicit motor learning decline. These neurobiological findings were associated with cognitive decline in concussed participants.

Interpretation: This study associates neurobiological underpinnings to long-term detrimental effects of sports concussion on brain function. More importantly, former athletes with remote concussions exhibit a pattern of cognitive decline and neurobiological anomalies strikingly similar to that of patients diagnosed with mild cognitive impairment (MCI), a condition often considered as a transitional stage between normal aging and Alzheimer's disease.

Funding: Canadian Institutes of Health Research; Fonds de la Recherche en Santé du Québec; Canadian Foundation for Innovation; Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada; Canada Research Chair program

## Introduction

Aging, genetics, and traumatic brain injuries (TBI) are three of the most potent risk factors of Alzheimer's Disease<sup>(Lindsay et al., 2002)</sup>. With a growing body of evidence suggesting persistent deleterious effects of the mildest form of TBI(Kevin M Guskiewicz et al., 2003), which is also the most prevalent(Langlois, Rutland-Brown, & Wald, 2006), it becomes imperative to test the hypothesis that seemingly benign sports concussion could interact with aging and AD-predisposing genes to precipitate neurodegeneration. Recent studies(Louis De Beaumont et al., 2009; K. M. Guskiewicz, et al., 2005) support that hypothesis by establishing the first links between a history of sports concussions and the symptomatology of mild cognitive impairment (MCI) in retired athletes, a condition that converts at a rate of 10-20% annually into dementia(R C Petersen et al., 1997). Until now, little anatomical evidence exists to support this

relation. The objective of this study is to use multimodal neuroimaging to explore the neuroanatomical profile of sports concussions with respect to aging, cognition, and genetics, in order to draw parallels with the well-documented neuroanatomical portraits of MCI and AD(Weiner et al., 2010).

## Methods

### **Participants**

All 30 participants included in this study were former university level athletes between the ages of 51 and 75 recruited with the help of university athletics organizations. All participants played for their respective college or university's hockey or football team. Participants were included if they met all of the following criteria: no history of alcohol abuse and/or substance abuse; no medical condition requiring daily medications or radiotherapy (malignant cancers, diabetes, hypertension and/or other cardiovascular diseases); no previous history of psychiatric illness, learning disability, neurological history (seizure or brain tumour) or TBI unrelated to contact sports. Participants included in the present study had no history of concussion after their university years. To better control for data contamination due to the protective properties of regular physical activity on the development of Alzheimer's disease(Lindsay, et al., 2002), participants had to regularly engage in physical activity such as playing recreational non-contact hockey and/or football, playing tennis, playing golf, hiking, skiing or taking walks.

Participants were divided into two groups. The experimental group consisted of 15 former university level athletes with a mean age of 60.87 years (SD 7.51) and a mean level of education of 16.67 years (SD 4.07) who sustained their last sports concussion in early adulthood. Concussion was defined according to the definition provided by the 2009 Consensus Statement on Concussion in Sports (Mccrory, et al., 2009) as «a complex pathophysiological process affecting the brain, induced by traumatic biomechanical forces, that results in the rapid onset of short-lived impairment of neurologic function that may or may not include LOC». The severity of all reported concussions was retrospectively classified by a physician using the practice parameters of the American Academy of Neurology (AAN, 1997). The classification was based upon the results obtained on a standardized concussion history questionnaire (Louis De Beaumont, et al., 2009) inquiring about the number of previous concussions (if any), their approximate date, the description of the accident, and the nature and duration of on-field post-concussion severity markers (confusion and/or disorientation, retrograde and/or anterograde amnesia and LOC). The number of concussions sustained ranged from 1 to 5 ( $M= 2$ ,  $SD= 1.3$ ) and the time elapsed since the last concussion spanned from 29 to 53 years (mean 37.08  $SD 7.10$ ). The severity of concussions were: Grade 1 (concussion symptoms or mental status abnormalities on examination lasting less than 15 minutes, no loss of consciousness (LOC)); Grade 2 (concussion symptoms or mental status abnormalities on examination lasted more than 15 minutes, no LOC); and Grade 3 (LOC either brief (seconds) or prolonged (minutes)) according to the American Academy of Neurology practice parameters (AAN, 1997). All brain injuries

retrospectively classified as ‘mild’ on the Glasgow Coma Scale where scores ranged from 13 to 15.

The control group included 15 former university level athletes with a mean age of 58.13 (SD 5.28) and a mean level of education of 17.27 (SD 3.45) who had no prior history of concussion. The two groups did not differ according to age ( $t(28) = 1.15, p = .259$ ) or level of education ( $t(28) = 0.44, p = .666$ ). The study was approved by the local ethics committees and all participants provided written informed consent prior to testing.

### **Procedures**

All participants underwent two testing sessions. Session one included the administration of the concussion history questionnaire, the general health questionnaire (Louis De Beaumont, et al., 2009) and a neuropsychological test battery aimed at assessing the presence of MCI. Session two was entirely dedicated to neuroimaging.

The neuropsychological assessment included tests of general cognitive function, depression symptoms, verbal fluency, verbal and visual episodic memory, visual attention and implicit motor learning. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was administered as a rapid screening tool for cognitive impairment (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Given the presumed association between concussion and depressive symptoms (J.-K. Chen, Johnston, Petrides, & Ptito, 2008), the Beck Depression Inventory II (BDI-II) was used to control for symptoms of depression. The Taylor Complex Figure Test (TCFT) was administered in order to assess incidental learning and visual memory. To evaluate verbal memory, the Rey Auditory Verbal Learning Test was administered. Both these tests were followed by a 20-minute delayed recall condition as well as a recognition test. Verbal fluency over 60 seconds was assessed with letters

'F', 'A', 'S' and with categories 'animals', 'fruits' and 'furniture'. Visual attention and inhibition was assessed with the Symbol digit modalities test and the Color trail test (A & B). Finally, a version of the Serial Reaction-Time Task (SRTT) adapted from Perez MA et al. (Perez, Wise, Willingham, & Cohen, 2007) running on SuperLab 4.0 (Cedrus, San Pedro, CA) was administered to assess procedural learning of an implicit motor sequence. This neuropsychological test battery was administered by a trained graduate student blinded to participants' concussion history.

DNA extraction from saliva samples was performed using Oragene OG-250s kits (DNA Genotek, Ottawa, Canada) and participants were genotyped for APOE 112 (rs429358)-158 (rs7412) polymorphisms. Polymerase chain reaction (PCR) amplification was carried out as previously described (Ronald C Petersen et al., 2005). APOE polymorphisms were subsequently determined via an established pyrosequencing protocol (Ronald C Petersen, et al., 2005). Since APOE is known to precipitate AD pathology following an APOE- $\epsilon$ 4 (AD risk factor) (Poirier, et al., 1993); APOE- $\epsilon$ 3 (Neutral); APOE- $\epsilon$ 2 (AD neuroprotection) (Corder et al., 1994) gradient in an allelic dose-dependent manner, the 'APOE gradient' variable is defined as: APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 = -2; APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 3 = -1; APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 2 = -1; APOE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 = 0; APOE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 2 = +1; and APOE  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 = +2.

All MR examinations were performed on a Siemens 3T Magnetom TIM TRIO scanner with a 12-channel head coil (Siemens, Erlangen, Germany). 3D high resolution T1-weighted images of the brain were acquired using a sagittal MP-RAGE sequence



(TR=2300ms; TE=2,91ms; Slices=176) with a  $1\text{mm}^3$  resolution. T2-weighted images were obtained using a turbo spin-echo sequence (TR=3000ms; TE=78ms; Slices=48) for diagnostic purposes. Proton magnetic spectra ( $^1\text{H}$ -MRS) were obtained from voxels localized in bilateral medial temporal lobes (MTL) and bilateral prefrontal cortices (PFC) (Figure 1). All voxels contained a mixture of grey and white matter while avoiding potential signal artifacts from ventricles, fatty tissues and bones. Proton signal detection using the point-resolved spectroscopy pulse sequence (PRESS) was performed after suppression of the water signal with the chemical shift selective sequence.  $\text{H}_2\text{O}$  signal was acquired for internal reference(Christiansen, Henriksen, Stubgaard, Gideon, & Larsson, 1993) using a PRESS sequence with unsuppressed water signal. Acquisition parameters were the following: TR=1200 ms; TE=30 ms; 128 averages. Free induction decays were transferred to a Silicon Graphics workstation and processed with the LCModel software version 6.1(Provencher, 1993). The following metabolites were quantified : N-Acetylaspartate (NAA), myo-inositol (mI), choline containing compounds (Cho), as well as  $\text{H}_2\text{O}$  for internal reference.

