

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik  
und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. G. Schulte-Körne

# **Wiederholte Schädelhirntraumata im American Football und ihre Auswirkungen auf die Mikrostruktur des Gehirns**



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Janna Kochsiek  
aus  
München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Inga K. Koerte

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Nicole Terpolilli  
PD Dr. med. Christof Haffner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2023**

## Eidesstattliche Versicherung

Kochsiek, Janna

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Wiederholte Schädelhirntraumata im American Football und ihre Auswirkungen auf die Mikrostruktur des Gehirns**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.05.2023

---

Ort, Datum

Janna Kochsiek

---

Unterschrift Doktorandin

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>EINLEITUNG: KLINISCH-WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b>	<b>15</b>
<b>5.1</b>	<b>Relevanz und Einführung in den Bereich der sportbedingten, repetitiven Schädelhirntraumata</b>	<b>15</b>
<b>5.2</b>	<b>Die chronisch-traumatische Enzephalopathie</b>	<b>16</b>
5.2.1	Historie und Ätiologie	16
5.2.2	Epidemiologie	16
5.2.3	Einflussfaktoren	16
5.2.4	Neuropathologie	17
5.2.5	Klinik	19
5.2.6	Diagnostischer Ansatz	20
<b>5.3</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG ARBEIT 1</b>	<b>34</b>
<b>6.1</b>	<b>Methoden</b>	<b>34</b>
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
<b>6.3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
<b>6.4</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>37</b>
<b>6.5</b>	<b>Eigenanteil</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG ARBEIT 2</b>	<b>39</b>
<b>7.1</b>	<b>Methoden</b>	<b>39</b>

---

<b>7.2</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
<b>7.3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>40</b>
<b>7.4</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>42</b>
<b>7.5</b>	<b>Eigenanteil</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>ORIGINALARBEITEN</b>	<b>43</b>
<b>8.1</b>	<b>Artikel 1: Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated With Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players</b>	<b>43</b>
<b>8.2</b>	<b>Artikel 2: Age at First Exposure to Tackle Football is Associated with Cortical Thickness in Former Professional American Football Players</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>56</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>

---

# 1 Abkürzungsverzeichnis

AD	<i>Axiale Diffusivität</i>
AFE	<i>Alter, in dem die Kontaktsportart begonnen wurde</i>
BHS	<i>Blut-Hirn-Schranke</i>
BRI	<i>Behavioral Regulation Index</i>
BRIEF-A	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult version</i>
cBRAIN	<i>Forschungsgruppe der Kinder- und Jugendpsychiatrie der LMU</i>
CC	<i>Corpus Callosum</i>
CHII	<i>Kumulativer Kopfverletzungsindex</i>
COWAT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
CTE	<i>Chronisch-traumatische Enzephalopathie</i>
DETECT	<i>Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests</i>
DTI	<i>Diffusions-Tensor-Bildgebung</i>
DWI	<i>Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie</i>
FA	<i>Fraktionale Anisotropie</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
LMI	<i>Das Laboratory of Mathematics in Imaging der Harvard Medical School in Boston</i>
LMU	<i>Ludwig-Maximilians-Universität München</i>
MD	<i>Mittlere Diffusivität</i>
MP-RAGE	<i>Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
mTBI	<i>Milde Schädelhirntraumata</i>
NfL	<i>Neurofilament light Protein</i>
NFL	<i>National Football League</i>
NFT	<i>Neurofibrilläre Tangles</i>

P-Tau	<i>Phosphoryliertes Tau-Protein</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
FDG-PET	<i>PET mit <math>^{18}\text{F}</math>-Fluordesoxyglucose als Tracer</i>
FTP-PET	<i>PET mit <math>^{18}\text{F}</math>-Flortaucipir als Tracer</i>
PNL	<i>Psychiatry Neuroimaging Laboratory</i>
RD	<i>Radiale Diffusivität</i>
RHI	<i>Repetitive, klinische und subklinische Kopferschütterungen</i>
ROI	<i>Regionen von Interesse</i>
SPECT	<i>Single-Photon-Emissions-Computertomographie</i>
T-Tau	<i>Alle Isoformen von Tau als kombinierter Parameter</i>
TES	<i>Traumatisches Enzephalopathiesyndrom</i>
TMT-A	<i>Trail Making Test Teil A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test Teil B</i>
TREM2	<i>Ein auf den myeloischen Zellen befindlicher Rezeptor</i>

## 2 Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation beruht auf den folgenden veröffentlichten Originalarbeiten:

1. Kochsiek J, O'Donnell L, Zhang F, Bonke E, Sollmann N, Tripodis Y, Wiegand T, Kaufmann D, Umminger L, Di Biase M, Kaufmann E, Schultz V, Alosco ML, Martin BM, Lin AP, Coleman M, Rathi Y, Pasternak O, Bouix S, Stern RA, Shenton ME, Koerte IK. **Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated with Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players.** (Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2021. Impact Factor 2021: 3.954)
2. Kaufmann D, Sollmann N, Kaufmann E, Veggeberg R, Tripodis Y, Wrobel PP, Kochsiek J, Martin BM, Lin AP, Coleman MJ, Alosco ML, Pasternak O, Bouix S, Stern RA, Shenton ME, Koerte IK. **Age at First Exposure to Tackle Football is Associated with Cortical Thickness in Former Professional American Football Players.** (Cerebral Cortex, 2021. Impact Factor 2021: 5.043)

### 3 Zusammenfassung

Diese kumulative Dissertation basiert auf zwei Originalarbeiten, die beide im Sommer 2021 in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden (“ Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated With Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players” im *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (Erstautorenschaft) und “Age at First Exposure to Tackle Football is Associated with Cortical Thickness in Former Professional American Football Players” im *Journal Cerebral Cortex* (Mitautorenschaft)). Beide Publikationen untersuchen die langfristigen Auswirkungen repetitiver, klinisch- und subklinisch verlaufender Kopferschütterungen (englisch: repetitive head impacts [RHI]) auf die Hirnstruktur anhand einer Kohorte ehemaliger American Football Spieler der National Football League (NFL). Die Daten entstammen der amerikanischen Studie „Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests“ (DETECT). Grundlage der Bildgebung waren T1-gewichtete und diffusionsgewichtete Bilder der Magnetresonanztomographie (MRT).

In **Arbeit 1** werden die langfristigen Auswirkungen der Exposition gegenüber wiederholten Schädelhirntraumata auf die weiße Substanz - hier das Corpus Callosum (CC) - untersucht. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen mikrostrukturellen Veränderungen des CC und dem im Blutplasma gemessenen Protein Tau untersucht.

**Arbeit 2** setzt das Alter der Probanden bei Aufnahme der Kontaktsportart (englisch: age at first exposure [AFE]) in Relation zur grauen Substanz anhand der kortikalen Dicke in verschiedenen Hirnarealen im höheren Lebensalter.

Beide Publikationen explorieren zudem die Assoziation von Mikrostruktur und kognitiver Funktion.

