

Dementia pugilistica, chronic traumatic encephalopathy and taupaties – Do we need a change in our approach to neurotraumas?



Dr. Diana Tsakova

Military Medical
Academy, Consulting
and Diagnostic
Department, Sofia,
Bulgaria

keywords:

chronic traumatic
encephalopathy,
dementia

The development of Dementia could be caused by different reasons: vascular, degenerative, intoxications, traumatic, metabolic etc. Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a progressive neurodegenerative disease associated with repetitive head impacts and deficits in cognition, behavior, mood, or motor function. The neuropathological diagnosis is based on a specific pattern of tau deposition with minimal amyloid-beta deposition that differs from other neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration.

Pathological evidence of CTE has been observed in individuals with a history of head impacts that usually were repetitive – during participation in contact sports, such as boxing, rugby, ice hockey, American football, soccer, and professional wrestling, blast injuries sustained by military persons, home incidents, physical abuse, road accidents. Typically, age of symptom onset of CTE is between 30 and 65 years. They are two distinct clinical presentations of CTE: an earlier presentation of mood and behavior change, mild cognitive disturbances and a later presentation of cognitive impairment, including dementia. Currently, CTE can be diagnosed only pathologically, although clinical research criteria have been proposed. One of the biggest questions in CTE research today is: How can we diagnose CTE in a living person? Another major field of inquiry is understanding the risk factors for CTE and CTE progression – why do some people get CTE while most do not, and why do some people appear to have worse symptoms associated with CTE?

ДЕМЕНЦИЯ ПУГИЛИСТИКА, ХРОНИЧНА ТРАВМЕНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ И ТАУПАТИИ

Нужна ли е промяна в подхода ни към невротравмите?



д-р Диана Цакова

ВМА, Консултативно
приемно отделение,
гр. София

ключови думи:

хронична
травматична
енцефалопатия,
деменция

Развитието на деменция може да бъде предизвикано от различни причини: съдови, дегенеративни, интоксикации, травми, метаболитни и др. Хроничната травматична енцефалопатия (ХТЕ) е невродегенеративно заболяване, асоциирано с многократни травми на главата, което води до прогресиращ дефицит в когницията, поведение, настроение и моторни функции. Характеризира се с натрупване на хиперфосфорилиран Тау протеин (p-tau) в невроните и астроцитите в специфичен патерн, различен от останалите таупатии, с минимално отлагане на бета-амилоид, което го отличава от другите дегенеративни заболявания, вкл. Алцхаймеровата болест и фронто-темпоралната лобарна дегенерация.

Защо тази тема е актуална днес? Патологични доказателства за ХТЕ са установени при лица с анамнеза за многократни травми на главата – професионални атлети, участници в контактни спортове като бокс, ръгби, хокей, американски футбол, борба, кеч, ММА, при военни, преживели взривни травми, трудови злополуки, битови инциденти, домашно насилие, пътно-транспортни произшествия. Началото на симптомите е между



30-65 год., с два разграничени типа клинични прояви: ранен – промени в поведението и настроението, когнитивни нарушения (памет и екзекутивни функции) и късен – с влошаване на когнитивния дефицит до степен на деменция. Понастоящем, ХТЕ се диагностицира само патоанатомично, въпреки че са разработени клинични критерии. Един от големите въпроси е как може да диагностицираме ХТЕ при живи индивиди? Също така не е изяснено дали, за да започне дегенеративната каскада е достатъчна еднократна ЧМТ, или са нужни критичен брой (праг) ЧМТ. Нужно е също идентифициране на рисковите фактори за развитието и прогресията на ХТЕ – защо някои пациенти развиват ХТЕ докато други не, и защо при някои пациенти симптомите се влошават до степен на деменция?

Въведение

Темата за деменциите като синдром при различни заболявания е доста разработвана напоследък. развитието на деменция може да бъде предизвикано от различни причини: съдови, дегенеративни, интоксикации, инфекции, травми, метаболитни и др. С натрупването на данни обхватът на темата излиза отвъд пределите на „обичайните заподозрени“ – болест на Алцхаймер, съдова

деменция, подкорови дегенеративни заболявания. Известен факт е, че колкото проблемът е граничен между две специалности, често остава в периферията на вниманието. Такава е ситуацията при черепно-мозъчните травми (ЧМТ). Според статистиките около 7% от травмите са тежки, около 12% – средни, и останалите 80% се причисляват към леките ЧМТ. Така наречените „леки“ ЧМТ са обществен здравен проблем с голяма значимост. Често ги на-

ричат „тихите епидемии“, защото проблемите, до които водят (вкл. увредите на паметта) обикновено не са видими в началните етапи.