High resolution T1-weighted images were analysed with FSL-VBM, a voxel-based morphometry style analysis(Good et al., 2001) carried out with FSL tools(Smith et al., 2004). Modulated and segmented images were smoothed with a 4mm isotropic Gaussian kernel and fitted to the general linear model using permutation-based non-parametric testing, correcting for multiple comparisons across space. Additionally, brain tissue volumes (including grey matter volume, white matter volume and ventricular CSF), normalized for subject head size, were estimated using SIENAX(Smith et al., 2002)

from the FSL toolbox. To obtain a finer examination of the hippocampi, volume and vertex analyses of the subcortical structure were carried out using FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST). Lastly, cortical thickness analyses were executed using the CIVET pipeline (Brain-Imaging Center, McGill, Canada). All of the above-mentioned tools for structural data analysis are fully automated and user-independent.

### **Statistical analyses**

All values are expressed as means (standard deviations). Data were analysed with SPSS 16 (SPSS, Chicago, IL) unless otherwise specified. Significance level was set at  $p < .05$ , bilaterally. Effect sizes for mean differences were estimated with Cohen's  $d$ . MMSE and BDI-II, which scores were collected for screening purpose, were not subjected to statistical analyses. Group mean differences for TCFT, SDMT, SRTT and Color trail test were tested using Student's  $t$  tests for independent samples. Composite measures of verbal fluency and RAVLT were tested with standard MANOVA and corrected for multiple comparisons with Wilks' lambda ( $\lambda$ ).

In order to limit the number of statistical comparisons, group mean differences for  $^1\text{H}$ -MRS data were conducted with Student's  $t$  tests, only where a previous experiment (Chantal, et al., 2004) from our group using the same acquisition parameters and ROIs demonstrated a significant segregation between MCI patients and matched controls. These included NAA, mI and Cho in the MTL, and Cho in the PFC. Two-tailed Pearson correlations, corrected for multiple comparisons with False Discovery Rate

(FDR), were computed between neuropsychological tests and  $^1\text{H-MRS}$  data that both significantly discriminated groups, following an anatomical-functional rationale. Using the SurfStat toolbox (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>), cortical thickness data was tested for main effect of group, age, and their interaction, corrected with FDR. The combined effects of concussions with age and AD-related APOE gene were explored using standard two-way ANOVA models.

### **Role of the funding sources**

The sponsors had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or the writing of the report. All authors had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

### **Results**

All participants had MMSE score  $\geq 27$  ( $M= 29.30$ ,  $SD= .99$ ) and BDI-II score  $\leq 9$  ( $M= 3.18$ ,  $SD= 3.14$ ). Demographic data and neuropsychological assessment tests results are summarized in Table 1. Relative to controls, former athletes with concussion(s) showed reduced verbal fluency ( $\lambda = .40$ ,  $F(4,25) = 9.40$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .60$ ) and altered visual episodic memory on both delayed recall ( $t(27) = 2.36$ ,  $p = .026$ ,  $d = .86$ ) and recognition ( $t(27) = 2.61$ ,  $p = .015$ ,  $d = .95$ ) conditions of the TCFT as well as lower implicit motor learning of a repeating sequence ( $t(27) = 2.32$ ,  $p = .029$ ,  $d = .87$ ).  $^1\text{H-MRS}$  examination detected a significant elevation of  $\text{mI} / \text{H}_2\text{O}$  in the left MTL of formerly concussed participants ( $t(23) = -2.54$ ,  $p = .037$ ,  $d = .89$ ) that correlated strongly with the TCFT delayed recall score ( $r = -.72$ ,  $p = .008$ ), after FDR correction for multiple comparisons.

The same ROI also exhibited an abnormal reduction in choline-containing compounds ( $t(25) = 2.15$ ,  $p = .041$ ,  $d = .84$ ), while the right PFC presented a significant increase in the same metabolite ( $t(26) = -2.54$ ,  $p = .017$ ,  $d = .96$ ), when referenced to  $H_2O$ .

Structural images of the brain processed by optimized VBM revealed no GM density differences between groups after correction with permutation-based statistics. In contrast, SIENAX analysis revealed a significant enlargement of the lateral ventricles of concussed participants ( $t(28) = -2.44$ ,  $p = .023$ ,  $d = .89$ ) that correlated positively with episodic memory performance deficits at the RCFT recognition condition ( $r = .55$ ,  $p = .033$ ). As expected, cortical thickness analysis presented a detrimental main effect of age when the two groups were combined (Figure 2). However, this adverse age effect was considerably exacerbated in former concussed athletes, as revealed by the significant age x group interaction in various frontal, temporal and parietal ROIs (Figure 3). In addition, these clusters of abnormal thinning correlated markedly with the episodic memory decline detected in formerly concussed participants at the TCFT delayed recall condition (Figure 3). In keeping with previous findings in cognitively intact older individuals (Wishart et al., 2006), hippocampal volume was significantly modulated by APOE ( $F(1, 28) = 5.91$ ,  $p = .021$ ) using FIRST analysis. While no group difference was found on hippocampal volume using FIRST analysis, the APOE gradient X group interaction, however, did reach statistical significance ( $F(1,28) = 4.37$ ,  $p = .040$ ). This effect was mostly driven by neuroprotective effects of the APOE- $\epsilon 2$  polymorphism on hippocampal volume specific to concussed carriers as well as disproportionately reduced hippocampal size found in concussed APOE- $\epsilon 4$  carriers.

## Discussion

Our research group previously unveiled that, relative to a group of former athletes with no prior history of sports concussion, former athletes who sustained their last sports concussion more than 30 years ago exhibited brain function declines that resembled those of MCI patients (Louis De Beaumont, et al., 2009). In an attempt to rest this finding upon a neurobiological basis, this study is the first one to explore the synergistic effects of aging and AD-predisposing genes on sports concussion using multimodal neuroimaging in correlation with cognitive assessment. This experimental research reveals 1) a replication of episodic memory decline in former athletes with concussion, 2) altered motor learning similar to that documented in young concussed athletes (De Beaumont, Tremblay, Theoret, & Lassonde, *in press*), 3) significant decline on measures of verbal fluency, 4) abnormally elevated myo-inositol relative concentration in the left MTL that correlates with episodic memory decline, 5) perturbation of the choline-containing compounds concentrations in both left MTL and right PFC, 6) a significant lateral ventricles enlargement that correlates with episodic memory decrements, 7) a synergistic effect of age and concussion on cortical thickness measures in various ROIs that correlates with TCFT performance decrement 8) and a synergistic effect of the AD-predisposing gene APOE and concussion on left hippocampal volume.

Perhaps the most significant finding of this study is the enlargement of the lateral ventricles detected in concussed participants. Lateral ventricles expansion is present in

various neurodegenerative conditions, including AD and, to a lesser extent, MCI(Fleisher et al., 2008; Jack, et al., 2005). Aside from being considered a significant predictor of conversion from amnesic MCI to AD(Fleisher, et al., 2008), annual ventricular enlargement rate is even found to be predictive of conversion to MCI from the normal aging state(Jack, et al., 2005). The clinical significance of this finding in former athletes with concussion is further substantiated by the significant relation found with episodic visual memory decline, a relation also present in patients with TBI of much greater severity(Himanen et al., 2005).

The detrimental effect of normal aging on MRI-based cortical thickness measurement is well demonstrated(Fjell et al., 2009). The presence of this same relation over our entire study sample further supports this notion. More importantly, when group was included as an additional factor to aging, a significant interaction indicated accentuated cortical thinning in concussed athletes over various ROIs known to be particularly vulnerable to the aging process (i.e. frontal, temporal and temporo-parietal cortices)(Fjell, et al., 2009). This synergistic effect of aging and concussions on premature thinning was also found to correlate with episodic memory decline in concussed participants, a finding questioning whether concussions act simply as an accelerating agent to the aging process or rather reflects the insidious installation of an age-related neurodegenerative process(Singh, et al., 2006). In addition to aging, APOE polymorphisms was associated with concussions to modulate left hippocampal volume. This finding shares striking similarities with the MCI pathology. Indeed, in MCI patients, left hippocampal grey matter atrophy was found to exert a stronger effect than the right hippocampus in the

prediction of amnesic MCI occurrence and this left hippocampal atrophy was accentuated in APOE- $\epsilon$ 4 carriers relative to non-carriers(H. Zhang, et al., 2010). Taken together, these findings reveal that sports concussions associate with aging and APOE to yield a neuroanatomical-functional profile markedly similar to that of the MCI condition.

