

Suely Fazio Ferracioli

**Análise de tratografia em jogadores de futebol
aposentados com longa exposição a traumatismos
crânio-encefálicos leves**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Medicina

Programa de Radiologia e Diagnóstico por
Imagem

Orientadora: Claudia da Costa Leite

Co-orientadora: Carolina de Medeiros Rimkus

São Paulo

2021

Suely Fazio Ferracioli

**Análise de tratografia em jogadores de futebol
aposentados com longa exposição a traumatismos
crânio-encefálicos leves**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Medicina

Programa de Radiologia e Diagnóstico por
Imagem

Orientadora: Claudia da Costa Leite

Co-orientadora: Carolina de Medeiros Rimkus

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferraciolli, Suely Fazio
Análise de tomografia em jogadores de futebol
aposentados com longa exposição a traumatismos crânio-
encefálicos leves / Suely Fazio Ferraciolli. -- São
Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Claudia da Costa Leite.
Coorientadora: Carolina de Medeiros Rimkus.

Descritores: 1.Traumatismos cranianos
2.Encefalopatia crônica traumática 3.Disfunção
cognitiva 4.Imagem por ressonância magnética
5.Imagem de tensor de difusão 6.Futebol

USP/FM/DBD-418/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: FERRACIOLLI, Suely Fazio

Título: Análise de tratografia em jogadores de futebol aposentados com longa
exposição a traumatismos crânio-encefálicos leves

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Medicina

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof. Dr. _____
Instituição _____
Julgamento _____

DEDICATÓRIA

A Deus.

Ao meu marido, meus pais, família e amigos pelo apoio incondicional.

Às minhas queridas orientadora Dra. Claudia da Costa Leite e co-orientadora Dra. Carolina Rimkus, essenciais.

AGRADECIMENTOS

Ao Fábio Ribeiro Augusto Dalpra e Mateus Rozalem Aranha.

Aos físicos do Departamento, principalmente Bruno Pastorello, Maria Otanduy e Khalil Chaim.

Ao J. Donald Tournier.

À Celi Santos Andrade, Dafne Grassi e David Macedo.

A todos os voluntários da pesquisa, as pessoas envolvidas na coleta de dados clínicos e neuropsicológicos, especialmente a Jessica Ianof e Isabella Avolio, bem como aos envolvidos na pesquisa e aos funcionários do departamento da medicina nuclear, neurologia e radiologia.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

A normalização adotada foi Vancouver, seguindo as diretrizes da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 Traumatismo cranioencefálico e encefalopatia traumática crônica	5
2.2 TCE e ETC no esporte.....	6
2.2.1 Epidemiologia.....	6
2.2.2 Encefalopatia traumática crônica (ETC).....	8
2.3 TCE e ETC no futebol.....	10
2.4 Tratografia no ETC.....	17
2.4.1 Difusão e DTI.....	17
2.4.2 Técnicas de DTI.....	19
2.4.3 DTI em TCE.....	21
2.4.4 Cognição e DTI em TCE.....	27
2.5 Tratografia em ETC no esporte.....	32
2.5.1 DTI em TCE no esporte.....	32
2.5.2 DTI em jogadores aposentados.....	34
2.5.3 DTI em TCEs repetitivos.....	36
3 MÉTODOS.....	42
3.1 Critérios de seleção.....	42
3.2 Análise clínica e neuropsicológica.....	42
3.3 Avaliação por neuroimagem estrutural e funcional.....	43
3.4 Metodologia de processamento de imagem e análise de dados deste subprojeto específico.....	44
4 RESULTADOS.....	46
4.1 Dados clínicos – dados demográficos e neuropsicológicos.....	47
4.1.1 Idade	50
4.1.2 Escolaridade	51
4.1.3 Anos de carreira.....	52
4.1.4 Mini Exame do Estado Mental.....	52
4.1.5 Fluência verbal.....	53
4.1.6 Dígitos.....	54
4.1.7 Bateria frontal.....	54

4.1.8 Memória de figuras.....	55
4.2 Resultados da análise de tratografia.....	55
4.3 Análise dos dados de tratografia com base nos dados clínicos.....	59
5 DISCUSSÃO.....	62
5.1 Definição do problema: TCE e desenvolvimento de ETC em jogadores de futebol.....	62
5.2 Metodologia aplicada: estudo de DTI com análise <i>voxel-wise</i> através de TBSS.....	62
5.3 Resultados das análises: jogadores vs controles.....	63
5.4 Resultados das análises: jogadores com MEEM alterado vs controles.....	65
5.5 Resultados das análises: jogadores com MEEM Zscore > -1,5 DP vs Jogadores com MEEM Zscore < -1,5 DP.....	67
5.6 Considerações finais sobre os resultados do estudo: achados condizentes na literatura e sua relação com a cognição.....	67
5.7 Limitações do estudo.....	72
5.8 Próximos passos.....	73
6 CONCLUSÃO	75
7 ANEXOS	76
8 REFERÊNCIAS.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

- AD (sigla em inglês): difusividade axial
- ADC (sigla em inglês): coeficiente de difusão aparente
- DA: Doença de Alzheimer
- DNM: Doença do Neurônio Motor
- DP: Demência Pugilística
- DTI (sigla em inglês): imagem de tensor de difusão
- DWI (sigla em inglês): imagem ponderada em difusão
- ELA: esclerose lateral amiotrófica
- ETC: encefalopatia traumática crônica
- EUA: Estados Unidos da América
- FA (sigla em inglês): anisotropia fracionada
- FFOI: fascículo fronto-occipital inferior
- FLI: fascículo longitudinal inferior
- FLS: fascículo longitudinal superior
- FSL (sigla em inglês): FMRIB Software Library
- FU: fascículo uncinado
- MD (sigla em inglês): difusividade média
- MMA (sigla em inglês): *mixed martial arts*
- NFL (sigla em inglês): Liga Nacional de Futebol Americano
- RD (sigla em inglês): difusividade radial
- ROI (sigla em inglês): região de interesse
- RM: ressonância magnética
- SNC: sistema nervoso central
- SPCC: síndrome da pós-concussão crônica
- TBSS (sigla em inglês): estatística espacial baseada em tratos
- TC: tomografia computadorizada
- TCE: traumatismo cranioencefálico
- TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
- TCS: trato corticoespinal
- TFCE (sigla em inglês): *threshold free cluster enhancement*

RESUMO

A encefalopatia traumática crônica (ETC) representa a consequência a longo prazo de traumatismos cranioencefálicos (TCE), podendo estar relacionada a uma tauopatia progressiva. Ela tem sido reconhecida como uma causa importante de declínio cognitivo em pacientes submetidos a TCEs leves repetitivos por longos períodos, como no contexto esportivo do boxe e futebol americano. Dada a possibilidade de ocorrência desta doença neurodegenerativa em jogadores profissionais de futebol, foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar se um dos parâmetros de ressonância magnética (RM), a tractografia, pode ser utilizada como biomarcador de imagem para avaliação de pacientes com suspeita de ETC.

Foram avaliados 20 ex-jogadores profissionais e 20 voluntários saudáveis pareados por idade, os quais foram submetidos a avaliação clínica, testes neuropsicológicos e estudo de Ressonância Magnética do encéfalo. As imagens da sequência de tensor de difusão foram processadas e analisadas através das ferramentas encontradas no programa FSL (FMRIB Software Library), o qual possui a ferramenta TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) na qual foi realizada a análise estatística, sendo adotado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Foram analisados dados dos mapas de anisotropia fracionada (FA) e difusividade média (MD), bem como difusividade axial (AD) e difusividade radial (RD).

Através de análise baseada em voxel comparando os mapas de FA, MD, AD e RD dos jogadores e controles, observamos o aumento de MD no esplênio do corpo caloso, coroa radiada e na substância branca subcortical parietal direita. Os demais mapas não apresentaram alterações estatisticamente significativas. Ao compararmos jogadores com MEEM alterado (abaixo de 1,5 desvios padrões), não encontramos resultados estatisticamente significativos, contudo foi observada uma tendência a redução da FA nas regiões frontobasais, rostro do corpo caloso à direita e centro semioval à esquerda. Tais achados podem estar relacionados a alterações na integridade e estrutura da substância branca nos jogadores de futebol aposentados.

PALAVRAS CHAVES: Traumatismos Cranianos; encefalopatias, imagem por ressonância magnética, futebol

SUMMARY

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) represents the long-term consequence of head trauma and may be secondary to a progressive tauopathy. It has been recognized as an important cause of cognitive decline in patients who have undergone repetitive mild traumatic brain injury (TBI) for long periods of time, such as football and boxing players, in the sports context. Given the importance of soccer practice in our environment and its potential predisposition to CTE, a study was carried out with the objective of determining whether one of the magnetic resonance imaging (MRI) parameters, tractography, can be used as an imaging biomarker for evaluation of patients with suspected CTE.

Twenty former professional players and 20 age-matched healthy volunteers underwent a clinical evaluation, neuropsychological testing and a brain PET-MRI. The diffusion tensor images were processed and analyzed using the tools found in the FSL program (FMRIB Software Library), which has the TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) tool where we performed the statistical analysis, with a 5% significance level adopted ($\alpha = 0.05$). Data from fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) maps, as well as axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) were analyzed.

Through voxel-based analysis comparing the FA, MD, AD and RD maps of soccer players and controls groups, we observed an increased MD in the splenium of the corpus callosum, corona radiata and right parietal subcortical white matter in the players group. The other maps showed no statistically significant alterations. When comparing the soccer players group with altered MEEM (below 1.5 standard deviations), we did not find statistically significant results, however, a tendency for reduced FA was observed in the frontobasal regions, right aspect of the corpus callosum rostrum and left centrum semiovale. Such findings may be related to changes in the integrity and structure of the white matter in retired soccer players.

KEYWORDS: Traumatic Brain Injury; Encephalopathy; Magnetic Resonance Imaging; Soccer

1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia traumática crônica (ETC) é uma doença neurodegenerativa relacionada, segundo a teoria mais aceita, à deposição progressiva de neurofilamentos de proteína tau no sistema nervoso central (SNC). A ETC pode resultar não apenas de traumas crânio-encefálicos (TCEs) graves, mas também da exposição de longo prazo a TCEs leves e repetitivos, levando a redução do desempenho cognitivo e demência.

Os primeiros relatos de ETC tratavam de uma demência precoce induzida por traumatismo craniano em boxeadores profissionais anos após o término de suas carreiras (1). Inicialmente denominada de demência pugilística ou síndrome *punch-drunk*, a prevalência desta manifestação neuropsiquiátrica é estimada em cerca de 20% de boxeadores profissionais (2, 3).

A ETC tem sido amplamente estudada em atletas praticantes de esportes de contato, em especial boxe, *mixed martial arts* (MMA) e futebol americano. Em um estudo com boxeadores aposentados do Reino Unido, a prevalência de ETC foi estimada em 17% (4). Os jogadores de futebol são uma população com risco de desenvolvimento de ETC, por estarem expostos a subconcussões repetitivas e até mesmo concussões (5). Recentes relatos de casos de ex-jogadores de futebol com diagnóstico de ETC reforçam a necessidade de um melhor entendimento desta patologia (6), dada a popularidade e o elevado número de praticantes deste esporte em todo o mundo.

A ETC pode se apresentar clinicamente com sintomas comportamentais, cognitivos ou motores. Distúrbios comportamentais podem representar os achados iniciais e incluem depressão, mudanças de humor, apatia, impulsividade, agressividade e ideação suicida. Cognitivamente, os atletas ou ex-atletas podem apresentar prejuízo de atenção/ concentração, problemas de memória e de função executiva. Conforme a doença progride, os sintomas cognitivos podem evoluir para demência estabelecida, com impacto nas atividades cotidianas do paciente. A disfunção motora pode incluir espasticidade, tremor (parkinsonismo), ataxia e disartria, tendo sido observada a coexistência de doença do neurônio motor em alguns pacientes.

Apesar do diagnóstico de ETC ser confirmado apenas por autópsia, critérios

clínicos foram propostos (7):

- **ETC definida:** qualquer processo neurológico consistente com a apresentação clínica de ETC associado a comprovação anatomopatológica (tauopatia com ou sem depósito amiloide difuso com ou sem depósito de TDP-43). Exemplo: disfunção cognitiva, comportamental e/ou motora.
- **ETC provável:** qualquer processo neurológico caracterizado por 2 ou mais das seguintes condições: comprometimento cognitivo/comportamental, disfunção cerebelar, doença do trato piramidal ou doença extrapiramidal. clinicamente distinto de qualquer outro processo patológico e consistente com a descrição clínica de ETC. Exemplo: comprometimento cognitivo e comportamental e disfunção extrapiramidal sugestiva de parkinsonismo, associado a disfunção cerebelar que é inconsistente com parkinsonismo.
- **ETC possível:** qualquer processo neurológico consistente com a descrição clínica de ETC, mas pode ser explicado por outro distúrbio neurológico conhecido. Exemplo: doença de Alzheimer ou outra demência primária, doença de Parkinson, degeneração cerebelar primária, síndrome de Wernicke-Korsakoff, esclerose lateral amiotrófica.
- **ETC improvável:** qualquer processo neurológico inconsistente com a descrição clínica de ETC e pode ser explicado por um processo fisiopatológico não relacionado ao trauma craniano. Exemplo: doença cerebrovascular, esclerose múltipla, neoplasia, doença neurológica hereditária.

De acordo com McKee et al. (8, 9), patologicamente a ETC é caracterizada por extensa deposição de neurofilamentos de proteína tau no lobo temporal (acometendo tanto o córtex entorrinal quanto o neocórtex), diencéfalo, tronco encefálico e medula espinhal. No diencéfalo, os depósitos corticais de proteína tau são comuns nas regiões frontal dorsolateral, subcalosal, insular, temporal, parietal dorsolateral e occipital inferior.

O uso da neuroimagem no contexto de ETC pode descartar outras causas de declínio cognitivo. Estudos de neuroimagem padronizados como tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância magnética (RM) de encéfalo tendem a ser inespecíficos e podem incluir achados como aumento dos espaços

perivasculares alargados, atrofia difusa das estruturas encefálicas, cavum do septo pelúcido, hiperintensidades na substância branca em T2/FLAIR e micro-hemorragias (10-13).

A técnica de Imagem por Tensor de Difusão (*Diffusor Tensor Imaging* - DTI) é útil para avaliação da integridade das fibras de substância branca, através da medida da anisotropia fracionada (*Fractional anisotropy* - FA). Estudos com DTI em traumatismo cranioencefálico demonstram alteração da integridade da substância branca no corpo caloso e cápsulas internas de boxeadores (14); na amígdala em um grupo de atletas universitários de esporte de contato (15) e na substância branca hemisférica em jogadores de futebol amador e boxeadores (16-18).

Em suma, estudos de neuroimagem demonstraram achados importantes na ECT secundária a TCE relacionados a esportes de contato, como boxe, artes marciais e futebol americano, bem como a TCE de contexto não esportivo. Entretanto, há poucos estudos focados em jogadores de futebol profissionais. O presente trabalho se propõe a avaliar possíveis biomarcadores de imagem estrutural e funcional relacionados à encefalopatia traumática crônica nessa população específica, em especial descrevendo a análise através de tratografia.

1.1 Objetivos

- 1) Avaliar os mapas de tratografia (FA, MD, AD e RD) através de análise baseada em voxel com TBSS, comparando um grupo de jogadores de futebol aposentados com um grupo de controle.
- 2) Avaliar os mapas de tratografia (FA, MD, AD e RD) através de análise baseada em voxel com TBSS, comparando jogadores com MEEM alterado (menor que 1,5 desvios-padrão) com os jogadores MEEM normal e o grupo controle.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Traumatismo cranioencefálico (TCE) e encefalopatia traumática crônica (ETC)

O traumatismo cranioencefálico (TCE, denominado TBI em inglês: *Traumatic Brain Injury*) afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas por ano nos EUA, resultando em um custo anual estimado em 76,5 bilhões de dólares (19). Tanto os TCEs moderados/graves quanto os TCEs leves repetitivos podem estar associados a encefalopatia traumática crônica (ETC), um distúrbio neurodegenerativo caracterizado como uma tauopatia. A exposição a impactos repetitivos na cabeça, tais como aqueles decorrentes de esportes de contato, serviço militar, violência doméstica e outras fontes, está associada a distúrbios neuropsiquiátricos e cognitivos a longo prazo(20-23). É possível que o TCE gere um aumento de oportunidades para lesões cerebrais traumáticas recorrentes, sejam concussões sintomáticas ou, mais frequentemente, subconcussões assintomáticas, iniciando processos fisiopatológicos que afetam o funcionamento neuropsiquiátrico e cognitivo. Subconcussões ou impactos na cabeça que causam lesão neuronal, mas que não resultam em sintomas imediatos, desempenham um papel proeminente nesta doença (24, 25).

O papel da neuroimagem no TCE é utilizada principalmente para cuidados clínicos agudos, com a realização de TC não-contrastada, a fim de se identificar achados críticos como hemorragia, hidrocefalia, herniações e lesões vasculares (26). Muitas vezes esses pacientes podem apresentar exames de imagem sem alterações significativas (27). Sendo assim, alguns indivíduos com alterações cognitivas tardias relacionadas ao TCE podem não ter alterações identificáveis em imagens convencionais, ou ainda, podemos observar atrofia cerebral e subsequente declínio cognitivo através desses exames (28). Na literatura, as regiões acometidas descritas previamente incluem o volume total de substância cinzenta (29, 30) e o diencéfalo ventral (31, 32).

No estudo de Mesma et al. (33) foi observado déficit nos testes neuropsicológicos associados a redução volumétrica da substância cinzenta total, principalmente nos lobos frontal, temporal e parietal, bem como no hipocampo, com correlações estatísticas mais fracas. Estudos anteriores

sugeriram que os volumes cerebrais podem se correlacionar com testes até mesmo de função cognitiva global (34). Além disso, várias revisões na literatura foram realizadas versando sobre achados de imagem e TCEs leves (35-42).

Contudo, ainda permanece incerto se a exposição a impactos repetitivos no crânio são um fator de risco independente para distúrbios neuropsiquiátricos e cognitivos, devido às limitações de estudos anteriores, os quais incluem pequenos tamanhos de amostra, foco em jogadores de futebol americanos do sexo masculino, falta de grupos controle apropriados e confiança em relatórios retrospectivos para avaliar o estado clínico destes pacientes(22).

2.2 TCE e ETC no esporte

2.2.1 Epidemiologia

Estimativas sugerem que 1,6-3,8 milhões de TCEs relacionados ao esporte ocorrem anualmente somente nos EUA, levando-se em conta que este número inclui lesões para as quais nenhum tratamento médico foi aplicado (43). Um total de 16.642 indivíduos com TCE relacionado ao esporte produziu uma taxa média anual de incidência de 31,5/100.000 habitantes, com um aumento constante de 19,7 em 1998 para 45,6 em 2011(44). Esta estimativa é provavelmente conservadora, dado que muitos TCEs relacionados ao esporte não são reconhecidos ou relatados.

Os esportes que estão associados a um risco maior de TCE incluem aqueles que envolvem contato, tais como boxe, futebol americano, hóquei no gelo, rúgbi, artes marciais e futebol, bem como esportes de alta velocidade, tais como ciclismo, corrida de automóveis, esportes equestres, rodeio, esqui e patinação. Embora a maioria dos TCEs relacionados ao esporte ocorra durante a participação em esportes de contato e de alta velocidade, a participação em qualquer esporte acarreta o risco de sofrer uma lesão cerebral (44).

Os mecanismos mais comuns de TCE relacionados ao esporte foram relacionados a chutes no futebol americano (38,1%), seguidos por lesões por queda no esporte (20,3%). A taxa de incidência foi maior em adolescentes de 12-18 anos (120,6/100.000/pessoas). O TCE grave relacionado ao esporte foi fortemente associado ao esporte veicular *off road* (odds ratio [OR], 4,73; intervalo

de confiança de 95% [95% IC 2,92-7,67]); traumatismo cranioencefálico repetitivo (OR, 4,36; 95% CI, 3,69-5,15); esporte equestre (OR, 2,73; 95% IC 1,64-4,51); e quedas durante atividades esportivas (OR, 2,72; 95% IC 1,67-4,46)(44).

A alta incidência de TCE relacionado ao esporte na juventude, o potencial de TCE leve repetitivo e suas consequências a longo prazo justificam atividades de vigilância coordenadas e estudos populacionais. Muitos trabalhos relacionados ao TCE no ambiente esportivo foram focados em atletas profissionais, jogadores do ensino médio (*college* americano) e universitários; tipos específicos de esportes; ou tipos específicos de TCE (principalmente concussões) e se basearam em relatórios de treinadores e observadores treinados, com ênfase na avaliação da cinemática e do tempo decorrido antes de retornar ao jogo(45-52). Estes estudos relatam taxas de incidência baseadas no tempo de exposição e nas temporadas de jogo como denominador, o que dificulta a comparação com estimativas de taxas baseadas na população (53). No entanto, a maior incidência de concussão em esportes de contato como futebol americano e rúgbi, diferenças de gênero como função do tipo de esporte e maior risco de TCE repetitivo foram relatados em vários estudos (45, 51, 53-56).

Neste estudo epidemiológico de Selasse et al. (44), os jogadores do sexo masculino tinham três vezes mais TCEs do que as jogadoras do sexo feminino, com uma probabilidade 1,85 vezes maior de apresentarem um TCE grave no ambiente esportivo. Embora estes números sejam consistentes com a maioria dos estudos, alguns trabalhos encontraram maiores taxas de concussão e resultados graves de lesões cerebrais em mulheres (55, 57). Entretanto, as diferenças nos critérios de seleção dos casos e a faixa etária da população alvo dificultam a comparação entre os estudos publicados.

Uma possível explicação para o maior risco de TCE grave no ambiente esportivo em homens é a contusão residual, tal como a força exercida durante a colisão em esportes, pois os homens possuem maior massa corporal e velocidade. Em alguns estudos (53, 58), descobriu-se que ter um índice de massa corporal mais baixo era protetor da concussão, independentemente do sexo. Além disso, os homens são mais propensos do que as mulheres a tentar manobras arriscadas durante os jogos (59).

2.2.2 Encefalopatia traumática crônica (ETC)

A ETC é a consequência neurológica a longo prazo do TCE leve e repetitivo. Foi descrita clinicamente pela primeira vez em 1928 em boxeadores que foram descritos como sendo "bêbados por socos" - um termo que foi posteriormente substituído por "demência pugilística" (DP) (60). Subsequentemente, tornou-se evidente que atletas em outros esportes estavam desenvolvendo demências similares e o DP foi renomeado "encefalopatia traumática crônica" (ETC) nos anos 60. A frequência exata da ETC nos esportes modernos é desconhecida, mas, em 1969, um estudo de referência sobre boxeadores aposentados do Reino Unido relatou uma prevalência de 17% (2). No boxe, a maior duração da exposição ao esporte (medida como o número de episódios), a idade mais avançada na aposentadoria e a maior duração da carreira são variáveis importantes, que podem aumentar o risco de um indivíduo desenvolver ETC (2)

De acordo com McKee e Daneshvar (61), as características patológicas da ETC incluem atrofia cerebral generalizada envolvendo os lobos frontal e temporal. Outras áreas sujeitas à atrofia abrangem o tálamo e o hipotálamo e os corpos mamilares - estes últimos estando envolvidos na memória coletiva. Há também a ampliação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, bem como o afilamento do corpo caloso. Nesses casos, a substância negra e o locus coeruleus assumem uma aparência pálida. Em 2016, foi realizada uma reunião de consenso para desenvolver critérios neuropatológicos para o diagnóstico de encefalopatia traumática crônica (ETC). No relatório sobre as conclusões da reunião, preparado por McKee et al, o ETC foi definido como uma neurodegeneração caracterizada pelo acúmulo anormal da proteína tau hiperfosfórica dentro do cérebro. Foi reconhecido que, "no momento, a ETC só pode ser definitivamente caracterizada pelo exame post-mortem do tecido cerebral". Para ser classificado como "ETC definitivo", um caso deve apresentar sinais neurológicos consistentes com o ETC e ter confirmação patológica de deposição de proteína tau com ou sem deposição de amiloide *ou TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43).

Entre os jogadores de futebol americano universitários e profissionais que sofrem repetidas concussões e golpes sub-concussivos na cabeça, o risco de

desenvolver o ETC aumenta com o número de anos ativamente dedicados ao esporte e o grau de exposição aos impactos físicos inerentes à posição jogada. Em um estudo post-mortem de cérebros de ex-jogadores de futebol americano, a ETC foi neuropatologicamente diagnosticada em 110 de 111 veteranos da Liga Nacional de Futebol Americano (NFL). Nos sujeitos positivos, os autores observaram extensa atrofia cerebral, astrogliose, axonopatia, lesão microvascular, neuroinflamação perivascular e patologia relacionada à proteína tau fosforilada, descrevendo a ETC como uma tauopatia caracterizada por acúmulo perivascular de proteína tau hiperfosforilada nos neurônios e astrócitos.

Uma explicação proposta por Albayram et al. (62) ao avaliar modelos de camundongos com ETC é de que sua fisiopatologia poderia estar relacionada à produção neuronal (induzida pelo TCE) do composto tóxico cis P-tau, um isômero anormal e destrutivo em relação ao normal e benigno trans P-tau. O Cis P-tau produziu uma síndrome semelhante a ETC através de um processo que eles denominaram cistauose. A cistauose pode ser bloqueada em animais de laboratório pelo anticorpo monoclonal para cis P-tau, o que impede o desenvolvimento dos emaranhados de tau, da atrofia cerebral e da ETC. Em um estudo subsequente, o mesmo grupo encontrou em amostras humanas obtidas pós-TCE (por causas variadas), que o cis P-tau é induzido em axônios corticais e no líquido, o qual se correlaciona positivamente com lesão axonal e prognóstico clínico. Assim, o cis P-tau parece contribuir para sequelas de curto e longo prazo após o TCE, mas pode estar sujeito à neutralização pelo tratamento com anticorpos monoclonais (7).

Em um subconjunto de jogadores de futebol americano com ETC confirmado por autópsia, foi observada uma correlação positiva entre a gravidade da ETC, a exposição ao esporte, os anos desde a aposentadoria e a idade na morte (8). O número de concussões relatadas pela família, os anos de educação, o uso crônico de esteroides e a posição jogada, entretanto, não foram significativamente correlacionados com o estágio do ETC. As concussões e subconcussões repetitivas foram ligadas ao desenvolvimento do ETC, mas não foi estabelecido um limiar de lesão (ou seja, o número de lesões necessárias para causar a ETC). Curiosamente, a proporção de jogadores de futebol americano com ETC que eram portadores de pelo menos uma apolipoproteína E (*APOE*) alelo $\epsilon 4$ - um alelo associado ao aumento do risco de DA - não foi

significativamente diferente da proporção na população em geral. Outros estudos, entretanto, sugerem uma associação entre o alelo da *APOE* ϵ 4 e o TCE crônico (3, 63). A idade média de falecimento entre uma amostra de 80 vítimas de ETC (que incluía 58 jogadores de futebol americano como esporte principal), era de 54 +/- 23 anos (média +/- DP). Um grupo de controle de 18 sujeitos, com função cognitiva preservada e sem história conhecida de TCE leve repetitivo, teve um tempo de vida de 62 +/- 17 anos (8).

As evidências de um possível papel do TCE como fator de risco para esclerose lateral amiotrófica (ELA) esporádica foram fornecidas por estudos de jogadores profissionais do futebol europeu. Dependendo da idade, da composição genética (em particular, sendo portador de um ou dois alelos ApoE4), do número e da gravidade dos TCEs sofridos, dos períodos de tempo envolvidos e de muitos outros fatores que afetam a vulnerabilidade, décadas podem passar após a ocorrência de um ou mais TCEs antes que sequelas como DA, DP, ELA e/ou ETC se tornem clinicamente evidentes (64).

Collins-Praino e Corrigan(65) abordaram a relação entre o TCE e o aumento do risco para o desenvolvimento posterior de demência, notadamente, doença de Alzheimer (DA) e ETC. Tanto a DA quanto a ETC se distinguem por um acúmulo de agregados hiperfosforilada (p-tau), que contribuem para o desenvolvimento da neurodegeneração que dá origem à demência. Tem sido sugerido que a lesão axonal induzida por TCE desencadeia a dissociação da proteína tau dos microtúbulos, promovendo sua fosforilação e agregação anormais. L. Holleran et al. (83) descobriram que a ruptura axonal e a taupatologia estão intimamente associadas. Os emaranhados neurofibrilares intracelulares que se surgem parecem ter um efeito prejudicial sobre a função sináptica e outras atividades neuronais relacionadas à memória e à cognição. Após o TCE, pode-se desenvolver uma resposta inflamatória crônica, que aumenta o ritmo da neurodegeneração. Além disso, a ativação imune associada ao TCE, exemplificada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1b, pode prolongar o processo de tau hiperfosforilação, com consequências progressivamente destrutivas (64).

2.3 TCE e ETC no futebol

O futebol é um esporte não tradicionalmente identificado como de alto risco para concussões, mas vários estudos demonstraram que as taxas de concussão no futebol são comparáveis e muitas vezes excedem as taxas de outros esportes de contato. Cerca de 22% de todas as lesões no futebol são concussões.

A lesão na cabeça durante o futebol é geralmente o resultado de um "contato direto" ou contato com a bola enquanto se maneja a mesma. Um exemplo do efeito adverso da colisão sobre o cérebro é a atitude de "cabecear" a bola de futebol - um feito que, repetido ao longo de anos de competição, pode produzir danos cerebrais graves em jogadores veteranos. As relações entre o número de cabeçadas sofridas em uma única temporada e o grau de comprometimento cognitivo (atenção e memória visual/verbal) têm sido demonstradas. Também é provável que múltiplas concussões possam causar danos neuropsicológicos cumulativos em jogadores de futebol (67).

Dois estudos realizados com jogadores universitários trazem dados alarmantes. Delaney et al. (68) observaram que aproximadamente metade dos jogadores de futebol universitário tinham sintomas de concussão durante uma temporada e apenas 29,2% destes jogadores estavam cientes de que haviam sofrido uma concussão. Além disso, 75% destes jogadores tinham sofrido várias concussões durante uma única temporada, com 54,2% tendo sofrido pelo menos três concussões e 8,4% tendo sofrido cinco ou mais concussões. Isto sugere que jogadores de futebol universitário poderiam estar mais expostos a lesões concussivas do que jogadores de futebol profissionais.