#### **Arbeit 1 (Erstautorenschaft)**

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen RHI und mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns beschrieben. Diese Auffälligkeiten können durch eine Erweiterung der diffusionsgewichteten Bildgebung (englisch: diffusion-weighted imaging [DWI]), der sog. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), detektiert werden. Der zugrundeliegende Pathomechanismus wurde bisher noch nicht vollständig untersucht. Das CC scheint aufgrund seiner anatomischen Lage und erhöhten Vulnerabilität besonders häufig betroffen zu sein, allerdings ist unklar, ob RHI zu Veränderungen im späteren Leben auch im CC führen. Bisher konnte nach Exposition gegenüber RHI ein erhöhter Plasmawert des unspezifischen Biomarkers für neurodegenerative Veränderungen, des Tau, festgestellt werden. Da aber nur wenige Studien die Korrelation von Tau im Blutplasma und mikrostrukturellen Veränderungen des Hirns untersucht haben, kann für das CC (noch) keine

eindeutige Aussage getroffen werden. Neben Auffälligkeiten bezüglich der Hirnstruktur können RHI auch zu kognitiven Beeinträchtigungen führen. Ob diese kognitiven Einschränkungen jedoch im Zusammenhang mit Veränderungen im CC stehen, ist ebenfalls noch ungeklärt.

Bei einer Kohorte von 96 symptomatischen, ehemaligen NFL-Spielern wurden diffusionsgewichtete MRT-Bilder angefertigt, alle Isoformen von Tau als kombinierter Parameter (englisch: total tau protein [T-Tau]) im Blutplasma bestimmt sowie neuropsychologische Tests durchgeführt. Die Exposition gegenüber Kopferschütterungen wurde mithilfe des kumulativen Kopfverletzungsindex (englisch: cumulative head impact index, [CHII]) geschätzt. Zusätzlich wurde ein mittels maschinellen Lernens erstellter Fasertraktatlas des Hirns genutzt, um das CC zu identifizieren und nach strukturellen und funktionalen Gesichtspunkten in sieben Untersegmente zu unterteilen: Rostrum, Genu, je zwei Regionen für die anteriore und posteriore Hälfte des Truncus und Splenium. Aus allen Regionen wurden die Diffusionsparameter fraktionale Anisotropie (FA), mittlere Diffusivität (MD), axiale Diffusivität (AD) und radiale Diffusivität (RD) bestimmt. Für die statistische Auswertung wurden generalisierte lineare Modelle verwendet.

Im Ergebnis zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Exposition von Kopferschütterungen und AD des Rostrums. Plasma T-Tau und AD von Rostrum und Genu waren positiv assoziiert. Des Weiteren korrelierte die kognitive Leistung mit den Diffusionsparametern von Rostrum und Genu.

Die Untersuchung deutet auf eine höhere Vulnerabilität des anterioren CC gegenüber RHI hin. Die Korrelation der Mikrostruktur des CC mit Plasma T-Tau und kognitiver Leistung könnten sowohl durch primäre Verletzungen als auch durch neurodegenerative, entzündliche und mikrovaskuläre Vorgänge hervorgerufen worden sein. Zur Erörterung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Mikrostruktur, Blutwerten und Kognition sollten zukünftig longitudinale Studien durchgeführt werden.

### **Arbeit 2 (Mitautorenschaft)**

Neuropsychologische Veränderungen werden häufig nach langjähriger Exposition von RHI im Sport beschrieben. Als einflussnehmende Größe wird unter anderem AFE angenommen: Je jünger die Spieler zum Zeitpunkt der Aufnahme der Kontaktsportart sind, desto höher ist ihr Risiko für spätere kognitive Symptome und strukturelle Veränderungen der weißen und grauen Hirnsubstanz. Insbesondere gibt es Hinweise auf eine Abnahme der kortikalen Dicke nach RHI im höheren Lebensalter.

Bisher wurde noch nicht untersucht, ob AFE Einfluss auf die kortikale Dicke nach langjähriger Exposition von RHI hat. Zudem ist unklar, ob die Reduktion der Kortexdicke verschiedener Hirnareale mit neuropsychiatrischen Veränderungen assoziiert ist.

In einer Kohorte von 96 ehemaligen, symptomatischen American Football Spielern wurden T1-gewichtete MRT-Bilder angefertigt. Diese wurden unter Anwendung einer semi-automatischen, schrittweisen Verfahrensweise bearbeitet, die Hirnoberfläche segmentiert, registriert und anhand des Desikan-Killiany Atlases unterteilt. Die kortikale Dicke verschiedener Hirnareale wurde extrahiert. Zur Beurteilung der kognitiven Leistung wurden neuropsychologische Tests herangezogen. Deren Ergebnisse wurden mithilfe einer Hauptkomponentenanalyse in vier Hauptkategorien unterteilt: (1) Stimmung und Verhalten, (2) Aufmerksamkeit und psychomotorische Schnelligkeit, (3) verbales und (4) visuelles Gedächtnis. Mithilfe von voxel-basierten Gruppenanalysen wurden Kortexcluster identifiziert, die eine signifikante Korrelation zwischen kortikaler Dicke und AFE zeigten. Um den Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke der zuvor identifizierten Cluster und den Auswertungen der neuropsychologischen Tests in den vier Hauptkategorien darstellen zu können, wurden partielle Post-hoc-Korrelationsanalysen durchgeführt.

Im Ergebnis zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen einer früheren RHI-Exposition durch American Football und der Dicke des Kortex in vier unterschiedlichen Regionen: im linken Parietallappen, im rechten superioren frontalen Kortex sowie bilateral in den okzipitalen Kortexen. Zusätzlich waren Veränderungen des rechten superioren frontalen Kortex mit schlechteren verbalen Gedächtnisleistungen sowie Auffälligkeiten bihemisphärisch im okzipitalen Kortex mit beeinträchtigtem visuellen Gedächtnis assoziiert.

Die Korrelation von früherem Beginn der RHI-Exposition und einer geringeren kortikalen Dicke spezifischer Regionen des Kortex kann zum einen auf die Störung sensibler Entwicklungsphasen des Gehirns zurückgeführt werden, zum anderen auf ein erhöhtes Risiko einer späteren Neurodegeneration. Zudem scheint AFE einen Einfluss auf die Regeneration des Hirns nach langjähriger Exposition gegenüber RHI zu haben mit einer größeren Beeinträchtigung bei einem frühen Beginn der Kontaktsportart.

Die Auffälligkeiten in der grauen Substanz zeigen ebenfalls Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen, wobei der Zusammenhang zwischen der Dicke des rechten superioren frontalen Kortex und dem verbalen Gedächtnis nicht eindeutig erklärt werden kann. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Alter des Beginns der Exposition von RHI in Zusammenhang mit einer späteren Neurodegeneration des zerebralen Kortex steht.

## 4 Summary

This cumulative dissertation is based on two original papers, both published in scientific journals in the summer of 2021 ("Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated With Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players" in the *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (first authorship) and "Age at First Exposure to Tackle Football is Associated with Cortical Thickness in Former Professional American Football Players" in the *Journal Cerebral Cortex* (co-authorship)). Both publications examine the long-term effects of repetitive, clinical, and subclinical head impacts (RHI) on brain structure in a cohort of former American football players from the National Football League (NFL). The data originate from the american study "Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests" (DETECT). Imaging was based on T1-weighted and diffusion-weighted images of magnetic resonance imaging (MRI).

**Paper 1** investigates the long-term effects of exposure to repetitive head impacts (RHI) on white matter - in this case, the corpus callosum (CC). Furthermore, the relationship between microstructural changes of the CC and the protein tau measured in blood plasma is investigated.

**Paper 2** relates the age at first exposure (AFE) of subjects to gray matter cortical thickness in different brain areas at advanced ages.

Both publications also explore the association of microstructure and cognitive function.