Further evidence in favor of this association was found using H-MRS. Indeed, choline-containing compounds, for which the H-MRS signal is mainly composed of cytosolic glycerolphosphocholine and phosphocholine(Klein, 2000), present a variable pattern of alteration in MCI and AD, partly explained by a moderate test-retest reliability across different methodologies(Valenzuela & Sachdev, 2001). Using precisely the same methodology, previous work from our group conducted with a MCI population(Chantal, et al., 2004) found identical choline alterations in the same ROI to those obtained in concussed athletes from the current study. Although various explanations have been proposed to account for this neurometabolic imbalance, increased membrane turnover due to neuronal degeneration is perhaps most consistently reported(Klein, 2000).

Elevated myo-inositol in the MTL found in concussed athletes, on the other hand, is more compellingly supported in the MCI literature(Kantarci, et al., 2008) and is also found to correlate with neurofibrillary tangles count (NFT) in post-mortem AD brains(Klunk, Xu, Panchalingam, McClure, & Pettegrew, 1996). This excess of mI, which is known as a marker of glial proliferation(Fisher, et al., 2002), is in line with the recent neuropathological uncovering of hippocampal NFT deposition in deceased professional football players<sup>(Omalu et al., 2006)</sup>. Converging evidence indicates that early NFT deposition over the perirhinal cortex seems to be linked to early visual recognition

memory impairments in MCI patients(Barbeau et al., 2004), a finding also consistent with the chronic effects of concussions reported herein. The strong correlation between elevated myo-inositol and episodic memory deficit found in former concussed athletes emphasizes the clinical significance of this novel finding.

This study replicates previous findings of episodic memory decline in formerly concussed athletes in addition to uncovering verbal fluency decrements for the first time in this population. Interestingly, a concomitant decline in verbal fluency and non-verbal episodic memory was identified as a key predictor of AD conversion in a population of very mildly impaired individuals ( $MMSE \geq 24$ )(Salmon et al., 2002) . In parallel, the implicit motor learning impairment found in this study has been associated with persistent M1 intracortical inhibition alterations in both young and late adulthood concussed athletes(De Beaumont, Lassonde, et al., 2007; Louis De Beaumont, et al., 2009). Indeed, compromised bidirectional synaptic plasticity in M1 through altered intracortical inhibition mechanism was found to be related to lower implicit motor learning(De Beaumont, et al., *in press*). It remains unknown if pervasive alterations of synaptic plasticity mechanisms occurring in M1 extend to hippocampal structures and if so, how it may relate to both episodic memory decline and hippocampal volume changes.

Although exploratory, this research unveils disquieting parallels between the neurobiological profile of patients with MCI and that of otherwise-healthy former high-level athletes with concussions. Generalizability of these findings warrants caution



considering that this study sample was highly educated, both physically and mentally active, and were on average ten years younger than the typical age of onset of MCI. Moreover, the prevalence of APOE- $\epsilon$ 2 carriers, which exert significant protective effects on brain functions, was nearly threefold in this entire sample. Hence, this neuroanatomical profile may well underestimate the more typical pattern of brain decline to be found in the general population who are aging with a prior history of sports concussions. Large-scale longitudinal studies are urgently needed to validate these novel findings.

### Figure legends

Figure 1. **Regions of interest for <sup>1</sup>H-MRS examination.** T1-weighted image of a brain showing approximate locations of the voxels used for magnetic resonance spectroscopy.

A: Medial temporal lobes (hippocampus, part of subiculum, entorhinal cortex and

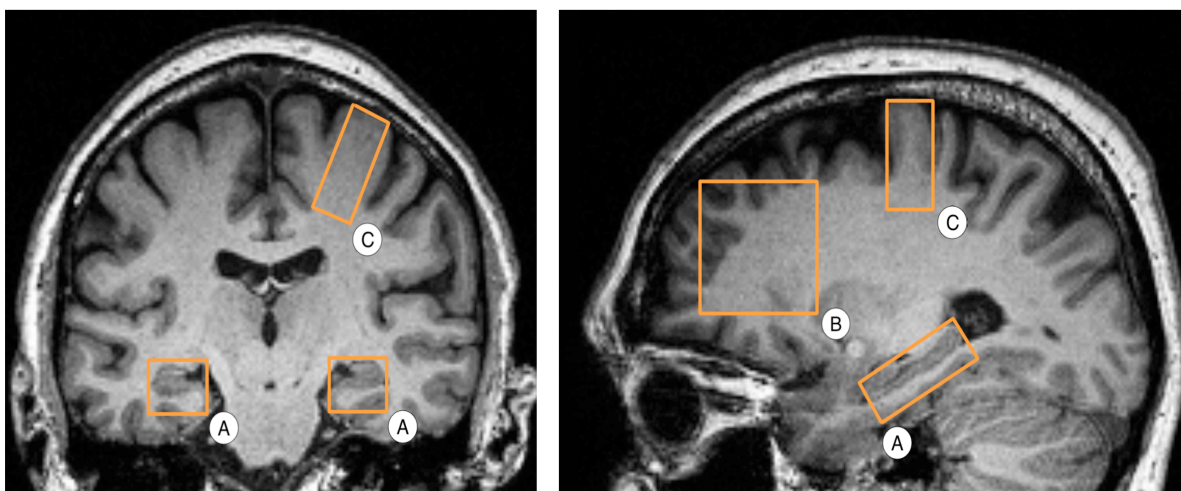
parahippocampal gyrus) (1.5 x 1.8 x 3.6 cm<sup>3</sup>) B: Prefrontal cortices (3.5 x 3.5 x 2 cm<sup>3</sup>)

C: Dominant hand representation on primary motor cortex (1.5 x 1.5 x 4 cm<sup>3</sup>). PFC and M1 voxels were positioned to enclose the maximal amount of grey matter.

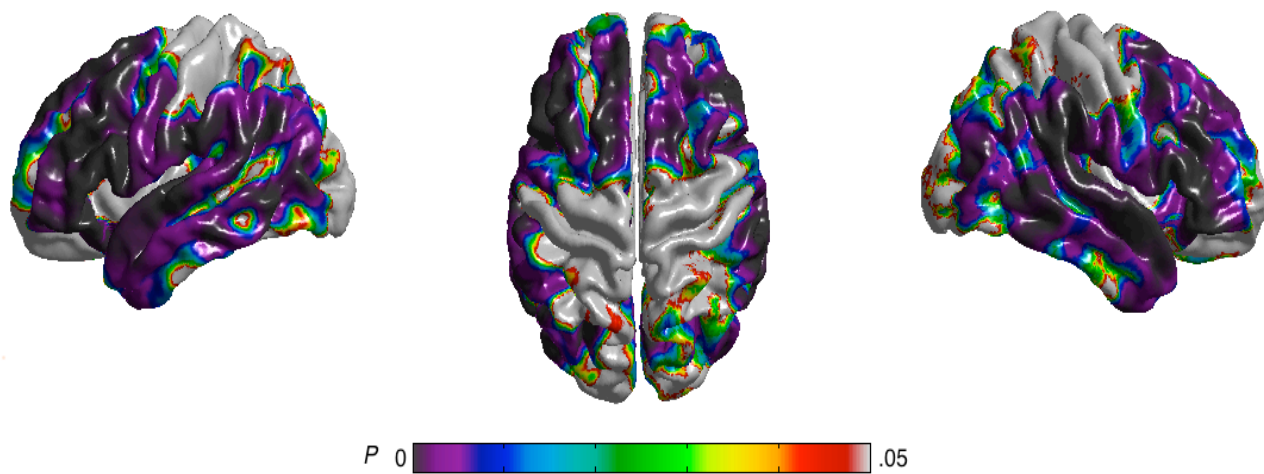
Figure 2. **Age effect on cortical thickness.** Main effect of age on cortical thickness over the entire sample. Colours encode the *p* value, FDR corrected.

Figure 3. **Synergistic effect of concussion and aging.** Clusters of significant interaction between concussion history (groups) and aging effect on cortical thickness. Concussed participants exhibited a pronounced detrimental effect of aging in four clusters : Left frontal, right frontal, right temporo-parietal, and right temporal cortices. Colours encode *p*-value, FDR corrected. In concussed participants, abnormal cortical thinning in some clusters correlates with episodic memory decline on Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT).