Хроничната травматична енцефалопатия (ХТЕ) е прогресиращо невродегенеративно заболяване, асоциирано с многократни травми на главата, което води до прогресиращ дефицит в когницията, поведение, настроение и моторните функции. Характеризира се с натрупване на хиперфосфорилиран Тау протеин

(τ -tau) в невроните и астроцитите в специфичен патерн, различен от останалите таупатии, с минимално отлагане на бета-амилоид, което го отличава от другите дегенеративни заболявания, вкл. Алцхаймерова болест и фронто-темпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД). Важно е да отбележим, че ХТЕ ясно се разграничава от посттравматичната енцефалопатия, която се развива след еднократна тежка ЧМТ (с фрактури на черепа, проникващи ЧМТ, разкъсване на гурата и увреда на подлежащата мозъчната тъкан).

Защо тази тема е актуална днес?

Патологични доказателства за ХТЕ са установени при професионални атлети, участници в контактни спортове като бокс, ръбзи, хокей, американски футбол, борба, кеч, ММА, при военни, преживели взривни травми, злополуки с „леки“ травми на главата по време на работа или тренировка, битови инциденти, домашно насилие, пътно-транспортни произшествия. Така наречените „леки“ травми на главата (мозъчно

сътресение) са нещо, което може да се случи на всеки. Навсякъде. По всяко време.

Малко история

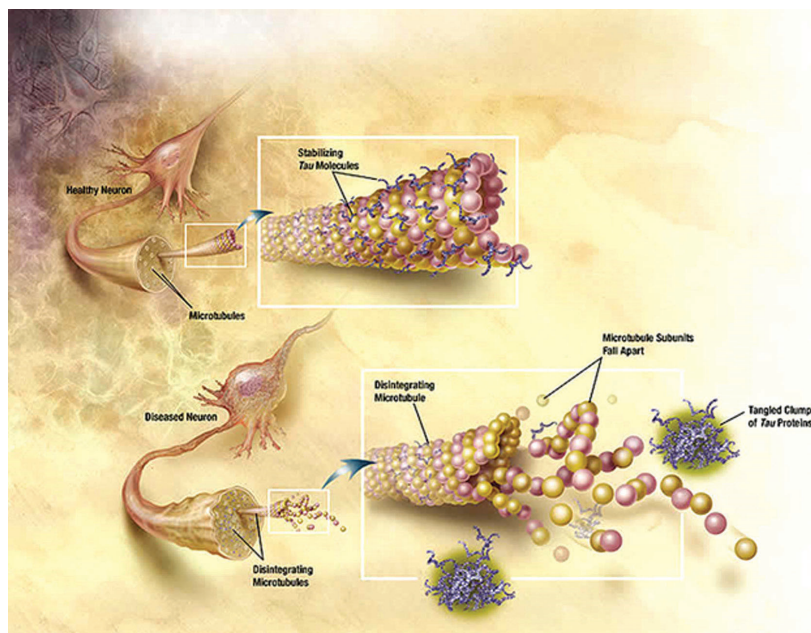
Симптомите на ХТЕ (първоначално наричани dementia pugilistica, traumatic boxer's encephalopathy, punch-drunken syndrome) били описани за първи път от Martland през 1928 г. В статията си, публикувана в *Journal of the American Medical Association* той използва термина „punch drunk“, за да опише боксьори със симптоми на енцефалопатия в резултат на многократните удари, които са получили на ринга^[1].

С нарастване на доказателствата за това, че повтарящите се травми с мозъчно сътресение дават клинични и невропатологични последици, става ясно, че този патерн на невродегенерация не е ограничен само до боксьори и терминът ХТЕ става широко използван.

Доскоро се приемаше, че леката ЧМТ (каквато е мозъчното сътресение) води до нарушения с функционално-динамичен, преходен характер и е без последици. Това становище започна да се променя в последните години, базирано на научни доказателства и повишеното медийно внимание към случаите, които показаха, че леката ЧМТ може да предизвика тежки дългосрочни увреди. Трябва да се отбележи приносът на *Cristofer John Nowinski* и неговата лична история, която той превръща в мисия. Възпитаник на Харвард, той участва като професионален боец в WWE 2002-2003 г.