### **Paper 1 (first authorship)**

A relationship between RHI and brain microstructural changes has been reported in the literature. These alterations can be detected by an extension of diffusion-weighted imaging (DWI) called diffusion tensor imaging (DTI). The underlying pathomechanism has not yet been fully investigated. Although the CC seems to be particularly frequently affected because of its anatomic location and increased vulnerability, it is unclear whether RHIs lead to changes also in the CC later in life. To date, increased plasma levels of the nonspecific biomarker for neurodegenerative changes, tau, have been detected after exposure to RHIs. However, since only a few studies have investigated the correlation of tau in blood plasma and microstructural changes of the brain, no definite statement can (yet) be made for the CC.

In addition to abnormalities regarding brain structure, RHI may also lead to cognitive impairments. However, whether these cognitive declines are related to alterations in the CC is also still unclear.

In a cohort of 96 symptomatic former NFL players, diffusion-weighted MR-images were obtained, all isoforms of plasma tau determined as a combined parameter (total tau [T-Tau]) was determined, and

neuropsychological tests were performed. Exposure to head impacts was estimated using the cumulative head impact index (CHII). In addition, a fiber tract atlas of the brain created using machine learning algorithms was used to identify the CC and divide it into seven subsegments according to structural and functional aspects: rostrum, genu, two regions each for the anterior and posterior half of the body, and splenium. The diffusion parameters fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) were then determined from all regions. Generalized linear models were used for the subsequent statistical analysis.

As a result, there was a positive correlation between exposure of head impacts and AD of the rostrum. Plasma T-Tau and AD of rostrum and genu were positively associated. Moreover, cognitive performance correlated with diffusion parameters of rostrum and genu.

This study suggests a higher vulnerability of the anterior CC to RHI. The revealed correlation of changes in CC with plasma T-Tau and cognitive performance could have been caused by primary injury as well as neurodegenerative, inflammatory, and microvascular processes. Longitudinal studies are needed to determine a causal relationship between microstructure, blood levels and cognition.

### **Paper 2 (co-authorship)**

Neuropsychological changes are commonly described after long-term exposure to RHI in sports. One of the variables hypothesized to be influential is AFE: The younger players are at the time of contact sport initiation, the higher their risk for later cognitive symptoms and structural changes in brain white and gray matter. In particular, there is evidence of a decrease in cortical thickness after RHI at older ages.

To date, it has not been investigated whether AFE has an impact on cortical thickness after long-term exposure to RHI. In addition, it is unclear whether the reduction in cortical thickness of different brain areas is associated with neuropsychiatric changes.

T1-weighted MRI images were obtained in a cohort of 96 former symptomatic American football players. These were processed using a semi-automated, stepwise procedure, and the brain surface was segmented, registered, and subdivided using the Desikan-Killiany atlas. The cortical thickness of different brain areas was extracted. Neuropsychological tests were used to assess cognitive performance. Their results were divided into four main categories using principal component analysis: (1) mood and behavior, (2) attention and psychomotor speed, (3) verbal memory, and (4) visual memory. Using voxel-based group analyses, cortex clusters were identified that showed a significant correlation between cortical thickness and AFE. Partial post-hoc correlation analyses were performed to show the relationship between cortical thickness of the previously identified clusters and the scores on the neuropsychological tests in the four main categories.

As a result, there was a positive association between prior RHI exposure from American football and cerebral cortex thickness in four different regions: the left parietal lobe, the right superior frontal cortex, and bilaterally in the occipital cortices. In addition, changes in right superior frontal cortex were associated with poorer verbal memory performance and abnormalities bihemispherically in occipital cortex with impaired visual memory.

The correlation of earlier onset of RHI exposure and reduced cortical thickness of specific regions of the cortex may be attributed partly to disruption of sensitive developmental phases of the brain and partly to an increased risk of later neurodegeneration. In addition, AFE appears to have an impact on brain regeneration after long-term exposure to RHI with greater impairment at early onset of contact sports.

The abnormalities in gray matter also show effects on cognitive performance, although the relationship between right superior frontal cortex thickness and verbal memory cannot be clearly explained. In conclusion, age of onset of exposure to RHI is related to later neurodegeneration in cerebral cortex.

---

## 5 Einleitung: Klinisch-wissenschaftlicher Hintergrund

### 5.1 Relevanz und Einführung in den Bereich der sportbedingten, repetitiven Schädelhirntraumata

Die langfristigen Auswirkungen wiederholter Schädelhirntraumata im Sport wurden in den letzten Jahren zu einem relevanten gesundheitsökonomischen und politischen Thema. Etwa 17% der Betroffenen scheinen nach Exposition gegenüber repetitiver Krafteinwirkungen auf den Kopf langfristige Folgen zu entwickeln<sup>1</sup>. Die beschriebenen Langzeitfolgen äußern sich in neuropsychiatrischen und kognitiven Symptomen<sup>2,3</sup> bis hin zu neurodegenerativen Veränderungen<sup>4,5</sup>. Diese wurden bei langjährigem Ausüben einer Kontaktsportart wie Boxen<sup>6-8</sup>, Eishockey<sup>9-11</sup> oder Fußball<sup>12-14</sup> beschrieben. Insbesondere Sportler im American Football scheinen aufgrund des engen Körperkontakts bei zugleich hohen Krafteinwirkungen auf den Kopf einem besonders hohen Risiko von langfristigen, neuropsychiatrischen Veränderungen ausgesetzt zu sein<sup>15-17</sup>.

In Kontaktsportarten treten dabei seltener die schweren Schädelhirntraumata (Glasgow Coma Scale [GCS] 3 – 8) mit akuter, längerer Bewusstlosigkeit von mehreren Tagen bis einigen Wochen auf, sondern vor allem die milden Schädelhirntraumata (englisch: mild traumatic brain injury [mTBI]/concussion, GCS 13 - 15), die durch vorübergehende, geringfügige Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, gekennzeichnet sind<sup>18</sup>. Auch bei akut fehlender klinischer Symptomatik können subklinische Schädelhirntraumata<sup>19</sup> zu temporären<sup>11,16,20,21</sup> oder persistierenden<sup>14,22,23</sup> funktionellen und strukturellen Veränderungen des Hirns führen.

Ein besonders hohes Risiko, neuropsychiatrische Symptome zu entwickeln, haben Sportler nach Exposition von repetitiven, klinischen und subklinischen Schädelhirntraumata (englisch: repetitive head impacts [RHI])<sup>3,24,25</sup>. Letztlich scheint die Exposition von RHI in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie der chronisch-traumatischen Enzephalopathie (CTE)<sup>26</sup>, zu stehen. Die meisten bisher bekannten Fälle von CTE waren zu Lebzeiten exponiert gegenüber RHI<sup>27</sup>. Derzeit kann CTE ausschließlich post mortem diagnostiziert werden<sup>28</sup>. Für die Entwicklung therapeutischer Maßnahmen und den daraus resultierenden Erhalt der Lebensqualität der Sportler bzw. dem Entgegenwirken eines verfrühten Todes, ist eine Diagnose zu Lebzeiten von essenzieller Bedeutung. Daher ist die Suche nach Biomarkern zur Diagnosesicherung der CTE aktueller Gegenstand der Forschung<sup>29</sup>.

---

## 5.2 Die chronisch-traumatische Enzephalopathie

### 5.2.1 Historie und Ätiologie

Sportbedingte wiederholte Hirntraumata, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen, wurden bereits Anfang des 20. Jahrhunderts unter der Bezeichnung "Punch-drunk-Syndrom"<sup>30</sup> beschrieben und später als "Dementia pugilistica"<sup>31</sup> bezeichnet. In den 1940er Jahren wurde diese Beobachtung als eigenständige Erkrankung mit dem Namen CTE<sup>26</sup> betitelt. CTE ist mit einmaligen, episodischen oder wiederholten Krafteinwirkungen auf den Kopf assoziiert. Dieser Zusammenhang wird nicht nur im Sport, sondern auch im Militärdienst oder nach wiederholter körperlicher Misshandlung beschrieben<sup>32-34</sup>.