Já em seu estudo de 2001, Delaney et al demonstraram que 62,7% dos jogadores tinham sintomas de concussão durante 1 ano de participação no esporte (69). Apenas 19,8% dos jogadores com concussão estavam cientes de que tinham sofrido uma concussão e 81,7% destes jogadores sofreram múltiplas concussões, sendo que 54,8% deles sofreram pelo menos três concussões e 27% pelo menos cinco concussões. Destes, 18,8% sofreram sintomas por 1 dia ou mais, sendo que os goleiros foram os jogadores mais afetados (69).

Em um estudo retrospectivo feito por Sallis e Jones(70), 40% dos jogadores relataram sintomas de concussão durante o jogo anterior e 10% dos jogadores relataram sintomas de concussão durante o jogo final da temporada. Dos jogadores que sofreram concussão, 58% voltaram a apresentar mais de um

episódio. Mais de 50% dos jogadores que desenvolveram concussão não relataram seus sintomas. Médicos e treinadores da linha lateral diagnosticaram apenas 15% dos jogadores com concussão. Sendo assim, podemos perceber que a incidência de concussão no futebol pode estar sendo subestimada.

A incidência real de concussão relacionada ao futebol varia na literatura, e geralmente depende de variáveis como idade, sexo e nível de participação. A incidência da concussão pode chegar a 18,91 por 1000 exposições de atletas, em que cada jogo ou sessão de prática é equivalente a uma exposição. A literatura sugere que há um aumento nas lesões com aumento da idade e da categoria de jogo (48, 59, 69, 71-78). Diferenças metodológicas, como na definição, relato e classificação das concussões, devem ser levadas em consideração. Apesar das diferenças nas taxas de concussão, estimativas ainda mais baixas de concussões no futebol podem se traduzir em risco considerável de lesão cerebral e suas sequelas durante muitos anos de participação.

Em outubro de 2007, o *Journal of Athletic Training* publicou uma revisão de 15 anos dos Dados do Sistema de Vigilância de Lesões da Associação Atlética Colegiada Nacional para o futebol masculino e feminino (71, 75). Eles demonstraram que o contato jogador a jogador era o principal mecanismo de lesão durante jogos de futebol masculino, representando 61% das lesões. Das concussões relatadas nos jogos, 80,6% ocorreram por contato do jogador. As concussões foram responsáveis por 5,8% de todas as lesões em jogos e 3,9% das lesões resultaram em 10 ou mais dias de inatividade antes do retorno aos jogos. Os jogadores tinham 13 vezes mais chances de sofrer uma concussão durante um jogo em comparação com o treino. No futebol feminino, as concussões foram encontradas como a terceira lesão mais comumente relatada.

O contato jogador a jogador foi a principal causa de concussão durante os jogos, representando 53,7% das lesões; 67,7% das concussões relatadas nos jogos resultaram da colisão com outro jogador. As concussões contribuíram para 8,6% do total de lesões no jogo, com 6,0% das lesões resultando em 10 ou mais dias de inatividade antes do retorno ao jogo. Tanto no futebol masculino quanto no feminino, a segunda área corporal com maior risco de lesões (após as extremidades inferiores) foi a cabeça e o pescoço (67).

O contato cabeça a cabeça resulta na maioria das concussões no futebol, sendo a testa e as têmporas os locais mais comumente lesionados. A maioria

dos insultos ocorre dentro de uma faixa estreita ao redor da cabeça, descrita em estudos progressos (Fuller, 100%; Delaney, 83%) (76, 79). A concussão pode ocorrer na ausência de impacto direto sobre a cabeça (80) e a área do pênalti e o meio-campo são onde ocorrem a maioria dos casos de TCEs. Em simulações de laboratório analisando acelerações da cabeça (81) e potência máxima de impacto, Bitonal et al. (82) demonstraram um baixo risco de concussão nos impactos entre cabeça e membros (5%), enquanto os impactos de cabeça com cabeça foram associados a um risco de 67% de concussão.

Como o uso intencional da cabeça para impactar a cabeça de outro jogador apresenta um risco muito alto de concussão, seria importante uma posição mais dura por parte dos órgãos de supervisão na penalização de tais casos. Nomeadamente, a remoção imediata do atleta infrator (cartão vermelho) da competição deve ser mandatária com a consideração de uma nova remoção na próxima competição. No nível profissional, também poderiam ser aplicadas penalidades financeiras, como foi feito recentemente na Liga Nacional de Futebol e na Associação Nacional de Basquetebol nos EUA.

A maioria das concussões no futebol está associada com confusão transitória, sem perda da consciência, com ou sem anormalidades de status mental, tais como amnésia pós-traumática, que se resolvem em 15 minutos ou menos (lesões de grau I das diretrizes da Academia Americana de Neurologia) (70, 73). O risco de concussão é uma função da aceleração linear máxima da cabeça, com a probabilidade de 50% de apresentar uma concussão a aproximadamente 750 m/s² de aceleração (83).

Estudos demonstraram que os goleiros correm um alto risco de concussão, com até 80% dos goleiros relatando pelo menos uma concussão (68, 69, 73, 84). Isto é consistente com o papel distinto dos goleiros no futebol, muitas vezes parando bolas chutadas em distâncias curtas e a velocidades muito altas, frequentemente ultrapassando 120 km/h (85). Eles também são vulneráveis a cabeçadas na área do pênalti.

Entre 6% a 24% das concussões relatadas no futebol foram associadas ao contato com a bola (71, 73, 75, 76, 79, 86-88). Um jogador de futebol pode estar sujeito a uma média de seis a sete cabeçadas por jogo. Matser et al. (89) estimaram uma mediana de 800 ocorrências de cabeçadas durante um único

jogo para jogadores profissionais de futebol. Vale notar que estes números não incluem eventos que ocorrem durante o treino.

Alguns estudos foram realizados avaliando o direcionamento da bola e sua relação com a deficiência neurocognitiva em jogadores de futebol amadores e profissionais (89-94). Witol e Webbe(95) afirmam que os jogadores com as maiores taxas de exposição tiveram um desempenho significativamente menor nos testes neurocognitivos projetados para medir atenção, concentração e outros aspectos da cognição. Em um estudo de 84 jogadores profissionais de futebol realizado por Matser et al. (96), o número de cabeçadas em uma temporada se correlacionou com o desempenho fraco em testes projetados para medir a atenção, a memória e a visuoperceptualidade, sugerindo uma relação entre as cabeçadas e a deficiência cognitiva. Além disso, foi demonstrada uma relação dose-resposta entre o número de cabeçadas repetitivas em uma única temporada e o grau de comprometimento cognitivo (atenção e memória visual/verbal) (96), indicando que o fato de cabecear a bola contribui independentemente para o comprometimento cognitivo.

Como sempre, outros pesquisadores questionam o papel da cabeçada sobre a função neurocognitiva. Alguns pesquisadores atribuíram isso a vários fatores de confusão, como o uso de bolas de futebol mais pesadas ou o viés de seleção de grupos controles (80, 86, 97-99). Foram observadas falhas metodológicas adicionais, tais como falha no controle do envelhecimento, traumatismo craniano prévio e ingestão de álcool (80, 90, 100, 101).

Jordan et al. (102) em uma revisão do TCE repetitivo em jogadores de elite da seleção masculina de futebol dos Estados Unidos não encontraram nenhuma diferença estatística nos sintomas ou nos achados de RM entre os jogadores avaliados e seu grupo de controle. Eles sugeriram que a encefalopatia nos jogadores de futebol está mais estreitamente correlacionada com lesões agudas na cabeça do que com lesões repetitivas na cabeça.

Naunheim et al. (103) mostraram que o pico de exposição à aceleração da cabeça ao dirigir uma bola de futebol atingiu em média uma força tonal da gravidade de 54,7g em comparação com 29,2g e 35g no futebol americano e no hóquei, respectivamente. Assim, os jogadores de futebol experimentam acelerações 160% a 180% maiores ao manejarem uma bola de futebol em

comparação com os impactos na cabeça sofridos durante o hóquei ou o futebol americano.

A força necessária para resultar em concussão foi estimada em 22 N/s (104). Levendusky et al. (105) demonstraram que a maioria dos casos de cabeceio ocorre com velocidades de bola inferiores a 40 mph (65 km/h), ou uma força de impacto entre 12,4 e 13,7 N/s (105), indicando que eles são de força inadequada (56, 80, 106). Além disso, o encabeçamento de uma bola de futebol tem menos impacto que o contato cabeça a cabeça e é menos provável que resulte em concussão. Descobriu-se que o encabeçamento de uma bola resulta em acelerações de cabeça inferior a 1000 rad/s² (menos de 10g), tornando-as incapazes de atingir o limite de concussões relacionadas ao esporte de 3500-5000 rad/s² (40 - 60g) (98, 103, 107). Isto contrasta com os impactos frente a frente, onde o contato produz força suficiente para resultar em lesões concussivas (98). Enquanto a repetição de cabeçada pode resultar na exacerbação do dano cerebral na presença da patologia subjacente (56, 108), o efeito cumulativo de repetidos insultos subcussivos ao cérebro ainda precisa ser determinado.

As alterações neurológicas podem estar relacionadas a TCEs agudos, os quais não são o foco do trabalho, sendo que, concussões associadas ou não a perda de consciência, apresentam efeitos neurocognitivos imediatos que estão bem documentados (67, 109-112). Straume-Naesheim et al. (113) avaliaram se pequenos traumatismos cranianos causariam um comprometimento neuropsicológico mensurável em jogadores profissionais de futebol. Eles reportaram aumento da duração do tempo de reação em atletas que sofreram traumatismo craniano. Esta redução de desempenho após um traumatismo craniano pequeno foi considerada mais significativa nos jogadores que relataram sintomas agudos após o impacto inicial da lesão na cabeça. Também foram encontrados déficits em atletas assintomáticos. Foi reconhecido durante décadas que a perda da consciência não é uma característica obrigatória de concussão (114). Lovell et al. (115) não encontraram diferenças significativas em quaisquer medidas neuropsicológicas. Acredita-se que a lesão repetitiva da cabeça no futebol por longo período de tempo afeta negativamente certos aspectos do funcionamento cognitivo (116). Os testes de triagem neuropsicológica estão se tornando mais comumente usados para avaliar a

alteração mental e a recuperação da concussão em todos os atletas antes e depois da lesão (117, 118).

Tysvaer e Colhem (94) usaram uma bateria de testes neuropsicológicos para jogadores de futebol aposentados. Eles descobriram que 81% dos jogadores de futebol estudados tinham déficits de atenção, concentração, memória e julgamento. Matser et al. (89) descobriram que o desempenho na memória, planejamento e tarefas de processamento visuoperceptual estava relacionado ao número de concussões e frequência de cabeçadas da bola nos jogadores de futebol profissionais estudados.

Killam et al. (119), usando uma bateria de testes neuropsicológicos para estudar os efeitos residuais do traumatismo craniano relacionado ao esporte, mostraram que os atletas que recentemente apresentaram concussão pontuaram menos que os seus controles na memória imediata, memória retardada e na Bateria Repetitiva para a Avaliação do Status Neuropsicológico. Eles concluíram que o comprometimento cognitivo subclínico, mesmo na ausência de um diagnóstico de concussão, pode resultar do efeito cumulativo de cabeçadas leves repetidas em jogos. Collie et al. (120) demonstraram que os atletas que sofreram concussão apresentaram atenção prejudicada e alteração da função motora, com uma melhora pequena ao longo do tempo nos testes neurocognitivos em comparação com os testes em atletas assintomáticos e não lesionados.

Matser et al. (89, 92) estudaram as sequelas neuropsicológicas em jogadores de futebol amadores e profissionais com histórico prévio de lesões na cabeça. Foram documentadas deficiências na memória, no planejamento e em tarefas motoras em jogadores amadores, bem como deficiências em memória, planejamento e visuoperceptual em jogadores profissionais.

Usando testes neuropsicológicos baseados em computador para avaliar a memória, o tempo de reação e a velocidade do motor visual, Colvin et al. (51) **descobriram** que os jogadores de futebol que tinham sofrido uma concussão tinham escores neurocognitivos significativamente piores em comparação com os controles. As jogadoras de futebol tiveram um desempenho pior do que seus pares masculinos. Embora os efeitos de jogar futebol e seu papel no dano cerebral crônico continuem a ser avaliados (121), a maioria dos estudos relacionados apoia a relação destes com seu efeito a longo prazo na cognição.

Este declínio no funcionamento neurocognitivo reflete os relatos de declínio encontrados no futebol americano (122). Além disso, foi proposto que múltiplas concussões podem causar danos neuropsicológicos cumulativos em atletas (85, 123).

Sintomas de concussão normalmente se resolvem espontaneamente. Entretanto, um subconjunto de atletas que sofrem de concussão desenvolve "síndrome pós-concussão"(80) e continua a ter sintomas de dor de cabeça, tonturas, comprometimento da memória recente e concentração por períodos prolongados de tempo. Outro efeito potencial relacionado à concussão é a "síndrome do segundo impacto". Esta foi descrita pela primeira vez por Schneider em 1973(118, 124). A síndrome do segundo impacto é uma ocorrência incomum, mas grave, na qual um distúrbio da autorregulação cerebrovascular (e consequente vasodilatação intracraniana e edema cerebral) pode provocar um excesso de mecanismos compensatórios do cérebro, resultando em herniações cerebrais (80, 125, 126). A incidência da síndrome do segundo impacto no futebol é desconhecida, mas deve ser considerada pois alguns atletas com lesões minimamente sintomáticas ou não sintomáticas retornam a jogar muito rapidamente após uma lesão.

2.4 Tratografia em ETC

2.4.1 Difusão e DTI

A imagem ponderada por difusão (DWI) tem sido amplamente utilizada na prática clínica em aplicações que vão desde o diagnóstico de acidente vascular cerebral até a determinação da celularidade tumoral. Ela é baseada no movimento aleatório das moléculas de água, que foi descrito pela primeira vez por Robert Brown em 1827. Em um ambiente líquido homogêneo sem barreiras, a difusão de água é livre (isotrópica), sem direção preferencial. Contudo, quando existem estruturas que restringem o movimento da molécula da água, observa-se uma direção preferencial de difusão (difusão anisotrópica) (127). No cérebro, vários componentes impedem a difusão da água em todas as direções, tais como membranas celulares, bainhas de mielina e componentes microestruturais

primários (neurofilamentos e microtúbulos), tornando a difusão anisotrópica nos tratos de substância branca organizados (128).

Com o modelo de tensor de difusão, podemos caracterizar e quantificar a anisotropia de um tecido. Medindo a difusão em pelo menos seis direções de gradiente diferentes aplicadas aos três eixos (X - horizontal, Y - vertical e Z - perpendicular a X), é possível determinar uma difusão média de água de acordo com a distância e intensidade para cada voxel (129, 130). A imagem por tensores de difusão quantifica a assimetria (anisotropia fracionada: FA) e a quantidade de difusão de água (difusividade média/coeficiente de difusão do paciente: MD/ADC) e tem sido usada para avaliar os danos à substância branca após traumatismo craniano. Em cérebros saudáveis, a difusão é limitada pela organização dos axônios, resultando em FA alta e MD/ADC baixa. Após um TCE, a difusão pode ser alterada; entretanto, a natureza exata dessas alterações ainda não foi determinada (131).

Como dito anteriormente, os TCEs agudos e crônicos frequentemente resultam em déficits cognitivos e funcionais, prejudicando o funcionamento da vida diária e degradando significativamente a qualidade de vida da pessoa lesionada (132). Muitas vezes os exames de imagem diagnóstica de rotina, por exemplo, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), não revelam nenhuma anormalidade estrutural indicativa da perda cognitiva ou funcional.

Na última década, há vários estudos utilizaram a imagem de tensor de difusão (DTI) para investigar danos microestruturais em pacientes com TCE, a qual utiliza a difusão de moléculas de água para avaliar a microestrutura no tecido cerebral normal, bem como do tecido patológico. Os estudos de DTI sobre o TCE frequentemente investigam a mudança em um ou mais dos parâmetros clássicos de difusão - FA e MD, bem como difusividade axial (AD) e difusividade radial (RD) - utilizando abordagens de região de interesse (ROI ou baseada em voxel (*voxel-wise*) no encéfalo inteiro. Tais parâmetros refletem: FA, a geometria microestrutural (próxima a 1 na substância branca e a 0 no líquido); MD, o grau de difusão da água em todas as direções; enquanto, AD e RD correspondem aos tensores de direção, sendo AD o primeiro *eigenvector* e RD representando os outros dois *eigenvectors* perpendiculares ao primeiro, relacionados a desmielinização e a dano tecidual / perda axonal, respectivamente(150).

2.4.2 Técnicas de DTI

Existem quatro técnicas de análise comumente utilizadas nas pesquisas com DTI: análise de histograma de cérebro inteiro, análise baseada em voxel (*voxel-wise*), análise de região de interesse (ROI) e tractografia (134) descreveram cada método em mais detalhes, com seus pontos fracos e fortes. Geralmente para se definir a melhor técnica a ser utilizada, leva-se em conta o tamanho da amostra, a carga de trabalho, a confiabilidade inter-observadores, a acurácia e a consistência do registro da imagem, bem como as correções para múltiplas comparações. A alteração dos resultados de DTI não é específica e muitos fatores podem causá-las.

Assaf e Pasternak (2008) (135) descreveram duas limitações importantes da análise por DTI: a primeira é confiar na suposição de que a probabilidade de deslocamento da água dentro da substância branca segue uma distribuição normal ou Gaussiana, uma vez que a compartimentação e a restrição do movimento na substância branca não são condizentes com esta suposição. Uma segunda limitação é a média da difusão propriamente dita dentro de um único voxel cerebral, o qual contém dezenas de milhares de axônios e células gliais dentro de uma matriz extracelular. A distribuição e orientação das fibras dentro de um voxel muitas vezes não é uniforme e o modelo DTI pode deturpar o tensor dentro de um voxel onde dois ou mais sistemas de fibras passam e/ou se cruzam. Apesar destas limitações, a análise por DTI é considerada como um meio inovador de medida das mudanças microestruturais associadas ao TCE leve e à concussão (136).

A análise *voxel-wise* se tornou mais popular porque sua abordagem automática requer um mínimo de intervenção, apresentando menor dependência do usuário. A análise *voxel-wise* é adequada para análises globais do parênquima cerebral e é particularmente útil para comparações de grandes grupos de indivíduos sem distorções significativas na anatomia cerebral (137, 138). As imagens devem ser padronizadas em um *template* para garantir que cada voxel corresponda à mesma localização anatômica em todos os sujeitos. Assim, um passo crítico é definir a melhor maneira de registrar e comparar múltiplas imagens de diferentes indivíduos de forma precisa (137).

A estatística espacial baseada em trato (TBSS) é o método mais eficaz atualmente para análise *voxel-wise* utilizando transformação não-linear de imagens de FA entre sujeitos (138). O TBSS utiliza os valores médios de FA dos indivíduos para criar um mapa esqueletizado com os valores máximos locais de FA para cada trato. Com esta abordagem, podemos observar as diferenças em todos os voxels do cérebro, exceto aqueles dos voxels do esqueleto, que são ignorados. Outro desafio são as imprecisões de registro de áreas com valores FA altamente contrastantes, como as áreas adjacentes aos ventrículos (137, 139). Uma abordagem alternativa mais recente para a etapa de registro do TBSS é usar a informação completa do tensor com uma ferramenta complementar, conhecida como *DTI-ToolKit*, que demonstrou reduzir o número de voxels mal atribuídos em um total de sete (139, 140).

Na análise *voxel-wise*, todos os voxels da imagem são comparados uns com os outros de forma local e, portanto, podem ser realizados procedimentos estatísticos para controlar erros de comparação múltipla. Estes, por sua vez, podem reduzir a sensibilidade para conclusões mais sutis em determinadas regiões (137).

A visualização tridimensional das informações de DTI também é possível. As informações dos sensores permitem que as trajetórias sejam estimadas inferindo as orientações das fibras de substância branca. A tratografia permite a parcelação da substância branca e esta informação pode ser particularmente útil em estudos anatômico-funcionais, pois os feixes de substância branca estão ligados a funções cognitivas, linguísticas, comportamentais e motoras específicas (141). São necessárias três etapas de processamento: semeadura, propagação e terminação.

No entanto, existem alguns pontos importantes ao se analisar a tratografia: os voxels estão na ordem de milímetros, enquanto que o diâmetro axonal está na ordem de microns, sendo o resultado, portanto, uma estimativa, além de não ser possível diferenciar os feixes aferentes dos eferentes. Outro ponto importante é que muitas regiões cerebrais compreendem mais de um feixe de fibras, sendo que seu cruzamento e divergência podem resultar em estimativas de direção incorretas, o que pode levar a uma terminação abrupta do trato estudado. Atualmente existem algumas técnicas mais sofisticadas que podem superar algumas dessas limitações (142).

2.4.3 DTI em TCE

A maioria dos estudos que utilizam DTI para o estudo de pacientes com TCE se concentram apenas em FA ou FA e MD, os dois parâmetros que descrevem as tendências de difusão geral ou média (143-145). Estes estudos sugerem uma tendência geral de diminuição da direcionalidade da difusão medida por FA (143, 146-148) e um aumento da difusão geral medida por MD (146, 149, 150) em indivíduos com TCE crônico, associando estas mudanças com lesão axonal difusa (LAD) (151).

Em um trabalho com o estudo de DTI de 19 indivíduos com TCE subagudo(152) e crônico(153), utilizando uma abordagem *voxel-wise*, foi observado que os parâmetros de DTI estavam associados ao desempenho neuropsicológico em ambos os grupos, com aumento significativo dos valores médios e da difusividade axial (MD e AD, respectivamente) em localizações cerebrais difusas em indivíduos com TCE. Também foi encontrada correlação negativa entre FA e escores de memória composta, bem como correlação positiva entre RD e escores de teste de coordenação visuomotora, em ambos os grupos. Tal estudo sugere que as mudanças na MD e AD podem indicar anomalias persistentes de microestrutura na substância branca que apresentam aspecto preservado nos exames de imagem no cérebro de indivíduos com ETC e que a redução do FA em grandes tratos de substância branca está correlacionada com a memória em pacientes saudáveis e doentes (151).

A constatação de aumento generalizado da difusividade geral das moléculas de água (medida pelo MD) nos indivíduos com TCE pós-agudo, sendo controlados por idade, sexo e tempo desde a lesão, reafirma robustamente as constatações de estudos anteriores(154-161) e indica a persistência da lesão axonal no TCE subagudo e crônico que não apresentam alterações de sinal da substância branca evidenciáveis na sequências habituais da RM. Poucos estudos sobre DTI no TCE analisaram a AD, os quais encontraram um aumento neste parâmetro no TCE crônico (156, 158). As mudanças no AD foram mais difusas em comparação com as mudanças no MD e potencialmente contribuíram significativamente para o aumento no MD.

Vários estudos relataram uma diminuição da FA no TCE pós-agudo; sendo que estes estudos incluíram pacientes até 1 mês após a lesão (162-165). Outros estudos avaliaram sujeitos com um tempo mínimo pós-TCE de cerca de 2-3 meses, os quais reportaram resultados variáveis do valor de FA: alguns reportaram diminuição (154, 157, 158, 166, 167); um reportou aumento (168); e outros não reportaram nenhuma mudança (152, 169, 170). Uma razão potencial para esta variabilidade pode ser a presença de anormalidades no exame do encéfalo, já que alguns dos estudos que relataram diminuição da FA incluíram sujeitos com anormalidades na RM convencional (157, 158) ou não examinaram os sujeitos para detectar anormalidades na RM convencional (166). Além disso, um estudo que encontrou FA reduzida (154) estudou indivíduos com TCE usando medicamentos prescritos para depressão grave ou transtorno de estresse pós-traumático, que constituem um fator de confusão conhecido (171).

Muito frequentemente, os estudos de DTI em TCE pós-agudo não investigaram o parâmetro de RD. Alguns estudos envolvendo RD relataram descobertas variáveis, com aumento (158) ou nenhuma diferença (166) observada no TCE crônico em comparação com o grupo controle. Outro estudo longitudinal relatou aumento em AD, MD e FA na fase aguda, e nenhuma diferença no RD; e aumento sustentado de MD na fase crônica acompanhado por um aumento no RD, níveis normais de AD e uma redução de FA em comparação com os controles saudáveis (159).

Considerando estas descobertas, partimos da premissa que a lesão axonal difusa, manifestada por difusividade elevada (aumento do MD), potencialmente persiste do estágio agudo para o estágio crônico após o TCE, enquanto as mudanças na FA podem ser mais sensíveis ao tempo desde a lesão e podem não permanecer detectáveis no estágio crônico. Os diferentes efeitos mostrados por estes parâmetros são interessantes, e podem refletir seus fundamentos biofísicos. Enquanto MD é uma combinação linear de difusividades nas três direções ortogonais e aumentará se as três difusividades estiverem aumentadas, FA é uma medida da diferença entre as três difusividades e pode não mostrar nenhuma mudança se as três difusividades forem todas moduladas proporcionalmente da mesma maneira (151).

Em sua maioria, os estudos no TCE crônico apresentam aumento na MD e AD, com nenhuma diferença ou redução na FA. Portanto, sugerem uma

tendência de aumento dos valores de RD em indivíduos com TCE crônico. Além disso, a AD é considerada como uma medida de integridade axonal (172). Por extensão, estes resultados sugerem que o reparo do citoesqueleto axonal, considerado como resultando em aumento dos valores de AD durante a recuperação (157), acontece antes do reparo das membranas axonais ou da mielinização dos axônios, ambos considerados como restringindo a difusão perpendicular e ajudando a normalizar o aumento dos valores de RD (128).

A persistência de valores MD elevados em fibras nos estágios subagudo e crônico em pacientes com TCE abrangendo fibras de associação (por exemplo, cápsula externa), projeção (por exemplo, corona radiada, radiação talâmica) e comissurais (por exemplo, corpo caloso), sugere que o dano microestrutural ou mudança patológica continua sendo uma característica marcante do TCE crônico, mesmo sem apresentarem alterações evidenciáveis na RM convencional. As mudanças significativas na MD que representam um efeito cumulativo dos valores AD e RD são de importância primordial, possivelmente sugerindo que a MD pode ser usada para avaliar a carga de danos microestruturais em TCE subagudos e crônicos (151).

Em geral, este estudo de Hashim et al. (151) mostra que o DTI é útil na avaliação das anormalidades microestruturais em pacientes com TCE subagudos e crônicos, mesmo quando não há anormalidades aparentes na substância branca na RM convencional. Valores elevados de difusividade parecem persistir no estágio crônico após o TCE e, portanto, o MD pode ser usado para avaliar a persistência de danos microestruturais no TCE crônico. Não é visível nenhuma tendência clara para os valores de FA no TCE pós-agudo (alguns estudos não demonstram alterações e outros apresentam redução, como pormenorizado anteriormente). O estudo também indica o uso potencial da DTI na avaliação das funções neurocognitivas tanto em pacientes com TCE quanto nos controles saudáveis. Ainda assim, os autores recomendam estudos maiores e longitudinais para TCE leve, moderado e grave, a fim de estabelecer o uso de parâmetros de DTI como biomarcadores da lesão axonal difusa, da ETC e da função neurocognitiva em pacientes pós-TCE (151).

Um estudo de outro grupo demonstrou que pacientes com TCE leve após 5,5 meses do trauma, apresentavam menor anisotropia em múltiplas regiões de substância branca em comparação com controles saudáveis,

predominantemente na substância branca dos hemisférios cerebrais, cíngulo e corpo caloso, usando a tratografia determinística. Uma minoria de fibras mostrou descontinuidade prematura, presumidamente pela presença de fibras fortemente anguladas ou por pequenas áreas de hemossiderina que não eram visíveis na RM (153).

Um grande estudo avaliou 106 pacientes com TCE crônicos que não apresentavam anormalidades na RM convencional em comparação com 62 controles saudáveis. Os investigadores aplicaram uma abordagem determinística para extrair o volume e as medidas de FA dos tratos de associação. Os pacientes apresentaram valores de FA reduzidos nos fascículos uncinados, fronto-occipitais inferiores e longitudinal inferior direito. Entretanto, os volumes destes tratos não apresentaram redução significativa (173).

Um grupo avaliou 20 adultos com TCE moderado a grave usando um scanner de ressonância magnética de 3,0T durante os estágios agudos ($t_1 < 3$ meses), subagudos ($6 < t_2 < 9$ meses) e crônicos ($12 < t_3 < 15$ meses) após o trauma. De acordo com a análise estatística espacial baseada em trato (TBSS), os pacientes exibiram valores de FA significativamente menores ($p < 0,001$) em todos os momentos (t_1 , t_2 , t_3) em comparação com os controles, mas o número de voxels afetados diminuiu 2% em t_2 e 7,3% em t_3 ao longo do tempo. Durante o estágio crônico (t_3), os pacientes se recuperaram dos danos da substância branca em comparação com o estágio agudo (t_1), com aumentos significativos de FA nas radiações talâmicas anteriores bilaterais, fórceps maior e menor, trato corticospinal, cíngulo, fascículos uncinado, fronto-occipital inferior, longitudinal superior e inferior. O desempenho dos sujeitos estudados nas medidas cognitivas foi subótimo nos três estágios, mas também melhorou com o tempo, da mesma forma que a recuperação da substância branca (174).

Lipton et al. analisaram retrospectivamente 17 vítimas de TCE leves com deficiência cognitiva que foram submetidas a estudos de neuroimagem entre oito meses e três anos após o evento do trauma e compararam esses pacientes com um grupo de 10 indivíduos saudáveis. A análise baseada em voxel mostrou FA reduzida e alta difusividade média na substância branca bilateralmente, especialmente no corpo caloso, substância branca subcortical e cápsulas internas (175).

Outro estudo indicou extensas mudanças nos principais tratos de substância branca intra e interhemisférica em pacientes com lesões axonais difusas. Os autores realizaram análises baseadas em ROI e *voxel-wise* em nove pacientes com TCE crônicos (aproximadamente quatro anos após o evento) e em 11 indivíduos saudáveis. Os resultados indicaram valores de FA significativamente mais baixos no corpo caloso, cápsulas internas e externas, fascículos longitudinais superiores e inferiores e no fórnice no grupo com TCE pregresso. Além disso, os valores de MD/ADC foram aumentados não apenas onde os valores de FA eram mais baixos, mas também em outras regiões aparentemente normais, possivelmente indicando que o ADC pode ser uma medida ainda mais sensível do que FA para detectar danos generalizados à substância branca (176).