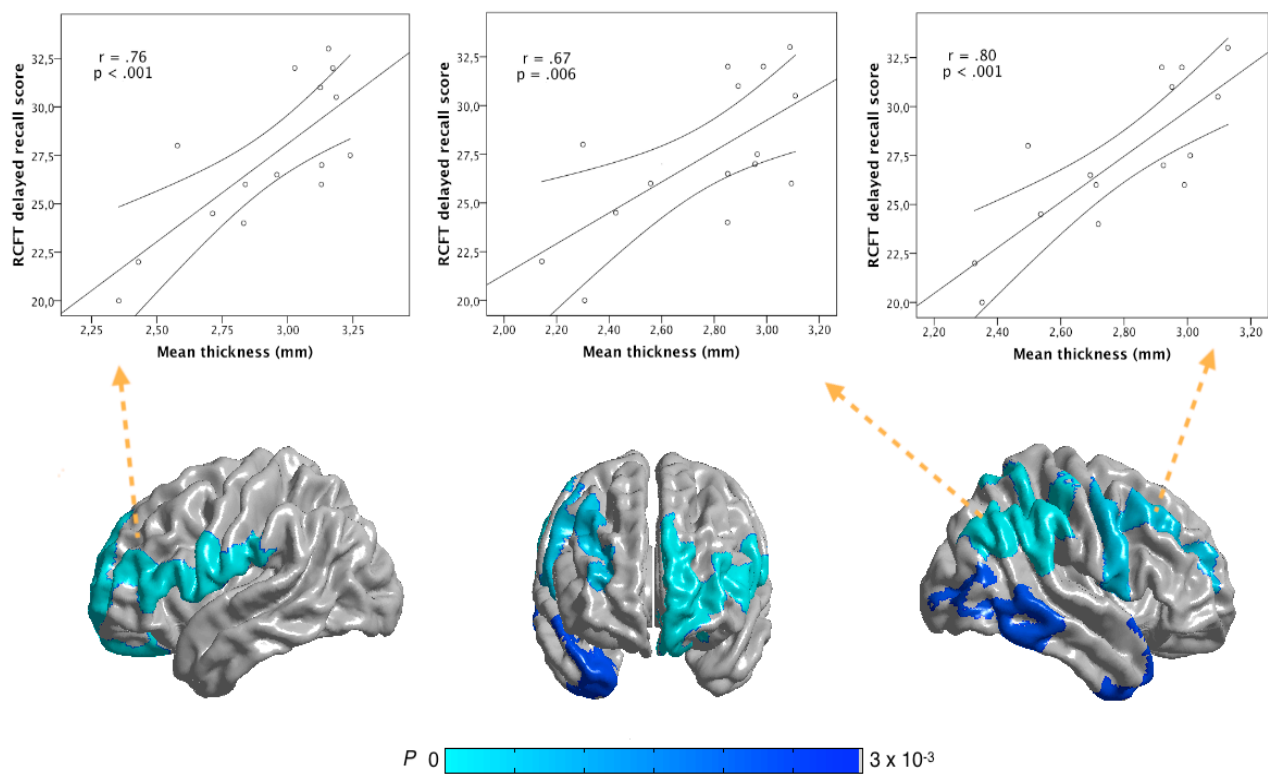
Expérience, Figure 1



Expérience, Figure 2



Expérience, Figure 3



## Expérience, Tableau 1

Table 1. Demographic and neuropsychological data

<b>Measures</b>	<b>Controls Mean (SD)</b>	<b>Concussed Mean (SD)</b>	<b>P</b>
N	15	15	
Age	58.13 (5.28)	60.87 (7.51)	
Education (years)	17.27 (3.45)	16.67 (4.06)	
MMSE	29.40 (1.12)	29.20 (0.86)	
BDI-II	2.93 (3.08)	3.43 (3.29)	
RCFT			
Immediate recall	30.14 (2.58)	27.80 (3.95)	.072
Delayed recall	30.18 (2.47)	27.33 (3.83)	.026
Recognition	20.36 (1.28)	18.60 (2.19)	.015
SRTT (milliseconds)			
Sequence-specific	94.19 (39.39)	48.75 (63.43)	.029
Non-specific	20.31 (31.37)	4.96 (83.50)	.531
RAVLT	$\lambda$	$\lambda$	.162
Verbal fluency	$\lambda$	$\lambda$	< .001

$\lambda$  = multivariate means (MANOVA); MMSE = Mini mental state examination;  
 BDI-II = Beck depression inventory II; RCFT = Rey complex figure test;  
 SRTT = Serial reaction time task; RAVLT = Rey auditory verbal learning test.

## References

1. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002 Sep 1;156(5):445-53.
2. Guskiewicz KM, Mccrea M, Marshall SW, Cantu RC, Randolph C, Barr W, et al. Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2549-55.
3. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006 Sep-Oct;21(5):375-8.
4. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, Mccrea M, Cantu RC, Randolph C, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*. 2005 Oct 1;57(4):719-26; discussion -26.
5. De Beaumont L, Théoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, et al. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*. 2009 Mar 1;132(Pt 3):695-708.
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997 Jan 1;9 Suppl 1:65-9.
7. Weiner MW, Aisen PS, Jack CR, Jr., Jagust WJ, Trojanowski JQ, Shaw L, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement*. 2010 May;6(3):202-11 e7.

8. Mccrory P, Meeuwisse W, Johnston K, Dvorak J, Aubry M, Molloy M, et al. Consensus Statement on Concussion in Sport: the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *British Journal of Sports Medicine*. 2009 May 1;43(Suppl\_1):i76-i84.
9. AAN. Practice parameter: the management of concussion in sports (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee. *Neurology*. 1997 Mar 1;48(3):581-5.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov 1;12(3):189-98.
11. Chen J-K, Johnston KM, Petrides M, Ptito A. Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jan 1;65(1):81-9.
12. Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG. Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci*. 2007 Jan 31;27(5):1045-53.
13. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88.
14. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993 Sep 18;342(8873):697-9.



15. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Jr., et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1994 Jun;7(2):180-4.
16. Christiansen P, Henriksen O, Stubgaard M, Gideon P, Larsson HB. In vivo quantification of brain metabolites by <sup>1</sup>H-MRS using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging.* 1993 Jan 1;11(1):107-18.
17. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med.* 1993 Dec 1;30(6):672-9.
18. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001 Jul 1;14(1 Pt 1):21-36.
19. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004 Jan 1;23 Suppl 1:S208-19.
20. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage.* 2002 Sep 1;17(1):479-89.
21. Chantal S, Braun CMJ, Bouchard RW, Labelle M, Boulanger Y. Similar <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Brain Res.* 2004 Apr 2;1003(1-2):26-35.

22. Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, Rabin LA, McDonald BC, Flashman LA, et al. Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1221-4.
23. De Beaumont L, Tremblay S, Theoret H, Lassonde M. Altered bidirectional plasticity and reduced motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*. *in press*.
24. Jack CR, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1227-31.
25. Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008 Jan 15;70(3):191-9.
26. Himanen L, Portin R, Isoniemi H, Helenius H, Kurki T, Tenovuo O. Cognitive functions in relation to MRI findings 30 years after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005 Jan 1;19(2):93-100.
27. Fjell AM, Westlye LT, Amlie I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al. High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. *Cerebral Cortex*. 2009 Sep 1;19(9):2001-12.
28. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov 1;129(Pt 11):2885-93.
29. Zhang H, Trollor JN, Wen W, Zhu W, Crawford JD, Kochan NA, et al. Grey matter atrophy of basal forebrain and hippocampus in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov 3.

30. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm.* 2000 Jan 1;107(8-9):1027-63.
31. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology.* 2001 Mar 13;56(5):592-8.
32. Kantarci K, Petersen RC, Przybelski SA, Weigand SD, Shiung MM, Whitwell JL, et al. Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol.* 2008 Dec 1;65(12):1621-8.
33. Klunk WE, Xu C, Panchalingam K, McClure RJ, Pettegrew JW. Quantitative <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P MRS of PCA extracts of postmortem Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of aging.* 1996 Jan 1;17(3):349-57.
34. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem.* 2002 Aug 1;82(4):736-54.
35. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MI, Shakir AM, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery.* 2006 Nov 1;59(5):1086-92; discussion 92-3.
36. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology.* 2004 Apr 27;62(8):1317-22.
37. Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, Booth A, Hofstetter CR, Thal LJ, et al. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology.* 2002 Oct 8;59(7):1022-8.

38. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Theoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*. 2007 Aug;61(2):329-36; discussion 36-7.

## 4. Discussion

### 4.1. Résultats principaux

Cette recherche avait pour objectif de documenter *in vivo* le profil neurobiologique d'ex-athlètes sexagénaires ayant subi des commotions cérébrales il y a plus de 30 ans et de le mettre en relation avec des mesures neuropsychologiques de leur fonctionnement cognitif. Les résultats ont dévoilé un patron d'anomalies structurales (corticales et sous corticales) ainsi que neurométaboliques qui corrèlent avec le déclin cognitif chez ces ex-athlètes commotionnés. Nous discuterons plus en profondeur de la signification de chacun de ces résultats.