След травма на главата по време на състезание с тежко мозъчно сътресение, оплакванията му от персистиращо главоболие, безсъние, нарушено внимание, памет и концентрация, депресия, продължават няколко години. През 2007 г. *Крис Новински* основава Concussion Legacy Foundation (CLF), която разгръща много инициативи, свързани с превенцията на спортните травми и с доказване на късните последици в резултат на многократни сътресения по време на спорт – ХТЕ. От 2008 г. неговият Център за изучаване на травматичната енцефалопатия (CSTE Center) работи в партньорство с Бостънския университет.

Благодарение на усилията на *Крис Новински*, международните федерации по спортове (като хокей, ръбзи, борба, футбол, бойни изкуства и НФЛ) са в процес на кардинални промени в подхода си към мозъчните травми. Стигна се дотам, че съдът в САЩ потвърди споразумението от 1 млрд. долара между Националната футболна лига (НФЛ) и бивши състезатели по американски футбол, които са получили мозъчни



Фигура 1:

Устройство на аксона: микротубули и тау протеин

увреждания вследствие сътресенията по време на игра.

Защо се развива таупатия при лека ЧМТ? Невроните имат специална транспортна система за разпределение на веществата, изградена от фини микротубули, толкова малки, че се нуждаят от подкрепа на тяхната структура. Тау е разтворим микротубул-свързан протеин, чиято основна функция е да стабилизира аксоналните микротубули и да регулира транспорта. В здравия мозък тук историята приключва: Тау стабилизира микротубулите, микротубулите подпомагат мозъчните функции и мозъкът работи добре (Фиг. 1). По принцип нещата се увреждат в тяхното най-слабо място, а аксонът често е най-уязвимата част на неврона. Формата му е като дълга нишка, влакно, което го прави деликатен, уязвим и податлив на увреда. След мозъчно сътресение увредата на аксоните е далеч по-честа, отколкото другите части на клетката. Увреденият аксон трудно провежда сигналите, повлиявайки способността на мозъка да работи добре. Микротубулите са по-малки и по-фини от аксона, което също ги прави уязвими, не само при сътресение, но и при слаби въздействия, при които аксонът остава интактен. При нарушаване структурата на микротубулите Тау протеинът променя формата си (процесът е фосфорилиране) и се групира в различни конформери.

Таупатиите са невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с абнормно натрупване на тау протеин в мозъка. Установеното название на тази група заболявания е фронтотемпорална лобарна дегенерация (ФТЛД). Основните форми ФТЛД-Тау са: болест на Риск, прогресивната суп-

рануклеарна парализа ПСП, кортико-базална дегенерация КБД, деменция с аргирофилни телца (AGD), деменция с предимно неврофibrилерни дегенерации (NFT-деменция), глобуларни глиални таупатии (GGT). Молекулярно-патологичната класификация на ФТЛД се определя от абнормните вътреклетъчни натрупвания на протеини, напр. тау или TDP-43. Клиничните синдроми се определят по-скоро от разпространението на анатомичните патологични промени, отколкото от промените на молекулярно ниво^[2]. При ХТЕ се установява специфичен патерн на натрупване на хиперфосфорилиран Тау протеин (τ -тау) в невроните и астроцитите, различен от останалите таупатии, с минимално отлагане на бета-амилоид, което го отличава от другите дегенеративни заболявания, вкл. Алцхаймеровата болест и ФТЛД^[3-6]. В литературата има публикации за ролята на травмите като рисков фактор за спорадична ФТД. Ретроспективно проучване от Холандия^[7] изследва влиянието на рисковите фактори на околната среда при 80 пациенти със спорадична ФТД и 124 когнитивно здрави контроли. Проучването установява, че травмата на главата е свързана с до 3.3 пъти по-висок риск за ФТД, а тиреоидната патология – с 2.5 пъти по-висок риск. Не са установени други рискови фактори. Фронталният лоб е особено чувствителен при мозъчни травми, проучванията при експериментални животински модели показват аксонална увреда и дисфункция, следваща дори лека ЧМТ, предимно локализирана във фронталния лоб.