### 5.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz in der Bevölkerung ist nach wie vor unbekannt, da CTE nicht vor dem Tod diagnostiziert werden kann. Eine Untersuchung zur Diagnostik von sportassoziiertes CTE berichtet über postmortale CTE bei 32 % von 1721 gespendeten Gehirnen von ehemaligen Kontaktsportlern<sup>35</sup>. In einer anderen Studie wurde CTE bei 87 % von 202 verstorbenen Football-Spielern festgestellt<sup>36</sup>. Ein weiteres Hindernis zur Bestimmung der Prävalenz der CTE ist die Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Beispielsweise erfüllen etwa 37 % der CTE-Fälle ehemaliger Spieler der National Football League (NFL) auch die Diagnosekriterien der Lewy-Body-Demenz<sup>37</sup>. Andere neurodegenerative Erkrankungen, die bei 20 von 21 Fällen mit diagnostizierter CTE festgestellt wurden, sind die Alzheimer-Demenz, die frontotemporale Lobärdegeneration und die amyotrophe Lateralsklerose<sup>35</sup>. Aufgrund der postmortalen Diagnostik und der Komorbiditäten können epidemiologische Beobachtungsgrößen nur näherungsweise bestimmt werden.

### 5.2.3 Einflussfaktoren

Es wird vermutet, dass verschiedene Faktoren Einfluss auf die Entwicklung einer sportbedingten CTE nehmen. Häufig genannt werden dabei das Alter, in dem die Kontaktsportart aufgenommen wurde (englisch: age at first exposure [AFE]), die Anzahl der Jahre in denen gespielt wurde, die Sportart und im Mannschaftssport auch die Spielposition, die kognitive Reserve sowie die zerebrovaskuläre Gesundheit und die Genetik<sup>24,29,38</sup>.

Angelehnt an Arbeit 2 soll an dieser Stelle der Einflussfaktor AFE in den Fokus gerückt werden. Grundlage der Forschung, die sich mit AFE bei sportbedingten RHI befasst, bildet die Fähigkeit des Gehirns, neuronale Verbindungen und Schaltkreise zu entwickeln, die sog. Neuroplastizität. Ihr

Ausmaß variiert im Laufe des Lebens<sup>39</sup>. Es wurden mehrere sensible Phasen in der Kindheit beschrieben, die durch eine erhöhte Neuroplastizität geprägt sind<sup>39-41</sup>. Treten während dieser Episoden negative Einflüsse wie beispielsweise Schädelhirntraumata auf, kann dies zu einer Abweichung von der physiologischen Hirnreifung führen, die sich in neuropsychologischen Auffälligkeiten bzw. Erkrankungen äußern kann<sup>40,42</sup>. Einer dieser sensiblen Zeiträume der Hirnentwicklung wurde im Alter zwischen 10 und 12 Jahren identifiziert<sup>43-45</sup>. Im Hinblick auf sportassoziierte RHI würde insbesondere der Beginn einer Kontaktsportart vor dem 12. Lebensjahr Hirnstrukturen und deren Funktionen negativ beeinflussen. Stamm et al. entdeckten bei ehemaligen NFL Spielern, die vor einem Alter von 12 Jahren mit dem Football Training begonnen hatten, im Vergleich zu denjenigen, die später die Kontaktsportart ausgeübt hatten, mikrostrukturelle Veränderungen in anterioren Regionen des Corpus Callosums (CC)<sup>46</sup>. Aber auch unabhängig von genauen Altersgrenzen scheint AFE in Verbindung mit strukturellen Veränderungen des Hirns nach sportbedingter RHI-Exposition zu stehen: Je früher die Sportler ihre Kontaktsportart begonnen hatten, desto geringer war das Volumen des Thalamus bilateral<sup>47,48</sup> und des posterioren CC<sup>48</sup> im höheren Lebensalter.

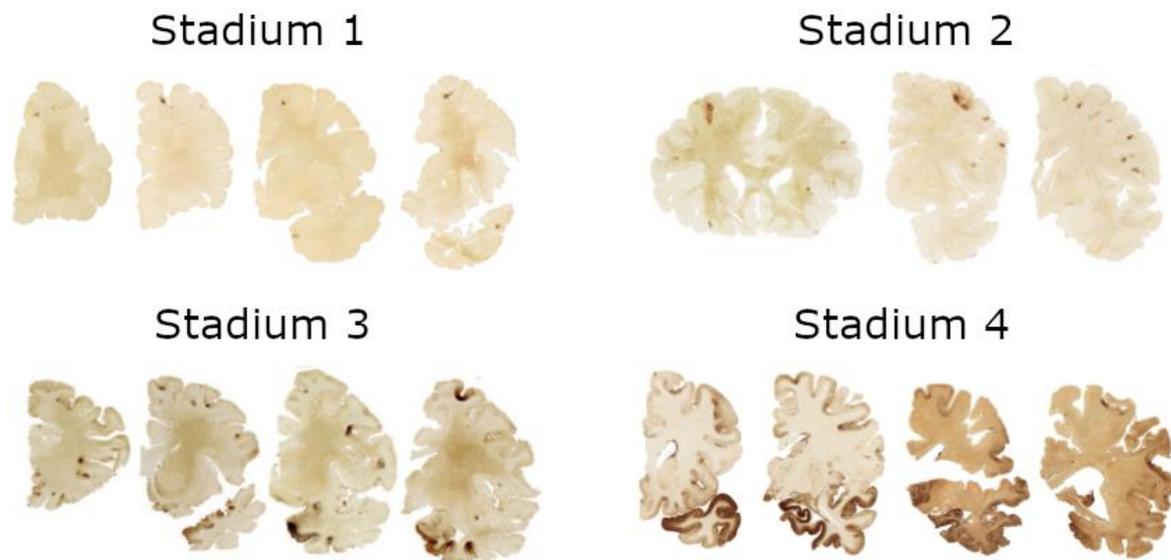
Ein geringeres AFE bei Kontaktsportlern scheint zudem mit neuropsychologischen Veränderungen im späteren Leben assoziiert zu sein<sup>49-51</sup>. Ehemalige Athleten der NFL, die vor einem Alter von 12 Jahren mit Football spielen begonnen hatten, wiesen ein höheres Risiko auf, neuropsychiatrische Symptome wie Depression oder Apathie zu entwickeln oder unter einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen zu leiden<sup>50</sup>. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bezüglich einer späteren Beeinträchtigung des Gedächtnisses und verbaler Fähigkeiten gefunden<sup>49</sup>. Ein geringeres AFE korrelierte dabei nicht mit der Schwere, sondern mit einem früheren Beginn der Symptome<sup>51</sup>. Dennoch gibt es Studien, die einem Zusammenhang zwischen AFE und langfristigen neurokognitiven Veränderungen widersprechen<sup>52-56</sup>. Ein von Iverson und Kollegen geschriebener Übersichtsartikel über den Einfluss von AFE auf die kognitive Gesundheit bei aktiven und ehemaligen Athleten aus Kontaktsportarten gibt einen Überblick über die verschiedenen Studien und verweist auf den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten bezogen auf den Zusammenhang zwischen AFE und den langfristigen Auswirkungen auf das Gehirn<sup>57</sup>.