### 4.2. Neuropsychologie chez le jeune athlète

L'évaluation neuropsychologique chez les commotionnés offre généralement des résultats différents dépendamment du délai suite à la commotion cérébrale. Durant la période aigüe suivant la commotion, l'athlète présente généralement une baisse de performance à divers tests neuropsychologiques, principalement ceux évaluant la vitesse de traitement de l'information, la mémoire et les fonctions exécutives (Aubry et al., 2002). Dans la majorité des cas, ces déficits se résorbent à l'intérieur de la semaine suivant l'accident, de pair avec la disparition de la majorité des symptômes physiques post-commotionnels. Cette convergence donne l'impression qu'il y a un retour à la normale du fonctionnement cognitif chez l'athlète commotionné. Cette conception est supportée par plusieurs études démontrant un fonctionnement cognitif normal au-delà de la période aigüe en utilisant les batteries de tests neuropsychologiques traditionnelles (Iverson, 2005; Lovell, 2009). Récemment, une étude de Bruce et Echemendia a

démontré qu'il n'y a pas de différences, ni aux tests papier-crayon ni aux tests informatisés en vigueur dans les associations sportives professionnelles (LNH, NFL/LCF), entre de jeunes athlètes asymptomatiques présentant un historique de plus de trois commotions cérébrales et des athlètes contrôles (Bruce & Echemendia, 2009).

L'utilisation d'outils d'investigation du fonctionnement cognitif tel que l'électroencéphalographie (EEG) nous peint un tout autre portrait. Plusieurs études de potentiels évoqués faisant appel à la composante P300 ont démontré des perturbations électrophysiologiques que l'on croit refléter un fonctionnement cognitif sous-optimal chez les commotionnés (De Beaumont, Brisson, et al., 2007; Gosselin, Theriault, Leclerc, Montplaisir, & Lassonde, 2006; Polich, 2004). Toutefois, ces mesures ne semblent pas être reliées aux performances cognitives des athlètes qui présentent des performances comportementales normales. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer l'incohérence des observations comportementales et électrophysiologiques. La première explication a trait à la sensibilité des mesures. Il est supposé que la commotion cérébrale amène une diminution sous-clinique des performances cognitives chez les athlètes qui n'est pas détectable à partir des tests neuropsychologiques conventionnels. La deuxième hypothèse propose que les jeunes athlètes font appel à un mécanisme compensatoire qui, malgré une perturbation fonctionnelle de certaines régions cérébrales, permettrait de recruter des régions avoisinantes afin d'offrir une performance comportementale équivalente. Cette idée est supportée par quelques études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelles chez des athlètes commotionnés

asymptomatiques (Jantzen, Anderson, Steinberg, & Kelso, 2004) et symptomatiques (J. K. Chen et al., 2004).

#### 4.3. Neuropsychologie chez l'athlète retraité

Bien qu'à un stade embryonnaire, l'évaluation neuropsychologique chez des athlètes ayant subi des commotions cérébrales il y a plus de 30 ans ne présente pas le même portrait. Jusqu'ici, seulement une autre recherche s'est intéressée à cette population spécifique à l'aide de tests neuropsychologiques conventionnels. Dans cet ouvrage, il a été démontré que les athlètes commotionnés présentent un déclin en mémoire épisodique visuelle, plus précisément, en mémoire de reconnaissance à la figure de Rey (L. De Beaumont, et al., 2009). Dans la présente recherche, ce résultat a été répliqué en utilisant une forme alternative de la figure de Rey, soit la figure de Taylor. De plus, les mesures de rappel immédiat et de rappel différé, qui affichaient une forte tendance vers la signification dans la dernière étude, on maintenant franchi le seuil statistique. Puisque les deux études sont extrêmement semblables au niveau de leur échantillon, et que la Figure de Rey et celle de Taylor sont des formes alternatives qui évaluent le même construit, il est difficile d'expliquer cette divergence par des raisons méthodologiques.

Il est probable que les mesures de rappel différé et de rappel immédiat soient moins sensibles aux effets à long terme des commotions cérébrales, comparativement aux tests de mémoire de reconnaissance, ce qui les rendraient plus vulnérables aux variations issues de l'erreur d'échantillonnage. La sensibilité accrue des tests évaluant la mémoire de reconnaissance a d'ailleurs été reconnue pour le diagnostic précoce de TCL

(Barbeau, et al., 2004), et mise en relation avec l'atteinte du cortex périrhinal par les toutes premières apparitions d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) dans la progression de la maladie d'Alzheimer (MA) (Braak & Braak, 1991). Sachant que chez le singe, la lésion du cortex périrhinal affecte spécifiquement la mémoire de reconnaissance (Meunier, Bachevalier, Mishkin, & Murray, 1993), il est supposé que cette faculté puisse, chez l'humain, être atteinte des premiers déficits de mémoire épisodique dans la phase prodromale de MA. Il serait intéressant de mener des analyses post-mortem d'athlètes commotionnés décédés vers 60 ans afin de déterminer si ceux-ci présentent des dégénérescences neurofibrillaires dans le cortex périrhinal, région touchée très précocément dans la maladie d'Alzheimer et associée à la mémoire de reconnaissance visuelle.

La présente étude a aussi fait la première observation d'un déclin de la fluence verbale chez les commotionnés âgés. La fluence verbale a été évaluée de manière phonétique avec les lettres F,A,S et de manière sémantique avec les catégories animaux, fruits et meubles. Puisque les auteurs n'avaient pas d'hypothèse a priori quant à laquelle de ces deux versions seraient affectées, les analyses statistiques ont été réalisées de manière à créer un score composite de fluence verbale. À titre post hoc, l'analyse indépendante de chaque version de la tâche révèle que la fluence sémantique est davantage touchée que la fluence formelle chez les commotionnés. Il semblerait que la version sémantique de la tâche soit principalement sous-tendue par des réseaux temporaux (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006), une région qui a présenté plusieurs anomalies métaboliques chez les commotionnés vieillissants.



Finalement, plusieurs anomalies motrices ont été documentées chez les jeunes et les ex-athlètes à l'aide de la stimulation magnétique transcrannienne (De Beaumont, Lassonde, et al., 2007; L. De Beaumont, et al., 2009). Plus récemment, une tâche d'apprentissage moteur implicite avait révélé un déficit d'apprentissage spécifique à la séquence chez les jeunes athlètes commotionnés asymptomatiques (De Beaumont, et al., *in press*). Ce déclin avait été mis en relation avec une réduction de la plasticité synaptique sous-tendue par la potentialisation à long terme (PLT) et la dépression à long-terme (DLT) dans le cortex moteur primaire. Dans la présente étude, le même déclin d'apprentissage moteur implicite a été observé chez les anciens athlètes. Bien qu'il soit connu que les altérations gabaergiques du système moteur persistent à travers le vieillissement, il reste à vérifier si les PLT/DLT sont impliqués dans cette atteinte comportementale chez l'athlète commotionné vieillissant.

En résumé, plusieurs altérations neurophysiologiques sont présentes chez les jeunes athlètes quelques mois après leur commotion cérébrale, sans toutefois provoquer de déficits comportementaux notables. Par contre, lorsque ces athlètes atteignent la soixantaine, les tests neuropsychologiques conventionnels parviennent à capter des diminutions de performances à certaines tâches cognitives et motrices. Ce phénomène dénote clairement la présence d'une interaction entre les effets à long terme des commotions cérébrales et le processus de vieillissement normal. Le mécanisme de cette interaction reste encore à élucider, mais certaines hypothèses proposent tout de même des idées intéressantes. Le concept de réserve cognitive implique que la résilience du cerveau au dommage neuropathologique dépend de sa capacité à recruter d'autres

réseaux neuronaux pour palier aux difficultés. Ceci est en accord avec ce qui est observé chez le jeune athlète commotionné à partir de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (J. K. Chen, et al., 2004), où les anomalies cérébrales ne trouvent pas de correspondants comportementaux. De plus, le modèle de réserve cognitive propose que cette résilience diminue au fur et à mesure que le vieillissement normal progresse (Craik & Bialystok, 2006). Ainsi, les jeunes commotionnés seraient en mesure de compenser les effets délétères de la commotion cérébrale sur le fonctionnement cérébral afin de maintenir une performance optimale aux tests neuropsychologiques, ce que les athlètes commotionnés vieillissants ne parviendraient plus à faire adéquatement à partir d'un certain âge.