Uma metanálise (131) analisou os dados de 44 estudos que compararam os dados de FA e/ou MD/ADC de pacientes com TCE e respectivos grupos controles em diferentes regiões de interesse. O impacto da gravidade da lesão, intervalo pós-lesão (aguda: ≤ 1 semana, subaguda: 1 semana - 3 meses, crônica: > 3 meses), detalhes do aparelho de RM e parâmetros de aquisição foram investigados em análises de subgrupo, com os resultados indicando que o TCE leve deve ser examinado separadamente dos TCEs moderados a graves. Valores mais baixos de FA foram encontrados em 88% das regiões cerebrais após o TCE leve e 92% após o TCE moderado a grave, em comparação com os controles. MD/ADC foi maior em 95% e 100% das regiões cerebrais após TCE leve e TCE moderado-grave, respectivamente. O TCE moderado a grave resultou em mudanças maiores na FA e MD/ADC do que o TCE leve. Em geral, as mudanças para FA e MD/ADC foram generalizadas, refletindo uma maior simetria e uma maior quantidade de difusão, indicativo de danos à substância branca.

Especificamente, FA foi significativamente menor no grupo com TCE pregresso do que nos controles no corpo caloso e fórnice. Tais achados relacionados ao corpo caloso poderiam ser explicados pela foice interhemisférica, a qual restringe o movimento lateral dos hemisférios cerebrais e por estar anatomicamente mais próxima da parte posterior do corpo caloso, faz com que grande parte da deformação de um TCE se concentre no esplênio (177, 178). Além disso, o corpo caloso é mais fino na junção corpo-esplênio e,

portanto, é mais suscetível a lesões neste local (177, 178). Nesta metanálise, foram mostradas mudanças significativas na substância branca em todas as regiões do corpo caloso: esplênio (FA reduzido no TCE moderado-grave, MD/ADC aumento no TCE leve e moderado-grave), joelho (FA reduzido no TCE moderado-grave, MD/ADC aumentado no TCE leve), tronco (FA reduzido no TCE moderado-grave, MD/ADC aumentado no TCE leve e moderado-grave) e corpo caloso inteiro (FA reduzido no TCE leve e moderado-grave), indicando que o corpo caloso continua sendo uma região que vale a pena ser considerada na avaliação após TCE.

Outros ROIs que apresentaram alterações estavam localizados no centro semioval (FA reduzido no TCE leve); substância branca occipital, o fascículo longitudinal inferior e a coroa radiada (MD/ADC aumentado no TCE leve), sugerindo que pode ser benéfico considerar estas áreas ao se avaliar pacientes com TCE. Notavelmente, foram encontradas mudanças na substância branca em muitos ROIs, mesmo após o TCE leve. Apesar da TC e a RM convencionais por vezes não detectarem alterações após um TCE leve (42), 15-30% dos indivíduos que sofrem tal lesão desenvolvem déficits cognitivos ou funcionais (42, 61). Sendo assim, a análise por DTI, poderia detectar alterações microscópicas na substância branca, potencialmente fornecendo um biomarcador útil do TCE (179).

Curiosamente, houve descobertas mais significativas para MD/ADC do que FA (63% contra 15%) no TCE leve. É possível que o MD/ADC possa ser mais sensível a danos de substância branca (pelo menos nos TCEs leves) e, portanto, estudos futuros podem se beneficiar do uso de MD/ADC em conjunto com FA (131).

Com relação ao tempo, nesta meta-análise não foram encontradas diferenças entre os resultados da análise de DTI nos intervalos agudos (≤ 1 semana), subagudos (> 1 semana a ≤ 3 meses) e crônicos (> 3 meses) (180). Isto contrasta com algumas pesquisas anteriores que observaram que a FA e relação MD/ADC foram revertidas em curto prazo após o TCE, possivelmente devido ao edema axonal (180-183).

Entretanto, há pouco consenso sobre o que constitui 'agudo' ou 'curto prazo' na literatura: agudo foi definido como até uma (182,) ou duas semanas (185), ou muitas vezes não é definido. A aguda foi definida nesta metanálise

como ≤ 1 semana, que pode ser muito longa para captar mudanças de substância branca imediatas, como no estudo de Bazarian et al. (181), cujos resultados foram de FA mais alta e MD mais baixa até 72 horas pós-TCE. Por outro lado, o corte de uma semana também pode ter sido muito curto; uma vez que os valores de FA e MD/ADC foram invertidos a curto prazo (definido como ≤ 4 semanas) em uma metanálise pediátrica (186). Entretanto, diferenças na estrutura do cérebro pediátrico e adulto também podem ser responsáveis por essas diferentes descobertas (187). Além das dificuldades em definir estes termos, menos estudos incluídos nesta meta-análise examinaram o período agudo (definido como ≤ 1 semana), tornando difícil explorar completamente as mudanças de curto prazo na FA e MD/ADC.

Parece que as anormalidades na métrica de DTI podem estar correlacionadas com o tempo decorrente da lesão encefálica, os biomarcadores de gravidade e o prognóstico de longo prazo. No futuro, a DWI e a DTI também poderão ajudar na seleção de pacientes com TCE para terapias direcionadas e no monitoramento da eficácia dos tratamentos empregados (188).

2.4.4 Cognição e DTI em TCE

Em geral, a FA alta e a MD/ADC baixa na maioria das regiões do cérebro foram associados a um melhor desempenho cognitivo, com memória e atenção os parâmetros mais fortemente relacionados às alterações na DTI. Especificamente, a memória e/ou atenção estavam muito fortemente relacionadas às medidas de DTI no corpo caloso, fórnix, cápsula interna, fascículos arqueados e uncinado. Sendo assim, a grande maioria dos pesquisadores relata uma redução de FA e aumento do MD/ADC nos locais de lesão da substância branca (42, 189).

Além disso, na literatura sobre DTI, no TCE, há estudos que demonstram uma correlação positiva da FA com função, indicando FA mais alta (e, portanto, estrutura intacta dos axônios, sem ruptura na mielina ou membranas axonais) em indivíduos com melhor desempenho na memória (190), bem como outras tarefas cognitivas (191, 192). No estudo de Hashim et al. (151), foi encontrada uma correlação negativa significativa entre o escore de memória composta e a FA em vários tratos de substância branca. A correlação negativa foi encontrada

nas estruturas do corpo caloso, cápsula externa bilateral, radiações talâmicas posteriores bilaterais e fascículos longitudinais superiores bilaterais, que constituem as fibras comissurais, de projeção ou de associação de longo alcance.

Curiosamente, estes resultados mostram uma correlação negativa de FA nos tratos de substância branca que não estão diretamente envolvidos na memória. Sabe-se que os tratos de substância branca envolvidos na memória são as fibras de comprimento relativamente curto ou fibras em U, que conectam essas regiões corticais, bem como o fórnice (193, 194), que se projeta para o giro do cíngulo e a cápsula interna (195), que conecta o córtex com os gânglios basais. Já a memória de trabalho e de curto prazo está associada a várias regiões nos córtex frontal, parietal e cíngulo anterior, bem como nos gânglios da base (196). Tendo em mente a evidência de que a lesão axonal difusa ocorre de forma generalizada no encéfalo, os autores sugerem que, enquanto os aumentos de FA dentro da rede de interesse estão correlacionados com um melhor desempenho, a correlação negativa de FA em outra rede ou em alguma sub-rede pode indicar uma hiperfunção, resultando em um processamento mental menos eficaz e, portanto, uma diminuição no desempenho comportamental(151).

Neste mesmo estudo, foi encontrada uma correlação positiva significativa entre o desempenho visuomotor e a RD no corpo caloso, bem como da coroa radiada, cíngulo e fascículo longitudinal superior à direita. Isto significa que a má coordenação visuomotora (pontuação mais alta na tarefa Pegboard) foi associada com valores de RD elevados. Tais achados são consistentes com as funções destas estruturas, uma vez que a corona radiata está associada ao trato corticospinal, o fascículo longitudinal superior está envolvido na integração dos centros motores e de tomada de decisão com os centros visuais ipsilaterais (197) e o aspecto posterior do cíngulo está envolvido nas habilidades visuais. Embora outros estudos tenham relatado o rastreamento do fascículo longitudinal superior associado à investigação de redes linguísticas (198), este estudo de Hashim et al. foi o primeiro a relatar o envolvimento desta estrutura nas habilidades visuomotoras usando parâmetros de DTI (151).

Numerosos estudos estenderam estas pesquisas examinando a relação entre DTI (FA, MD/ADC) e resultados cognitivos após o TCE, com uma revisão

relatando que a integridade da substância branca (FA mais alta, MD/ADC mais baixa) e resultados cognitivos foram positivamente relacionados em alguns estudos, mas negativamente ou não relacionados em outros (185). Entretanto, esta revisão combinou dados de amostras pediátricas e adultas (de 2 a 70 anos de idade), todas as lesões (leves, moderadas, graves) e estudos que realizaram DTI em intervalos muito diferentes após a lesão (aguda a crônica; variando de dias a anos); todos estes fatores podem ter contribuído para estas descobertas inconsistentes. Em contraste, uma metanálise recente do TCE pediátrico (idade ≤ 15 anos) descobriu que, a médio e longo prazo (> 4 semanas), a FA mais elevada foi associada a um melhor desempenho cognitivo em uma variedade de domínios (199). Por exemplo, a FA mais elevada no corpo caloso foi associada a melhor cognição geral, atenção, construção e realização acadêmica, bem como a FA mais elevada no fascículo uncinado e do cíngulo foi associada a melhor memória. Entretanto, os resultados dos estudos que realizaram o DTI a curto prazo (≤ 4 semanas) foram inconsistentes e baseados em pequenas amostras ($n = 12$ a 17), destacando a necessidade de estudos em maior escala (200, 201).

Pelo menos algumas das descobertas discrepantes acima mencionadas podem ter surgido de diferenças nos ROIs e domínios cognitivos que foram investigados, e dos muitos testes que foram usados para avaliar a cognição. Entretanto, houve descobertas conflitantes até mesmo para estudos que examinaram os mesmos ROIs e domínios cognitivos. Por exemplo, tanto associações positivas (202, 203) quanto negativas (166) foram relatadas entre a integridade da substância branca na corona radiata e a atenção. Além disso, a extensão e o tempo das mudanças fisiopatológicas, que ocorrem como consequência de um TCE, são conhecidos por serem variáveis de acordo com a gravidade de uma lesão e com o tempo após uma lesão, pois as mudanças secundárias podem continuar por anos (204). Assim, os resultados de diferentes estudos precisam ser sintetizados e o impacto potencial dessas variáveis necessita ser examinado, a fim de determinar se as evidências cumulativas sugerem uma ligação entre os resultados do DTI e os resultados cognitivos após um TCE.

É importante notar que nem todas as áreas do cérebro são igualmente afetadas pelo TCE, sendo que corpo caloso, cápsula interna, fórnices,

substância branca cerebral, cerebelo, mesencéfalo, ponte, bulbo, centro semioval e as radiações talâmicas são particularmente vulneráveis à lesão axonal após o TCE (61, 131, 205). Além disso, certos déficits cognitivos são relatados como mais comuns após o TCE, sendo que mais frequentemente afetam a memória, o funcionamento executivo e a atenção (132, 206, 207).

Uma metanálise de Wallace et al. sobre pacientes adultos após TCE leve, avaliou 20 estudos que examinaram a relação entre a integridade da substância branca (usando DTI) e a cognição (categorizada em sete domínios) (208). Tais domínios cognitivos foram examinados separadamente, assim como as métricas de DTI (FA e MD/ADC) de cada região de interesse foi analisada. A maioria dos resultados estavam relacionados com a memória ou atenção e envolveram a medida de FA. Especificamente, vários estudos revelaram que a memória estava fortemente associada à FA no corpo caloso (inteiro), no fórnice e na substância branca (total). A atenção estava fortemente relacionada com FA no fascículo arqueado, corpo caloso (inteiro), fórnice e fascículo longitudinal superior. Além disso, a cognição geral e as habilidades verbais/linguísticas estavam ambas fortemente relacionadas à FA no corpo caloso (esplênio). A relação entre FA e cognição foi mais forte quando o DTI foi realizado no intervalo subagudo (1 semana - 3 meses) após a lesão do que nos estágios agudos (≤ 1 semana) e crônicos (> 3 meses). Todas as correlações foram moderadas a grandes e positivas, indicando que a FA mais alta (refletindo a integridade da substância branca) estava relacionada ao melhor funcionamento cognitivo em cada intervalo pós-lesional. Além disso, a memória estava fortemente associada a MD/ADC na substância branca (total); enquanto a atenção estava muito fortemente relacionada a MD/ADC na cápsula interna e no fascículo uncinado. Portanto, os domínios cognitivos da memória e atenção não só foram investigados com mais frequência, mas também parecem estar mais fortemente associados a MD/ADC alta e FA baixa em uma gama de ROIs.

Wallace et al. já havia feito uma metanálise pregressa realizada no mesmo ano (2018) (131), na qual encontraram as maiores e mais consistentes alterações na substância branca após TCEs leves a graves no corpo caloso, cápsula interna, substância branca occipital, centro semioval, fórnice e radiações talâmicas. Nesta segunda metanálise (208), podemos perceber que algumas dessas regiões foram apresentadas nos resultados de ambos os estudos,

especialmente o corpo caloso, o fórnice e a cápsula interna. Estas regiões parecem não apenas mostrar os maiores danos após um TCE, mas também estão relacionadas ao desempenho em várias tarefas cognitivas, destacando sua importância para a pesquisa contínua.

Não é surpreendente que, por ser o maior trato de conexão interhemisférico (177), as alterações no corpo caloso foram associadas a um funcionamento mais deficiente em todos os sete domínios cognitivos (208). Mais especificamente, as alterações no joelho do corpo caloso, que conecta os lobos frontais, estavam fortemente relacionadas ao funcionamento executivo. As alterações no esplênio, que conecta as regiões parieto-occipitais de cada hemisfério, estavam relacionadas com a atenção. Associações como estas estão bem estabelecidas na literatura (209-211). O fórnice, que conecta o hipocampo e os lobos frontais, há muito tempo está associado à memória (212). Finalmente, a FA do fascículo arqueado estava fortemente relacionada à atenção, possivelmente devido a sua proximidade com o fascículo longitudinal superior; de fato, estes dois tratos foram considerados anteriormente como parte da mesma estrutura (213). O fascículo longitudinal superior está envolvido na atenção (214, 215), no entanto, a relação entre o fascículo arqueado e a atenção é raramente examinada e pode justificar mais pesquisas futuras. Além disso, nenhum estudo examinou a relação entre este trato e as habilidades verbais/linguísticas, o que é notável dado que o fascículo arqueado conecta as áreas de Wernicke e Broca (216).

As deficiências cognitivas na memória, funcionamento executivo e atenção são comumente relatadas após um TCE (132, 206) e estão fortemente correlacionadas com a integridade da substância branca (FA alta, MD/ADC baixa) em várias regiões do cérebro. Em contraste, o funcionamento executivo está fortemente relacionado com a integridade de substância branca em poucas regiões do cérebro, possivelmente porque o funcionamento executivo é mal definido e compreendido, sendo utilizado como um termo “guarda-chuva” para refletir uma gama de habilidades cognitivas (por exemplo, planejamento, memória de trabalho, resolução de problemas), as quais são difíceis de serem avaliadas de forma isolada (217, 218). A cognição geral também foi muito fortemente relacionada à FA no esplênio do corpo caloso, no entanto, esta descoberta não é particularmente informativa, pois os testes de cognição geral -

projetados principalmente para testar a inteligência ou a aptidão para o trabalho - avaliam uma ampla combinação de habilidades (219).

No futuro, seria útil se as métricas de DTI obtidas logo após a lesão tivessem alguma utilidade preditiva para resultados cognitivos e recuperação a longo prazo, pois a identificação dos indivíduos com maior probabilidade de apresentarem deficiências cognitivas após um TCE poderia ser mitigada através de uma intervenção precoce. Isto é de considerável importância clínica porque o risco de déficits a longo prazo pode ser reduzido através de intervenções médicas, terapêuticas ou de reabilitação precoces (220, 221). No entanto, poucos estudos conduziram o DTI na fase aguda a fim de prever resultados cognitivos a longo prazo e estudos longitudinais são necessários para atingirmos estes objetivos.

Além disso, há uma escassez de estudos em larga escala examinando a relação entre a integridade da substância branca e a cognição após o TCE (200, 201). Amostras maiores devem ser utilizadas em estudos futuros para aumentar a confiabilidade das descobertas e as descobertas de estudos em pequena escala ou com pouco poder não devem ser superestimadas.

2.5 Tratografia em ETC no esporte

Como dito anteriormente, a subnotificação de lesões (particularmente para TCEs leves) e dificuldade de estabelecer sistemas de monitoramento eficazes limitam a real definição das estimativas epidemiológicas da prevalência de TCE (222). Os Centros de Controle de Doenças Americanos relataram que 1,7 milhões de pessoas por ano sofreram um TCE entre 2002 e 2006(223). Atletas e militares representam populações que frequentemente recebem atenção médica e física por seus ferimentos (incluindo o TCE) por profissionais médicos fora dos hospitais tradicionais ou dos serviços de emergência. As estimativas de incidência de TCE no esporte aproximam-se de 4 milhões por ano nos Estados Unidos (43, 224).

2.5.1 DTI em TCE no esporte

A literatura de neuroimagem sobre TCEs leves subagudos/crônicos relacionados a esportes contém descobertas conflitantes. Zhang et al. (225) descobriram que um mês após sofrer uma concussão, os atletas lesionados não apresentaram alterações significativas quanto a FA ou MD/ADC em relação aos grupos de atletas controles ao se avaliar o cérebro inteiro ou ROIs selecionados. Embora as diferenças de grupo não fossem significativas, no grupo que apresentou concussões, foi observada uma variabilidade mais ampla na FA e MD/ADC. Outros estudos não relataram diferenças entre os atletas com concussão e os controles, avaliados mais de seis meses após a lesão.

List et al. examinaram especificamente os ROIs frontotemporais e hipocampais e não relataram diferenças entre FA ou MD (226); da mesma forma, Meier et al. (227) não encontraram diferenças de FA em nenhum ROI para sua amostra de atletas colegiados uma média de 10 meses pós-concussão (227). Chamar et al. (228) investigaram todo o cérebro e os ROI específicos do corpo caloso, não encontrando diferenças na FA dos pacientes em comparação com os controles, embora a MD, RD e AD mais baixas tenham sido observadas em diferentes regiões do corpo caloso (228). Essas diferenças eram relativamente fracas e provavelmente não teriam sobrevivido a ajustes para múltiplas comparações, se tivessem sido realizadas.

Em um estudo separado de atletas que tinham sofrido concussão em média 19,5 meses antes, as diferenças de FA estavam novamente em grande parte ausentes entre os sujeitos controles e com concussão, exceto para a FA mais baixa vista nas fibras de projeção do segmento motor do corpo caloso. Além disso, foram encontrados clusters de voxel de MD aumentada no fórnice anterior, fascículo fronto-occipital inferior (FFOI), cíngulo, fascículo uncinado (FU), fascículo longitudinal inferior (FLI), radiação talâmica anterior, fascículo longitudinal superior (FLS) e trato corticospinal (TCS) (229). Os autores aparentemente combinaram atletas com concussão com controles do mesmo esporte, mas o uso de esportes de contato versus esportes sem contato não é mencionado.

Cubon et al. (230) encontraram a MD mais alta, porém sem diferenças na FA, em um grupo de atletas com concussões apresentando sintomas que persistem mais de um mês após a lesão (tempo médio de 115 dias). Em comparação com um grupo controle composto por uma mistura de atletas de

esportes com e sem contato mostraram elevações regionais de MD localizadas no FLI, FFOI, cápsula interna, pars triangularis, radiações acústicas e FLS (230).

Um estudo avaliou jogadores de hóquei masculino e feminino do *college* americano, comparando jogadores que sofreram concussões com os que não sofreram este tipo de lesão. Eles encontraram um aumento na FA no grupo lesionado localizada na coroa radiada, no ramo posterior da cápsula interna e em múltiplas áreas da substância branca cortical. Também foi encontrada uma redução na RD no joelho do corpo caloso, na coroa radiada, ramos anteriores e posteriores das cápsulas internas e pedúnculos cerebrais, bem como na substância branca frontal e temporal. Como em estudos anteriores, nenhuma medida de difusividade foi correlacionada com escores de sintomas ou com desempenho cognitivo (231).

2.5.2 DTI em jogadores aposentados e em TCEs repetitivos

A preocupação com os potenciais efeitos a longo prazo das concussões/TCEs leves, bem como o risco de exposição a traumas cerebrais repetitivos, aumentou o interesse em estudos relacionados à avaliação neurológica e cognitiva de atletas aposentados, particularmente após carreiras no futebol americano ou outros esportes de contato. Tais trabalhos refletem uma sobreposição dos efeitos da exposição a traumas cerebrais repetitivos e história de concussão remota, uma vez que todos os estudos foram realizados anos após a aposentadoria desses atletas e não isolam eventos de concussão únicos ou mais recentes.

Em um dos primeiros estudos do DTI com jogadores aposentados da Liga Nacional de Futebol Americano (NFL) nos EUA, Strain et al. (232) compararam 26 aposentados (idade média 58 anos) com 22 controles não-atletas, examinando especificamente as diferenças na integridade da substância branca em atletas deprimidos versus atletas não deprimidos. Dentro do grupo de aposentados, eles não encontraram diferenças entre participantes deprimidos e não deprimidos em termos de experiência da NFL ou histórico de concussão, ao contrário das correlações anteriormente descritas entre concussão e depressão (233). Além disso, os sintomas da depressão se correlacionaram negativamente com FA no fórnice anterior, FLS e FU. Não foram observadas diferenças de FA

entre os controles saudáveis não-atletas e os atletas aposentados não deprimidos da NFL, sugerindo que a depressão, em particular, pode influenciar FA independente da história da TCE leve (232).

Hart et al. também relataram que os atletas aposentados sintomáticos da NFL tinham FA inferior em algumas regiões de seus lobos frontais, parietais e temporais, assim como no corpo caloso, em comparação com atletas aposentados assintomáticos da NFL e controles não-atletas (234).

Casson et al. descreveram uma coorte ligeiramente mais jovem de atletas aposentados da NFL (idade média de 46 anos) e avaliaram as relações entre a integridade da substância branca e os múltiplos fatores de risco. Eles descobriram que o valor da FA no cérebro inteiro correlacionou-se negativamente com o número de concussões sofridas durante os jogos na NFL (ou seja, aqueles com mais concussões tinham FA inferior), mas a FA reduzida não estava associada a sintomas depressivos atuais ou habilidades cognitivas. Além dos efeitos relacionados às concussões, a FA estava associada a consumo de álcool inadequado, status de emprego e exposição ao futebol americano pré-escolar (este último provavelmente um indicador de exposição vitalícia a traumas cerebrais repetitivos). Estes resultados sugerem que, além da concussão e do traumatismo cerebral repetitivo, outros fatores do estilo de vida e psicossociais influenciam a microestrutura da substância branca (235).

Tremblay et al. realizaram análises em ex-jogadores de futebol americano e de hóquei de *college* americano sem experiência profissional. Em comparação com um grupo de controle de ex-atletas de futebol americano e de hóquei sem histórico de concussão (idade média de 58 anos), os sujeitos com histórico de concussão (idade média de 60 anos) tinham tanto a FA reduzida quanto a MD aumentada no tronco e joelho do corpo caloso, fórnice anterior, FLS, FFOI, ramo anterior da cápsula interna e coroa radiada. Todos os ex-atletas de *college* com histórico de concussão eram considerados cognitivamente normais na época de sua matrícula (236).

O mais recente estudo de revisão sobre DTI em atletas de esporte de contato aposentados encontrou menores diferenças regionais nos parâmetros de DTI do que Tremblay et al. ao investigar atletas aposentados da Liga Canadense de Futebol Americano (CFL). Os atletas aposentados da CFL tinham

maior AD no FLS, TCS e radiação talâmica anterior, mas nenhuma diferença para FA, RD ou MD (237).

Uma das características mais interessantes do DTI no contexto do TCE é a potencial identificação precoce de atletas com concussões não resolvidas que possam apresentar prognóstico ruim, o que pode ajudar no gerenciamento clínico mais específico e eficaz. A uniformidade em termos de metodologia certamente permitiria uma maior interpretação dos dados entre os estudos. Além disso, uma investigação mais sistemática fornecerá mais informações sobre esta técnica de imagem para o diagnóstico de TCEs repetitivos, monitorando o curso da recuperação (ou seja, prognóstico) e informando o gerenciamento de atletas com TCE único ou recorrente.

2.5.3 DTI em TCEs repetitivos

Foi realizada uma revisão sistemática por Schneider et al. (238), avaliando estudos de DTI em atletas com traumatismos cranianos repetitivos. Em uma coorte de atletas de *college* americano que jogavam hóquei, as mulheres demonstraram mudanças significativas em todos os marcadores DTI, enquanto os homens não apresentaram mudanças, no intervalo de tempo de uma temporada (239). Os outros dois estudos, que avaliaram tanto homens quanto mulheres, não relataram diferenças entre os sexos nas medidas DTI (15, 240).

O estudo de Myer et al, que avaliou apenas jogadoras de futebol feminino, teve como objetivo primeiro quantificar as mudanças de DTI no início e no final de uma temporada, para testar a eficácia de um colar de compressão jugular projetado para reduzir as mudanças microestruturais (241). Este estudo demonstrou reduções na AD, MD e RD em atletas que não usavam o dispositivo de colar (como o grupo de controle no estudo) durante uma temporada, com subsequentes aumentos nas mesmas medidas 3 meses após a temporada (242).

A anisotropia fracionada (FA) foi a medida DTI mais utilizada, sendo relatada em todos os estudos incluídos. Os resultados da FA foram inconsistentes entre estudos e entre os esportes, inclusive ao comparar estudos de atletas da mesma faixa etária. Os aumentos na FA da pré-temporada em

relação a pós-temporada foram relatados em cinco estudos (243-247). As regiões do cérebro nas quais estas mudanças foram observadas variaram e incluíram a corona radiada, radiação talâmica posterior, fascículo fronto-occipital superior, lobo parietal e substância branca pré-frontal. Quatro estudos relataram diminuição na FA da pré-temporada para a pós-temporada, independente da exposição a impactos na cabeça (239, 244, 246, 248), enquanto outros dois estudos relataram diminuição na FA com aumento da exposição (249, 250). Dois estudos relataram diminuição na FA em jogadores de futebol americano de *college*, após um período de descanso. (245, 248). O tempo relacionado a impactos na cabeça (na ordem de centenas) em relação ao tempo de imagem, variou entre os atletas.

O segundo dado mais frequentemente relatado pelos estudos de DTI foi a MD (14/20 estudos). Dois estudos observaram aumentos no MD em jogadores de hóquei no gelo (239, 241) e um desses estudos também relatou um aumento na MD em atletas de futebol americano em relação aos controles (15). Um estudo de jogadores de futebol americanos em *college* indicou que a MD mudou significativamente da pré-temporada para pós-temporada, mas a direcionalidade dessa mudança não foi relatada (251). Curiosamente, nos estudos dos atletas de hóquei e de futebol americano, os grupos controles que eram jogadores de esporte sem contato tiveram uma MD maior na linha de base em relação ao grupo experimental de esportes de contato (embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística) e demonstraram uma MD menor durante o mesmo período, aproximando seus valores dos do grupo de jogadores de contato após a temporada(15).

Sollman et al observaram um aumento da MD após uma temporada em jogadores de hóquei feminino, mas não nos jogadores masculinos (239). A MD foi reduzida nas coortes de jogadores de futebol americano do ensino médio relatados por Myer et al e Barber Foss et al, mas não nos atletas jovens deste último estudo (243, 252). Finalmente, os jogadores de hóquei masculino no ensino médio demonstraram um aumento da MD na metade da temporada em relação à avaliação pré-temporada em um estudo de Myer et al (241), mas os resultados pós-temporada não foram relatados neste grupo.

A AD e a RD também foram comumente reportadas (10/20 estudos). Três estudos (18, 239, 241), todos de atletas de hóquei no gelo, observaram

aumentos nessas métricas. Um estudo observou aumentos apenas nas mulheres e outro medido da pré-temporada à meia-temporada, demonstrando um aumento apenas na RD (239, 241).

Yuan et al fez um extensão de seu trabalho anterior e avaliou duas coortes de jogadoras de futebol americano do ensino médio, um grupo de jogadoras de futebol americano juvenil e um estudo de jogadoras de futebol americano do ensino médio, ambas relatando diminuições na AD e na RD da pré-temporada em relação à pós-temporada, com aumentos subsequentes após períodos de descanso sem contato nas atletas do ensino médio(242, 243, 252, 253).

Dezesseis estudos incluíram os impactos na cabeça como medida de exposição. Dois estudos utilizaram a exposição ponderada pelo risco (EPR) (249, 254), outro utilizou o Head Hit Index (251), enquanto um estudo utilizou 3 métodos diferentes (246). A exposição ponderada pelo risco leva em conta as características adicionais, tais como a aceleração dos impactos, para tentar aproximar mais a exposição através de um conjunto de atletas. Três estudos que analisaram a exposição ao impacto da cabeça não relataram correlações significativas com mudanças nas métricas do DTI (241, 243, 253). Sete de 10 estudos que mediram parâmetros clínicos relataram correlações significativas com alterações do DTI. Três estudos relataram correlações do DTI com a função de memória, sendo dois verbais (15, 254) e um visual (250); outros dois estudos relataram correlações com autoanticorpos séricos (S100B) (248, 251).

Entre os 20 artigos revisados neste estudo (238), 17 deles utilizaram o processamento e análise de dados de DTI através do programa FSL. A maioria dos estudos incluídos (16/20) usou principalmente a abordagem de análise baseada em voxel (*voxel-wise*) e 10 desses estudos usaram o método TBSS como a única ou pelo menos uma das abordagens para o processamento e análise de dados de imagem.

As imagens no final de uma temporada esportiva (o tempo típico para estudar a comparação entre pré e pós-temporada) ou em qualquer momento de acompanhamento, podem representar um instantâneo da consequência dos eventos de impacto cumulativo repetitivo na cabeça que ocorreram durante a temporada (248). Esses eventos de impacto da cabeça podem ter ocorrido espacial e temporalmente separados, mas acabaram por evoluir e contribuir conjuntamente para a medição quantitativa avaliada no momento das imagens.

A falta de sensibilidade da FA em estudos longitudinais anteriores pode ser atribuída à cronicidade variável dos impactos na cabeça. Em geral, os TCEs relativamente mais recente (TCEs agudos) e, portanto, mais tardios na temporada, estão associados a valores elevados de anisotropia(230, 241), enquanto quando relativamente mais remoto (TCEs crônicos) ou mais longa exposição ao impacto da cabeça (por exemplo, quando ocorreu mais cedo ou durante todo o período de competição), tais lesões são associadas a redução da FA(230, 252).