#### **5.2.4 Neuropathologie**

In der Literatur finden sich mehrere ausführliche Beschreibungen der Neuropathologie der CTE<sup>28,29,33,34</sup>. Als Konsensus wurden diese im Jahr 2015 festgehalten<sup>28</sup>: CTE äußert sich makroskopisch vor allem durch eine generalisierte Atrophie sowohl der grauen als auch der weißen Substanz. Diese atrophischen Veränderungen sind in der grauen Substanz in kortikalen Regionen mit

Hauptmanifestationsorten am Frontal- und Temporallappen zu finden, als auch subkortikal im Thalamus, im Hypothalamus, in den Corpora mamillaria, der Substantia nigra und im Locus coeruleus. In der weißen Substanz kommt es zu Beschädigungen oder Verlusten der axonalen Verbindungen in subkortikalen Regionen und zu einer Ausdünnung der zerebralen Faserbahnen. Zusätzlich wird als Pathologie eine Erweiterung des dritten und vierten Ventrikels und das vermehrte Vorkommen des Cavum septi pellucidi beschrieben.

Mikroskopisch wird CTE den Tauopathien zugeordnet, da Ablagerungen von phosphoryliertem Tau (P-Tau) und neurofibrillären Bündeln (englisch: neurofibrillary tangles [NFT]) je nach Schweregrad in einzelnen oder mehreren Hirnregionen gefunden wurden. In Abgrenzung zu anderen Tauopathien wurden die Ablagerungen jedoch hauptsächlich perivaskulär und in den Tiefen der zerebralen Sulci entdeckt. Die Tau-Pathologie definiert auch die Einteilung der CTE in 4 Stadien (**Abbildung 1**)<sup>33</sup>. Während in Stadium 1 die Ablagerungen von Tau noch fokal und perivaskulär in den Sulci bestimmter Kortexareale zu finden sind, wird in höheren Stadien eine diffuse Ausbreitung von Tau und NFTs in kortikalen Strukturen beschrieben sowie eine Degeneration von subkortikalen Regionen (Hippocampus, Thalamus, Locus coeruleus, etc.). Stadium 4 ist gekennzeichnet durch einen generalisierten Untergang von Neuronen und der Gliose des Neokortex sowie vermehrte Tau-Ablagerungen in den Astrozyten. In allen Stadien wird zudem eine Beteiligung der weißen Substanz beschrieben. Axonale Veränderungen wie verzerrte, axonale Varizen werden in frühen Stadien festgestellt, wohingegen in höheren Stadien ein Verlust der Axone befundet wird, insbesondere im Frontal- und Temporallappen (Stadium 3) oder auch diffus verteilt im gesamten Subkortex (Stadium 4), sowie Tau-Ablagerungen im Rückenmark und in Nervenbahnen des Großhirns.



**Abbildung 1:** Die Abbildung zeigt die neuropathologische Einteilung der CTE in vier Stadien anhand der Tau-Ablagerungen. Ein höheres Stadium geht dabei mit einer vermehrten Tau-Pathologie einher. In Stadium 1 sind die Tau-Ablagerungen fokal im superioren, dorsolateralen oder lateralen Teilen des frontalen Kortex verteilt. Im Stadium 2 zeigen sich multiple Tau-Ablagerungen mit Ausbreitung in benachbarte Kortexareale. Ab Stadium 3 ist die Tau-Pathologie diffus verteilt mit Beteiligung des temporalen und parietalen Kortex und subkortikaler Strukturen wie der Amygdala und dem Hippocampus. In Stadium 4 ist die CTE am stärksten ausgeprägt durch eine weitläufige, diffuse Tau-Pathologie des gesamten zerebralen Kortex mit Ausnahme des Sulcus calcarinus (modifiziert nach<sup>32,33</sup>).

### 5.2.5 Klinik

Informationen zu den klinischen Symptomen der CTE können ausschließlich von Berichten aus dem Umfeld der Spieler (zumeist Angehörige) oder retrospektiv aus der Anamnese der Spieler zu Lebzeiten gewonnen werden, da die Diagnose der Erkrankung bis dato post mortem gestellt wird. Zudem beziehen sich alle erhobenen Daten ausschließlich auf männliche Sportler. Aufgrund dieser Limitationen sind die Angaben zu den klinischen Symptomen der CTE unter Vorbehalt zu betrachten. Auf den erhobenen Daten beruht die Annahme, dass der Symptombeginn der CTE häufig erst im mittleren Lebensalter, viele Jahre bzw. Jahrzehnte nach Beginn der Exposition von RHI, auftritt<sup>60</sup>. In einer Kohorte von 51 bestätigten CTE-Betroffenen konnten aus der retrospektiv erhobenen Fremdanamnese ein möglicher Symptombeginn im Alter von durchschnittlich 42,8 Jahren mit einer Spannweite von 25 bis 76 Jahren ermittelt werden<sup>58</sup>. In weiteren Studien wird angenommen, dass ein Auftreten der ersten Symptome der CTE im Durchschnitt acht Jahre nach dem Ende der professionellen Karriere erfolgt<sup>24,58</sup>. Eine genaue Feststellung des Zeitpunktes der ersten

Symptommanifestationen ist derzeit aufgrund fehlender diagnostischer Kriterien zu Lebzeiten der Spieler nicht möglich.

Die Bandbreite der Symptome kann laut den retrospektiv erhobenen Daten zufolge kognitive Beeinträchtigungen, exekutive Dysfunktion, Stimmungs- und Verhaltensänderungen, Gedächtnisstörungen sowie Depressionen bis hin zu Selbstmordgedanken umfassen<sup>33,60,61</sup>. Aus Berichten zur Abfolge der Symptommanifestationen der Betroffenen wurden in der Literatur zwei Gruppen identifiziert<sup>61</sup>: Eine mit anfänglichen kognitiven Beeinträchtigungen, die sog. „kognitive Gruppe“, und eine, die vorrangig Stimmungs- und Verhaltensänderungen aufwies, die sog. „Stimmungs- und Verhaltensgruppe“. Letztere zeigte eine anfängliche Entwicklung von Stimmungs- und Verhaltensauffälligkeiten in jüngerem Alter, gefolgt von kognitiven Beeinträchtigungen im späteren Leben. Das Symptomspektrum konnte hierbei aus Depression, Hoffnungslosigkeit, Aggression, Impulsivität und Gewalttätigkeit bestehen. Im Vergleich zur Stimmungs- und Verhaltensgruppe waren Betroffene der kognitiven Gruppe zu Symptombeginn im Durchschnitt älter. Der kognitive Abbau äußerte sich bei dieser Gruppe in Form von Gedächtnisschwierigkeiten oder exekutiven Dysfunktionen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer späteren Demenz führten. Berichten zufolge litten Betroffene der kognitiven Gruppe weniger unter Stimmungs- und Verhaltensänderungen zu Lebzeiten.

### **5.2.6 Diagnostischer Ansatz**

Ziel der aktuellen wissenschaftlichen Forschung ist die Entwicklung von diagnostischen Kriterien der CTE zu Lebzeiten. Da Spieler mit diagnostizierter CTE nicht mehr für klinische Untersuchungen zur Verfügung stehen, werden diese an Sportlern mit erhöhtem Risiko, an einer CTE zu erkranken, durchgeführt. Die nachfolgenden diagnostischen Ansätze beziehen sich daher sowohl auf symptomatische als auch auf asymptomatische Spieler, die einer Exposition von RHI ausgesetzt sind oder waren.