#### 4.4. Volume ventriculaire

L'évaluation neuroanatomique *in vivo* réalisée dans le cadre de cette étude est la première tentative du genre chez cette population. Conséquemment, il est difficile de mettre en contexte ces résultats à l'intérieur de la littérature sur les commotions cérébrales, ou même de celles sur les traumatismes crâniens en général. Face à l'hypothèse d'une relation entre les commotions cérébrales dans la vingtaine et le développement du trouble léger de la cognition dans le vieillissement, les principales comparaisons neuroanatomiques ont été réalisées avec le profil de ce dernier, qui est déjà très bien documenté.

La première technique d'analyse volumétrique utilisée visait à mesurer le volume total des trois principaux tissus cérébraux : la matière grise, la matière blanche et le

liquide céphalorachidien. Après avoir corrigé ces volumes en fonction de l'espace intracrânien, un simple test de différence de moyenne de groupe a été effectué sur les trois variables. Une différence importante a été notée au niveau du volume occupé par le liquide céphalorachidien dans le cerveau, excluant celui contenu dans l'espace sub-arachnoïdien (l'analyse n'en tient pas compte). Ce résultat est interprété comme une expansion du volume des ventricules latéraux et du troisième ventricule chez les commotionnés âgés.

L'expansion ventriculaire est présente dans plusieurs neuropathologies. Chez les traumatisés crâniens sévères (GCS < 8), l'expansion des ventricules latéraux est visible déjà quelques semaines après l'incident (Bigler, et al., 2002; Bigler, et al., 2006; Blatter, et al., 1997), et corrèle avec le déclin des performances cognitives (Blatter, et al., 1997). Himanen et collègues avaient déjà identifié l'expansion du volume des ventricules latéraux comme une caractéristique anatomique offrant une bonne prédiction de l'état cognitif futur de la victime d'un traumatisme crânien sévère (Himanen, et al., 2005). Chez les traumatisés crâniens légers, cette observation n'est pas fidèlement rapportée. Avec des délais allant jusqu'à quelques mois suite au traumatisme, certaines études ne voient aucune différence (Cohen et al., 2007; Sturzenegger et al., 2008), ou bien une différence seulement chez ceux qui affichaient des lésions de la matière blanche visibles en phase aiguë (Hofman, et al., 2001; MacKenzie et al., 2002). Aucune étude n'a documenté le volume ventriculaire des commotionnés vieillissants. Toutefois, plusieurs études de cas post-mortem rapportent une augmentation du volume des ventricules latéraux ainsi que du troisième ventricule chez des boxeurs et des joueurs de football

ayant subi de multiples commotions cérébrales (McKee et al., 2009). Ce patron se caractérise aussi par une atrophie des lobes temporaux médians, du thalamus, des corps mamillaires et d'une fenestration du septum pellucidum. D'importants dépôts de protéine Tau recouvrent les couches superficielles des cortex frontaux et temporaux. Cette taupathie a récemment été baptisée « encéphalopathie traumatique chronique », et fait présentement l'objet d'importantes discussions dans le monde du sport de contact (Miller, 2009).

Chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, l'expansion du volume ventriculaire est aussi bien documentée (Fox et al., 2001; Fox, Freeborough, & Rossor, 1996). Chez le TCL, le volume ventriculaire a été étudié afin d'identifier s'il pouvait être considéré comme facteur prédictif d'évolution vers un état cognitif amoindri. Il s'avère que ce dernier offre effectivement une valeur prédictive significative d'un déclin cognitif (Fleisher, et al., 2008), même chez le sujet âgé en bonne santé (Jack, et al., 2004; Jack, et al., 2005). L'observation d'un déclin cognitif concomitant à une expansion ventriculaire chez les commotionnés âgés de cette étude pourrait suggérer l'installation d'un processus neurodégénératif qui n'est pas observé chez les jeunes victimes de traumatisme crânien léger. Il reste à déterminer si ce processus dépend des effets délétères propres au vieillissement normal pour se manifester, ou bien s'il s'initie au moment de l'accident et progresse lentement avec le simple passage du temps. Cette nuance a d'importantes implications dans le cas des commotions cérébrales subies durant l'enfance.

#### 4.5. Volume hippocampique

Bien que l'expansion du volume ventriculaire soit une donnée importante pouvant proposer l'installation d'un mécanisme neurodégénératif chez les commotionnés âgés, elle ne permet pas, de par sa faible spécificité, de mieux cerner les mécanismes neuropathologiques impliqués. Toutefois, le patron d'anomalies hippocampiques découvert dans la présente recherche permet une certaine mise en comparaison. L'atrophie hippocampique est caractéristique de la maladie d'Alzheimer (Fox, et al., 2001; Jack, et al., 2004) et du trouble léger de la cognition (Fleisher, et al., 2008; Kantarci, et al., 2008). Cette manifestation est détectable très tôt dans le processus neurodégénératif. De plus, cette atrophie est modulée par le génotype d'APOE, ceux présentant l'allèle e4 étant davantage atteint par l'atrophie hippocampique, plus précisément de l'hippocampe gauche (H. Zhang, et al., 2010). La découverte de la même modulation du volume hippocampique par le génotype apolipoprotéinique spécifique aux commotionnés suggère l'idée que la commotion cérébrale pourrait interagir avec le vieillissement ainsi que l'allèle e4 du gène APOE pour amorcer un processus neurodégénératif semblable, du moins au niveau de sa caractérisation neuroanatomique, à celui du trouble léger de la cognition. Les rôles joués par le gène APOE au sein du cerveau étant multiples, les futures recherches auprès des athlètes commotionnés devront tester l'impact synergétique d'APOE sur davantage de mesures morphométriques. Au point de vue clinique, la détection de l'allèle e4 chez de jeunes joueurs de sports de contact pourrait permettre de déterminer a priori la vulnérabilité de chacun à certains effets à long terme des commotions cérébrales et d'adapter le protocole de retour au jeu conséquemment.

#### 4.6. Spectroscopie

La comparaison entre le profil d'anomalie hippocampique des athlètes commotionnés et des patients atteints du trouble léger de la cognition se poursuit avec les données issues de l'analyse spectroscopique. Puisque la mesure en spectroscopie dépend hautement des paramètres d'acquisition utilisés, nous avons jugé bon de répliquer la méthodologie d'une précédente étude menée par un des auteurs de notre groupe ayant démontré un patron d'anomalies métaboliques chez les patients atteints du trouble léger de la cognition. Cette méthode a permis de détecter chez les commotionnés âgés une perturbation des concentrations de molécules contenant de la choline ainsi que du métabolite myo-inositol dans l'hippocampe gauche. Cette observation est fortement semblable à celle réalisée chez les TCL (Chantal, et al., 2004; Franczak, et al., 2007; Jessen et al., 2001; Wang, et al., 2009; Whitwell et al., 2007; B. Zhang et al., 2009). Un point important renforçant l'idée d'un dépôt d'ENF dans l'hippocampe gauche des commotionnés est celui que l'augmentation de myo-inositol chez les commotionnés corrèle avec l'ampleur de distribution hippocampique d'ENF chez les patients Alzheimer (Klunk, et al., 1996). La présence potentielle d'ENF dans l'hippocampe des commotionnés âgés est importante car elle représente un argument de taille pour une relation entre la commotion cérébrale et le développement ultérieur d'une démence de type Alzheimer. Déjà, une étude en neuropathologie ayant examiné le cerveau de joueurs de football défunts a révélé, dans le cas d'un ex-athlète décédé dans la quarantaine et présentant les signes de l'encéphalopathie traumatique chronique, la présence d'ENF dans l'hippocampe gauche (Omalu, et al., 2006). Cette étude, toutefois,

ne permet pas de différencier l'apport de divers facteurs de risque mis en cause, telles que la commotion cérébrale, une accumulation de coups sous-commotionnels, la prise de stéroïdes anabolisants, etc. Avec de plus en plus de joueurs actifs de football professionnel acceptant d'offrir leur cerveau à la science après leur décès, il sera possible d'examiner rigoureusement l'apport de la commotion cérébrale à la neurodégénération des lobes temporaux médians.