Защо мозъчното сътресение дава последици? Ударът в главата предизвиква появата на контактни и инерционни сили, създава се ударна вълна, която предизвиква придвижване на паренхимата в черепната кутия. Различ-

ните ускорения (линейно, ротационно и ъглово) имат различен ефект върху черепното съдържимо. Дифузни мозъчни увреждания и мозъчно сътресение се наблюдават при ротационно и ъглово ускорение. Сътресението е дифузна мозъчна травма. Дори единичен епизод на лека ЧМТ отключва верига неврохимични и неврометаболични реакции, които са обективна патофизиологична основа на така наречените „предимно субективни оплаквания“ на пациента. Деструктивните биохимични последици включват дисбаланс в йонната концентрация, дисфункция на митохондриите, дисрегулация на невротрансмитерния синтез, продукция на свободни радикали и оксидативен стрес, увреждане на кръвно-мозъчната бариера, прекомерно освобождаване на невротрансмитера глутамат^[8,9].

Клинична картина на ХТЕ

Леки ЧМТ често се отнасят към тихите епидемии, защото проблемите, до които водят (вкл. увредите на паметта), обикновено не са видими в началните етапи^[10]. Причинени от повтарящи се удари по главата в продължение на дълъг период, симптомите на ХТЕ се проявяват в различно дълъг интервал след момента на травмите. Началото на симптомите е между 30-65 год., с два разграничени типа клинични прояви: ранен – с промени в поведението и настроението, и късен – с влошаване на когнитивния дефицит до степен на деменция. По данни на CLF средната възраст за ранните симптоми на ХТЕ с промени е 34.5 години, докато когнитивните увреждания се проявяват средно на 58.5-годишна възраст. Има пред-

ложени диагностични критерии за ХТЕ с използване на 4 подтипа: поведенчески вариант, когнитивен, смесен и ХТЕ-деменция^[11]. Промяната в поведението може да бъде експлозивност и агресия (вербална и физическа), дезинхибиция, влошаване на междуличностови и фамилни отношения, рисково поведение, злоупотреба със субстанции, промени в настроението (депресия, суициди, тревожност, апатия)^[12-15]. Когнитивните симптоми се проявяват по-късно, около 40-50 год. Дефицитите касаят паметта и езекутивните функции. С прогресиране на заболяването започват затруднения в паметта, намалена концентрация, забавено мислене, нарушена оценка, епизоди на обърканост. В едни от случаите симптоматиката прогресивно се задълбочава, при други може да остане стабилна години преди влошаването^[16]. Деменция путилистика е най-тежката форма на това хронично травматично мозъчно увреждане. Продължителността на симптомите, тяхното повлияване и прогресията зависят от много рискови фактори – рискови механизми на травмата, посттравматична амнезия, неврологичен дефицит, възраст, анамнеза за предишни ЧМТ, съпътстващи заболявания, анамнеза за главоболие и коморбидни психични разстройства и др.

Диагностициране на ХТЕ

Понастоящем ХТЕ се диагностицира само патологично, въпреки че са разработени и предложени клинични критерии. Усилията на учените в световен мащаб днес са насочени в търсене и разработване на нови технологии и биомаркери, кои-

то биха могли да подпомогнат диагностиката на леката ЧМТ с оглед превенция на ХТЕ. Прилагат се МРТ, DTI, MRS, кръвни тестове, измерване протеини в ликвора, неврофизиологични, психологични, генетични изследвания^[17-19].

Образна диагностика и ХТЕ

Стандартният подход при пациенти с мозъчно сътресение включва неврологичен/неврохирургичен преглед и при показания – невроизобразяващи методики (КТ, рутинен ЯМР). Въпреки нормалните резултати от тези изследвания оплакванията на част от пациентите персистират и нарушават тяхната работоспособност и качеството им на живот за различно дълъг период от време. Конвенционалната образна диагностика има ограничени възможности за установяване на микроструктурни промени, неврометаболически дисбаланс и зони с нарушено функциониране, каквито са именно промените при т.нар. лека ЧМТ – мозъчното сътресение. Съвременните ЯМР техники и протоколи, като дифузия тензор изображения (DTI), функционален магнитен резонанс, магнитно-резонансна спектроскопия (MRS) и молекулярен магнитен резонанс с таргетни контрастни вещества са авангардни технологии за невроизобразяване^[20]. Като се има предвид обаче тяхната висока цена, те са трудно достъпни, дори и в развитите страни към момента няма възможност да се прилагат масово.