#### **5.2.6.1 Klinische Kriterien**

Die klinische Abgrenzung von CTE zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit, der frontotemporalen Demenz oder der Lewy-Body-Demenz ist problematisch. Frühe Stimmungs- und Verhaltensänderungen treten auch bei der frontotemporalen Demenz auf<sup>62</sup>, während kognitive Einschränkungen wie Gedächtnisstörungen typisch für die Alzheimer-Demenz sind<sup>63</sup>.

Aufgrund von Alterungsprozessen des Gehirns<sup>33</sup> wird davon ausgegangen, dass eine Erkrankung an der CTE nicht isoliert, d.h. ohne vorhandene Begleiterkrankungen, auftritt<sup>64</sup>.

Dennoch wurden im Jahr 2014 erstmals diagnostische Kriterien für das sog. traumatische Enzephalopathiesyndrom (englisch: Traumatic Encephalopathy Syndrome [TES]) festgelegt<sup>65</sup>. Diese basierten auf dem damaligen Stand der Forschung und wurden im Jahr 2021 grundlegend überarbeitet<sup>66</sup>. Zur Diagnose eines TES müssen 4 Kriterien erfüllt werden: (1) In der Vorgeschichte muss eine Exposition gegenüber RHI stattgefunden haben, unabhängig davon, ob im Sport, im Militärdienst oder mit anderweitigem Ursprung. (2) Klinische Symptome einer kognitiven Beeinträchtigung und/oder einer neurobehavioralen Dysregulation müssen diagnostiziert worden sein. (3) Eine Progression der Symptome muss vorliegen. (4) Die Symptomatik ist nicht besser erklärbar durch eine andere Erkrankung. Wird ein TES diagnostiziert, kann dieses weitergehend in 5 Schweregrade eingeteilt werden, die sich an der funktionalen Beeinträchtigung bzw. dem Schweregrad einer Demenz orientieren.

#### 5.2.6.2 Bildgebende Verfahren

Eine Diagnose der CTE zu Lebzeiten ist derzeit auch nicht durch eine geeignete Bildgebung möglich. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wird jedoch ähnlich wie bei den klinischen Kriterien eine Annäherung zur Diagnosefindung der CTE versucht<sup>67</sup>. Pathologische Veränderungen bei Sportlern mit erhöhtem CTE-Risiko konnten bereits mit nuklearmedizinischen Verfahren als auch mit Darstellungen aus der funktionellen und strukturellen Magnetresonanztomographie gewonnen werden<sup>67,68</sup>.

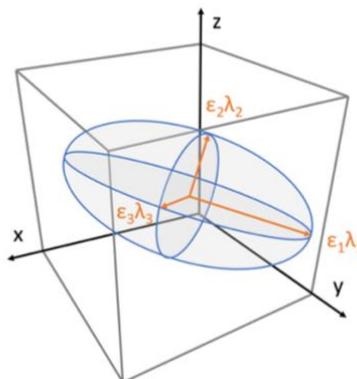
In nuklearmedizinischen Verfahren, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), können mit <sup>18</sup>F-Flortaucipir als radioaktivem Indikator Tau-Ablagerungen abgebildet werden (FTP-PET). Bei ehemaligen Spielern der NFL wurde in frontotemporalen, medial temporalen, superior frontalen und links parietalen Regionen erhöhte Ablagerungen von Tau identifiziert<sup>69,70</sup>. Diese Regionen waren dabei identisch zu denen in Stadium 3 und 4 der beschriebenen CTE-Pathologie<sup>69</sup>. Auch die [18F]Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET), welche mittels radioaktiv markierter Glukose den zerebralen Glukosemetabolismus detektiert, liefert Hinweise auf Veränderungen, die möglicherweise durch RHI ausgelöst wurden. Mit diesem Verfahren wurde bei Boxern mit langjähriger Kampferfahrung ein Glukosehypometabolismus insbesondere in frontalen Regionen gefunden<sup>71,72</sup>. Ebenso wurden in der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) Veränderungen bei ehemaligen NFL-Spielern beschrieben. Bei den Probanden zeigte sich eine diffus verteilte Reduktion des zerebralen Blutflusses<sup>73,74</sup>.

Auffälligkeiten in der Untersuchung von ehemaligen, symptomatischen NFL-Spielern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte in Darstellungen der funktionellen Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Bei den Spielern wurde eine Hypoaktivität in neuronalen Netzwerken höherer Hirnfunktionen detektiert, die für Gedächtnisleistungen<sup>75</sup>, Sprache<sup>76</sup> und exekutive Funktionen<sup>77</sup> benötigt werden.

In dieser kumulativen Dissertation liegt der Fokus auf der strukturellen Magnetresonanztomographie, da beide Veröffentlichungen auf diesem bildgebenden Verfahren basieren. An dieser Stelle wird zuerst auf die methodische Analyse der weißen Substanz eingegangen (Arbeit 1), anschließend auf die Untersuchung der grauen Substanz (Arbeit 2). In Arbeit 1 wird dabei eine diffusionsgewichtete MRT-Sequenz verwendet, die sog. Diffusions-Tensor-Bildgebung (englisch: diffusion tensor imaging [DTI]), die eine hohe Sensitivität in der Detektion von mikrostrukturellen Veränderungen aufweist<sup>78</sup>. In Arbeit 2 wird die kortikale Dicke mit Hilfe einer semi-automatischen, schrittweisen Verfahrensweise extrahiert.

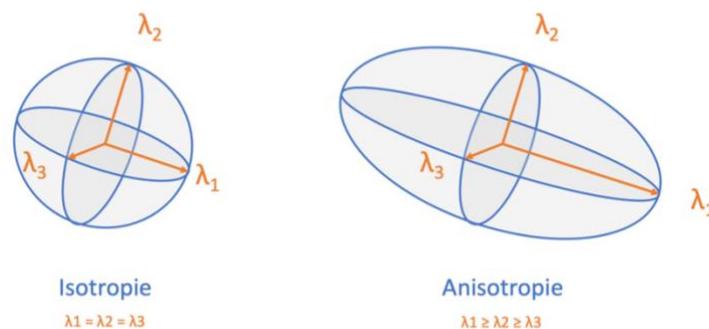
#### Magnetresonanztomographie der weißen Substanz: Diffusions-Tensor-Bildgebung (Arbeit 1)

Die DTI wurde im Jahr 1994 entwickelt<sup>78</sup>. Sie basiert auf der Messung der Diffusion von Wassermolekülen in einem Voxel (radiologische Einheit)<sup>78</sup>. Das Diffusionsgeschehen kann mit Hilfe von magnetischen Feldgradienten erfasst werden, aus denen mathematisch der sog. Diffusionstensor berechnet werden kann. Zu dessen Visualisierung kann innerhalb eines Voxels ein gedachtes Koordinatensystem implementiert werden, welches aus drei orthogonalen Achsen besteht, um die Richtung (sog. Eigenvektoren:  $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ ) und die Größe (sog. Eigenwerte:  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) der Diffusion zu beschreiben. Geometrisch entsteht eine Ellipse, deren Längsausrichtung durch  $\lambda_1$  und  $\varepsilon_1$  und deren Form durch  $\lambda_2$  und  $\varepsilon_2$ , bzw.  $\lambda_3$  und  $\varepsilon_3$  definiert ist (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Illustration des Diffusionstensors als Ellipse. Innerhalb eines Voxels (Quader) wird ein Koordinatensystem implementiert, sodass die Richtung ( $\varepsilon$ ) und die Größe ( $\lambda$ ) der Diffusion gemessen werden können.