Os estudos anteriores postularam que os aumentos na FA representam alterações intracerebrais associadas com a lesão aguda de substância branca no TCE leve, tais como edema axonal, degeneração e diminuição da distância interaxonal (246, 255). Uma meta-análise prévia descreveu um curso temporal para as medidas de FA naqueles que sofreram TCE leve, notando-se que os sujeitos que apresentavam FA elevada mais frequentemente na fase aguda (<2 semanas após a lesão), enquanto a diminuição da FA era mais comumente observada na fase pós-aguda (>2 semanas após a lesão)(41).

No estudo de Barber Foss et al (243), quando toda a coorte de jovens jogadores de futebol americano foi analisada em conjunto, não houve nenhuma mudança significativa na FA ao longo da temporada. Entretanto, ao analisar os dados após a remoção de um atleta que sofreu uma concussão, o grupo teve uma FA significativamente reduzida após a temporada, apoiando esta linha de tempo proposta.

Ainda não está claro se os efeitos na FA observados no TCE leve são comparáveis aos de indivíduos que sofreram impactos repetitivos sem lesões clinicamente diagnosticáveis na fase aguda após o impacto. Outros efeitos não relacionados ao TCE podem desempenhar um papel no aumento da FA, incluindo inflamação, isquemia, hipóxia e edema na fase aguda (41, 134, 256). Além disso, o aprendizado motor e a aquisição de habilidades, que ocorrem em todos os atletas até certo ponto no decorrer de uma temporada, estão associados a aumentos na FA (257).

Em resumo, em investigações longitudinais prospectivas, os impactos de cabeça experimentados durante a temporada podem exercer efeitos diferenciais sobre a direção da mudança de FA, dependendo do tempo dos impactos relativos a quando a FA é medida, seja no final da temporada ou após um período

de descanso sem contato. Entretanto, estes efeitos podem ser obscurecidos por confundidores, que limitam a sensibilidade desta medida. Neste momento, a maioria dos estudos futuros deve continuar a se esforçar para caracterizar o perfil das alterações na substância branca em resposta a impactos repetitivos na cabeça, uma mudança que poderia ser difusa, sutil, sensível ao tempo e desafiadora de caracterizar em uma população saudável e atlética, sem sintomas clínicos. Para isso, os pesquisadores devem considerar o uso de uma abordagem baseada em voxel para facilitar a comparação de dados entre estudos e populações. Isto pode ser seguido pela comparação de grupos e análises de correlação dentro de estudos que utilizam regiões significativas da substância branca como ROIs.

No trabalho de Mustafi et al. (258), foi encontrado na análise de TBSS um aumento na MD dos jogadores de futebol americano no estágio agudo pós-concussão em comparação com o grupo controle de jogadores sem concussão. Foram identificados 3 *clusters* com aumento na MD localizados no corpo caloso (corpo e esplênio), corona radiada (anterior e posterior) e fascículo longitudinal superior. Estes resultados são consistentes com a literatura (41, 183, 185, 259) de estudos anteriores de DTI em lesões cerebrais traumáticas leves e traumatismos consecutivos.

Um aumento na MD poderia ser decorrente de edema axonal e extracelular, ruptura do citoesqueleto, desmielinização ou diminuição da viscosidade no plasma ou na matriz extracelular. Inclusive, o aumento da MD pode ser observado em diferentes mecanismos de doença, incluindo degeneração axonal walleriana (260), esclerose múltipla (261), edema vasogênico (262), edema infiltrativo nas lesões tumorais (263), autismo (264), envelhecimento (265) e desmielinização (266).

Em um estudo recente de Wu et al.(267), foram analisados os estudos de DTI em atletas de *college*, sendo incluídos 219 atletas no *Concussion Assessment, Research and Education Consortium* em três coortes distintas: 82 deles apresentava relato de concussões, 68 eram controles que praticavam esportes de contato e 69 eram controles que praticavam esportes sem contato. Os participantes completaram avaliações clínicas e DTI em 4 pontos: 24 a 48 horas após a lesão, estado assintomático, 7 dias após o retorno ao esporte e 6 meses após a lesão. A MD da substância branca dos atletas que sofreram

concussões era significativamente mais alta do que nos controles entre 24 a 48 horas após a lesão e esta alteração persistia além do tempo no qual os atletas lesionados se tornaram assintomáticos e voltavam a jogar. Enquanto a extensão da substância branca afetada diminuiu com o tempo, foi observada uma área (joelho e tronco) do corpo caloso que apresentava diferenças persistentes da MD entre os grupos em todos os pontos de tempo. Não foram observadas diferenças significativas nas métricas de DTI entre os controles de esporte de contato e os controles de esporte sem contato. As mudanças na substância branca foram evidentes após 6 meses do TCE no grupo com concussão, mas não foram observadas nos jogadores controles expostos aos esportes de contato. Além disso, as persistentes anormalidades de substância branca foram associadas aos resultados clínicos e atrasaram o tempo de recuperação.

3 MÉTODOS

3.1 Critérios de seleção

Estudo observacional prospectivo que avaliou 20 jogadores profissionais aposentados, comparados a controles saudáveis pareados por idade. Os atletas aposentados foram recrutados por contato telefônico fornecido por associação de ex-atletas e avaliados por questionário padronizado, com intuito de obter informações demográficas e históricos médicos, de sintomas neurológicos e sobre a carreira profissional.

Os pacientes foram novamente contatados por telefone após um ano para reavaliação por questionário estruturado com enfoque em sintomas neurológicos novos, como sintomas demenciais, assim como evento de óbito.

Os critérios de inclusão foram:

1. ex-jogador de futebol profissional;
2. assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão são:

1. ter apresentado traumatismo craniano grave não relacionado a prática de esporte (futebol);
2. presença de contra-indicação absoluta à realização de ressonância magnética.
3. artefatos na imagem que impossibilitem o processamento com software de segmentação e quantificação ou que impossibilitem a análise do DTI.

3.2 Avaliação clínica e neuropsicológica

Foram realizados exames neurológicos completos por neurologista experiente (com mais de 3 anos de formação) e bateria neuropsicológica por psicólogo experiente (com mais de 2 anos de atuação na área), com mini exame do estado mental (MEEM), teste de fluência verbal, teste dos cinco dígitos,

bateria de avaliação frontal (BAF) e avaliação neuropsicológica breve. Os exames neurológico e neuropsicológico foram realizados no departamento de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O mini exame do estado mental (MEEM) é um dos testes mais utilizados para rastreamento e de rápida avaliação da função cognitiva (em torno de 10 minutos). Possui fácil aplicação e não requer material específico. Não serve como teste diagnóstico, mas sim pra indicar funções que precisam ser investigadas. É um dos poucos testes validados e adaptados para a população brasileira.

O teste de fluência verbal diagnostica problemas de linguagem, caracterizando-os, geralmente consistindo em pedir para que o paciente citar um número de coisas comuns, como 10 nomes de animais.

O teste dos cinco dígitos é um teste neuropsicológico que avalia as funções cognitivas (executivas), em especial a atenção sustentada, medindo a velocidade de processamento cognitivo, a capacidade de focar / reorientar a atenção e de lidar com interferências.

A Bateria de Avaliação Frontal (BAF) é um teste de rastreio para o exame das funções executivas e a Avaliação Neuropsicológica Breve examina o desempenho em oito funções neuropsicológicas, por meio de 26 subtestes.

3.3 Avaliação por neuroimagem estrutural e funcional

O estudo de neuroimagem foi realizado no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em aparelho de tomografia por emissão de pósitron acoplado a ressonância magnética com magneto de 3.0 Tesla (PET-RM), com protocolo que inclui aquisição simultânea de imagens metabólicas com [¹⁸F]FDG-PET e de ressonância magnética com sequências volumétricas T1, T2 e FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), DTI (imagem por tensor de difusão), SWI (imagem de suscetibilidade magnética), espectroscopia de prótons de voxel único e ressonância magnética funcional com protocolo *resting state*.

As imagens foram analisadas de forma qualitativa para descartar lesões

que não estavam relacionadas ao contexto de traumatismo cranioencefálico leve, excluindo-se outros diagnósticos que não ETC e envelhecimento normal.

Todas as imagens adquiridas foram transferidas eletrônica ou fisicamente para estação de trabalho dedicada, instalada no Núcleo de Pesquisa em Neuroimagem Molecular do LIM-43 (NAPNIM), localizada no 3^o andar do prédio do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP (Coordenação do Prof. Carlos Alberto Buchpiguel).

3.4 Metodologia de processamento de imagem e análise de dados deste subprojeto específico

Foram adquiridas as imagens de 20 jogadores aposentados e 22 controles compatíveis, cujas imagens foram avaliadas e não possuíam nenhuma anormalidade evidenciável no SWI ou T1/T2/FLAIR. Os DICOM das sequências de tensor de difusão (b0 e b1000) foram transformadas em arquivos NIFTI através do terminal com o programa *dcm2nii*. Os arquivos nifti foram então analisados através do programa *FSLeyes*, a fim de se:

- retirar as imagens com acentuados artefatos, como no caso de um dos jogadores que apresentava imagens não avaliáveis;
- anotar quais os volumes que apresentavam artefatos entre os 43 volumes presentes em cada arquivo nifti, para posteriormente retirá-los dos arquivos originais.
- organizar os arquivos dos voluntários/controles que apresentavam esses volumes com artefatos, modificando-os.

Estas imagens foram processadas e analisadas através das ferramentas encontradas no programa FSL (*FMRIB Software Library*): *FSL Topup*, *Eddy*, *DTIFIT*.

Como resultado dos processos FSL Topup, Eddy, DTIFIT, são criados os arquivos:

- *dti_FA*, que corresponde à anisotropia fracionada (FA);

- dti_L1, que corresponde à difusividade axial (AD);
- dti_L2 e dti_L3, que sua média corresponde à difusividade radial (RD);
- dti_MD, que corresponde à difusividade média (MD).

Todos esses arquivos gerados podem ser processados para análise estatística através da ferramenta TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) no programa FSL. Ela possui cinco passos e resulta em quais os voxels no esqueleto de FA que são significativamente diferentes entre os dois grupos (controles e jogadores). Nós utilizamos o TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) para randomizar nossos dados, pois consiste numa ferramenta mais robusta e geralmente evita a necessidade de utilizar um limiar inicial escolhido de forma arbitrária.

Toda a estrutura de processamento pode ser verificada no site do FSL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>.

Através de análise *voxel-based* realiza-se a construção de mapas esqueletizados com as médias de FA, MD, AD e RD dos jogadores e controles. E então, através da análise estatística podemos observar quais as topografias que apresentam aumento ou redução em relação aos dois grupos.

Os resultados preliminares dos mapas gerados foram ajustados para o *threshold* escolhido, com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), conforme preconizado para ensaios biológicos e clínicos, utilizando-se o software MRtrix3 para a visualização com o *threshold* correto.

À luz dos dados clínicos extraídos dos testes neuropsicológicos realizados com cada sujeito, foram feitas novas comparações entre os grupos de jogadores e controles, bem como entre os jogadores estratificados em diferentes grupos (descritos na próxima seção), utilizando-se a mesma metodologia supracitada.

Os detalhes do processamento e análise das imagens de DTI por TBSS estão no anexo ao final da tese.

4 RESULTADOS

4.1 Dados clínicos - dados demográficos e neuropsicológicos

Os dados clínicos como idade, anos de carreira e escolaridades foram relacionados aos dados neuropsicológicos e seus resultados estão relatados nos próximos gráficos, tabelas e tópicos.

Quanto aos antecedentes sociais, apenas dois controles afirmaram etilismo social e quatro controles afirmaram ser tabagistas. Dois jogadores afirmaram terem sido tabagistas e pararam há mais de 10 e 30 anos. Os demais controles e jogadores negaram etilismo ou tabagismo. Nenhum dos controles ou jogadores afirmou terem utilizado drogas ilícitas.

Um jogador afirmou ter transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; um afirmou ter tido síndrome do pânico por um ano após se aposentar, que curou espontaneamente sem tratamento; dois controles afirmaram apresentam sintomas depressão; enquanto os outros controles e jogadores afirmaram não apresentar alteração de humor ou comportamento. Nenhum dos jogadores ou controles afirmaram apresentar algum déficit neurológico significativo.

Como dito anteriormente, os testes realizados na avaliação neuropsicológica foram: mini exame do estado mental (MEEM), teste de fluência verbal, teste dos cinco dígitos, bateria de avaliação frontal e avaliação neuropsicológica breve. Seus resultados e correlação com os dados demográficos são mostrados nas tabelas 1 a 6.

Gráfico 1 - Box-plot da idade dos jogadores e controles

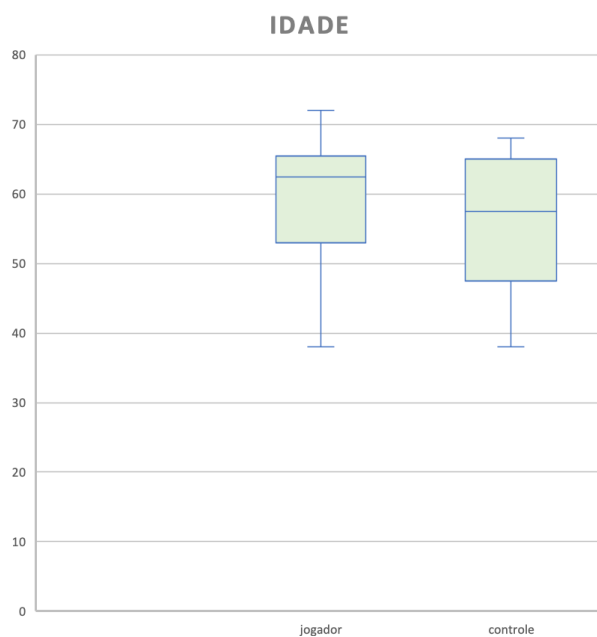


Gráfico 2 - Box-plot da escolaridade dos jogadores e controles

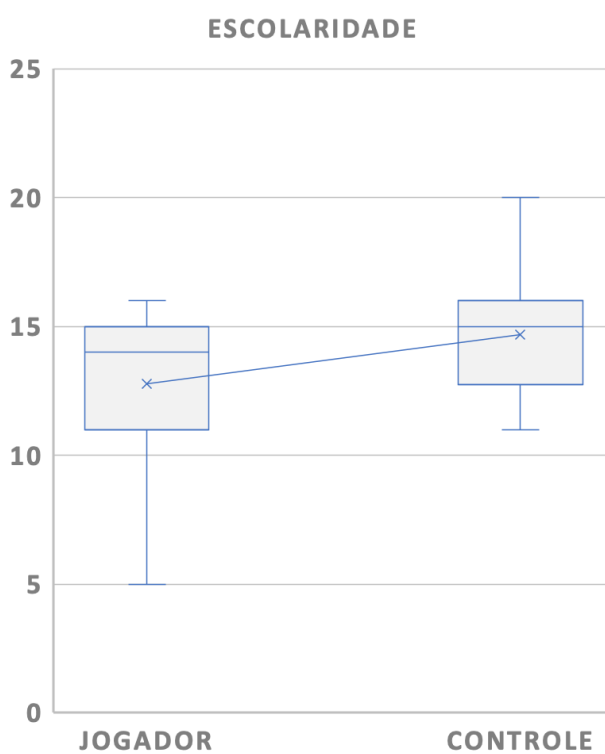


Tabela 1 - Resultados dos testes neuropsicológicos

	grupo	idade	escolaridade	anos carreira	Minimal		fluência verbal		dígitos		Bateria de Avaliação Frontal		Bateria Breve - teste de Memória rec total
					meem pb	meem zscore	fas pb	fas zscore	dígitos pb	dígitos zscore	baf pb	baf zscore	
1	jogador	60	15	19	26	-1,12	36	-0,4	8	-0,98	15	-0,13	9
2	jogador	65	12	16	25	-1,62	42	0,16	11	0	18	1,17	10
3	jogador	44	11	21	22	-3,17	25	-1,07	6	-1,96	14	0,09	10
4	jogador	64	16	11	29	0,36	38	-0,21	10	-0,32	13	-1	10
5	jogador	67	5	20	28	0,78	29	0,25	11	0	14	0,44	8
6	jogador	69	11	18	21	-3,72	19	-1,87	6	-1,32	11	-1,27	9
7	jogador	61	12	21	29	0,36	42	0,16	8	-0,98	17	0,73	10
8	jogador	72	16	25	29	0,36	27	-1,32	8	-0,7			10
9	jogador	56	15	28	28	-0,13	47	0,37	8	-1,32	15	-0,13	9
10	jogador	56	11	27	30	1,24	56	3,45	8	-1,32	17	1,45	10
11	jogador	38	15	22	30	1,85	41	-0,06	7	-1,6	17	0,73	10
12	jogador	63	14	29	23	-2,62	40	-0,02	8	-0,98	16	0,3	8
13	jogador	63	15	14	30	1,85	57	1,58	9	-0,7	18	1,17	10
14	jogador	44	9	24	27	-0,4	32	-0,04	6	-1,96	14	0,09	10
15	jogador	71	14	22	27	-0,63	36	-0,38	9	-0,32	15	-0,13	9
16	jogador	62	14	26	28	-0,13	32	-0,78	8	-0,98	16	0,3	10
17	jogador	63	14	18	22	-3,11	17	-2,2	14	0,69	17	0,73	8
18	jogador	38	11	15	30	1,24	45	1,61	7	-1,6	18	1,9	10
1	controle	64	15	0	30	0,86	33	-0,69	8	-0,98	18	1,17	10
2	controle	66	16	0	29	0,36	24	-1,54	10	0	18	1,17	10
3	controle	55	12	0	28	-0,13	46	0,27	10	-0,7	18	1,17	10
4	controle	58	15	0	29	0,36	54	1,02	7	-1,32	18	1,17	10
5	controle	46	11	0	30	1,24	52	2,87	9	-0,98	17	1,45	10
6	controle	68	16	0	29	0,36	29	-1,07	9	-0,32	17	0,73	10
7	controle	42	15	0	29	0,36	56	1,21	12	-0,32	18	1,17	10
8	controle	64		0									
9	controle	48	11	0	29	0,69	42	1,41	7	-1,6	17	1,45	10
10	controle	57	16	0	28	-0,13	46	0,27	5	-0,96	17	0,73	10
11	controle	53	15	0	30	0,86	42	-0,09	8	-1,32	18	1,17	10
12	controle	48	15	0	30	0,86	48	0,46	9	-0,98	18	1,17	10
13	controle	67	20	0	29	0,36	34	-0,59	16	1,37			
14	controle	65		0									
15	controle	65	16	0	29	0,36	36	-0,4	11	0			
16	controle	62	16	0	30	0,86							
17	controle	38	15	0	30	0,86							
18	controle	41	11	0	30	1,24	37	0,68	15	0,34	17	1,45	10

Foram considerados como resultados alterados os jogadores e controles que apresentaram MEEM (MEEM), fluência verbal e dígitos com $z > 1,5$, marcados em amarelo.

Tabela 2 - Resumo com os valores mínimo/máximo e o desvio padrão para os resultados dos testes neuropsicológicos após análise da Tabela 1

	Idade média	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	57,31	38,00	72,00	10,27
Jogadores	58,67	38,00	72,00	10,70
Controles	55,94	38,00	68,00	9,94
	Escolaridade média	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	13,68	5,00	20,00	2,76
Jogadores	12,78	5,00	16,00	2,82
Controles	14,69	11,00	20,00	2,39
	Anos de carreira	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	10,44	0,00	29,00	11,16
Jogadores	20,89	11,00	29,00	5,05
Controles	0,00	0,00	0,00	0,00
	Minimental	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	28,03	21,00	30,00	2,55
Jogadores	26,89	21,00	30,00	3,05
Controles	29,31	28,00	30,00	0,70
	Fluência Verbal	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	38,75	17,00	57,00	10,56
Jogadores	36,72	17,00	57,00	11,07
Controles	41,36	24,00	56,00	9,61
	dígitos	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	9,00	5,00	16,00	2,55
Jogadores	8,44	6,00	14,00	2,04
Controles	9,71	5,00	16,00	3,02
	Bateria de avaliação frontal	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	16,41	11,00	18,00	1,82
Jogadores	15,59	11,00	18,00	1,97
Controles	17,58	17,00	18,00	0,51
	Bateria breve - teste de memória	mínimo	máximo	desvio padrão
Amostra	9,67	8,00	10,00	0,66
Jogadores	9,44	8,00	10,00	0,78
Controles	10,00	10,00	10,00	0,00

Tabela 3 - Resultados das correlações de Pearson dos dados demográficos e testes neuropsicológicos dos jogadores e de toda a amostra

Correlação	Idade	Escolaridade	Anos de carreira	Minimental	Fluência Verbal	Dígitos	Bateria Frontal	Memória de figuras
Idade		0,257792764	0,120373891	-0,288196821	-0,487977056	0,473602104	-0,430004561	-0,381013658
Escolaridade	0,163084414		-0,333996925	0,122766817	-0,296590049	0,333509774	-0,045282743	0,235431217
Anos de Carreira	-0,031185239	0,049019895		-0,383181892	-0,105666785	-0,299842694	-0,491367102	-0,449534579
Minimental	-0,238271147	-0,183448702	-0,056875245		0,574269104	-0,003200662	0,575404863	0,532951038
Fluência Verbal	-0,297150485	0,10910325	0,058841756	0,671099639		-0,282900408	0,553212423	0,31185326
Dígitos	0,698908771	-0,164606484	-0,338401287	-0,117495103	-0,2547618		0,068491465	-0,315618382
Bateria Frontal	-0,382404107	-0,164606484	0,012508175	0,470653615	0,626698695	0,017933597		0,41154638
Memória de Figuras	-0,387926712	0,180426	-0,179931693	0,461215965	0,330569776	-0,479223807	0,241486779	

Toda a amostra
 Somente Jogadores

Tabela 4 - Interpretação das correlações de Pearson dos dados demográficos e testes neuropsicológicos dos jogadores e de toda a amostra

Correlação	Idade	Escolaridade	Anos de carreira	Minimental	Fluência Verbal	Dígitos	Bateria Frontal	Memória de figuras
Idade		sem correlação	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação fraca	correlação fraca	correlação fraca
Escolaridade	sem correlação		correlação fraca	sem correlação	correlação fraca	correlação fraca	sem correlação	sem correlação
Anos de Carreira	sem correlação	sem correlação		correlação fraca	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação fraca
Minimental	sem correlação	sem correlação	sem correlação		correlação moderada	sem correlação	correlação moderada	correlação moderada
Fluência Verbal	sem correlação	sem correlação	sem correlação	correlação moderada		sem correlação	correlação moderada	correlação fraca
Dígitos	correlação moderada	sem correlação	correlação fraca	sem correlação	sem correlação		sem correlação	correlação fraca
Bateria Frontal	correlação fraca	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação moderada	sem correlação		correlação fraca
Memória de Figuras	correlação fraca	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação fraca	correlação fraca	sem correlação	

Toda a amostra correlação positiva
 Somente Jogadores correlação negativa

Tabela 5 - Resultados das correlações de Pearson dos dados demográficos e testes neuropsicológicos de jogadores e dos controles

Correlação	Idade	Escolaridade	Anos de carreira	Minimetal	Fluência Verbal	Dígitos	Bateria Frontal	Memória de figuras
Idade		0,616360369	-	-0,449880916	-0,784011067	0,315252937	-0,630352281	-
Escolaridade	0,163084414		-	-0,387910962	-0,655646247	0,507797988	-0,78313184	-
Anos de Carreira	-0,031185239	0,049019895		-	-	-	-	-
Minimetal	-0,23827147	-0,183448702	-0,056875245		0,389306898	-0,108602907	0,673695325	-
Fluência Verbal	-0,297150485	0,10910325	0,058841756	0,671099639		-0,424867902	0,563319214	-
Dígitos	0,698908771	-0,164606484	-0,338401287	-0,117495103	-0,2547618		-0,062287772	-
Bateria Frontal	-0,382404107	-0,164606484	0,012508175	0,470653615	0,626698695	0,017933597		-
Memória de Figuras	-0,387926712	0,180426	-0,179931693	0,461215965	0,330569776	-0,479223807	0,241486779	

Controles
 Somente Jogadores

Tabela 6 - Interpretação das correlações de Pearson dos dados demográficos e testes neuropsicológicos dos jogadores e dos controles

Correlação	Idade	Escolaridade	Anos de carreira	Minimetal	Fluência Verbal	Dígitos	Bateria Frontal	Memória de figuras
Idade		correlação moderada	-	correlação fraca	correlação forte	correlação fraca	correlação moderada	-
Escolaridade	sem correlação		-	correlação fraca	correlação moderada	correlação moderada	correlação forte	-
Anos de Carreira	sem correlação	sem correlação		-	-	-	-	-
Minimetal	sem correlação	sem correlação	sem correlação		correlação fraca	sem correlação	correlação moderada	-
Fluência Verbal	sem correlação	sem correlação	sem correlação	correlação moderada		correlação fraca	correlação moderada	-
Dígitos	correlação moderada	sem correlação	correlação fraca	sem correlação	sem correlação		sem correlação	-
Bateria Frontal	correlação fraca	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação moderada	sem correlação		-
Memória de Figuras	correlação fraca	sem correlação	sem correlação	correlação fraca	correlação fraca	correlação fraca	sem correlação	

Controles
 Somente Jogadores
 Azul correlação positiva
 Vermelho correlação negativa

4.1.1 Idade

A média de idade de nossa amostra final foi de 57,31 anos, sendo a média de idade entre os jogadores de 58,67 anos e entre os controles de 55,94 anos. O indivíduo de idade mais avançada na amostra apresentou 72 anos, e pertencia ao grupo dos jogadores de futebol. O indivíduo de idade mais avançada entre os controles apresentou 68 anos. Em ambos os grupos os indivíduos mais jovens apresentaram 38 anos. O desvio padrão da idade na amostra foi de 10,27 anos.

Considerando toda a amostra, não se observou correlação entre a variável idade e as variáveis escolaridade (0,16) e anos de carreira (-0,03); também não se observou correlação entre o resultado do teste de MEEM (-0,24) e a idade de toda a amostra, e houve correlações fracas inversamente proporcionais com os testes de fluência verbal (-0,49), bateria frontal (-0,43) e memória de figuras (-0,38) e a idade de toda a amostra.

Considerando somente o grupo dos jogadores, não houve correlação significativa entre a idade e a escolaridade (0,16), os anos de carreira (-0,03) ou os testes de MEEM (-0,24) e fluência verbal (-0,30). Houveram fracas correlações inversamente proporcionais da idade com os testes de bateria frontal

(-0,38) e memória de figuras (-0,39) e uma correlação moderada entre a idade e o teste de dígitos (0,70). Considerando somente o grupo dos controles, houve uma correlação moderada entre a idade e a escolaridade (0,62). Houve uma forte correlação inversamente proporcional entre a idade e o teste de fluência verbal (-0,78), uma moderada correlação inversamente proporcional entre idade e o teste de bateria frontal (-0,63), e uma fraca correlação inversamente proporcional entre idade e o teste de MEEM (-0,45). Dentre os grupos dos controles também houve uma correlação positiva, porém fraca, entre a idade e o teste de dígitos (0,31).

4.1.2 Escolaridade

Devido a problemas na coleta dos dados, dois controles não passaram pela entrevista neuropsicológica e ficaram sem informações referentes a sua escolaridade ou aos testes neuropsicológicos.

A média de escolaridade entre os sujeitos da amostra foi de 13,68 anos; sendo a média entre os jogadores de 12,78 anos e a média entre os controles de 14,69 anos. O indivíduo com mais anos de escolaridade na amostra apresentou 20 anos e pertencia ao grupo dos controles. No grupo dos jogadores, o indivíduo com mais anos de escolaridade apresentou 16 anos. O indivíduo com menos anos de escolaridade na amostra apresentou 5 anos de escolaridade e pertencia ao grupo dos jogadores. Dentre os controles, o indivíduo com menos anos de escolaridade apresentou 11 anos. O desvio padrão de escolaridade na amostra foi de 2,76 anos.

Houve uma correlação fraca entre a escolaridade dos indivíduos da amostra e o teste de dígitos (0,33). Não houve correlação entre a escolaridade e nenhum dos demais testes neuropsicológicos. Observando somente o grupo dos jogadores de futebol, não foi encontrado nenhuma correlação significativa entre a escolaridade e os outros parâmetros demográficos ou com os testes neuropsicológicos. Observando a população dos controles, foi observada uma correlação moderada entre a escolaridade e o teste dos dígitos (0,51); e correlações inversamente proporcionais sendo forte com o teste de bateria frontal (-0,78), moderada com o teste de fluência verbal (-0,66) e fraca com o teste de MEEM (-0,39). Visto a moderada correlação entre idade e escolaridade

entre os controles de nosso estudo (0,62), ao menos em parte tais achados podem estar sendo influenciados por fatores de confusão relacionados a idade.

4.1.3 Anos de carreira

A média de anos de carreira dentre os jogadores foi de 20,89 anos, nenhum controle possuía anos de carreira no futebol profissional ou amador. O sujeito da amostra com mais anos de carreira possuía 29 anos e o com menos anos de carreira possuía 11 anos. O desvio padrão de anos de carreira de futebol dentre os jogadores foi de 5,05 anos.

Considerando toda a amostra, houveram correlações fracas inversamente proporcional entre a anos de carreira e os testes de MEEM (-0,38), bateria frontal (-0,49) e memória de figuras (-0,45). Entretanto, tal correlação não se manteve quando considerado somente o grupo dos jogadores de futebol. Devido a tanto, não consideramos os anos de carreiras nas análises que envolvessem o grupo controle, somente nas análises que somente consideravam os jogadores de futebol isoladamente.

Considerando somente o grupo dos jogadores de futebol, foi observado somente uma correlação fraca inversamente proporcional entre os anos de carreira e o teste dos dígitos (-0,34).

4.1.4 MEEM

A média de pontuação no exame de MEEM no estudo foi de 28,03, sendo esta de 26,89 entre os jogadores e 29,31 entre os controles. Quatro entre os dezoito jogadores (22,22%) e sete dentre os dezesseis controles (43,75%) obtiveram a nota máxima no teste do MEEM. A menor neste teste foi 21 e pertenceu a um indivíduo do grupo dos jogadores de futebol. O desvio padrão das notas neste teste foi de 2,55.