#### 4.7. Épaisseur corticale

L'évaluation de l'épaisseur corticale des participants a aussi permis de constater un amincissement du cortex chez les athlètes commotionnés vieillissants lorsque l'on ajoute l'effet de l'âge au modèle linéaire général. Cette interaction indique que les régions corticales les plus vulnérables au vieillissement normal sont d'autant plus touchées lorsque le participant a subi des commotions cérébrales dans la vingtaine. Cet effet synergétique de l'âge et de la commotion cérébrale suppose soit une accélération du vieillissement normal chez le commotionnés, ou bien le développement d'un processus neurodégénératif médié par le vieillissement. L'ensemble des résultats discutés plus haut porte à croire qu'il ne s'agit pas seulement d'un vieillissement accéléré, mais plutôt de l'installation d'un processus neuropathologique présentant des ressemblances avec les profils neuroanatomiques de l'encéphalopathie traumatique chronique et du trouble léger de la cognition. D'ailleurs, le même patron d'atrophie corticale est observé chez les patients TCL, MA (Lerch et al., 2005; Querbes et al., 2009; Singh, et al., 2006), et présentant l'encéphalopathie (McKee, et al., 2009).

## 5. Conclusion

Les résultats de cette étude proposent le tout premier portrait neurobiologique *in vivo* des ex-athlètes commotionnés. Bien que ces athlètes ne satisfont pas les critères diagnostiques de quelconque condition neurologique, plusieurs résultats convergent vers l'idée qu'un processus neurodégénératif pourrait être enclenché chez ces derniers. De plus, il semble que ce processus provoque des anomalies physiologiques très semblables à celles observées dans le TCL, ce qui supporte les données épidémiologiques suggérant un risque accru de développer un TCL chez les athlètes retraités ayant subi de multiples commotions cérébrales dans leur carrière (K. M. Guskiewicz, et al., 2005). D'autres résultats supportent aussi les observations réalisées en neuropathologie chez des athlètes défunts ayant subi de multiples commotions cérébrales.

Bien que cette étude ne permette pas d'établir hors de tout doute que la commotion cérébrale contribue au développement d'un trouble léger de la cognition, elle expose néanmoins la présence d'un processus neuropathologique qui s'accompagne d'un déclin fonctionnel avec l'âge. Il reste énormément à accomplir pour comprendre ce mécanisme et déterminer comment il pourrait contribuer au développement des symptômes cliniques. De larges études longitudinales devront s'attarder à la validation et l'explication du phénomène.

La description des effets à long terme des commotions cérébrales prend de plus en plus d'espace dans les débats publics, face entre autre à une inquiétude grandissante des parents qui initient leurs jeunes à ces sports de contact. Considérant l'incidence de



plus d'un million de cas de commotions cérébrales par année aux États-Unis seulement, des réformes importantes des règlements portant sur la sécurité des athlètes devront avoir lieu dans ces sports, à commencer par la boxe, le football américain et le hockey sur glace. En tant que société responsable, nous devons avoir le courage d'abolir la violence dans le sport afin de préserver la santé des générations d'athlètes à venir.

## Références

- AAN. (1997). Practice parameter: the management of concussion in sports (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee. *Neurology*, 48(3), 581-585.
- Adams, J. H., Graham, D. I., Murray, L. S., & Scott, G. (1982). Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*, 12(6), 557-563.
- Aubry, M., Cantu, R., Dvorak, J., Graf-Baumann, T., Johnston, K., Kelly, J., et al. (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. *Br J Sports Med*, 36(1), 6-10.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc*, 12(6), 896-900.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., et al. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62(8), 1317-1322.
- Bazarian, J. J., Wong, T., Harris, M., Leahey, N., Mookerjee, S., & Dombrov, M. (1999). Epidemiology and predictors of post-concussive syndrome after minor head injury in an emergency population. *Brain Inj*, 13(3), 173-189.
- Bermel, R. A., & Fox, R. J. (2009). Picturing injury and recovery with diffusion tensor imaging: the eyes have it. *Neurology*, 72(7), 584-585.

- Bigler, E. D. (2001). Quantitative magnetic resonance imaging in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil, 16*(2), 117-134.
- Bigler, E. D., Anderson, C. V., & Blatter, D. D. (2002). Temporal lobe morphology in normal aging and traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol, 23*(2), 255-266.
- Bigler, E. D., Ryser, D. K., Gandhi, P., Kimball, J., & Wilde, E. A. (2006). Day-of-injury computerized tomography, rehabilitation status, and development of cerebral atrophy in persons with traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil, 85*(10), 793-806.
- Binder, S., Corrigan, J. D., & Langlois, J. A. (2005). The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. *J Head Trauma Rehabil, 20*(3), 189-195.
- Blatter, D. D., Bigler, E. D., Gale, S. D., Johnson, S. C., Anderson, C. V., Burnett, B. M., et al. (1997). MR-based brain and cerebrospinal fluid measurement after traumatic brain injury: correlation with neuropsychological outcome. *AJNR Am J Neuroradiol, 18*(1), 1-10.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol, 82*(4), 239-259.
- Brooks, W. M., Friedman, S. D., & Gasparovic, C. (2001). Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil, 16*(2), 149-164.
- 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; discussion 106.

- Caracciolo, B., Palmer, K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2008). Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study. *Neurology*, *70*(19 Pt 2), 1778-1785.
- Chantal, S., Braun, C. M. J., Bouchard, R. W., Labelle, M., & Boulanger, Y. (2004). Similar <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Brain Res*, *1003*(1-2), 26-35.
- Chappell, M. H., Ulug, A. M., Zhang, L., Heitger, M. H., Jordan, B. D., Zimmerman, R. D., et al. (2006). Distribution of microstructural damage in the brains of professional boxers: a diffusion MRI study. *J Magn Reson Imaging*, *24*(3), 537-542.
- 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. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(1), 81-89.
- 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.
- Christiansen, P., Henriksen, O., Stubgaard, M., Gideon, P., & Larsson, H. B. (1993). In vivo quantification of brain metabolites by <sup>1</sup>H-MRS using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging*, *11*(1), 107-118.
- Cohen, B. A., Inglese, M., Rusinek, H., Babb, J. S., Grossman, R. I., & Gonen, O. (2007). Proton MR spectroscopy and MRI-volumetry in mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, *28*(5), 907-913.

- Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Jr., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet*, 7(2), 180-184.
- Craik, F. I., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci*, 10(3), 131-138.
- Cubon, V. A., Putukian, M., Boyer, C., & Dettwiler, A. (2011). A diffusion tensor imaging study on the white matter skeleton in individuals with sports-related concussion. *J Neurotrauma*, 28(2), 189-201.
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Inj*, 21(6), 631-644.
- De Beaumont, L., Lassonde, M., Leclerc, S., & Theoret, H. (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*, 61(2), 329-336; discussion 336-327.
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., et al. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*.
- De Beaumont, L., Théoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., et al. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, 132(Pt 3), 695-708.
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Theoret, H., & Lassonde, M. (*in press*). Altered bidirectional plasticity and reduced motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*.

- DeKosky, S. T., Ikonomic, M. D., Styren, S. D., Beckett, L., Wisniewski, S., Bennett, D. A., et al. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, *51*(2), 145-155.
- Ding, K., de la Plata, C. M., Wang, J. Y., Mumphrey, M., Moore, C., Harper, C., et al. (2008). Cerebral Atrophy after Traumatic White Matter Injury: Correlation with Acute Neuroimaging and Outcome. *J Neurotrauma*.
- Dupuis, F., Johnston, K. M., Lavoie, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (2000). Concussions in athletes produce brain dysfunction as revealed by event-related potentials. *Neuroreport*, *11*(18), 4087-4092.
- Fisher, S. K., Novak, J. E., & Agranoff, B. W. (2002). Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem*, *82*(4), 736-754.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2009). High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. *Cerebral Cortex*, *19*(9), 2001-2012.
- Fleisher, A. S., Sun, S., Taylor, C., Ward, C. P., Gamst, A. C., Petersen, R. C., et al. (2008). Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, *70*(3), 191-199.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.

- Fox, N. C., Crum, W. R., Scahill, R. I., Stevens, J. M., Janssen, J. C., & Rossor, M. N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*, *358*(9277), 201-205.
- Fox, N. C., Freeborough, P. A., & Rossor, M. N. (1996). Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet*, *348*(9020), 94-97.
- Franczak, M., Prost, R. W., Antuono, P. G., Mark, L. P., Jones, J. L., & Ulmer, J. L. (2007). Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *31*(5), 666-670.
- Gaetz, M., & Weinberg, H. (2000). Electrophysiological indices of persistent post-concussion symptoms. *Brain Inj*, *14*(9), 815-832.
- Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J., & Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, *23*(8), 1327-1333.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 21-36.
- 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.

- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., et al. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, 57(4), 719-726; discussion 719-726.
- Guskiewicz, K. M., Mccrea, M., Marshall, S. W., Cantu, R. C., Randolph, C., Barr, W., et al. (2003). Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*, 290(19), 2549-2555.
- 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.
- Himanen, L., Portin, R., Isoniemi, H., Helenius, H., Kurki, T., & Tenovuo, O. (2005). Cognitive functions in relation to MRI findings 30 years after traumatic brain injury. *Brain Inj*, 19(2), 93-100.
- Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 68(5), 326-337.
- Hofman, P. A., Stapert, S. Z., van Kroonenburgh, M. J., Jolles, J., de Kruijk, J., & Wilmink, J. T. (2001). MR imaging, single-photon emission CT, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(3), 441-449.
- Iverson, G. L. (2005). Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry*, 18(3), 301-317.



- Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., et al. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, *62*(4), 591-600.
- Jack, C. R., Shiung, M. M., Weigand, S. D., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., Boeve, B. F., et al. (2005). Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*, *65*(8), 1227-1231.
- 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. *AJNR Am J Neuroradiol*, *25*(5), 738-745.
- Jessen, F., Block, W., Träber, F., Keller, E., Flacke, S., Lamerichs, R., et al. (2001). Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients. *Neurology*, *57*(5), 930-932.
- Johnston, K. M., McCrory, P., Mohtadi, N. G., & Meeuwisse, W. (2001). Evidence-Based review of sport-related concussion: clinical science. *Clin J Sport Med*, *11*(3), 150-159.
- Johnston, K. M., Ptito, A., Chankowsky, J., & Chen, J. K. (2001). New frontiers in diagnostic imaging in concussive head injury. *Clin J Sport Med*, *11*(3), 166-175.
- Kantarci, K., Petersen, R. C., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Whitwell, J. L., et al. (2008). Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol*, *65*(12), 1621-1628.
- Klein, J. (2000). Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm*, *107*(8-9), 1027-1063.

- Klunk, W. E., Xu, C., Panchalingam, K., McClure, R. J., & Pettegrew, J. W. (1996). Quantitative <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P MRS of PCA extracts of postmortem Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of aging*, *17*(3), 349-357.
- Kraus, M. F., Susmaras, T., Caughlin, B. P., Walker, C. J., Sweeney, J. A., & Little, D. M. (2007). White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*, *130*(Pt 10), 2508-2519.
- Kutner, K. C., Erlanger, D. M., Tsai, J., Jordan, B., & Relkin, N. R. (2000). Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. *Neurosurgery*, *47*(3), 651-657; discussion 657-658.
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*, *21*(5), 375-378.
- Lavoie, M. E., Dupuis, F., Johnston, K. M., Leclerc, S., & Lassonde, M. (2004). Visual p300 effects beyond symptoms in concussed college athletes. *J Clin Exp Neuropsychol*, *26*(1), 55-73.
- Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S. J., & Evans, A. C. (2005). Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex*, *15*(7), 995-1001.
- Levine, B., Kovacevic, N., Nica, E. I., Cheung, G., Gao, F., Schwartz, M. L., et al. (2008). The Toronto traumatic brain injury study: injury severity and quantified MRI. *Neurology*, *70*(10), 771-778.

- Liberman, J. N., Stewart, W. F., Wesnes, K., & Troncoso, J. (2002). Apolipoprotein E epsilon 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*, *58*(7), 1038-1044.
- Lind, J., Larsson, A., Persson, J., Ingvar, M., Nilsson, L. G., Backman, L., et al. (2006). Reduced hippocampal volume in non-demented carriers of the apolipoprotein E epsilon4: relation to chronological age and recognition memory. *Neurosci Lett*, *396*(1), 23-27.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., et al. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, *156*(5), 445-453.
- Lovell, M. (2009). The management of sports-related concussion: current status and future trends. *Clin Sports Med*, *28*(1), 95-111.
- MacKenzie, J. D., Siddiqi, F., Babb, J. S., Bagley, L. J., Mannon, L. J., Sinson, G. P., et al. (2002). Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: a longitudinal quantitative analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, *23*(9), 1509-1515.
- Mccrory, P., Meeuwisse, W., Johnston, K., Dvorak, J., Aubry, M., Molloy, M., et al. (2009). Consensus Statement on Concussion in Sport: the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *British Journal of Sports Medicine*, *43*(Suppl\_1), i76-i84.
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, *173*(1), 86-93.

- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., et al. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(7), 709-735.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M., & Murray, E. A. (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci*, 13(12), 5418-5432.
- 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 Inj*, 22(2), 115-122.
- Miller, G. (2009). Neuropathology. A late hit for pro football players. *Science*, 325(5941), 670-672.
- Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R. A., Sarkar, R., et al. (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. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(5), 967-973.
- Omalu, B. I., DeKosky, S. T., Hamilton, R. L., Minster, R. L., Kamboh, M. I., Shakir, A. M., et al. (2006). Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*, 59(5), 1086-1092; discussion 1092-1083.
- Perez, M. A., Wise, S. P., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci*, 27(5), 1045-1053.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr, 9 Suppl 1*, 65-69.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., et al. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med, 352(23)*, 2379-2388.
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., & Gauthier, S. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet, 342(8873)*, 697-699.
- Polich, J. (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am, 15(1)*, 133-161.
- Polich, J., Howard, L., & Starr, A. (1983). P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology, 20(6)*, 665-669.
- Povlishock, J. T. (1993). Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. *Ann Emerg Med, 22(6)*, 980-986.
- Prevention, C. f. D. C. a. (1997). From the Centers for Disease Control and Prevention. Sports-related recurrent brain injuries--United States. *Jama, 277(15)*, 1190-1191.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med, 30(6)*, 672-679.
- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J.-A., Démonet, J.-F., Duret, V., et al. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain, 132(Pt 8)*, 2036-2047.

- Rigotti, D. J., Inglese, M., & Gonen, O. (2007). Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*, *28*(10), 1843-1849.
- Rutland-Brown, W., Langlois, J. A., Thomas, K. E., & Xi, Y. L. (2006). Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*, *21*(6), 544-548.
- Salmon, D. P., Thomas, R. G., Pay, M. M., Booth, A., Hofstetter, C. R., Thal, L. J., et al. (2002). Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, *59*(7), 1022-1028.
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(Pt 11), 2885-2893.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S208-219.
- Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., et al. (2002). Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, *17*(1), 479-489.
- Sturzenegger, M., Radanov, B. P., Winter, P., Simko, M., Farra, A. D., & Di Stefano, G. (2008). MRI-based brain volumetry in chronic whiplash patients: no evidence for traumatic brain injury. *Acta Neurol Scand*, *117*(1), 49-54.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, *2*(7872), 81-84.

- Teasdale, G. M., Nicoll, J. A., Murray, G., & Fiddes, M. (1997). Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet*, *350*(9084), 1069-1071.
- Thurman, D. J., Branche, C. M., & Sniezek, J. E. (1998). The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. *J Head Trauma Rehabil*, *13*(2), 1-8.
- Vagnozzi, R., Signoretti, S., Cristofori, L., Alessandrini, F., Floris, R., Isgro, E., et al. (2010). Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain*, *133*(11), 3232-3242.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2001). Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology*, *56*(5), 592-598.
- Wang, Z., Zhao, C., Yu, L., Zhou, W., & Li, K. (2009). Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-Tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Acta Radiol*, *50*(3), 312-319.
- Weiner, M. W., Aisen, P. S., Jack, C. R., Jr., Jagust, W. J., Trojanowski, J. Q., Shaw, L., et al. (2010). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement*, *6*(3), 202-211 e207.
- Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*, *517* ( Pt 2), 591-597.

- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., et al. (2007). Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(Pt 3), 708-719.
- Wilde, E. A., Bigler, E. D., Pedroza, C., & Ryser, D. K. (2006). Post-traumatic amnesia predicts long-term cerebral atrophy in traumatic brain injury. *Brain Inj*, *20*(7), 695-699.
- Wilde, E. A., McCauley, S. R., Hunter, J. V., Bigler, E. D., Chu, Z., Wang, Z. J., et al. (2008). Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology*, *70*(12), 948-955.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., Rabin, L. A., McDonald, B. C., Flashman, L. A., et al. (2006). Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*, *67*(7), 1221-1224.
- Zhang, B., Li, M., Sun, Z.-Z., Zhu, B., Yuan, L., Wang, Y., et al. (2009). Evaluation of functional MRI markers in mild cognitive impairment. *J Clin Neurosci*, *16*(5), 635-641.
- Zhang, H., Trollor, J. N., Wen, W., Zhu, W., Crawford, J. D., Kochan, N. A., et al. (2010). Grey matter atrophy of basal forebrain and hippocampus in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.