Mithilfe der Ellipse kann auch die Eigenschaft des Mediums beschrieben werden, in der die Diffusion gemessen wurde<sup>79</sup>: Können sich die Wassermoleküle frei in jede Richtung bewegen, unabhängig von mikroskopischen Begrenzungen innerhalb des Mediums, spricht man von Isotropie. Dies wäre beispielsweise im Liquor der Fall. Die Ellipse wäre hierbei eher kugelförmig, da die drei Eigenwerte annähernd denselben Wert haben. Orientiert sich die Diffusion der Wassermoleküle jedoch an Gewebestrukturen, ist die Diffusionsrichtung eingeschränkt und wird Anisotropie genannt. Diese Art der Diffusion tritt vor allem in der weißen Substanz, die hauptsächlich aus Axonen der Nervenfasern besteht, auf. Die Ellipse wäre hierbei weniger kugelförmig und würde mit ihrer Längsausrichtung die Hauptdiffusionsrichtung des anisotropen Mediums widerspiegeln (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Das Diffusionsgeschehen skizziert in verschiedenen Medien. Eine unbegrenzte Diffusion herrscht in isotropen Medien (links), wohingegen eine eingeschränkte Diffusion in anisotropen Medien zu finden ist (rechts).

Um die Eigenschaften des Mediums nicht nur visuell darzustellen sondern auch quantitativ zu beschreiben, wurden vier Diffusionsparameter definiert<sup>79-81</sup>: (1) Die mittlere Diffusivität (MD)

beschreibt die durchschnittliche Größe der drei Eigenwerte ( $MD = \sqrt{\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}}$ ) und ist somit ein Maß

für die Größe der Ellipse. (2) Die fraktionale Anisotropie (FA) wird gebildet aus der Differenz der Eigenwerte, ist dimensionslos und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Sie ist durch folgende

Formel definiert:  $FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$ . Ist FA annähernd 0, so handelt es sich um ein

isotropes Medium. Je weiter sie sich der 1 annähert, desto anisotroper ist die Substanz. Veranschaulicht beschreibt FA die Form der Ellipse und verhält sich gegenläufig zu MD. (3) Die Hauptdiffusionsrichtung, charakterisiert durch den größten Eigenwert  $\lambda_1$ , wird auch als axiale Diffusivität (AD) bezeichnet. (4) Die radiale Diffusivität (RD) wird perpendicular zu AD definiert.

Mithilfe der Diffusionsparameter kann eine Aussage über die Beschaffenheit verschiedener Hirnstrukturen getroffen werden.

Um einzelne Hirnstrukturen wie die Faserbahnen gezielt untersuchen zu können, müssen diese nach erfolgter DTI-Sequenzierung von der restlichen Hirnsubstanz extrahiert werden. Für diesen als sog. Traktographie<sup>82</sup> bezeichneten Vorgang existieren derzeit zwei gängige Methoden: Zum einen herkömmliche Verfahrensweisen, bei denen Regionen von Interesse (englisch: regions-of-interest [ROI]) definiert werden, zwischen denen die Fasern detektiert werden<sup>83,84</sup>, zum anderen neuere Analysemethoden, die Nervenfasern automatisch erkennen können und zu Clustern gruppieren. Jedoch sind die herkömmlichen Verfahrensweisen limitiert in der Anzahl der Fasertrakte, die bestimmt werden können. Daher gewinnen neuere Analyseverfahren immer mehr an Bedeutung. Sie haben den Vorteil, dass sie eine Analyse der gesamten weißen Substanz ermöglichen, wodurch sämtliche Nervenfasern zeitgleich automatisch erfasst werden können und somit eine schnellere Umsetzung erzielt wird<sup>85</sup>. Zusätzlich kann eine höhere Sensitivität erreicht werden, wenn die Methode das sogenannte „Unscented Kalman Filter“, das auf der Berechnung zweier Diffusionstensoren basiert, verwendet<sup>86</sup>. Dabei folgt der eine Tensor der Hauptrichtung der jeweiligen anatomischen Struktur, während der zweite Tensor kreuzende Fasern repräsentiert. Dieser Vorgang ermöglicht somit nicht nur die Berücksichtigung von Faserkreuzungen, sondern auch eine zuverlässige Bestimmung von Faserbahnen unabhängig von strukturellen Anomalien hervorgerufen durch beispielsweise Gliome oder Ödeme<sup>87</sup>. Eine solche Verfahrensweise erlaubt zudem eine Aussagekraft über alle Altersgrenzen hinweg<sup>88</sup>. Die Anwendung dieser moderneren Traktographiemethode kann zu einer sensitiveren Bestimmung der DTI-Parameter der einzelnen Faserbahnen führen.

Bei der Interpretation der Diffusionsparameter spielen anatomische und pathophysiologische Eigenschaften des Gewebes eine Rolle. Obwohl es wie oben genannt schon einen gewissen Konsens gibt, bleibt doch das Verständnis des Zusammenhangs der Parameter mit den tatsächlichen mikrostrukturellen Eigenschaften bisher noch unklar. Mehrere Übersichtsartikel berichten über Studien, die Veränderungen der DTI-Parameter im Sport nach langjähriger RHI-Exposition festgestellt haben<sup>67,68</sup>. Dabei zeigen sich mikrostrukturelle Veränderungen nicht nur bei symptomatischen, sondern auch bei asymptomatischen Spielern. Diese hohe Sensitivität und die fehlende Invasivität des Verfahrens sprechen für eine Eignung der DTI-Sequenz als Biomarker in der Frühdiagnostik der CTE.

#### *DTI bei sportbedingten RHI*

Zahlreiche Studien berichten von Veränderungen der Diffusionsparameter bei Sportlern nach langjähriger Ausübung von Kontaktsportarten. In einer Kohorte von 15 asymptomatischen Athleten, vorrangig bestehend aus ehemaligen Eishockeyspielern, zeigten sich Veränderungen von FA, MD und

RD in mehreren Hauptfaserbahnen des Gehirns<sup>89</sup>. Die meisten DTI-Studien berichten über Auswirkung von RHI im American Football<sup>90-98</sup>. Eine Veränderung des am meisten verwendeten Diffusionsparameters FA wurde bei diesen symptomatischen und asymptomatischen Sportlern sowohl über das gesamte Hirn hinweg beschrieben<sup>90,93,95</sup> als auch speziell in einzelnen Regionen der rechten Hemisphäre, wie dem Parietallappen<sup>92</sup>, der Capsula interna<sup>94</sup> und dem hinteren Thalamusstiel<sup>96</sup>, als auch bilateral in frontalen und parietalen Regionen<sup>99</sup> und Strukturen des limbischen Systems<sup>100</sup>. Nicht nur in den FA-Werten unterscheiden sich die Spieler von der Kontrollgruppe, es wurden auch Auffälligkeiten in anderen Diffusionsparametern entdeckt. So zeigten sich bei symptomatischen Footballspielern erhöhte AD-Werte in mehreren großen Faserbahnen der rechten Hemisphäre<sup>97</sup> wie auch erhöhte MD-Werte in Strukturen der linken Hemisphäre<sup>96</sup>.

Diese durch bildgebende Verfahren gefundenen Auffälligkeiten scheinen in Zusammenhang mit der Tau-Pathologie der CTE zu stehen. Es konnte in Post-mortem-Präparaten von CTE-Betroffenen gezeigt werden, dass Regionen mit niedrigerer FA assoziiert sind mit Ablagerungsorten von P-Tau<sup>101</sup>. Zudem wurde beschrieben, dass Spieler mit einer Historie von RHI und mithilfe von DTI gefundenen Veränderungen der Mikrostruktur auch kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen aufwiesen. Depressive Symptome und höhere kognitive Funktionen, wie beispielsweise visuelle und verbale Gedächtnisleistungen, standen in negativem Zusammenhang mit FA-Werten unterschiedlicher Hirnregionen<sup>99,102</sup>. Aufgrund dieser Ergebnisse kann die DTI ein wichtiges Instrument bei der Suche nach diagnostischen Kriterien der CTE-Pathologie bei Sportlern mit RHI-Exposition darstellen. In Arbeit 1 wird dazu eine Hauptfaserbahn des Gehirns untersucht.