Cinco dos dezoito jogadores (27,78%) e nenhum dos dezesseis controles que realizaram o teste (0%) obtiveram um Zscore abaixo de 1,5 desvios padrões no MEEM. Não foram observadas correlações significativas entre a idade (-0,28) ou a escolaridade (0,12) de toda amostra deste estudo com os resultados obtidos no MEEM, assim como não houve uma correlação significativa entre os anos de

carreira (-0,02) dos jogadores do estudo com seus resultados de MEEM. Considerada toda amostra, observou-se uma correlação moderada do MEEM com os testes de fluência verbal (0,57), bateria frontal (0,57) e memória de figuras (0,53). No grupo dos jogadores, manteve-se uma correlação moderada com o teste de fluência verbal (0,67), e correlações fracas com os testes de bateria frontal (0,47) e memória de figuras (0,46) e no grupo controle houve uma correlação fraca com fluência verbal (0,38) e uma correlação moderada com a bateria frontal (0,67). Não foi possível fazer um teste de correlação com o teste de memória de figuras no grupo dos controles porque todos os indivíduos que fizeram o teste tiraram a pontuação máxima, sem variação no resultado.

4.1.5 Fluência verbal

Somente 14 controles completaram o teste de fluência verbal. A média de pontuação deste teste na amostra foi de 38,75, sendo 36,72 dentre os jogadores e 41,36 dentre os controles. O indivíduo com maior pontuação no teste apresentou 57 pontos e pertence ao grupo dos jogadores. O controle com melhor pontuação obteve 56 pontos. O indivíduo com menor pontuação neste teste apresentou 17 e pertence ao grupo dos jogadores. O controle com menor pontuação obteve 24. O desvio padrão de pontuação neste teste foi de 10,56 pontos.

Dois dentre os dezoito jogadores (11,11%) e um dentre os quatorze controles (7,14%) que realizaram o teste de fluência verbal tiveram um Zscore inferior a 1,5 desvios padrões. Os dois jogadores que obtiveram resultados inferiores a 1,5 desvios padrões no teste de fluência verbal também obtiveram valores inferiores a 1,5 desvios padrões no MEEM. Além das correlações já descritas com o teste do MEEM, o teste de fluência verbal apresentou uma correlação moderada com o teste de bateria frontal tanto em toda a amostra (0,55), como entre os jogadores (0,63) e entre os controles (0,56); e uma correlação fraca com o teste de memória de figuras em toda amostra (0,31) e entre os jogadores (0,33). Não houve correlação significativa com o teste de dígitos em toda a amostra (-0,28), ou entre os jogadores (-0,25); mas houve uma correlação fraca inversamente proporcional entre os controles (-0,42).

4.1.6 Dígitos

Somente 14 controles completaram o teste de Dígitos. A média de pontos neste teste na amostra foi de 9, sendo 8,44 entre os jogadores e 9,71 dentre os controles. A pontuação máxima neste teste foi de 16 e pertenceu a um indivíduo do grupo dos controles. Dentre os jogadores, a maior pontuação foi de 14. A menor pontuação neste teste foi de 5 e pertenceu a um indivíduo do grupo dos controles, dentre os jogadores a menor pontuação foi de 6. O desvio padrão de pontos neste teste foi de 2,55.

Quatro entre os dezoito jogadores (22,22%) e um dentre os quatorze controles (7,14%) que realizaram o teste de dígitos tiveram um Zscore inferior a 1,5 desvios padrões. Dentre estes 4 jogadores, um apresentou também um resultado abaixo de 1,5 desvios padrões no teste de MEEM, e nenhum dos 5 sujeitos da amostra apresentou resultado abaixo do corte no teste de fluência verbal. Além das relações já descritas nas seções anteriores, não houve correlações significativas entre o teste de dígitos e o teste de bateria frontal na amostra (0,07), dentre os jogadores (0,02) ou dentre os controles (-0,06). Houve uma fraca correlação inversamente proporcional entre o teste de dígitos e o teste de memória de figuras em toda a amostra (-0,31) e entre os jogadores de futebol (-0,48).

4.1.7 Bateria frontal

Somente 17 jogadores e 12 controles realizaram o teste de Bateria frontal. A média de pontuação neste teste foi de 16,41, sendo 15,59 dentre os jogadores e 17,58 dentre os controles. Três dentre os dezessete jogadores (17,65%) obtiveram a pontuação máxima do teste (18) e sete dentre os 13 controles (53,85%). A menor pontuação no teste foi 11, pertencente a um indivíduo do grupo dos jogadores. Dentre o grupo dos controles, a menor pontuação foi de 17. O desvio padrão de pontuação neste teste foi de 1,82.

Nenhum sujeito da amostra obteve um resultado inferior a 1,5 desvios padrões na avaliação de bateria frontal. Além das relações já descritas nas seções anteriores, houve uma fraca correlação entre o teste de bateria frontal e

o teste de memória de figuras (0,41), que não se manteve no grupo dos jogadores de futebol (0,24).

4.1.8 Memória de figuras

Somente 12 controles realizaram o teste de memória de figuras. A média de pontuação neste teste foi de 9,67; sendo 9,44 dentre os jogadores e 100% dos controles obtiveram a nota máxima (10). Nenhum sujeito da amostra pontuou abaixo de 8 neste teste.

4.2 Resultados da análise da tratografia

Os resultados finais das análises estatísticas do TBSS são caracterizadas como aumento do parâmetro (FA, RD, MD ou AD) dos controles em relação aos jogadores nos mapas apresentados como *stat1* (C>J: cor vermelha) e redução do parâmetro (FA, RD, MD ou AD) dos controles em relação aos jogadores nos mapas apresentados como *stat2* (J>C: cor azul). A ideia por trás da análise de TBSS é que a análise é restrita para os voxels de substância branca que constituem o esqueleto (core) da arquitetura de conexão do parênquima encefálico e que este esqueleto pode ser combinado de forma mais acurada entre os sujeitos.

Nas análises preliminares, utilizando-se os 19 jogadores e 22 controles, foram encontradas áreas com menor FA (anisotropia fracionada) em jogadores do que nos controles, mais evidentes nas regiões hipocâmpais e parietais, como ilustrado nas imagens abaixo num mapa de cores, sendo o que, quanto mais vermelho maior a diferença entre os mapas de FA e quanto mais próxima à cor amarela, menor a diferença entre os mapas de FA entre os jogadores e controles (Figura 1).

Figura 1- Diferença dos mapas de FA entre jogadores e grupo controle, antes do ajuste do *threshold*.

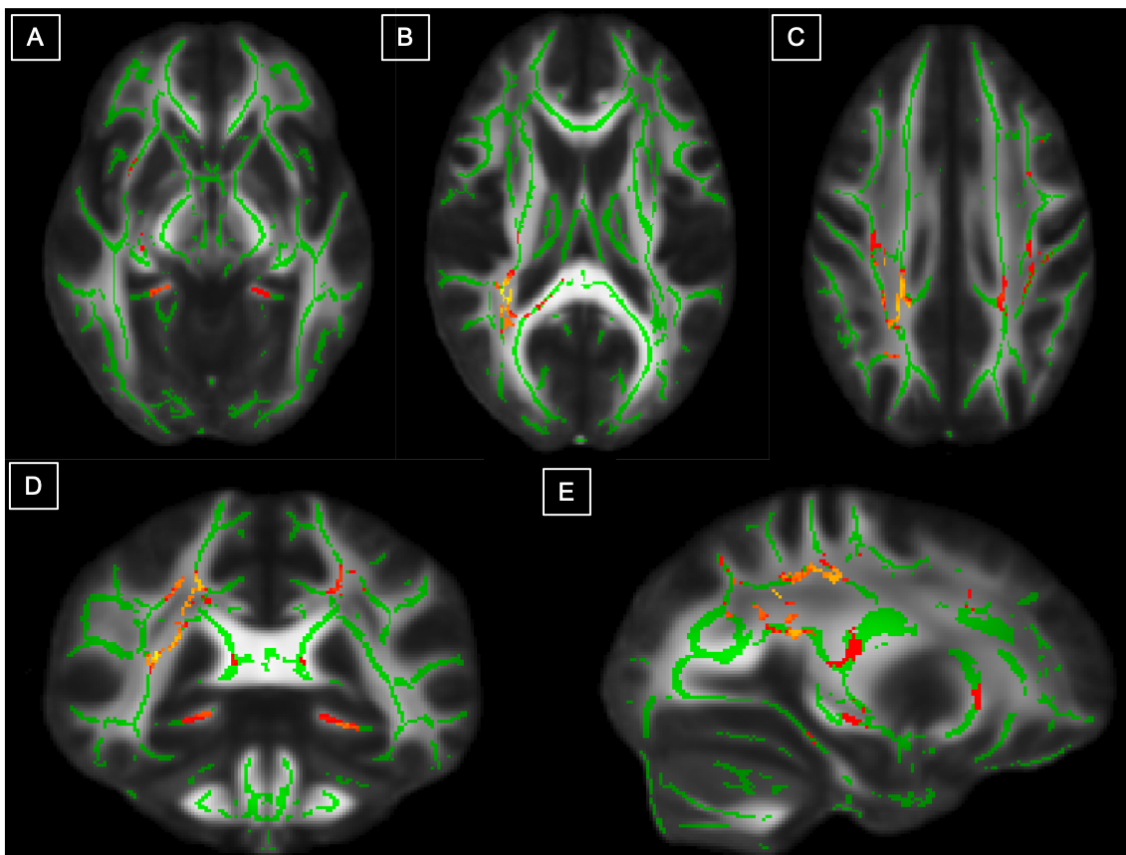


Figura 1 (A a E): Imagens axiais (A a C), coronal (D) e sagital (E) mostrando os resultados da análise de TBSS, onde observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de FA e em vermelho as áreas que apresentam redução de FA no grupo de jogadores em relação ao grupo controle, localizadas nas regiões formações hipocámpais bilaterais (A e D), coroa radiada à direita (B), centros semiovais e regiões parietais bilaterais, mais evidentes à direita (C e E).

Também foram encontradas outras alterações nas imagens não-FA (MD, L1, L2 e L3). Como dito anteriormente, L1 corresponde à difusividade axial; L2 e L3, são os outros dois *eigenvector* com os quais sua média corresponde à difusividade radial (RD); e MD, que corresponde à difusividade média.

Contudo, ao adotarmos um *threshold* de 95%, para selecionar apenas os achados estatisticamente relevantes com $p < 0,05$, observa-se apenas aumento da difusividade média (MD) no esplênio do corpo caloso e substância branca na região periventricular junto aos cornos posteriores e corpos dos ventrículos laterais, bem como na coroa radiada, centro semioval e região subcortical parietal direita, não sendo encontradas alterações estatisticamente significativas nas análises de FA, RD e AD, como demonstrado nas figuras 2 a 5.

Figura 2 - Diferença dos mapas de FA entre jogadores e grupo controle, após ajuste do *threshold*.

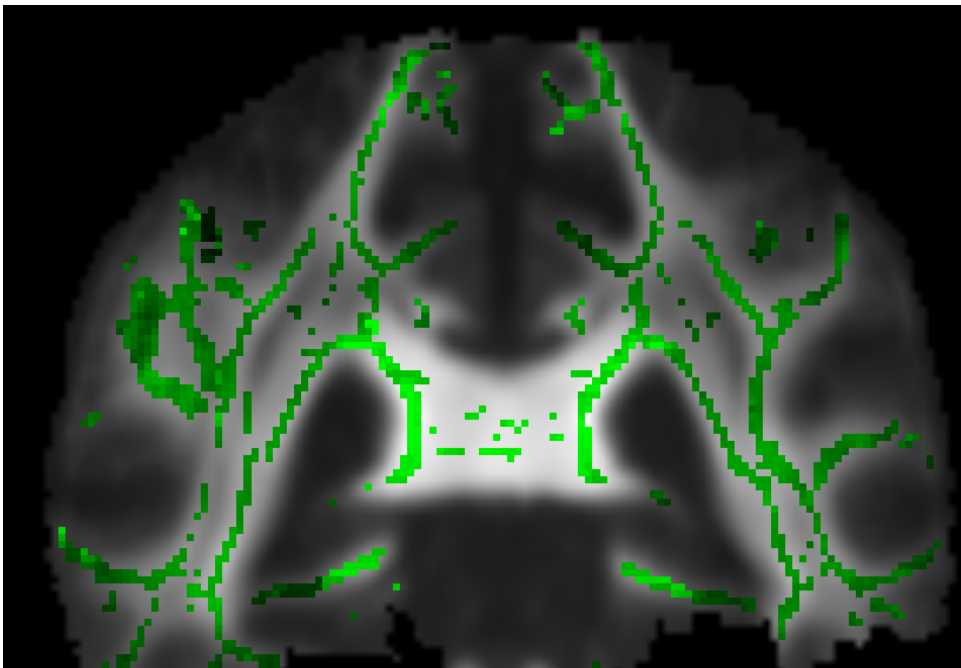


Figura 2: Imagem coronal mostrando o resultado da análise de TBSS, com a colocação de *threshold* de 95% para apresentar apenas análises estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de FA e não mais se observam os resultados em vermelho das áreas que supostamente apresentavam redução de FA no grupo de jogadores em relação ao grupo controle, localizadas nas formações hipocampais e nas regiões parietais bilaterais, descritos previamente, pois tais achados não eram estatisticamente significativos.

Figura 3 - Diferença dos mapas de MD entre jogadores e grupo controle, antes e após ajuste do *threshold*.

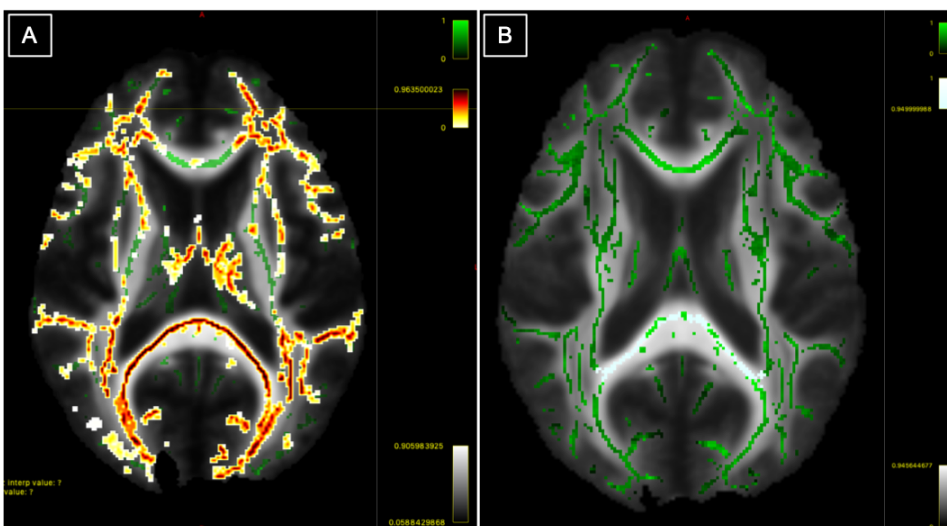


Figura 3 (A e B): Imagens axiais mostrando o resultado da análise de TBSS, em relação a MD do grupo de jogadores em comparação ao grupo controle, na primeira sem e na segunda com a colocação de *threshold* de 95% para apresentar apenas resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$), bem como a correção da cor de hot (vermelho) para cool (azul). Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de MD e em azul claro os resultados estatisticamente significativos das áreas com aumento de MD no grupo de jogadores em relação ao grupo controle, observada principalmente no esplênio do corpo caloso nesta imagem.

Figura 4 - Diferença dos mapas de MD entre jogadores e grupo controle, após ajuste do *threshold*.

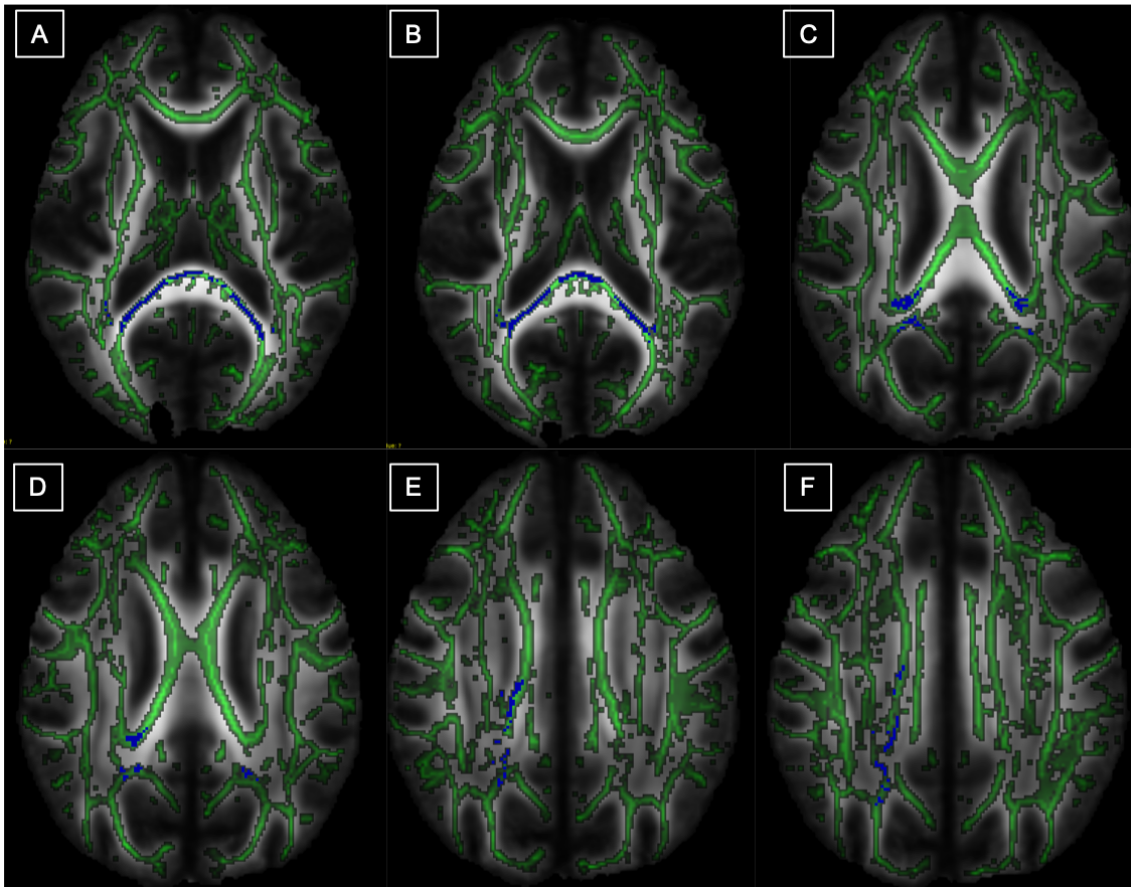


Figura 4 (A a F): Imagens axiais mostrando o resultado da análise de TBSS, em relação ao aumento do MD do grupo de jogadores em comparação ao grupo controle, com a colocação de *threshold* de 95% para apresentar apenas resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$), destacados com a coloração azul. Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de MD e em azul os resultados estatisticamente significativos das áreas com aumento de MD no grupo de jogadores em relação ao grupo controle, localizadas no esplênio do corpo caloso (A e B) e substância branca na região periventricular junto aos cornos posteriores dos ventrículos laterais (C e D), bem como coroa radiada (E), centro semioval e região subcortical parietal, de forma mais evidente à direita (E e F).

Figura 5 - Diferença dos mapas de MD entre jogadores e grupo controle, após ajuste do *threshold* e com utilização da ferramenta TBSSFill.

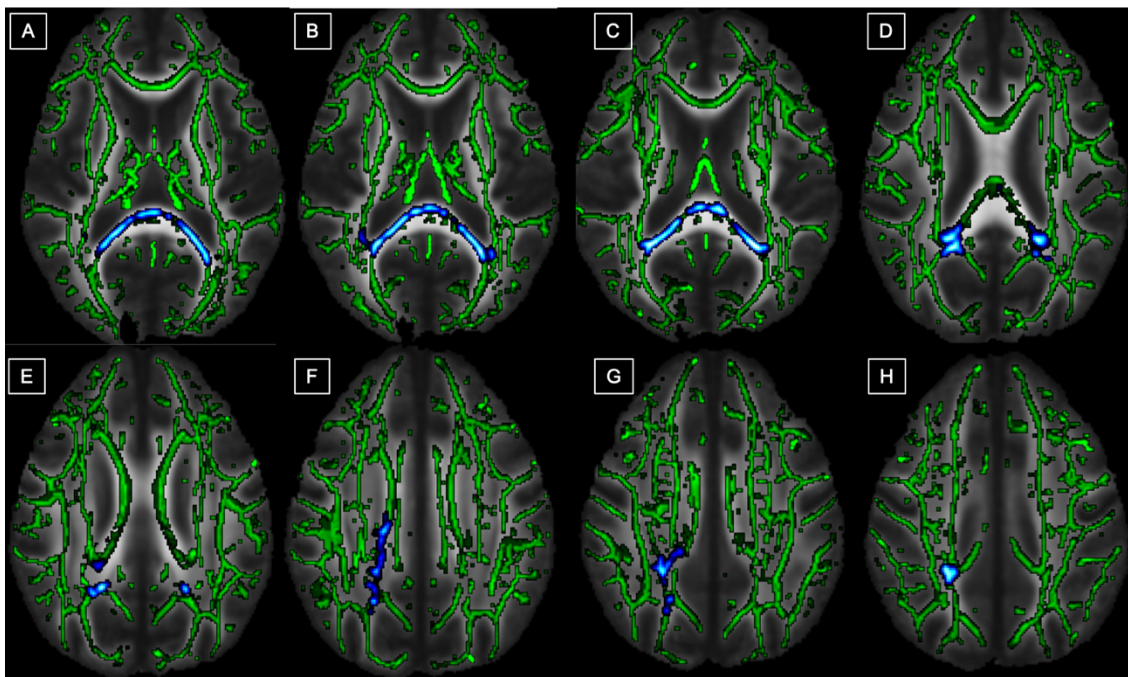


Figura 5 (A a H): Imagens axiais mostrando o resultado da análise de TBSS, em relação ao aumento do MD do grupo de jogadores em comparação ao grupo controle, com a colocação de *threshold* de 95% para apresentar apenas resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$), destacados com a coloração azul. Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de MD e em azul os resultados estatisticamente significativos das áreas com aumento de MD no grupo de jogadores em relação ao grupo controle, localizadas no esplênio do corpo caloso (A a C) e substância branca na região periventricular junto aos cornos posteriores dos ventrículos laterais (D), bem como coroa radiada (E), centro semioval (F e G) e região subcortical parietal, de forma mais evidente à direita (H). Os achados aparecem em maior evidência ao se utilizar a ferramenta TBSSFill, a qual delinea de forma mais marcante os achados.

4.3 Análise dos dados de tratografia com base nos dados clínicos

Foram feitos novos testes estatísticos utilizando o TBSS, retirando-se os quatro controles que, devido problemas na coleta dos dados, não passaram pela entrevista neuropsicológica e ficaram sem informações referentes a sua escolaridade ou aos testes neuropsicológicos. Um dos jogadores também foi retirado de nossa amostra, porque possuía apenas 5 anos de carreira como jogador de futebol, sendo considerado um *outlier*, já que a média de anos de carreira do grupo de jogadores foi em torno de 20 anos.

Realizamos, então, novas análises utilizando as imagens desses 18 jogadores e 18 controles, estratificando os grupos de jogadores de acordo com os dados clínicos do MEEM, separando-os em dois grupos: os que apresentaram um resultado de MEEM 1,5 desvios padrões abaixo do normal (5 sujeitos), com

aqueles que ficaram acima desta marca (13 sujeitos), controlando por idade, escolaridade e anos de carreira.

Foram realizadas duas novas análises: uma comparando os 5 jogadores com MEEM alterado aos 18 controles, na qual não obtivemos diferenças estatisticamente significativas; e outra comparando esses 5 jogadores aos 13 jogadores com MEEM não alterado. Nesta última, foi observada redução do FA nos jogadores com MEEM alterado em relação aos jogadores com MEEM não alterado, localizadas no centro semioval esquerdo e nas regiões frontobasais, as quais desapareciam ao se colocar um *threshold* maior que 94,8% (achados não estatisticamente significativos). Os demais mapas de MD, RD e AD também não apresentaram alterações estatisticamente significativas (Figuras 6 e 7).

Figura 6 - Diferença dos mapas de FA entre jogadores com MEEM alterado (<-1,5 DP) e jogadores com MEEM >-1,5 DP, antes e após ajuste do *threshold*.

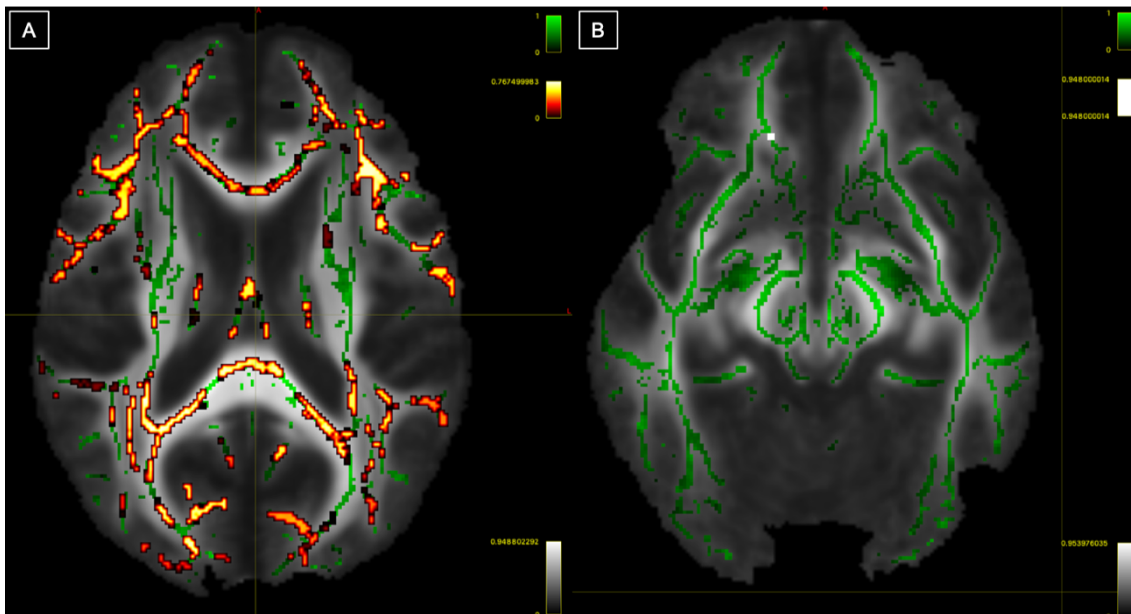


Figura 6: Imagens axiais mostrando o resultado da análise de TBSS, em relação a FA do grupo de jogadores com MEEM alterado (<-1,5 DP) em comparação ao grupo nos jogadores com MEEM não alterado (>-1,5 DP), na primeira imagem sem (A) e na segunda imagem com (B) a colocação de *threshold* de 94,8%. Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de FA e em vermelho as áreas com redução de FA no grupo de jogadores com MEEM alterado em relação ao grupo controle, persistindo área com redução de FA na região frontobasal direita (em branco), achado que desapareceu após ajuste do *threshold* para 95%. Tal achado não é um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$), porém denota uma tendência a redução de FA no grupo dos jogadores com MEEM alterado em relação aos controles nesta topografia.

Figura 7 - Diferença dos mapas de FA entre jogadores com MEEM alterado (<-1,5 DP) e jogadores com MEEM >-1,5 DP, após ajuste do *threshold*.

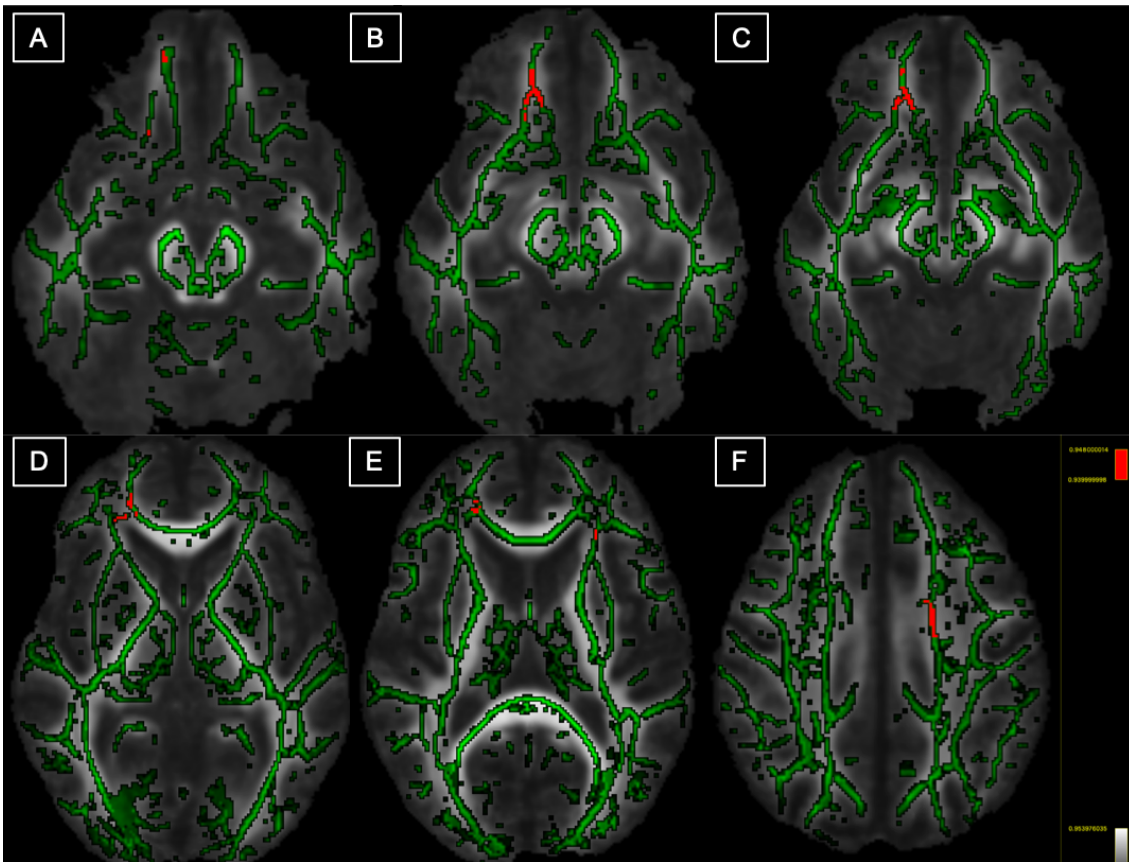


Figura 7 (A a F): Imagens axiais mostrando o resultado da análise de TBSS, em relação a FA do grupo de jogadores com MEEM alterado em comparação ao grupo de jogadores com o MEEM não alterado, adotando-se um *threshold* de 94,8%. Observa-se em verde o mapa esqueletizado da média de FA e em vermelho as áreas com redução de FA no grupo de jogadores com MEEM alterado em relação ao grupo controle, notando-se uma tendência a redução de FA localizadas na região frontobasal direita (A a C), rosto do corpo caloso a direita (D e E) e coroa radiada/centro semioval à esquerda (E e F), e achados que desaparecem após ajuste do *threshold* para 95%.