Големи възможности дава прилагането на DTI, които регистрират промени в микроструктурния интегритет на бялото вещество в

острата, подостра и хронична фаза на лека ЧМТ. Персистиращи хронични промени в бялото вещество, в резултат на еднократна лека ЧМТ, са проследявани с DTI до 6-12 месеца след травмата^[21-23]. Магнитно-резонансната спектроскопия използва метаболитни анализи, за да определи регионите с нарушено функциониране след лека ЧМТ^[24,25]. Въвеждат се нови диагностични стратегии: новите диагностични техники се прилагат в комбинация с невропсихологично тестване^[26]. Те показват корелации на персистиращите симптоми (затруднено внимание, концентрация, памет), установени с невропсихологични батерии и регионите на увредено функциониране, демонстрирано с авангардните технологии за невроизобразяване при пациенти след лека ЧМТ.

Биомаркери

Обещаващи данни идват от проучванията върху биомаркери – S100B, Neuron Specific Enolase (NSE) и Cleaved-Tau Protein (CTP). Това са вещества (специфични протеини), отделяни след травмата в цереброспиналната течност, които при нарушаване на кръвно-мозъчната бариера могат да бъдат намерени и в периферната кръв^[27,28]. S100B се обсъжда като най-надежден за диагностициране на лека ЧМТ. Той може да бъде установен най-рано 30 min след травмата, с полуживот 97 min. Повишените му нива се асоциират с неблагоприятен изход от лека ЧМТ с персистиращи невропсихологични нарушения, касаещи скорост на обработка на информацията и увредено внимание. S100B има висока сензитивност, но ниска специфичност, разработен е подробно при

тежка ЧМТ, но за приложението му при лека ЧМТ проучванията все още са в начална фаза. Други биомаркери, асоциирани с леката ЧМТ, са Neuron Specific Enolase (NSE), който може да бъде установен до 24 часа, и Cleaved-Tau Protein (СТР), за който в експериментални модели са установени повишени нива на шестия час след травмата, с пик до 168 ч. Провеждат се изследвания с комбинация от два, три биомаркери, с цел по-добро разграничаване на пълно от непълно възстановяване след мозъчно сътресение. Въпреки огромния ресурс, приложението на тези нови технологии за диагностициране на лека ЧМТ все още са на етап научно изследване.

Неврофизиологични изследвания и ХТЕ

Евокираните потенциали са важен елемент на функционалната диагностика в неврологията. Мозъчно-стволовите слухови евокирани потенциали (МССЕП) могат да бъдат прилагани като допълнителен диагностичен метод при пациенти с мозъчно сътресение за обективизиране на настъпилите функционални нарушения при нормална находка от КТ и МРТ. Нашият екип разработи проект, при който с точни неврофизиологични маркери мозъчната дисфункция, причинена от т.нар. лека ЧМТ може да се регистрира, оцени и проследи във времето. Екипът ни бе поканен да представи получените резултати на 12th World Congress on Brain Injury в Ню Орлеанс, САЩ, като анализите бяха публикувани 2017 г. в сп. Brain Injury^[29]. Резултатите до момента показват, че провеждането на контролни МССЕП има важна роля в мониториране динамиката на патологичния процес.

Персистиращите отклонения в МССЕП биха могли да се използват като диагностичен и прогностичен неврофизиологичен маркер за непълно възстановяване след лека ЧМТ – при експертна оценка на временната неработоспособност и в съдебната експертиза, както и за акуратна идентификация на рисковите пациенти с оглед провеждане на превантивно лечение още в ранните стадии на заболяването.

Заклучение

Този кратък обзор би могъл да помогне за очертаване контурите на проблема ХТЕ. Развитието на хронична травматична енцефалопатия, нейното навременно диагностициране, лечение и превенция засяга не само пострадалите, но и техните семейства и близки, които се грижат за тях. Един от големите въпроси е как може да диагностицираме ХТЕ при живи индивиди? Ако можем да диагностицираме ХТЕ приживе, трябва да започнем оценка на потенциала на различни терапевтични стратегии, така че ефективно да помогнем на пациентите. Също така не е изяснено дали, за да започне дегенеративната каскада, е достатъчна еднократна ЧМТ или са нужни критичен брой (праз) ЧМТ. Нужно е идентифициране на рисковите фактори за развитието и прогресията на ХТЕ – защо някои пациенти развиват ХТЕ, докато други не, и защо при някои пациенти симптомите се влошават до степен на деменция? Има много въпроси, на които трябва да се отговори, за да може светът да се събуди с едно решение повече на другия ден. Първият е: мозъчно сътресение, деменция пугилистика, хронична травматична енцефалопатия

– нужна ли е промяна в подхода на към невротравмите? ■

Книгопис:

1. Martland HS: Punch drunk. JAMA 91:1103–1107, 1928.
2. Sh. Mehrahyan-Spasova, L. Traykov.: Nasledstveni i ranni dementsii (in Bulgarian), 2017, 49-51, 255-257.
3. Mez J et al.: Assessing clinicopathological correlation in chronic traumatic encephalopathy: rationale & methods for the UNITE study. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Oct 12;7(1):62.
4. Pedro PINEDA, Douglas J. GOULD: The neuroanatomical relationship of Dementia Pugilistica and Alzheimer's Disease. *Neuroanatomy* (2010) 9: 5–7.
5. Adams JW et al. Lewy Body Pathology and Chronic Traumatic Encephalopathy Associated With Contact Sports. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Sep 1;77(9):757-768.
6. Mez J et al.: Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. JAMA. 2017 Jul 25;318(4):360-370.
7. S M Rosso et al.: Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1574–15.
8. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection?—traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2006;148:181–193; discussion 193–184.
9. Cherry JD, Tripodis Y, Alvarez VE, Huber B, Kiernan PT, Daneshvar DH, Mez J, Montenigro PH, Solomon TM, Alisco ML, Stern RA, McKee AC, Stein TD. Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Oct 28;4(1):112.
10. Gerberding J.L., Binder S.: Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; Sept. 2003;
11. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, Mez J, Budson AE, Au R, Katz DI, Cantu RC, Stern RA: Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimers research & therapy.* 2014; 6(5):68.
12. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, Montenigro PH, Riley DO, Fritts NG, Stamm JM, Robbins CA, McHale L, Simkin I, Stein TD, Alvarez VE, Goldstein LE, Budson AE, Kowall NW, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology.* 2013 Aug 21.
13. Montenigro PH, Alisco ML, Marlin B, Daneshvar DH, Mez J, Chaisson C, Nowinski CJ, Au R, McKee AC, Cantu RC, McClean MD, Stern RA, Tripodis Y. Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. *J Neurotrauma.* 2016.
14. McKee AC, Alisco ML, Huber BR. Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Oct;27(4):529-35.
15. Montenigro PH et al. Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. *J Neurotrauma.* 2017 Jan 15;34(2):328-340.
16. Huber BR, Alisco ML, Stein TD, McKee AC. Potential Long-Term Consequences of Concussive and Subconcussive Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016 May;27(2):503-11.
17. Stern RA et al. Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1716-1725.
18. Alisco ML et al. Cerebrospinal fluid tau, Aβ, and sTREM2 in Former National Football League Players: Modelling the relationship between repetitive head impacts, microglial activation, and neurodegeneration. *Alzheimers Dement.* 2018 Sep;14(9):1159-1170.
19. Alisco ML et al. Repetitive head impact exposure and later-life plasma total tau in former National Football League players. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;7:33-40.
20. Georgiev R. Savremenni nevrozobrazitelni magnitno-resonansni tehniki (in Bulgarian), Varna, MU-Varna, 2016.
21. Rutgers DR et al. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:514–9.
22. Bazarian JJ, Zhong J, Blyth B, Zhu T, Kavcic V, Peterson D. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotrauma.* 2007; 24:1447–59.
23. Lo C, Shilleh K, Gold T, Bello JA, Lipton ML. Diffusion tensor imaging abnormalities in patients with mild traumatic brain injury and neurocognitive impairment. *J Comput Assist Tomogr.* 2009; 33:293–7.
24. Alisco ML, Jarman J, Rowland B, Liao H, Stern RA, Lin A. Magnetic Resonance Spectroscopy as a Biomarker for Chronic Traumatic Encephalopathy. *Semin Neurol.* 2017 Oct;37(5):503-509.
25. Alisco ML et al. A magnetic resonance spectroscopy investigation in symptomatic former NFL players. *Brain Imaging Behav.* 2019 Mar 8; doi: 10.1007/s11682-019-00060-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30848432.
26. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM (2007) White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 130:2508-19.
27. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. 2010. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 7(1):100–14.
28. Kulkacki J et al. 2006. Blood metallothionein, neuron specific enolase, and protein S100B in patients with traumatic brain injury. *Neuro Endocrinol Lett* 27 Suppl 2:116–20.
29. D. Tsakova, K. Genov, A. Shmarov, L. Traykov: Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP) as Diagnostic and Prognostic Neurophysiological Markers in Patients with Brain Concussion, *Brain Injury.* 2017, vol.31:6-7, 719-1017.