Concluindo, a primeira e a segunda partes de nosso estudo foram realizadas comparando os jogadores de futebol aposentados com uma população controle pareada por idade e escolaridade, onde observamos através da análise baseada em voxel o aumento da MD em algumas áreas em relação ao grupo controle, destacando-se o corpo caloso. Num segundo momento, comparamos os jogadores com resultados alterados no MEEM com o grupo dos controles e com os jogadores com MEEM sem alteração significativa, análise que não resultou em achados estatisticamente significativos.

5 DISCUSSÃO

5.1 Definição do problema: TCE e desenvolvimento de ETC em jogadores de futebol

Como foi extensamente discutido na revisão da literatura, acredita-se que as estimativas de traumatismos cranianos no esporte são subestimadas, pois muitos atletas apresentam concussões não relatadas e possuem atendimento médico do próprio do time. Tais lesões geralmente decorrem de contato direto entre os jogadores ou do contato com a bola em movimento, como no caso das cabeçadas.

Sabemos que há relação entre o número de cabeçadas em uma temporada e o grau de comprometimento cognitivo (atenção e memória visual/verbal), bem como que múltiplas concussões possam causar danos neuropsicológicos cumulativos em jogadores de futebol (67). A literatura sugere que há um aumento nas lesões encefálicas com aumento da idade e da categoria de jogo (48, 59, 69, 71-78).

Tais mudanças estruturais no cérebro após uma concussão foram demonstradas em jogadores de futebol(268, 269), sendo que no trabalho de Sortland e Tysvaer(270), um terço dos ex-jogadores de futebol de elite tinham atrofia cerebral na TC tardia, apresentando disfunções cognitivas(271), e no trabalho de Jordan et al.(102), quase metade da equipe nacional de futebol masculino dos EUA apresentava achados anormais na RM, que se acreditam estarem relacionados a TCEs repetitivos.

Sendo assim, sabe-se que TCEs leves e repetitivos podem levar ao desenvolvimento de ETC, a qual pode ser confirmada apenas nos estudos neuropatológicos, o que torna de extrema relevância estudos que busquem diagnosticá-la através de biomarcadores de imagem.

5.2 Metodologia aplicada: estudo de DTI com análise voxel-wise através de TBSS

A análise de DTI tem sido promissora para avaliar as alterações da microestrutura do parênquima encefálico em sujeitos que não apresentam

alterações morfológicas evidenciáveis nos exames de imagem convencional. Em nosso estudo, buscamos avaliar estas alterações nos jogadores de futebol aposentados através do estudo de DTI com análise *voxel-wise*, cuja abordagem automática requer um mínimo de intervenção, apresentando menor dependência do usuário, além de ser adequada para análises globais do parênquima cerebral, sendo particularmente útil para comparações de grandes grupos de indivíduos sem distorções significativas na anatomia cerebral(137, 138).

O método TBSS é atualmente o mais eficaz para análise *voxel-wise* utilizando transformação não-linear de imagens de FA entre sujeitos (138), cujos valores médios de FA dos indivíduos é utilizado para criar um mapa esqueletizado com os valores máximos locais de FA para cada trato. Desta forma, podemos observar as diferenças em todos os voxels do cérebro, exceto aqueles dos voxels do esqueleto, que são ignorados, sendo possível realizar procedimentos estatísticos para controlar erros de comparação múltipla. Uma limitação é que esta abordagem pode reduzir a sensibilidade para contusões mais sutis em determinadas regiões (137).

Em uma revisão sistemática de Schneider et al. (238), avaliando 20 estudos de DTI em atletas com traumatismos cranianos repetitivos, 17 deles utilizaram o processamento e análise de dados de DTI através do programa FSL. A maioria dos estudos incluídos (16/20) usou principalmente a abordagem de análise baseada em voxel (*voxel-wise*) e 10 desses estudos usaram o método TBSS como a única ou pelo menos uma das abordagens para o processamento e análise de dados de imagem, como foi realizado no presente trabalho.

5.3 Resultados das análises: jogadores vs controles

Nos resultados da análise das diferenças entre o grupo de jogadores e o grupo de controles, observa-se aumento da difusividade média (MD) no esplênio do corpo caloso, bem como na coroa radiada e substância branca parietal à direita. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p < 0,05$ em relação aos mapas de FA, RD e AD. Tais achados de aumento da MD podem estar relacionados a alterações na integridade e estrutura da substância branca nos jogadores aposentados.

Estes resultados são condizentes com a literatura, os quais foram observados em estudos e revisões que avaliaram os parâmetros de DTI em sujeitos que sofreram TCE, em atletas e em jogadores de futebol, tanto ativos quanto aposentados.

Entre os estudos que podem ser mencionados que corroboram com nossos achados, está o de Lipton et al., que analisaram retrospectivamente 17 vítimas de TCE leves com deficiência cognitiva, as quais foram submetidas a estudos de neuroimagem entre oito meses e três anos após o evento do trauma, comparando esses pacientes com um grupo de 10 indivíduos saudáveis. A análise baseada em voxel mostrou FA reduzida e alta MD na substância branca bilateralmente, especialmente no corpo caloso, bem como substância branca subcortical e cápsulas internas (175).

Em Xu et al. foi realizado tanto a análise dos ROIs, quanto a análise *voxel-wise*, em nove pacientes com TCE crônicos (aproximadamente quatro anos após o evento) e em 11 indivíduos saudáveis. Os resultados indicaram valores de FA significativamente mais baixos em várias áreas, incluindo o corpo caloso. Além disso, os valores de MD/ADC foram aumentados não apenas onde os valores de FA eram mais baixos, mas também em outras regiões aparentemente normais, possivelmente indicando que o MD/ADC pode ser uma medida ainda mais sensível do que FA para detectar danos generalizados à substância branca (176).

No estudo de Hashim et al. (151), que avaliou 10 sujeitos no estágio crônico pós-TCE, foi descrito que valores elevados de difusividade parecem persistir no estágio crônico, portanto, o MD poderia ser utilizado para avaliar a persistência de danos microestruturais no TCE crônico, mesmo em pacientes que apresentem RM convencional sem alterações. Neste estudo também não foram vistas alterações significativas na FA dos sujeitos em relação aos controles.

Uma meta-análise de Wallace et al. (131) analisou os dados de 44 estudos que compararam os dados de FA e/ou MD/ADC de pacientes com TCE e respectivos grupos controles em diferentes regiões de interesse. O impacto da gravidade da lesão, intervalo pós-lesão (aguda: \leq 1 semana, subaguda: 1 semana - 3 meses, crônica: $>$ 3 meses), detalhes do aparelho de RM e parâmetros de aquisição foram investigados em análises de subgrupo. Em

pacientes no estagio crônico (> 3 meses) após TCEs leves progressos, os valores mais baixos de FA foram encontrados em 88% e o MD/ADC foi maior em 95% das regiões cerebrais em relação aos controles. Especificamente, FA foi significativamente menor no grupo com TCE leve progresso do que nos controles em ROIs no corpo caloso e fórnice, observando-se também aumento da MD/ADC no joelho, tronco e esplênio do corpo caloso, bem como na coroa radiada. Tais achados relacionados ao corpo caloso poderiam ser explicados pela foice interhemisférica, a qual restringe o movimento lateral dos hemisférios cerebrais e por estar anatomicamente mais próxima da parte posterior do corpo caloso, faz com que grande parte da deformação de um TCE se concentre no esplênio (177, 178). Além disso, o corpo caloso é mais fino na junção corpo-esplênio e, portanto, é mais suscetível a lesões neste local (177, 178).

Tremblay et al. realizaram análises em jogadores aposentados de futebol americano e de hóquei de *college* americano. Em comparação com um grupo de controle de ex-atletas de futebol americano e de hóquei sem histórico de concussão (idade média de 58 anos), os sujeitos com histórico de concussão (idade média de 60 anos) tinham tanto a FA reduzida quanto a MD aumentada no tronco e joelho do corpo caloso e coroa radiada. Todos os ex-atletas com histórico de concussão eram considerados cognitivamente normais na época de sua matrícula (236).

5.4 Resultados das análises: jogadores com MEEM alterado vs controles

Na análise das diferenças entre o grupo dos controles e o grupo dos jogadores com Z-score inferior a -1,5; não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p < 0,05$ nos mapas de FA, RD, MD ou AD.

Contudo, foi observada redução do FA nos jogadores com MEEM reduzido em relação aos jogadores com MEEM não alterado, localizadas no centro semioval esquerdo, rostro do corpo caloso a direita e nas regiões frontobasais, de forma mais evidente à direita, as quais desapareciam ao se colocar um *threshold* maior que 94,8% (achados não estatisticamente significativos). Tal resultado, apesar de não ser estatisticamente significativo,

pode refletir uma tendência a redução de FA nessas áreas, condizente com resultados pregressos na literatura.

Tais achados podem ser reflexo que somente uma parcela (5 de 18, 27,78%) dos jogadores de futebol na nossa amostra apresentaram alteração no teste do MEEM. Mesmo quando desenvolvem a sintomatologia da encefalopatia traumática crônica, jogadores de futebol tendem a apresentar um grau da doença menor que pugilistas e jogadores de futebol americano, onde as concussões são mais intensas e frequentes. Outro fator que pode ter prejudicado em nosso resultado é o fato da doença se desenvolver em idade mais avançada, e parte da nossa amostra era relativamente jovem, visto que jogadores de futebol se aposentam ainda em idade muito jovem. Neste caso, a luz da literatura mais atualizada, é mais provável que nossa amostra tenha sido pequena para atingir o número necessário para a sensibilidade da tratografia encontrar diferença significativa entre as populações em um estudo de desenho semelhante, do que concluir que este estudo indique que não haja diferença significativa entre jogadores de futebol e a população geral para o desenvolvimento de encefalopatia traumática crônica.

Na meta-análise de Wallace et al.(131), citada previamente, que analisou os dados de 44 estudos que compararam os dados de FA e/ou MD/ADC de pacientes com TCE e respectivos grupos controles em diferentes regiões de interesse, foi observada a redução da FA no centro semioval no TCE leve pregresso e no corpo caloso apenas nos casos de TCE moderado-grave pregresso. Em uma revisão sistemática de Schneider et al.(238), avaliando 20 estudos de DTI em atletas com traumatismos cranianos repetitivos, a FA foi significativamente diferente na pós-temporada em relação à pré-temporada nos estudos de futebol americano (6/13) e 1/4 dos estudos de hóquei, e a direcionalidade dessas mudanças foi inconsistente tanto dentro como entre os esportes. Os achados de ambas as revisões ilustram a natureza dinâmica do DTI e a menor sensibilidade da métrica FA para a avaliação no estágio crônico após TCE leve.

No estudo de Hashim et al. (151), que avaliou 10 sujeitos no estágio crônico pós-TCE, não foram vistas alterações significativas na FA nos jogadores em relação aos controles, contudo foi descrito valores elevados de difusividade que persistiram no estágio crônico após o TCE (localizada em uma área do corpo

caloso). Sendo assim, o aumento da MD persiste do estágio agudo para o estágio crônico após o TCE, enquanto as mudanças na FA podem ser mais sensíveis ao tempo desde a lesão e podem não permanecer detectáveis no estágio crônico. Os diferentes efeitos mostrados por estes parâmetros são interessantes, e podem refletir seus fundamentos biofísicos. Enquanto MD é uma combinação linear de difusividades nas três direções ortogonais e aumentará se as três difusividades estiverem aumentadas, FA é uma medida da diferença entre as três difusividades e pode não mostrar nenhuma mudança se as três difusividades forem todas moduladas proporcionalmente da mesma maneira. Tal observação, pontuada neste estudo, é muito similar aos resultados do presente estudo, sendo talvez uma das razões pelas quais foi encontrado apenas uma tendência não uma redução estatisticamente significativa em nossos resultados de FA.

5.5 Resultados das análises: jogadores com MEEM Zscore > -1,5 vs jogadores com MEEM Zscore < -1,5

Na terceira fase de nosso estudo nós buscamos estratificar os jogadores através dos testes neuropsicológicos, a fim de comparar os parâmetros de DTI entre jogadores que apresentassem déficit cognitivo com jogadores sem déficit cognitivo. Utilizamos o MEEM por apresentar as maiores diferenças entre os jogadores, sendo separados 2 grupos: um com os jogadores que possuíam MEEM com escore abaixo de 1,5 desvios padrões e outro grupo com jogadores com resultado de MEEM acima de 1,5 desvios padrões. Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas com $p < 0,05$ nos mapas de FA, RD, MD ou AD. Como o n avaliado foi muito pequeno, ao estratificar os jogadores, foi criado um grupo com 3 jogadores com MEEM alterado e outro grupo com 15 jogadores com MEEM sem alteração significativa. Talvez o número necessário para a sensibilidade da tratografia encontrar diferenças não tenha sido atingido, o que pode ter sido um fator limitante para esta análise final.

5.6 Considerações finais sobre os resultados do estudo: achados condizentes na literatura e sua relação com cognição

Em resumo, tanto o aumento do MD dos jogadores em relação aos controles, quanto sua topografia (especialmente o corpo caloso) são condizentes com achados descritos na literatura, como demonstrado em alguns artigos já citados nas seções anteriores. Em sua maioria, os estudos que utilizam DTI para a avaliação de pacientes com TCE em estágio crônico utilizam como parâmetros apenas a FA ou FA associada a MD, e geralmente sugerem uma tendência de diminuição da direcionalidade da difusão medida por FA (143, 146-148) e um aumento da difusão geral medida por MD (146, 149-151).

Em muitos estudos foram encontradas mudanças na substância branca em vários ROIs diferentes, mesmo após o TCE leve. Apesar da TC e a RM convencionais por vezes não detectarem alterações após um TCE leve (42), 15-30% dos indivíduos que sofrem tal lesão desenvolvem déficits cognitivos ou funcionais (42, 61). Sendo assim, a análise por DTI, poderia detectar alterações microscópicas na substância branca, potencialmente fornecendo um biomarcador útil do TCE (179).

Isso é corroborado pelo estudo de Hashim et al.(151), o qual demonstrou que nos estágios subagudos e crônicos em pacientes com TCE pregresso, observa-se a persistência de valores MD elevados em fibras de associação (por exemplo, cápsula externa), projeção (por exemplo, corona radiada, radiação talâmica) e comissurais (por exemplo, corpo caloso), sugerindo que o dano microestrutural ou mudança patológica continua sendo uma característica marcante do TCE crônico, mesmo sem apresentarem alterações evidenciáveis na RM convencional. A constatação de aumento generalizado da difusividade geral das moléculas de água (medida pelo MD) nos indivíduos com TCE pós-agudo, sendo controlados por idade, sexo e tempo desde a lesão, reafirma robustamente as constatações de estudos anteriores(154-161) e indica a persistência da lesão axonal no TCE subagudo e crônico em pacientes que não apresentam alterações de sinal da substância branca evidenciáveis na sequências habituais da RM. Sendo assim, a MD pode servir como biomarcador para avaliar a carga de danos microestruturais em TCE subagudos e crônicos (151).

Outro estudo recente que corrobora esta afirmação é o de Wu et al.(267), no qual foi realizada a análise de DTI em atletas de *college*, sendo incluídos 219 atletas no *Concussion Assessment, Research and Education Consortium* em

três coortes distintas: 82 deles apresentava relato de concussões, 68 eram controles que praticavam esportes de contato e 69 eram controles que praticavam esportes sem contato. Os participantes completaram avaliações clínicas e DTI em 4 pontos: 24 a 48 horas após a lesão, estado assintomático, 7 dias após o retorno ao esporte e 6 meses após a lesão. A MD da substância branca dos atletas que sofreram concussões era significativamente mais alta do que nos controles entre 24 a 48 horas após a lesão e esta alteração persistia além do tempo no qual os atletas lesionados se tornaram assintomáticos e voltavam a jogar. Enquanto a extensão da substância branca afetada diminuiu com o tempo, foi observada uma área (no joelho e tronco) do corpo caloso, que apresentava diferenças persistentes da MD entre os grupos em todos os pontos de tempo, que foram associadas aos resultados clínicos e atrasaram o tempo de recuperação.

Em Xu et al. foi realizada tanto a análise dos ROIs, quanto a análise *voxel-wise*, em nove pacientes com TCE crônicos (aproximadamente quatro anos após o evento) e em 11 indivíduos saudáveis. Os resultados indicaram valores de FA significativamente mais baixos em várias áreas, incluindo o corpo caloso. Além disso, os valores de MD/ADC foram aumentados não apenas onde os valores de FA eram mais baixos, mas também em outras regiões aparentemente normais, possivelmente indicando que o MD/ADC pode ser uma medida ainda mais sensível do que FA para detectar danos generalizados à substância branca (176).

Como já dito anteriormente e demonstrado por esses três exemplos, são descritas descobertas mais significativas para MD/ADC do que FA (63% contra 15%) no TCE leve. É possível que o MD/ADC possa ser mais sensível a danos de substância branca (pelo menos nos TCEs leves) e, portanto, estudos futuros podem se beneficiar do uso de MD/ADC em conjunto com FA (131).

Cubon et al. (230) também encontraram a MD mais alta, porém sem diferenças na FA, em um grupo de atletas com concussões apresentando sintomas que persistem mais de um mês após a lesão (tempo médio de 115 dias). Em comparação com um grupo controle composto por uma mistura de atletas de esportes com e sem contato mostraram elevações regionais de MD localizadas no FLI, FFOI, cápsula interna, pars triangularis, radiações acústicas e FLS (230).

A falta de sensibilidade da FA em estudos longitudinais anteriores pode ser atribuída à cronicidade variável dos impactos na cabeça. As imagens no final de uma temporada esportiva (o tempo típico para estudar a comparação entre pré e pós-temporada) ou em qualquer momento de acompanhamento, podem representar um instantâneo da consequência cumulativa dos eventos de impactos repetitivos na cabeça que ocorreram durante a temporada (248). Esses TCEs podem ter ocorrido espacial e temporalmente separados, mas acabaram por evoluir e contribuir conjuntamente para a medição quantitativa avaliada no momento das imagens. Em geral, os TCEs relativamente mais recentes (TCEs agudos) e, portanto, mais tardios na temporada, estão associados a valores elevados de FA(230, 241), enquanto quando relativamente mais remotos (TCEs crônicos) ou quanto mais longa exposição ao impacto da cabeça (por exemplo, quando ocorreu mais cedo ou durante todo o período de competição), tais lesões são associadas a redução da FA(230, 252). Na revisão sistemática de Schneider et al. (238), avaliando 20 estudos de DTI em atletas com traumatismos cranianos repetitivos, tal afirmação foi confirmada, sendo mais frequentemente observadas FA elevada na fase aguda (<2 semanas após a lesão) e FA reduzida na fase pós-aguda (>2 semanas após a lesão) (41).

O aumento na FA na fase aguda pode estar relacionado a alterações intracerebrais associadas com a lesão aguda de substância branca no TCE leve, tais como edema axonal, degeneração e diminuição da distância interaxonal (246, 255). No estudo de Barber Foss et al. (243), quando toda a coorte de jovens jogadores de futebol americano foi analisada em conjunto, não houve nenhuma mudança significativa na FA ao longo da temporada. Entretanto, ao analisar os dados após a remoção de um atleta que sofreu uma concussão, o grupo teve uma FA significativamente reduzida após a temporada, apoiando esta linha de tempo proposta.

Ainda não está claro se os efeitos na FA observados no TCE leve são comparáveis aos de indivíduos que sofreram impactos repetitivos sem lesões clinicamente diagnosticáveis na fase aguda após o impacto. Outros efeitos não relacionados ao TCE podem desempenhar um papel no aumento da FA, incluindo inflamação, isquemia, hipóxia e edema na fase aguda (41, 134, 256). Além disso, o aprendizado motor e a aquisição de habilidades, que ocorrem em

todos os atletas até certo ponto no decorrer de uma temporada, estão associados a aumentos na FA (257).

Em resumo, em investigações longitudinais prospectivas, os impactos de cabeça experimentados durante a temporada podem exercer efeitos diferenciais sobre a direção da mudança de FA, dependendo do tempo dos impactos relativos a quando a FA é medida, seja no final da temporada ou após um período de descanso sem contato. Entretanto, estes efeitos podem ser obscurecidos por confundidores, que limitam a sensibilidade desta medida.

Sendo assim, podemos perceber que as alterações da microestrutura da substância branca podem ser difusas, sutis, sensíveis ao tempo e desafiadoras de se caracterizar em uma população saudável e atlética, sem sintomas clínicos (238). Para isso, os pesquisadores devem considerar o uso de uma abordagem baseada em voxel para facilitar a comparação de dados entre estudos e populações, avaliando tanto a difusividade média (MD) quanto a anisotropia fracionada, a fim de se aumentar a sensibilidade a estas alterações.

No presente estudo, foi possível observar o aumento da MD dos jogadores em relação aos controles, sem evidente alteração dos outros parâmetros, condizente com a descrição da MD ser mais sensível e servir como biomarcador para TCE no estágio crônico. Além disso, por ser uma medida que um pouco menos sensível e por vezes não serem observadas alterações significativas da FA no estágio crônico, talvez seja esta umas das razões pelas quais foi encontrada apenas uma tendência (não estatisticamente significativa) da redução da FA no grupo de jogadores com MEEM alterado em relação aos jogadores com MEEM normal.

Quanto à relação entre os resultados dos estudos de DTI e a cognição, em geral, a FA alta e a MD/ADC baixa na maioria das regiões do cérebro foram associados a um melhor desempenho cognitivo, com memória e atenção os parâmetros mais fortemente relacionados às alterações na DTI. Especificamente, a memória e/ou atenção estavam muito fortemente relacionadas às medidas de DTI no corpo caloso, fórnix, cápsula interna, fascículos arqueados e uncinado. Sendo assim, a grande maioria dos pesquisadores relata uma redução de FA e aumento do MD/ADC nos locais de lesão da substância branca (42, 189).

Isto foi corroborado pelas duas metanálises que Wallace et al. fizeram no mesmo ano (184), a primeira (131) descrevendo as maiores e mais consistentes alterações na substância branca após TCEs leves a graves localizadas no corpo caloso, cápsula interna, substância branca occipital, centro semioval, fórnice e radiações talâmicas. Dentre essas regiões, o corpo caloso, o fórnice e a cápsula interna, além apresentarem maiores danos após um TCE, também estavam presentes nos resultados da segunda metanálise (208), que avaliava as regiões de interesse mais relacionadas ao desempenho de tarefas cognitivas, principalmente memória e atenção. Especificamente, vários estudos avaliados revelaram que a memória estava fortemente associada à FA no corpo caloso (inteiro), no fórnice e na substância branca (total). Além disso, a cognição geral e as habilidades verbais/linguísticas estavam ambas fortemente relacionadas à FA no corpo caloso (esplênio). Todas as correlações foram moderadas a grandes e positivas, indicando que a FA mais alta (refletindo a integridade da substância branca) estava relacionada ao melhor funcionamento cognitivo em cada intervalo pós-lesional. Além disso, a memória estava fortemente associada a MD/ADC na substância branca (total); enquanto a atenção estava muito fortemente relacionada a MD/ADC na cápsula interna e no fascículo uncinado. Portanto, os domínios cognitivos da memória e atenção parecem estar mais fortemente associados a MD/ADC alta e FA baixa em uma gama de ROIs. Estes resultados demonstram a importância da avaliação destas áreas nas pesquisas de DTI em pacientes com histórico de TCE.

Apesar de nosso número reduzido de sujeitos, a presença do aumento de MD no corpo caloso e coroa radiada pode indicar alterações microestruturais na substância branca de jogadores de futebol aposentados, o que levanta a possibilidade de incentivar medidas preventivas neste esporte para crianças que iniciam logo cedo a prática deste esporte.

5.7 Limitações do estudo

Temos como limitação do estudo o n amostral pequeno, pois a seleção de jogadores aposentados para a pesquisa terminou abruptamente antes da coleta de mais pacientes e dados. Outros dados que poderiam ser levados em consideração em coortes maiores seria o consumo de álcool inadequado, status

de emprego e exposição ao futebol pré-escolar (este último provavelmente um indicador de exposição vitalícia a traumas cerebrais repetitivos), bem como outros fatores do estilo de vida e psicossociais que podem influenciam a microestrutura da substância branca (235).

Além disso, a idade dos jogadores aposentados pode ser um fator limitante importante, pois a média de idade entre os jogadores foi de 58,67 anos (38 a 72 anos). Sendo assim, eles podem ainda não apresentar achados identificáveis nos exames de imagem das alterações relacionadas a lesão traumática crônica cranioencefálica.

Também não conseguimos quantificar de forma fidedigna quantas vezes exatamente cada jogador sofreu traumas em sua cabeça. Como o n foi limitado, não foi possível separar por posição do jogador para podermos fazer análise separadas para cada posição no jogo. O ideal seria um estudo com controle evolutivo a fim de se avaliar todas essas variáveis e com um número maior de sujeitos.

5.8 Próximos passos

Um dos próximos passos que poderia ser realizado após este estudo, seria verificar as áreas que apresentam alguma alteração no volume cerebral, no pet-RM e na RM funcional, utilizando essas regiões como sede a partir das quais seria possível avaliar a conectividade dos tratos de substância branca, utilizando-se o software MRtrix3.

Uma das oportunidades que também poderia ser explorada é o grande potencial na prevenção de concussões relacionadas ao esporte, como por exemplo, estimular o desenvolvimento, teste e normas regulatórias de equipamentos eficazes durante os jogos de esportes de contato ou sem contato, bem como a educação de jovens atletas sobre as técnicas seguras e o estrito cumprimento das regras das competições(272, 273). Nosso estudo e demais estudos na literatura podem orientar o embasamento científico para a criação e teste destas medidas preventivas e protetoras, podendo reduzir a frequência e a gravidade dos TCEs sofridos em jogos de futebol e outros esportes de contato.

A criação de uma uniformidade da metodologia nos estudos de DTI também seria um importante passo que permitiria uma maior interpretação dos dados entre os estudos, fornecendo mais informações sobre esta técnica de imagem para o diagnóstico de TCEs, permitindo a identificação precoce de atletas com concussões não tratadas que possam apresentar um prognóstico ruim, auxiliando na monitorização do curso da recuperação e auxiliando no tratamento mais eficaz desses pacientes, sejam eles atletas ou não.

8 CONCLUSÃO

Em nossas análises, encontramos:

- 1) Aumento da difusividade média (MD) nos mapas esqueletizados dos jogadores em relação aos controles, localizado no esplênio do corpo caloso, bem como na coroa radiada e substância branca parietal direita. Não se observaram alterações estatisticamente significativas nos mapas de FA, RD e AD nestas análises de TBSS.
- 2) Nas análises de TBSS dos jogadores com MEEM alterado (menor que 1,5 desvios-padrão) em relação aos jogadores sem MEEM alterado e ao grupo controle, não se observaram alterações estatisticamente significativas nos mapas de MD, FA, RD e AD.

ANEXOS

Metodologia de processamento de imagem e análise de dados deste subprojeto específico

As imagens da sequência de difusão foram processadas e analisadas através das ferramentas encontradas no programa FSL (*FMRIB Software Library*), pormenorizadas abaixo. A análise estatística foi realizada através da ferramenta TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) no programa FSL, adotando-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), conforme preconizado para ensaios biológicos e clínicos.

Foram adquiridas as imagens de 20 jogadores aposentados e 22 controles compatíveis, cujas imagens foram avaliadas e não possuíam nenhuma anormalidade evidenciável no SWI ou T1/T2/FLAIR. Os DICOM das sequências de difusão (b0 e b1000) foram transformadas em arquivos NIFTI através do terminal com o programa *dcm2niix*. Os arquivos nifti foram então analisados através do programa *FSLeyes*, a fim de se:

- retirar as imagens com acentuados artefatos, como no caso de um dos jogadores que apresentava imagens não avaliáveis;
- anotar quais os volumes que apresentavam artefatos entre os 43 volumes presentes em cada arquivo nifti, para posteriormente retirá-los dos arquivos originais.
- organizar os arquivos dos voluntários/controles que apresentavam esses volumes com artefatos, modificando-os. Primeiramente, o arquivo nifti zipado foi extraído e separado com o uso da ferramenta *FSLsplit*, a fim de se desmembrar o arquivo original nos 43 volumes e de se retirar manualmente cada um dos volumes que apresentavam os artefatos. A ferramenta *FSLmerge* foi então utilizada para criar um novo arquivo chamado “modificado”, com apenas os volumes sem artefatos do correspondente sujeito do estudo. Os volumes que apresentavam artefatos e que foram retirados do arquivo nifti original também foram retirados respectivamente dos arquivos *bvec* (com os valores dos vetores

x/y/z para cada um dos 43 volumes correspondentes) e bval que indica os valores b0 ou b1000 de cada um dos 43 volumes), novamente checando-se se os arquivos bvec e bval mantinham seu número de volumes compatível com o arquivo modificado.

Tendo em mãos esses três arquivos: ANON.nii.gz; ANON_bval e ANON_bvec, iniciamos o processamento *Topup* com o auxílio do site do FSL, utilizando os comandos presentes no exemplo do *Topup* no *FSLwiki*.

Inicialmente, foi realizado o comando *FSLroi* para separar os volumes B0 das imagens nifti, tanto adquiridas em AP quanto em PA, sendo utilizada a ferramenta *FSLmerge* para se criar um novo arquivo combinando estes dois volumes B0.

Um arquivo texto nomeado meus_parametros foi criado para informar o topup como nossas imagens foram adquiridas, o qual continha colunas com os valores dos vetores e a última coluna apresentando o tempo entre a leitura do centro do primeiro eco e do centro do último eco (que no nosso caso era de 0.0828).

Esses dois arquivos (com ambos os B0 e meus parâmetros) foram utilizados na linha de comando do topup no terminal, cujo processamento resultou nos arquivos my_topup_results_fieldcoef.nii.gz e my_topup_results_movpar.txt.

Através do comando fslmaths, foi criado o arquivo my_hifi_b0_brain_mask.nii.gz, que também foi utilizado em conjunto com os arquivos supracitados para rodar o *Eddy*.

Outro arquivo criado é o arquivo texto index, o qual apresenta ao *Eddy* quais são as linhas do arquivo meus parâmetros relevantes, também informando quantos volumes estão presentes no arquivo nifti original ou modificado.

Com esses arquivos supracitados, podemos rodar o *Eddy* no terminal com o comando que resulta na criação do arquivo eddy_corrected_data.

Em nosso processamento, ao utilizar a versão 5.0.10 do *Eddy*, foi possível utilizar na linha de comando o --repol, o qual é um mecanismo que detecta as linhas com queda do sinal, substituindo-a através de predições Gaussianas.

Em posse dos arquivos criados, utilizamos o programa FSL novamente para criar as imagens de FA do nosso estudo, utilizando a ferramenta *FDT-diffusion* – *DTIFIT reconstruct diffusion tensors*, no qual inserimos manualmente os arquivos:

- eddy_corrected_data, resultado do processamento *Eddy*;
- BET binary brain mask, que é nosso hifi_brain_mask, criado anteriormente com *Fslmaths*;
- nomeamos o arquivo de saída como ANON_dti;
- gradientes de direção, que é nosso arquivo bvec;
- valores de b, que é nosso arquivo bval.

Como resultado, são criados os arquivos:

- dti_FA, que corresponde à anisotropia fracionada (FA);
- dti_L1, que corresponde à difusividade axial (AD);
- dti_L2 e dti_L3, que sua média corresponde à difusividade radial (RD);
- dti_MD, que corresponde à difusividade média (MD).

Todos esses arquivos gerados podem ser processados no TBSS. Inicialmente começamos com o processamento dos mapas de FA.

O primeiro passo consiste no pré-processamento – TBSS1. Criamos uma pasta com todos os valores de dti_FA (resultados do DTIfit) dos jogadores e controles, renomeando os arquivos com as iniciais J ou C, respectivamente, e os códigos anonimizados de cada um.

Após organizados, no segundo passo iniciamos o registro – TBSS2, alinhando todas as imagens FA a um espaço padronizado de 1x1x1 mm.

O terceiro passo consiste no pós-registro – TBSS 3, o qual aplica o *script* nos arquivos não lineares, trazendo-os ao espaço padronizado. O resultado é uma versão no espaço padronizado para cada imagem de FA de cada jogador e controle. Depois essas versões são unificadas em uma imagem 4D chamada all_FA, criada em um novo diretório chamado *stats*. Então, a média de todas essas imagens FA é criada, tendo este novo arquivo o nome de mean_FA, o qual é utilizado no programa de esqueletização para criar o arquivo mean_FA_skeleton.

O quarto passo, TBSS 4 pré-estatística consiste no último passo necessário antes de rodar as estatísticas com análise de voxel entre os sujeitos (*voxelwise cross-subjects stats*). Isto faz com que a imagem esqueleto da média de FA tenha um limiar determinado, geralmente 0.2. O arquivo resultante (*all_FA_skeletonised*) define o conjunto de voxels utilizados no processamento subsequente.

O quinto e último passo do TBSS é aplicar a análise estatística na imagem 4D de FA esqueletonizada (*all_FA_skeletonised*), a qual resultará em quais os voxels no esqueleto de FA que são significativamente diferentes entre os dois grupos (controles e jogadores). Nós utilizamos o TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) para randomizar nossos dados, pois consiste numa ferramenta mais robusta e geralmente evita a necessidade de utilizar um limiar inicial escolhido de forma arbitrária.

Após a análise dos mapas de FA, foi realizado o mesmo processamento das imagens não-FA (MD, L1, L2 e L3) com TBSS, utilizando os 5 passos descritos anteriormente para o processamento do mapa de FA, apenas com algumas pequenas diferenças nos comandos e geração/organização das pastas e arquivos formados, os quais são descritos em detalhes a seguir.

Primeiramente, cria-se um novo diretório com os nomes das respectivas imagens não FA (MD, L1, L2 e L3) dentro do seu diretório de análise do TBSS, o qual contém os dados originais, FA e a pasta *directories* da análise do FA. Então, copia-se as imagens respectivas (MD, L1, L2 ou L3) para esse novo diretório, modificando seu nome para o mesmo das imagens FA, ou seja, as imagens não-FA vão possuir o mesmo nome das imagens FA, por isso é necessária a criação de um novo diretório para que não haja confusão entre os dados. Exemplo: dentro do diretório de análise TBSS das imagens de L1, há o arquivo *C_ANON670_dti_FA.nii.gz*, que apesar de manter o nome FA é uma imagem de L1.

Com esse novo diretório pronto, contendo as imagens não-FA, as pastas FA e *stats*, inicia-se o *script* *tbss_non_FA* falando qual o nome dos dados alternativos. Exemplo: *tbss_non_FA L1* ou *tbss_non_FA MD*. Esse comando vai aplicar o registro não linear aos dados não FA, mesclar os sujeitos dos dados não FA em um arquivo 4D *all_L1*, por exemplo, no qual estes dados são projetados no esqueleto médio de FA original. Então, pode-se prosseguir com a

análise estatística da mesma maneira que foi descrita previamente para os dados FA.

Toda essa estrutura de processamento pode ser verificada no site do FSL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>.

Através de análise *voxel-based* realiza-se a construção de mapas esqueletizados com as médias de FA, MD, AD e RD dos jogadores e controles. E então, através da análise estatística podemos observar quais as topografias que apresentam aumento ou redução em relação aos dois grupos.

Os resultados preliminares dos mapas gerados foram ajustados para o *threshold* escolhido, com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), conforme preconizado para ensaios biológicos e clínicos, utilizando-se o software MRtrix3 para a visualização com o *threshold* correto.

À luz dos dados clínicos extraídos dos testes neuropsicológicos realizados com cada sujeito, foram feitas novas comparações entre os grupos de jogadores e controles, bem como entre os jogadores estratificados em diferentes grupos (descritos na próxima seção), utilizando-se a mesma metodologia supracitada.

REFERÊNCIAS

1. Martland, H. S. (1928). Punch drunk. *Journal of the American Medical Association*, 91(15), 1103-1107.
2. Roberts, A. H. (1969). *Brain damage in boxers: a study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers*. Pitman Medical & Scientific Publishing Company, Limited.
3. Jordan, B. D., Relkin, N. R., Ravdin, L. D., Jacobs, A. R., Bennett, A., & Gandy, S. (1997). Apolipoprotein Eε 4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *Jama*, 278(2), 136-140.
4. Roberts, A. H. (1969). *Brain Damage in Boxers: A Study of the Prevalence of Traumatic Encephalopathy Among Ex-Professional Boxers* (Pitman Medical & Scientific Publishing Company, London).
5. Niedfeldt, M. W. (2011). Head injuries, heading, and the use of headgear in soccer. *Current sports medicine reports*, 10(6), 324-329.
6. Grinberg, L. T., Anghinah, R., Nascimento, C. F., Amaro Jr, E., Leite, R. P., Martin, M. D. G. M., ... & Nitrini, R. (2016). Chronic traumatic encephalopathy presenting as Alzheimer's disease in a retired soccer player. *Journal of Alzheimer's disease*, 54(1), 169-174.
7. Jordan, B. D. (2013). The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 222-230.
8. McKee, A. C., Stein, T. D., Nowinski, C. J., Stern, R. A., Daneshvar, D. H., Alvarez, V. E., ... & Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, 136(1), 43-64.
9. McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., ... & Stern, R. A. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(7), 709-735.
10. Jordan, B. D. (2009). Brain injury in boxing. *Clinics in sports medicine*, 28(4), 561-578.
11. Orrison Jr, W. W., Hanson, E. H., Alamo, T., Watson, D., Sharma, M., Perkins, T. G., & Tandy, R. D. (2009). Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *Journal of neurotrauma*, 26(5), 689-701.
12. Hähnel, S., Stippich, C., Weber, I., Darm, H., Schill, T., Jost, J., ... & Meyding-Lamade, U. (2008). Prevalence of cerebral microhemorrhages in amateur boxers as detected by 3T MR imaging. *American journal of neuroradiology*, 29(2), 388-391.
13. Hasiloglu, Z. I., Albayram, S., Selcuk, H., Ceyhan, E., Delil, S., Arkan, B., & Baskoy, L. (2011). Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. *American journal of neuroradiology*, 32(1), 99-102.
14. Zhang, L., Heier, L. A., Zimmerman, R. D., Jordan, B., & Uluğ, A. M. (2006). Diffusion anisotropy changes in the brains of professional boxers. *American Journal of Neuroradiology*, 27(9), 2000-2004.
15. McAllister, T. W., Ford, J. C., Flashman, L. A., Maerlender, A., Greenwald, R. M., Beckwith, J. G., ... & Jain, S. (2014). Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology*, 82(1), 63-69.

16. Chappell, M. H., Uluğ, A. M., Zhang, L., Heitger, M. H., Jordan, B. D., Zimmerman, R. D., & Watts, R. (2006). Distribution of microstructural damage in the brains of professional boxers: a diffusion MRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 24(3), 537-542.
17. Lipton, M. L., Kim, N., Zimmerman, M. E., Kim, M., Stewart, W. F., Branch, C. A., & Lipton, R. B. (2013). Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology*, 268(3), 850-857.
18. Koerte, I. K., Kaufmann, D., Hartl, E., Bouix, S., Pasternak, O., Kubicki, M., ... & Shenton, M. E. (2012). A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: white matter integrity in ice hockey players. Part 3 of 4. *Neurosurgical focus*, 33(6), E3.
19. Department of Defense (DoD) Worldwide Numbers for TBI - Brain Injury Association of MI 2021 [Available from: <https://www.biami.org/department-of-defense-tbi-numbers/>].
20. Levitch, C. F., Zimmerman, M. E., Lubin, N., Kim, N., Lipton, R. B., Stewart, W. F., ... & Lipton, M. L. (2018). Recent and long-term soccer heading exposure is differentially associated with neuropsychological function in amateur players. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(2), 147-155.
21. Montenegro, P. H., Alosco, M. L., Martin, B. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Chaisson, C. E., ... & Tripodis, Y. (2017). Cumulative head impact exposure predicts later-life depression, apathy, executive dysfunction, and cognitive impairment in former high school and college football players. *Journal of neurotrauma*, 34(2), 328-340.
22. Manley, G., Gardner, A. J., Schneider, K. J., Guskiewicz, K. M., Bailes, J., Cantu, R. C., ... & Iverson, G. L. (2017). A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. *British journal of sports medicine*, 51(12), 969-977.
23. Roberts, A. L., Pascual-Leone, A., Speizer, F. E., Zafonte, R. D., Baggish, A. L., Taylor Jr, H., ... & Weisskopf, M. G. (2019). Exposure to American football and neuropsychiatric health in former national football league players: findings from the football players health study. *The American journal of sports medicine*, 47(12), 2871-2880.
24. Stein, T. D., Alvarez, V. E., & McKee, A. C. (2015). Concussion in chronic traumatic encephalopathy. *Current pain and headache reports*, 19(10), 1-6.
25. Morley, W. A. (2018). Environmental subconcussive injury, axonal injury, and chronic traumatic encephalopathy. *Frontiers in neurology*, 9, 166.
26. Shetty, V. S., Reis, M. N., Aulino, J. M., Berger, K. L., Broder, J., Choudhri, A. F., ... & Bykowski, J. (2016). ACR appropriateness criteria head trauma. *Journal of the American College of Radiology*, 13(6), 668-679.
27. (2016) Management of Concussion-mild Traumatic Brain... - 2021 [Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/rehab/mtbi/mtbicpgfullcpg50821816.pdf>].
28. Ross, D. E. (2011). Review of longitudinal studies of MRI brain volumetry in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 25(13-14), 1271-1278.
29. Sussman, D., da Costa, L., Chakravarty, M. M., Pang, E. W., Taylor, M. J., & Dunkley, B. T. (2017). Concussion induces focal and widespread neuromorphological changes. *Neuroscience letters*, 650, 52-59.
30. Gooijers, J., Chalavi, S., Beeckmans, K., Michiels, K., Lafosse, C., Sunaert, S., & Swinnen, S. P. (2016). Subcortical volume loss in the thalamus, putamen, and pallidum, induced

by traumatic brain injury, is associated with motor performance deficits. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(7), 603-614.

31. Raji, C. A., Merrill, D. A., Barrio, J. R., Omalu, B., & Small, G. W. (2016). Progressive focal gray matter volume loss in a former high school football player: a possible magnetic resonance imaging volumetric signature for chronic traumatic encephalopathy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 784-790.
32. Barrio, J. R., Small, G. W., Wong, K. P., Huang, S. C., Liu, J., Merrill, D. A., ... & Kepe, V. (2015). In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18] FDDNP PET brain imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(16), E2039-E2047.
33. Meysami, S., Raji, C. A., Merrill, D. A., Porter, V. R., & Mendez, M. F. (2019). MRI volumetric quantification in persons with a history of traumatic brain injury and cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(1), 293-300.
34. Paul, R., Lane, E. M., Tate, D. F., Heaps, J., Romo, D. M., Akbudak, E., ... & Conturo, T. E. (2011). Neuroimaging signatures and cognitive correlates of the Montreal cognitive assessment screen in a nonclinical elderly sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(5), 454-460.
35. Davis, G. A., Iverson, G. L., Guskiewicz, K. M., Ptito, A., & Johnston, K. M. (2009). Contributions of neuroimaging, balance testing, electrophysiology and blood markers to the assessment of sport-related concussion. *British Journal of Sports Medicine*, 43(Suppl 1), i36-i45.
36. Mendez, C. V., Hurley, R. A., Lassonde, M., Zhang, L., & Taber, K. H. (2005). Mild traumatic brain injury: neuroimaging of sports-related concussion. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(3), 297-303.
37. Prabhu, S. P. (2011). The role of neuroimaging in sport-related concussion. *Clinics in sports medicine*, 30(1), 103-114.
38. Pulsipher, D. T., Campbell, R. A., Thoma, R., & King, J. H. (2011). A critical review of neuroimaging applications in sports concussion. *Current sports medicine reports*, 10(1), 14-20.
39. Ptito, A., Chen, J. K., & Johnston, K. M. (2007). Contributions of functional magnetic resonance imaging (fMRI) to sport concussion evaluation. *NeuroRehabilitation*, 22(3), 217-227.
40. Bigler, E. D. (2013). Neuroimaging biomarkers in mild traumatic brain injury (mTBI). *Neuropsychology review*, 23(3), 169-209.
41. Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 4, 283-294..
42. Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., ... & Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain imaging and behavior*, 6(2), 137-192.
43. Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 21(5), 375-378.
44. Selassie, A. W., Wilson, D. A., Pickelsimer, E. E., Voronca, D. C., Williams, N. R., & Edwards, J. C. (2013). Incidence of sport-related traumatic brain injury and risk factors of severity: a population-based epidemiologic study. *Annals of epidemiology*, 23(12), 750-756.
45. Guskiewicz, K. M., McCrea, M., Marshall, S. W., Cantu, R. C., Randolph, C., Barr, W., ... & Kelly, J. P. (2003). Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *Jama*, 290(19), 2549-2555.

46. Crisco, J. J., Wilcox, B. J., Beckwith, J. G., Chu, J. J., Duhaime, A. C., Rowson, S., ... & Greenwald, R. M. (2011). Head impact exposure in collegiate football players. *Journal of biomechanics*, 44(15), 2673-2678.
47. Kerr, Z. Y., Marshall, S. W., & Guskiewicz, K. M. (2012). Reliability of concussion history in former professional football players. *Medicine and science in sports and exercise*, 44(3), 377-382.
48. Powell, J. W., & Barber-Foss, K. D. (1999). Traumatic brain injury in high school athletes. *Jama*, 282(10), 958-963.
49. Guskiewicz, K. M., Weaver, N. L., Padua, D. A., & Garrett, W. E. (2000). Epidemiology of concussion in collegiate and high school football players. *The American journal of sports medicine*, 28(5), 643-650.
50. Marshall, S. W., & Spencer, R. J. (2001). Concussion in rugby: the hidden epidemic. *Journal of Athletic Training*, 36(3), 334.
51. Chiang Colvin, A., Mullen, J., Lovell, M. R., Vereeke West, R., Collins, M. W., & Groh, M. (2009). The role of concussion history and gender in recovery from soccer-related concussion. *The American journal of sports medicine*, 37(9), 1699-1704.
52. Crisco, J. J., Fiore, R., Beckwith, J. G., Chu, J. J., Brolinson, P. G., Duma, S., ... & Greenwald, R. M. (2010). Frequency and location of head impact exposures in individual collegiate football players. *Journal of athletic training*, 45(6), 549-559.
53. Schulz, M. R., Marshall, S. W., Mueller, F. O., Yang, J., Weaver, N. L., Kalsbeek, W. D., & Bowling, J. M. (2004). Incidence and risk factors for concussion in high school athletes, North Carolina, 1996–1999. *American journal of epidemiology*, 160(10), 937-944.
54. Lincoln, A. E., Caswell, S. V., Almquist, J. L., Dunn, R. E., Norris, J. B., & Hinton, R. Y. (2011). Trends in concussion incidence in high school sports: a prospective 11-year study. *The American journal of sports medicine*, 39(5), 958-963.
55. Laker, S. R. (2011). Epidemiology of concussion and mild traumatic brain injury. *PM&R*, 3, S354-S358.
56. Rabadi, M. H., & Jordan, B. D. (2001). The cumulative effect of repetitive concussion in sports. *Clinical journal of sport medicine*, 11(3), 194-198.
57. Dick, R. W. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes?. *British journal of sports medicine*, 43(Suppl 1), i46-i50.
58. Darrow, C. J., Collins, C. L., Yard, E. E., & Comstock, R. D. (2009). Epidemiology of severe injuries among United States high school athletes: 2005-2007. *The American journal of sports medicine*, 37(9), 1628-1805.
59. Gessel, L. M., Fields, S. K., Collins, C. L., Dick, R. W., & Comstock, R. D. (2007). Concussions among United States high school and collegiate athletes. *Journal of athletic training*, 42(4), 495.
60. Castellani, R. J., & Perry, G. (2017). Dementia pugilistica revisited. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1209-1221.
61. McKee, A. C., & Daneshvar, D. H. (2015). The neuropathology of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*, 127, 45-66.

62. Albayram, O., Kondo, A., Mannix, R., Smith, C., Tsai, C. Y., Li, C., ... & Zhou, X. Z. (2017). Cis P-tau is induced in clinical and preclinical brain injury and contributes to post-injury sequelae. *Nature communications*, *8*(1), 1-17.
63. Kutner, K. C., Erlanger, D. M., Tsai, J., Jordan, B., & Relkin, N. R. (2000). Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E ε4. *Neurosurgery*, *47*(3), 651-658.
64. Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B. C., Carpenter, J. S., Cognard, C., Dippel, D., ... & Vorwerk, D. (2018). Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *International journal of stroke*, *13*(6), 612-632.
65. Collins-Praino, L. E., & Corrigan, F. (2017). Does neuroinflammation drive the relationship between tau hyperphosphorylation and dementia development following traumatic brain injury?. *Brain, behavior, and immunity*, *60*, 369-382.
66. Holleran, L., Kim, J. H., Gangolli, M., Stein, T., Alvarez, V., McKee, A., & Brody, D. L. (2017). Axonal disruption in white matter underlying cortical sulcus tau pathology in chronic traumatic encephalopathy. *Acta neuropathologica*, *133*(3), 367-380.
67. Levy, M. L., Kasasbeh, A. S., Baird, L. C., Amene, C., Skeen, J., & Marshall, L. (2012). Concussions in soccer: a current understanding. *World neurosurgery*, *78*(5), 535-544.
68. Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Gagne, C., & Antoniou, J. (2001). Concussions among university football and soccer players: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *11*(4), 234-240.
69. Delaney, J. S., Lacroix, V. J., Leclerc, S., & Johnston, K. M. (2002). Concussions among university football and soccer players. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *12*(6), 331-338.
70. Sallis, R. E., & Jones, K. D. (2003). The incidence of concussion in college soccer players. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *35*(5), S247.
71. Agel, J., Evans, T. A., Dick, R., Putukian, M., & Marshall, S. W. (2007). Descriptive epidemiology of collegiate men's soccer injuries: National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance System, 1988–1989 through 2002–2003. *Journal of athletic training*, *42*(2), 270.
72. Barnes, B. C., Cooper, L., Kirkendall, D. T., McDermott, T. P., Jordan, B. D., & Garrett, W. E. (1998). Concussion history in elite male and female soccer players. *The American journal of sports medicine*, *26*(3), 433-438.
73. Boden, B. P., Kirkendall, D. T., Garrett Jr, W. E. Concussion incidence in elite college soccer players. *The American journal of sports medicine*. 1998 Mar-Apr;26(2):238-41. doi: 10.1177/03635465980260021301. PMID: 9548117.
74. Dvorak, J., McCrory, P., & Kirkendall, D. T. (2007). Head injuries in the female football player: incidence, mechanisms, risk factors and management. *British journal of sports medicine*, *41*(suppl 1), i44-i46.
75. Dick, R., Putukian, M., Agel, J., Evans, T. A., & Marshall, S. W. (2007). Descriptive epidemiology of collegiate women's soccer injuries: National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance System, 1988–1989 through 2002–2003. *Journal of athletic training*, *42*(2), 278.
76. Fuller, C. W., Junge, A., & Dvorak, J. (2005). A six year prospective study of the incidence and causes of head and neck injuries in international football. *British journal of sports medicine*, *39*(suppl 1), i3-i9.
77. Høy, K., Lindblad, B. E., Terkelsen, C. J., Helleland, H. E., & Terkelsen, C. J. (1992). European soccer injuries: a prospective epidemiologic and socioeconomic study. *The American journal of sports medicine*, *20*(3), 318-322.

78. Keller, C. S., Noyes, F. R., & Buncher, C. R. (1988). The medical aspects of soccer injury epidemiology. *The American journal of sports medicine*, 16(1_suppl), S-105.
79. Delaney, J. S., Puni, V., & Rouah, F. (2006). Mechanisms of injury for concussions in university football, ice hockey, and soccer: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 16(2), 162-165.
80. Kirkendall, D. T., Jordan, S. E., & Garrett, W. E. (2001). Heading and head injuries in soccer. *Sports Medicine*, 31(5), 369-386.
81. Gennarelli, T. A., Segawa, H., Wald, U., Czernicki, Z., Marsh, K., & Thompson, C. (1982). Physiological response to angular acceleration of the head. *Head injury: basic and clinical aspects*, 1982, 129-140.
82. Withnall, C., Shewchenko, N., Gittens, R., & Dvorak, J. (2005). Biomechanical investigation of head impacts in football. *British journal of sports medicine*, 39(suppl 1), i49-i57.
83. Newman, J., Barr, C., Beusenbergh, M. C., Fournier, E., Shewchenko, N., Welbourne, E., & Withnall, C. (2000). A new biomechanical assessment of mild traumatic brain injury. Part 2: results and conclusions. In *Proceedings of the International Research Council on the Biomechanics of Injury conference* (Vol. 28). International Research Council on Biomechanics of Injury..
84. Tucker, A. M. (1997). Common soccer injuries. *Sports Medicine*, 23(1), 21-32.
85. Tysvaer, A. T., & Storli, O. V. (1989). Soccer injuries to the brain: A neurologic and electroencephalographic study of active football players. *The American Journal of Sports Medicine*, 17(4), 573-578.
86. Andersen, T. E., Arnason, A., Engebretsen, L., & Bahr, R. (2004). Mechanisms of head injuries in elite football. *British journal of sports medicine*, 38(6), 690-696.
87. Fields, K. B. (1989). Head injuries in soccer. *The Physician and sportsmedicine*, 17(1), 69-73.
88. Whitman, S. (1985). Epidemiological and descriptive studies part I: The descriptive epidemiology of head trauma in the United States. *Central Nervous System Trauma Status Report [1985]*, 33.
89. Matser, J. T., Kessels, A. G. H., Jordan, B. D., Lezak, M. D., & Troost, J. (1998). Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology*, 51(3), 791-796.
90. Baroff, G. S. (1998). Is heading a soccer ball injurious to brain function?. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 13(2), 45-52.
91. Janda, D. H., Bir, C. A., & Cheney, A. L. (2002). An evaluation of the cumulative concussive effect of soccer heading in the youth population. *Injury control and safety promotion*, 9(1), 25-31.
92. Matser, E. J., Kessels, A. G., Lezak, M. D., Jordan, B. D., & Troost, J. (1999). Neuropsychological impairment in amateur soccer players. *Jama*, 282(10), 971-973.
93. Tysvaer, A. T. (1992). Head and neck injuries in soccer. *Sports Medicine*, 14(3), 200-213.
94. Tysvaer, A. T., & Løchen, E. A. (1991). Soccer injuries to the brain: a neuropsychologic study of former soccer players. *The American Journal of Sports Medicine*, 19(1), 56-60.
95. Witol, A. D., & Webbe, F. M. (2003). Soccer heading frequency predicts neuropsychological deficits. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(4), 397-417.

96. Matser, J. T., Kessels, A. G. H., Lezak, M. D., & Troost, J. (2001). A dose-response relation of headers and concussions with cognitive impairment in professional soccer players. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 23(6), 770-774.
97. Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Broglio, S. P., Cantu, R. C., & Kirkendall, D. T. (2002). No evidence of impaired neurocognitive performance in collegiate soccer players. *The American Journal of Sports Medicine*, 30(2), 157-162.
98. PR M. Brain injury and heading in soccer. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7411).
99. Putukian, M., Echemendia, R. J., & Mackin, S. (2000). The acute neuropsychological effects of heading in soccer: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 10(2), 104-109.
100. Kirkendall, D. T., & Garrett Jr, W. E. (2001). Heading in soccer: integral skill or grounds for cognitive dysfunction?. *Journal of athletic training*, 36(3), 328.
101. Rutherford, A., Stephens, R., & Potter, D. (2003). The neuropsychology of heading and head trauma in Association Football (soccer): a review. *Neuropsychology review*, 13(3), 153-162.
102. Jordan, S. E., Green, G. A., Galanty, H. L., Mandelbaum, B. R., & Jabour, B. A. (1996). Acute and chronic brain injury in United States National Team soccer players. *The American Journal of Sports Medicine*, 24(2), 205-210.
103. Naunheim, R. S., Standeven, J., Richter, C., & Lewis, L. M. (2000). Comparison of impact data in hockey, football, and soccer. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 48(5), 938-941.
104. Schneider, K., & Zernicke, R. F. (1988). Computer simulation of head impact: estimation of head-injury risk during soccer heading. *Journal of Applied Biomechanics*, 4(4), 358-371..
105. Levendusky, T., Armstrong, C., Eck, J., Jeziorowski, J., & Kugler, L. (1988). Impact characteristics of two types of soccer balls. In *Reilly T, Lees A, Davids K, et al Science and Football: Proceedings of the first World Congress of Science and Football*.
106. Naunheim, R. S., Ryden, A., Standeven, J., Genin, G., Lewis, L., Thompson, P., & Bayly, P. (2003). Does soccer headgear attenuate the impact when heading a soccer ball?. *Academic emergency medicine*, 10(1), 85-90.
107. McINTOSH, A. S., McCrORY, P. A. U. L., & Comerford, J. O. H. N. (2000). The dynamics of concussive head impacts in rugby and Australian rules football. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(12), 1980-1984.
108. Prabhu, V. C., & Bailes, J. E. (2002). Chronic subdural hematoma complicating arachnoid cyst secondary to soccer-related head injury: case report. *Neurosurgery*, 50(1), 178-198.
109. Maddocks, D. L., Dicker, G. D., & Saling, M. M. (1995). The assessment of orientation following concussion in athletes. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 5(1), 32-35.
110. McCrea, M., Kelly, J. P., Kluge, J., Ackley, B., & Randolph, C. (1997). Standardized assessment of concussion in football players. *Neurology*, 48(3), 586-588.
111. McCrea, M., Kelly, J. P., Randolph, C., Kluge, J., Bartolic, E., Finn, G., & Baxter, B. (1998). Standardized assessment of concussion (SAC): on-site mental status evaluation of the athlete. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 13(2), 27-35.
112. Yarnell, P., & Lynch, S. (1970). Retrograde memory immediately after concussion. *The Lancet*, 295(7652), 863-864.

113. Straume-Næsheim, T. M., Andersen, T. E., Holme, I. M. K., McIntosh, A. S., Dvorak, J., & Bahr, R. (2009). Do minor head impacts in soccer cause concussive injury? A prospective case-control study. *Neurosurgery*, 64(4), 719-725.
114. Cook, A. W., Hunt, W. E., McLaurin, R. L., Mosberg, W. H., Ogle, W. S., Walker, A. E., & Voris, H. (1966). Report of the Ad Hoc Committee to study head injury nomenclature: proceedings of the Congress of Neurological Surgeons in 1964. *Clin Neurosurg*, 12, 386-394.
115. Lovell, M. R., Iverson, G. L., Collins, M. W., McKeag, D., & Maroon, J. C. (1999). Does loss of consciousness predict neuropsychological decrements after concussion?. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 9(4), 193-198.
116. Tysvaer, A., & Storli, O. (1981). Association football injuries to the brain. A preliminary report. *British journal of sports medicine*, 15(3), 163-166.
117. Barth, J. T., Alves, W. M., Ryan, T. V., Macciocchi, S. N., Rimel, R. W., Jane, J. A., & Nelson, W. E. (1989). Mild head injury in sports: Neuropsychological sequelae and recovery of function. *Mild head injury*, 257-275.
118. Maroon, J. C., Lovell, M. R., Norwig, J., Podell, K., Powell, J. W., & Hartl, R. (2000). Cerebral concussion in athletes: evaluation and neuropsychological testing. *Neurosurgery*, 47(3), 659-672.
119. Killam, C., Cautin, R. L., & Santucci, A. C. (2005). Assessing the enduring residual neuropsychological effects of head trauma in college athletes who participate in contact sports. *Archives of clinical neuropsychology*, 20(5), 599-611.
120. Collie, A., Makdissi, M., Maruff, P., Bennell, K., & McCrory, P. (2006). Cognition in the days following concussion: comparison of symptomatic versus asymptomatic athletes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(2), 241-245.
121. Haglund, Y., & Eriksson, E. (1993). Does amateur boxing lead to chronic brain damage? A review of some recent investigations. *The American journal of sports medicine*, 21(1), 97-109.
122. Lovell, M. R., Collins, M. W., Iverson, G. L., Field, M., Maroon, J. C., Cantu, R., ... & Fu, F. H. (2003). Recovery from mild concussion in high school athletes. *Journal of neurosurgery*, 98(2), 296-301.
123. Warren Jr, W. L., & Bailes, J. E. (1998). On the field evaluation of athletic head injuries. *Clinics in sports medicine*, 17(1), 13-26.
124. Saunders, R. L., & Harbaugh, R. E. (1984). The second impact in catastrophic contact-sports head trauma. *Jama*, 252(4), 538-539.
125. Cantu, R. C. (1998). Second-impact syndrome. *Clinics in sports medicine*, 17(1), 37-44.
126. Schleimer, J. A. (2002). Minor traumatic brain injury in sports. *Current sports medicine reports*, 1(6), 323-326.
127. Le Bihan, D., & lima, M. (2015). Diffusion magnetic resonance imaging: what water tells us about biological tissues. *PLoS biology*, 13(7), e1002203.
128. Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 15(7-8), 435-455.
129. Nucifora, P. G., Verma, R., Lee, S. K., & Melhem, E. R. (2007). Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology*, 245(2), 367-384.

130. Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527-539.
131. Wallace, E. J., Mathias, J. L., & Ward, L. (2018). Diffusion tensor imaging changes following mild, moderate and severe adult traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain imaging and behavior*, 12(6), 1607-1621.
132. Dikmen, S. S., Corrigan, J. D., Levin, H. S., Machamer, J., Stiers, W., & Weisskopf, M. G. (2009). Cognitive outcome following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 24(6), 430-438.
133. Chiou, K. S., Jiang, T., Chiaravalloti, N., Hoptman, M. J., DeLuca, J., & Genova, H. (2019). Longitudinal examination of the relationship between changes in white matter organization and cognitive outcome in chronic TBI. *Brain injury*, 33(7), 846-853.
134. Niogi, S. N., & Mukherjee, P. (2010). Diffusion tensor imaging of mild traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 25(4), 241-255.
135. Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience*, 34(1), 51-61.
136. Asken, B. M., DeKosky, S. T., Clugston, J. R., Jaffee, M. S., & Bauer, R. M. (2018). Diffusion tensor imaging (DTI) findings in adult civilian, military, and sport-related mild traumatic brain injury (mTBI): a systematic critical review. *Brain imaging and behavior*, 12(2), 585-612.
137. Garin-Muga, A., & Borro, D. (2014). Review and challenges of brain analysis through DTI measurements. *Innovation in Medicine and Healthcare 2014*, 27-36.
138. Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... & Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4), 1487-1505.
139. Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage*, 100, 358-369.
140. Zhang, H., Yushkevich, P. A., Alexander, D. C., & Gee, J. C. (2006). Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization. *Medical image analysis*, 10(5), 764-785.
141. Mori, S., & Van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 15(7-8), 468-480.
142. Tournier, J. D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic resonance in medicine*, 65(6), 1532.
143. Demery, J. A., Larson, M. J., Dixit, N. K., Bauer, R. M., & Perlstein, W. M. (2010). Operating characteristics of executive functioning tests following traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(8), 1292-1308.
144. Anderson, V., Brown, S., Newitt, H., & Hoile, H. (2011). Long-term outcome from childhood traumatic brain injury: intellectual ability, personality, and quality of life. *Neuropsychology*, 25(2), 176.
145. Shum, D., Gill, H., Banks, M., Maujean, A., Griffin, J., & Ward, H. (2009). Planning ability following moderate to severe traumatic brain injury: Performance on a 4-disk version of the Tower of London. *Brain Impairment*, 10(3), 320-324.

146. Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2007). Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology, 21*(2), 212..
147. Tate, R. L., & Broe, G. A. (1999). Psychosocial adjustment after traumatic brain injury: What are the important variables?. *Psychological medicine, 29*(3), 713-725.
148. Arnett, A. B., Peterson, R. L., Kirkwood, M. W., Taylor, H. G., Stancin, T., Brown, T. M., & Wade, S. L. (2013). Behavioral and cognitive predictors of educational outcomes in pediatric traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society, 19*(8), 881-889.
149. Benedictus, M. R., Spikman, J. M., & van der Naalt, J. (2010). Cognitive and behavioral impairment in traumatic brain injury related to outcome and return to work. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 91*(9), 1436-1441.
150. Sherer, M., Sander, A. M., Nick, T. G., High Jr, W. M., Malec, J. F., & Rosenthal, M. (2002). Early cognitive status and productivity outcome after traumatic brain injury: findings from the TBI model systems. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 83*(2), 183-192.
151. Hashim, E., Caverzasi, E., Papinutto, N., Lewis, C. E., Jing, R., Charles, O., ... & Cusimano, M. D. (2017). Investigating microstructural abnormalities and neurocognition in sub-acute and chronic traumatic brain injury patients with normal-appearing white matter: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Frontiers in neurology, 8*, 97.
152. Levin, H. S., Wilde, E., Troyanskaya, M., Petersen, N. J., Scheibel, R., Newsome, M., ... & Li, X. (2010). Diffusion tensor imaging of mild to moderate blast-related traumatic brain injury and its sequelae. *Journal of neurotrauma, 27*(4), 683-694.
153. Rutgers, D. R., Toulgoat, F., Cazejust, J., Fillard, P., Lasjaunias, P., & Ducreux, D. (2008). White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology, 29*(3), 514-519.
154. Yurgelun-Todd, D. A., Bueler, C. E., McGlade, E. C., Churchwell, J. C., Brenner, L. A., & Lopez-Larson, M. P. (2011). Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior. *The Journal of head trauma rehabilitation, 26*(4), 276-289.
155. Xiong, K., Zhu, Y., Zhang, Y., Yin, Z., Zhang, J., Qiu, M., & Zhang, W. (2014). White matter integrity and cognition in mild traumatic brain injury following motor vehicle accident. *Brain research, 1591*, 86-92.
156. Newcombe, V., Chatfield, D., Outtrim, J., Vowler, S., Manktelow, A., Cross, J., ... & Menon, D. (2011). Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging: correlations with functional outcome. *PloS one, 6*(5), e19214.
157. Bonnelle, V., Leech, R., Kinnunen, K. M., Ham, T. E., Beckmann, C. F., De Boissezon, X., ... & Sharp, D. J. (2011). Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience, 31*(38), 13442-13451.
158. Kinnunen, K. M., Greenwood, R., Powell, J. H., Leech, R., Hawkins, P. C., Bonnelle, V., ... & Sharp, D. J. (2011). White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain, 134*(2), 449-463.
159. Croall, I. D., Cowie, C. J., He, J., Peel, A., Wood, J., Aribisala, B. S., ... & Blamire, A. M. (2014). White matter correlates of cognitive dysfunction after mild traumatic brain injury. *Neurology, 83*(6), 494-501.
160. Inglese, M., Makani, S., Johnson, G., Cohen, B. A., Silver, J. A., Gonen, O., & Grossman, R. I. (2005). Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Journal of neurosurgery, 103*(2), 298-303.

161. Sidaros, A., Engberg, A. W., Sidaros, K., Liptrot, M. G., Hering, M., Petersen, P., ... & Rostrup, E. (2008). Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*, *131*(2), 559-572.
162. Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C., Kolster, R. A., Sarkar, R., ... & McCandliss, B. D. (2008). Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology*, *29*(5), 967-973.
163. Niogi, S. N., Mukherjee, P., Ghajar, J., Johnson, C. E., Kolster, R., Lee, H., ... & McCandliss, B. D. (2008). Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain*, *131*(12), 3209-3221.
164. Hartikainen, K. M., Wäljas, M., Isoviita, T., Dastidar, P., Liimatainen, S., Solbakk, A. K., ... & Öhman, J. (2010). Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *32*(7), 767-774.
165. Grossman, E. J., Ge, Y., Jensen, J. H., Babb, J. S., Miles, L., Reaume, J., ... & Inglese, M. (2012). Thalamus and cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a diffusional kurtosis imaging study. *Journal of neurotrauma*, *29*(13), 2318-2327.
166. 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*(10), 2508-2519.
167. Geary, E. K., Kraus, M. F., Pliskin, N. H., & Little, D. M. (2010). Verbal learning differences in chronic mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(3), 506-516.
168. Lo, C., Shifteh, K., Gold, T., Bello, J. A., & Lipton, M. L. (2009). Diffusion tensor imaging abnormalities in patients with mild traumatic brain injury and neurocognitive impairment. *Journal of computer assisted tomography*, *33*(2), 293-297.
169. Grossman, E. J., Jensen, J. H., Babb, J. S., Chen, Q., Tabesh, A., Fieremans, E., ... & Grossman, R. I. (2013). Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(5), 951-957.
170. Lange, R. T., Iverson, G. L., Brubacher, J. R., Mädler, B., & Heran, M. K. (2012). Diffusion tensor imaging findings are not strongly associated with postconcussional disorder 2 months following mild traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, *27*(3), 188-198.
171. Murphy, M. L., & Frodl, T. (2011). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies shows altered fractional anisotropy occurring in distinct brain areas in association with depression. *Biology of mood & anxiety disorders*, *1*(1), 1-12.
172. Di Paola, M., Spalletta, G., & Caltagirone, C. (2010). In vivo structural neuroanatomy of corpus callosum in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using different MRI techniques: a review. *Journal of Alzheimer's disease*, *20*(1), 67-95.
173. Brandstack, N., Kurki, T., & Tenovuo, O. (2013). Quantitative diffusion-tensor tractography of long association tracts in patients with traumatic brain injury without associated findings at routine MR imaging. *Radiology*, *267*(1), 231-239.
174. Andrade, C. S., Conceição, D. M., Grassi, D. C., Otaduy, M. C. G., Zaninotto, A. L. C., Lucia, M. C. S., ... & Leite, C. D. C. (2017, March). Evaluation of white matter integrity with tract-based spatial statistics in patients with traumatic brain injury. European Congress of Radiology-ECR 2017.

175. Lipton, M. L., Gellella, E., Lo, C., Gold, T., Ardekani, B. A., Shifteh, K., ... & Branch, C. A. (2008). Multifocal white matter ultrastructural abnormalities in mild traumatic brain injury with cognitive disability: a voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging. *Journal of neurotrauma*, 25(11), 1335-1342.
176. Xu, J., Rasmussen, I. A., Lagopoulos, J., & Håberg, A. (2007). Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *Journal of neurotrauma*, 24(5), 753-765.
177. Fitsiori, A., Nguyen, D., Karentzos, A., Delavelle, J., & Vargas, M. I. (2011). The corpus callosum: white matter or terra incognita. *The British journal of radiology*, 84(997), 5-18.
178. Shiramizu, H., Masuko, A., Ishizaka, H., Shibata, M., Atsumi, H., Imai, M., ... & Matsumae, M. (2008). Mechanism of injury to the corpus callosum, with particular reference to the anatomical relationship between site of injury and adjacent brain structures. *Neurologia medico-chirurgica*, 48(1), 1-7.
179. Bigler, E. D., & Bazarian, J. J. (2010). Diffusion tensor imaging: a biomarker for mild traumatic brain injury?. *Neurology*, 74(8), 626-627.
180. Amyot, F., Arciniegas, D. B., Brazaitis, M. P., Curley, K. C., Diaz-Arrastia, R., Gandjbakhche, A., ... & Stocker, D. (2015). A review of the effectiveness of neuroimaging modalities for the detection of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 32(22), 1693-1721.
181. Bazarian, J. J., Zhong, J., Blyth, B., Zhu, T., Kavcic, V., & Peterson, D. (2007). Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *Journal of neurotrauma*, 24(9), 1447-1459.
182. Huisman, T. A., Schwamm, L. H., Schaefer, P. W., Koroshetz, W. J., Shetty-Alva, N., Ozsunar, Y., ... & Sorensen, A. G. (2004). Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *American Journal of Neuroradiology*, 25(3), 370-376.
183. Dodd, A. B., Epstein, K., Ling, J. M., & Mayer, A. R. (2014). Diffusion tensor imaging findings in semi-acute mild traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 31(14), 1235-1248.
184. Zhu, Y., Li, Z., Bai, L., Tao, Y., Sun, C., Li, M., ... & Zhang, M. (2014). Loss of microstructural integrity in the limbic-subcortical networks for acute symptomatic traumatic brain injury. *BioMed research international*, 2014.
185. Hulkower, M. B., Poliak, D. B., Rosenbaum, S. B., Zimmerman, M. E., & Lipton, M. L. (2013). A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *American Journal of Neuroradiology*, 34(11), 2064-2074.
186. Roberts, R. M., Mathias, J. L., & Rose, S. E. (2014). Diffusion tensor imaging (DTI) findings following pediatric non-penetrating TBI: a meta-analysis. *Developmental Neuropsychology*, 39(8), 600-637.
187. Pinto, P. S., Meoded, A., Poretti, A., Tekes, A., & Huisman, T. A. (2012). The unique features of traumatic brain injury in children. Review of the characteristics of the pediatric skull and brain, mechanisms of trauma, patterns of injury, complications, and their imaging findings—part 2. *Journal of Neuroimaging*, 22(2), e18-e41.
188. Grassi, D. C., Conceição, D. M. D., Leite, C. D. C., & Andrade, C. S. (2018). Current contribution of diffusion tensor imaging in the evaluation of diffuse axonal injury. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76, 189-199.
189. Douglas, D. B., Iv, M., Douglas, P. K., Ariana, A., Vos, S. B., Bammer, R., ... & Wintermark, M. (2015). Diffusion tensor imaging of TBI: potentials and challenges. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*, 24(5), 241.

190. Palacios, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Sanchez-Carrion, R., Roig, T., Tormos, J. M., ... & Vendrell, P. (2011). Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury. *BMC neurology*, *11*(1), 1-11.
191. Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, *28*(2), 226-235.
192. Sugiyama, K., Kondo, T., Oouchida, Y., Suzukamo, Y., Higano, S., Endo, M., ... & Izumi, S. I. (2009). Clinical utility of diffusion tensor imaging for evaluating patients with diffuse axonal injury and cognitive disorders in the chronic stage. *Journal of neurotrauma*, *26*(11), 1879-1890.
193. Gaffan, E. A., GAFFAN, D., & HODGES, J. R. (1991). Amnesia following damage to the left fornix and to other sites: a comparative study. *Brain*, *114*(3), 1297-1313.
194. Tsvilivis, D., Vann, S. D., Denby, C., Roberts, N., Mayes, A. R., Montaldi, D., & Aggleton, J. P. (2008). A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nature neuroscience*, *11*(7), 834-842.
195. Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Cross, D. T., Gropen, T. I., & Mohr, J. P. (1992). Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome?. *Neurology*, *42*(10), 1966-1966.
196. Linden, D. E. (2007). The working memory networks of the human brain. *The Neuroscientist*, *13*(3), 257-267..
197. Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S., & Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1142*, 266.
198. Kamali, A., Flanders, A. E., Brody, J., Hunter, J. V., & Hasan, K. M. (2014). Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*, *219*(1), 269-281.
199. Roberts, R. M., Mathias, J. L., & Rose, S. E. (2016). Relationship between diffusion tensor imaging (DTI) findings and cognition following pediatric TBI: a meta-analytic review. *Developmental neuropsychology*, *41*(3), 176-200.
200. Hawryluk, G. W., & Bullock, M. R. (2016). Past, present, and future of traumatic brain injury research. *Neurosurgery Clinics*, *27*(4), 375-396.
201. Schwab, K. A., Gudmudsson, L. S., & Lew, H. L. (2015). Long-term functional outcomes of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*, *128*, 649-659.
202. Little, D. M., Kraus, M. F., Joseph, J., Geary, E. K., Susmaras, T., Zhou, X. J., ... & Gorelick, P. B. (2010). Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology*, *74*(7), 558-564.
203. Gu, L., Li, J., Feng, D. F., Cheng, E. T., Li, D. C., Yang, X. Q., & Wang, B. C. (2013). Detection of white matter lesions in the acute stage of diffuse axonal injury predicts long-term cognitive impairments: a clinical diffusion tensor imaging study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *74*(1), 242-247.
204. Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2013). Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental neurology*, *246*, 35-43.
205. J.G. Greenfield, S. Love, D.N. Louis, Ellison DW (2018). Greenfield's Neuropathology. 8th ed. London: Hodder Arnold.

206. Cristofori, I., & Levin, H. S. (2015). Traumatic brain injury and cognition. *Handbook of clinical neurology*, 128, 579-611.
207. Rabinowitz, A. R., & Levin, H. S. (2014). Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatric Clinics*, 37(1), 1-11.
208. Wallace, E. J., Mathias, J. L., & Ward, L. (2018). The relationship between diffusion tensor imaging findings and cognitive outcomes following adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 93-103.
209. Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2017). Neuroanatomy, corpus callosum.
210. Rosen, H. J., & Viskontas, I. V. (2008). Cortical neuroanatomy and cognition. *Handbook of clinical neurology*, 88, 41-60.
211. Ubukata, S., Ueda, K., Sugihara, G., Yassin, W., Aso, T., Fukuyama, H., & Murai, T. (2016). Corpus callosum pathology as a potential surrogate marker of cognitive impairment in diffuse axonal injury. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 28(2), 97-103.
212. Douet, V., & Chang, L. (2015). Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 343.
213. Schmahmann, J. D., Schmahmann, J., & Pandya, D. (2009). *Fiber pathways of the brain*. OUP USA.
214. Ptak, R. (2012). The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *The Neuroscientist*, 18(5), 502-515.
215. Voets, N. L., Bartsch, A., & Plaha, P. (2017). Brain white matter fibre tracts: a review of functional neuro-oncological relevance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(12), 1017-1025.
216. Noggle CA. (2011). *Arcuate Fasciculus*. Boston: Springer US.
217. Chan, R. C., Shum, D., Toulopoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology*, 23(2), 201-216.
218. Jewsbury, P. A., Bowden, S. C., & Strauss, M. E. (2016). Integrating the switching, inhibition, and updating model of executive function with the Cattell—Horn—Carroll model. *Journal of Experimental Psychology: General*, 145(2), 203.
219. M.D. Lezak, D.B. Howieson, E.D. Bigler, Tranel D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York, NY: Neuropsychological Assessment.
220. Matsushita, M., Hosoda, K., Naitoh, Y., Yamashita, H., & Kohmura, E. (2011). Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults. *Journal of neurosurgery*, 115(1), 130-139.
221. Mittenberg, W., Tremont, G., Zielinski, R. E., Fichera, S., & Rayls, K. R. (1996). Cognitive-behavioral prevention of postconcussion syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(2), 139-145.
222. Roozenbeek, B., Maas, A. I., & Menon, D. K. (2013). Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 231-236.
223. Faul, M., Wald, M. M., Xu, L., & Coronado, V. G. (2010). Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006.

224. McCrea, M., Hammeke, T., Olsen, G., Leo, P., & Guskiewicz, K. (2004). Unreported concussion in high school football players: implications for prevention. *Clinical journal of sport medicine*, 14(1), 13-17.
225. Zhang, K., Johnson, B., Pennell, D., Ray, W., Sebastianelli, W., & Slobounov, S. (2010). Are functional deficits in concussed individuals consistent with white matter structural alterations: combined fMRI & DTI study. *Experimental Brain Research*, 204(1), 57-70.
226. List, J., Ott, S., Bukowski, M., Lindenberg, R., & Flöel, A. (2015). Cognitive function and brain structure after recurrent mild traumatic brain injuries in young-to-middle-aged adults. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 228.
227. Meier, T. B., Bellgowan, P. S., Bergamino, M., Ling, J. M., & Mayer, A. R. (2016). Thinner cortex in collegiate football players with, but not without, a self-reported history of concussion. *Journal of neurotrauma*, 33(4), 330-338.
228. Chamard, E., Lefebvre, G., Lassonde, M., & Theoret, H. (2016). Long-term abnormalities in the corpus callosum of female concussed athletes. *Journal of neurotrauma*, 33(13), 1220-1226.
229. Chamard, E., Lefebvre, G., Lassonde, M., & Theoret, H. (2016). Long-term abnormalities in the corpus callosum of female concussed athletes. *Journal of neurotrauma*, 33(13), 1220-1226.
230. 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. *Journal of neurotrauma*, 28(2), 189-201.
231. Sasaki, T., Pasternak, O., Mayinger, M., Muehlmann, M., Savadjiev, P., Bouix, S., ... & Koerte, I. K. (2014). Hockey Concussion Education Project, Part 3. White matter microstructure in ice hockey players with a history of concussion: a diffusion tensor imaging study. *Journal of neurosurgery*, 120(4), 882-890.
232. Strain, J., Didehbani, N., Cullum, C. M., Mansinghani, S., Conover, H., Kraut, M. A., ... & Womack, K. B. (2013). Depressive symptoms and white matter dysfunction in retired NFL players with concussion history. *Neurology*, 81(1), 25-32.
233. Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Harding, H. P., Matthews, A., ... & Cantu, R. C. (2007). Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(6), 903.
234. Hart, J., Kraut, M. A., Womack, K. B., Strain, J., Didehbani, N., Bartz, E., ... & Cullum, C. M. (2013). Neuroimaging of cognitive dysfunction and depression in aging retired National Football League players: a cross-sectional study. *JAMA neurology*, 70(3), 326-335.
235. Casson, I. R., Viano, D. C., Haacke, E. M., Kou, Z., & LeStrange, D. G. (2014). Is there chronic brain damage in retired NFL players? Neuroradiology, neuropsychology, and neurology examinations of 45 retired players. *Sports health*, 6(5), 384-395.
236. Tremblay, S., Henry, L. C., Bedetti, C., Larson-Dupuis, C., Gagnon, J. F., Evans, A. C., ... & Beaumont, L. D. (2014). Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain*, 137(11), 2997-3011.
237. Multani, N., Goswami, R., Khodadadi, M., Ebraheem, A., Davis, K. D., Tator, C. H., ... & Tartaglia, M. C. (2016). The association between white-matter tract abnormalities, and neuropsychiatric and cognitive symptoms in retired professional football players with multiple concussions. *Journal of neurology*, 263(7), 1332-1341.
238. Schneider, D. K., Galloway, R., Bazarian, J. J., Diekfuss, J. A., Dudley, J., Leach, J. L., ... & Myer, G. D. (2019). Diffusion tensor imaging in athletes sustaining repetitive head impacts: a systematic review of prospective studies. *Journal of neurotrauma*, 36(20), 2831-2849

239. Sollmann, N., Echlin, P. S., Schultz, V., Viher, P. V., Lyall, A. E., Tripodis, Y., ... & Koerte, I. K. (2018). Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *Neuroimage: clinical*, 17, 642-649.
240. Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., & Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11670-11677.
241. Myer, G. D., Yuan, W., Barber Foss, K. D., Smith, D., Altaye, M., Reches, A., ... & Krueger, D. (2016). The effects of external jugular compression applied during head impact exposure on longitudinal changes in brain neuroanatomical and neurophysiological biomarkers: a preliminary investigation. *Frontiers in neurology*, 7, 74.
242. Myer, G. D., Foss, K. B., Thomas, S., Galloway, R., DiCesare, C. A., Dudley, J., ... & Yuan, W. (2019). Altered brain microstructure in association with repetitive subconcussive head impacts and the potential protective effect of jugular vein compression: a longitudinal study of female soccer athletes. *British journal of sports medicine*, 53(24), 1539-1551.
243. Foss, K. D. B., Yuan, W., Diekfuss, J. A., Leach, J., Meehan, W., DiCesare, C. A., ... & Myer, G. D. (2019). Relative head impact exposure and brain white matter alterations after a single season of competitive football: a pilot comparison of youth versus high school football. *Clinical journal of sport medicine*, 29(6), 442-450.
244. Chun, I. Y., Mao, X., Breedlove, E. L., Leverenz, L. J., Nauman, E. A., & Talavage, T. M. (2015). DTI detection of longitudinal WM abnormalities due to accumulated head impacts. *Developmental neuropsychology*, 40(2), 92-97.
245. Mayinger, M. C., Merchant-Borna, K., Hufschmidt, J., Muehlmann, M., Weir, I. R., Rauchmann, B. S., ... & Bazarian, J. J. (2018). White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain imaging and behavior*, 12(1), 44-53.
246. Merchant-Borna, K., Asselin, P., Narayan, D., Abar, B., Jones, C. M., & Bazarian, J. J. (2016). Novel method of weighting cumulative helmet impacts improves correlation with brain white matter changes after one football season of sub-concussive head blows. *Annals of biomedical engineering*, 44(12), 3679-3692.
247. Schranz, A. L., Manning, K. Y., Dekaban, G. A., Fischer, L., Jevremovic, T., Blackney, K., ... & Bartha, R. (2018). Reduced brain glutamine in female varsity rugby athletes after concussion and in non-concussed athletes after a season of play. *Human brain mapping*, 39(4), 1489-1499.
248. Bazarian, J. J., Zhu, T., Zhong, J., Janigro, D., Rozen, E., Roberts, A., ... & Blackman, E. G. (2014). Persistent, long-term cerebral white matter changes after sports-related repetitive head impacts. *PLoS one*, 9(4), e94734.
249. Bahrami, N., Sharma, D., Rosenthal, S., Davenport, E. M., Urban, J. E., Wagner, B., ... & Maldjian, J. A. (2016). Subconcussive head impact exposure and white matter tract changes over a single season of youth football. *Radiology*, 281(3), 919-926.
250. Kuzminski, S. J., Clark, M. D., Fraser, M. A., Haswell, C. C., Morey, R. A., Liu, C., ... & Petrella, J. R. (2018). White matter changes related to subconcussive impact frequency during a single season of high school football. *American Journal of Neuroradiology*, 39(2), 245-251.
251. Marchi, N., Bazarian, J. J., Puvenna, V., Janigro, M., Ghosh, C., Zhong, J., ... & Janigro, D. (2013). Consequences of repeated blood-brain barrier disruption in football players. *PLoS one*, 8(3), e56805.
252. Myer, G. D., Yuan, W., Foss, K. D. B., Thomas, S., Smith, D., Leach, J., ... & Altaye, M. (2016). Analysis of head impact exposure and brain microstructure response in a season-long

application of a jugular vein compression collar: a prospective, neuroimaging investigation in American football. *British journal of sports medicine*, 50(20), 1276-1285.

253. Yuan, W., Barber Foss, K. D., Thomas, S., DiCesare, C. A., Dudley, J. A., Kitchen, K., ... & Myer, G. D. (2018). White matter alterations over the course of two consecutive high-school football seasons and the effect of a jugular compression collar: A preliminary longitudinal diffusion tensor imaging study. *Human brain mapping*, 39(1), 491-508.

254. DavenportElizabeth, M., WhitlowChristopher, T., UrbanJillian, E., EspelandMark, A., RosenbaumDaryl, A., GioiaGerard, A., ... & MaldjianJoseph, A. (2014). Abnormal white matter integrity related to head impact exposure in a season of high school varsity football. *Journal of neurotrauma*.

255. Fakhran, S., Yaeger, K., Collins, M., & Alhilali, L. (2014). Sex differences in white matter abnormalities after mild traumatic brain injury: localization and correlation with outcome. *Radiology*, 272(3), 815-823.

256. Murugavel, M., Cubon, V., Putukian, M., Echemendia, R., Cabrera, J., Osherson, D., & Dettwiler, A. (2014). A longitudinal diffusion tensor imaging study assessing white matter fiber tracts after sports-related concussion. *Journal of neurotrauma*, 31(22), 1860-1871.

257. Gons, R. A., Tuladhar, A. M., de Laat, K. F., van Norden, A. G., van Dijk, E. J., Norris, D. G., ... & de Leeuw, F. E. (2013). Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter. *Neurology*, 81(11), 971-976.

258. Mustafi, S. M., Harezlak, J., Koch, K. M., Nencka, A. S., Meier, T. B., West, J. D., ... & Wu, Y. C. (2018). Acute white-matter abnormalities in sports-related concussion: a diffusion tensor imaging study from the NCAA-DoD CARE Consortium. *Journal of neurotrauma*, 35(22), 2653-2664.

259. Gardner, A., Kay-Lambkin, F., Stanwell, P., Donnelly, J., Williams, W. H., Hiles, A., ... & Jones, D. K. (2012). A systematic review of diffusion tensor imaging findings in sports-related concussion. *Journal of neurotrauma*, 29(16), 2521-2538.

260. Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L., Virta, A., & Basser, P. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, 13(6), 1174-1185.

261. Rocca, M. A., Sonkin, M., Copetti, M., Pagani, E., Arnold, D. L., Narayanan, S., ... & Filippi, M. (2016). Diffusion tensor magnetic resonance imaging in very early onset pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 620-627.

262. Kinoshita, M., Goto, T., Okita, Y., Kagawa, N., Kishima, H., Hashimoto, N., & Yoshimine, T. (2010). Diffusion tensor-based tumor infiltration index cannot discriminate vasogenic edema from tumor-infiltrated edema. *Journal of neuro-oncology*, 96(3), 409-415.

263. Field, A. S., Alexander, A. L., Wu, Y. C., Hasan, K. M., Witwer, B., & Badie, B. (2004). Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 20(4), 555-562.

264. Lee, J. E., Bigler, E. D., Alexander, A. L., Lazar, M., DuBray, M. B., Chung, M. K., ... & Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neuroscience letters*, 424(2), 127-132.

265. Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., Engvig, A., ... & Fjell, A. M. (2010). Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral cortex*, 20(9), 2055-2068.

266. Wu, Y. C., Field, A. S., Duncan, I. D., Samsonov, A. A., Kondo, Y., Tudorascu, D., & Alexander, A. L. (2011). High b-value and diffusion tensor imaging in a canine model of dysmyelination and brain maturation. *Neuroimage*, *58*(3), 829-837.
267. Wu, Y. C., Harezlak, J., Elsaid, N. M., Lin, Z., Wen, Q., Mustafi, S. M., ... & McAllister, T. W. (2020). Longitudinal white-matter abnormalities in sports-related concussion: A diffusion MRI study. *Neurology*, *95*(7), e781-e792.
268. Abdel-Dayem, H. M., Abu-Judeh, H., Kumar, M., Atay, S., Naddaf, S., El-Zeftawy, H., & Luo, J. Q. (1998). SPECT brain perfusion abnormalities in mild or moderate traumatic brain injury. *Clinical nuclear medicine*, *23*(5), 309-317.
269. Kelly, J. P., Nichols, J. S., Filley, C. M., Lillehei, K. O., Rubinstein, D., & Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (1991). Concussion in sports: guidelines for the prevention of catastrophic outcome. *Jama*, *266*(20), 2867-2869.
270. Sortland, O., & Tysvaer, A. T. (1989). Brain damage in former association football players. *Neuroradiology*, *31*(1), 44-48.
271. Baum, K. A., Schulte, C., Girke, W., Reischies, F. M., & Felix, R. (1996). Incidental white-matter foci on MRI in "healthy" subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology*, *38*(8), 755-760.
272. Blønd, L., & Hansen, L. B. (1999). Injuries caused by falling soccer goalposts in Denmark. *British journal of sports medicine*, *33*(2), 93-112.
273. Janda, D. H., Bir, C., Wild, B., Olson, S., & Hensinger, R. N. (1995). Goal Post Injuries in Soccer: A Laboratory and Field Testing Analysis of a Preventive Intervention. *The American Journal of Sports Medicine*, *23*(3), 340-344.