#### *DTI bei sportbedingter RHI und das Corpus Callosum (CC)*

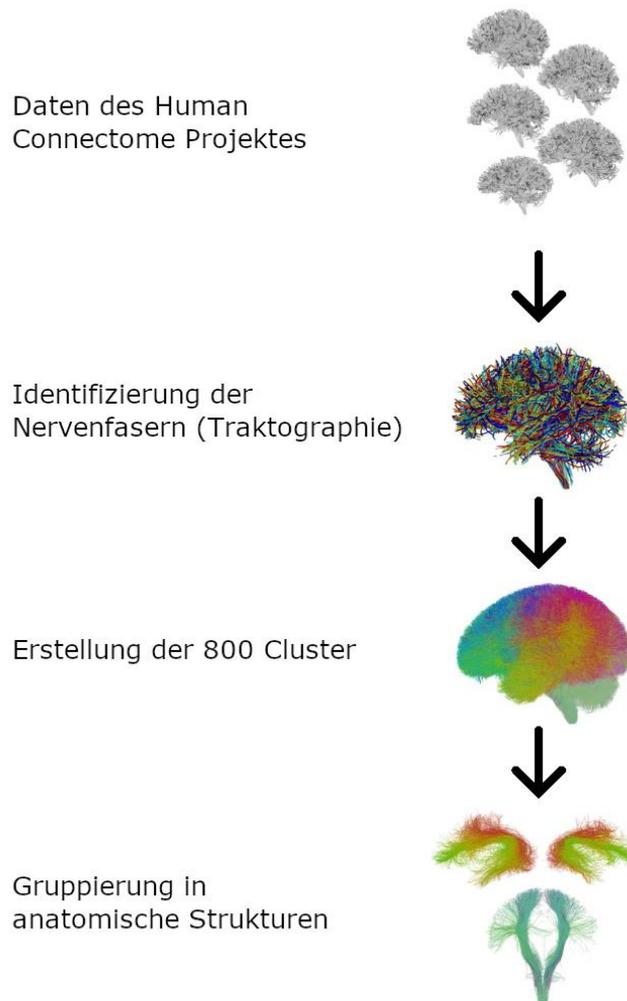
Das CC verbindet als größte Faserbahn des Gehirns die beiden Hemisphären miteinander. Anatomen untergliedern es von anterior nach posterior in vier Hauptregionen: Rostrum (Schnabel), Genu (Knie), Truncus (Stamm) und Splenium (Hinterende)<sup>103</sup>. Schätzungsweise umfasst das CC insgesamt über 200 Millionen Axone, die sowohl myelinisierte als auch unmyelinisierte Fasern beinhalten<sup>104</sup>. Der Grad der Myelinisierung der Axone variiert zwischen den einzelnen Abschnitten des CC<sup>104</sup>. Nicht nur strukturell unterscheiden sich die Regionen, ihnen werden auch verschiedene funktionale Eigenschaften zugeordnet<sup>105</sup>. Als grundlegendste Funktion transportiert das CC Informationen zwischen den beiden Hemisphären und ist dabei involviert in die Verarbeitung von höheren Hirnfunktionen<sup>106</sup>. Diese umfassen sowohl kognitive Prozesse wie das Sprachverständnis oder die Verarbeitung visueller Informationen als auch motorische Funktionen. Anomalien im CC können sich in neuropsychiatrischen Symptomen manifestieren, die beispielsweise die Stimmung, das Verhalten oder die Persönlichkeit betreffen<sup>107</sup>.

Das CC scheint besonders nach Krafteinwirkungen auf den Kopf betroffen zu sein. Sowohl eine Verringerung der weißen Substanz als auch eine Veränderung der Mikrostruktur des CC konnte in mehreren Studien zu sportbedingter mTBI gezeigt werden<sup>81,108,109</sup>. Die Ergebnisse wurden unter anderem auf die anatomische Lage des CC im Gehirn zurückgeführt. In Computersimulationen konnte mithilfe mathematischer Modelle gezeigt werden, dass das CC durch seine zentrale Lokalisation in besonderem Maße Zug- und Scherkräften bei Kopferschütterungen ausgesetzt ist im Vergleich zu anderen Hirnstrukturen<sup>110</sup>. Darüber hinaus wurde in einer Kohorte bestehend aus Football- und Eishockeyspielern mit Helm-Beschleunigungsmessungen detektiert, dass die Stärke der Krafteinwirkung auf das CC bei einem diagnostizierten SHT in Zusammenhang mit den DTI-Parametern steht<sup>111</sup>.

Nach einer Exposition von RHI konnten zudem langfristige Veränderungen im CC festgestellt werden, die vereinbar mit neurodegenerativen Veränderungen sind. In T1-gewichteten MRT-Bildern wurde bei Athleten aus Kontaktsportarten mit langjähriger Exposition gegenüber RHI eine Ausdünnung des CC gefunden<sup>112,113</sup>. Ebenso scheint es einen Zusammenhang zwischen RHI und Veränderungen der DTI-Parameter des CC zu geben. Bereits nach einer Eishockeysaison, in der Athleten wiederholte Kopferschütterungen erfuhren, wurden erhöhte Diffusionsparameter im gesamten CC beschrieben<sup>10</sup>. Ebenso zeigte sich bei 33 kanadischen Footballspielern eine Reduktion der FA in anterioren und posterioren Anteilen des CC am Ende einer Saison, in der die Spieler asymptomatisch verlaufende Kopferschütterungen erlitten hatten<sup>91</sup>. Neben diesen kurzfristigen Auswirkungen von RHI auf die Mikrostruktur des CC, wurden auch mikrostrukturelle Veränderungen Jahrzehnte später festgestellt. Im Amateurboxen waren nach Beendigung der Kontaktsportart bei 10 Boxern im Vergleich zu 9 Athleten der Kontrollgruppe FA-Werte im Splenium erniedrigt und MD-Werte im Genu erhöht<sup>114</sup>. Die Diffusionsparameter von Genu, Truncus und Splenium korrelierten dabei sowohl mit der Anzahl der Kämpfe und der Knockouts als auch mit der Anzahl der Jahre, in denen die Sportart ausgeführt wurde. Diese langfristigen Veränderungen des CC scheinen sich zudem auf die kognitive Leistung auszuwirken. In der zuvor genannten Studie standen die DTI-Parameter in Zusammenhang mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests der Boxer. Des Weiteren zeigte sich in einer Kohorte von 34 ehemaligen NFL-Spielern erniedrigte FA-Werte im CC bei den kognitiv beeinträchtigten Athleten im Vergleich zu den asymptomatischen<sup>99</sup>. Je früher die Spieler mit ihrer Kontaktsportart begannen, desto größer schienen auch die Veränderungen im anterioren CC Jahrzehnte später zu sein<sup>46</sup>. Daher könnte insbesondere die anteriore Region des CC besonders vulnerabel auf RHI reagieren. Inwiefern langjährige Hirnverletzungen im American Football aber mit mikrostrukturellen Veränderungen des CC zusammenhängen, ist weitgehend unklar.

### Methodische Durchführung der Bildgebung von Arbeit 1

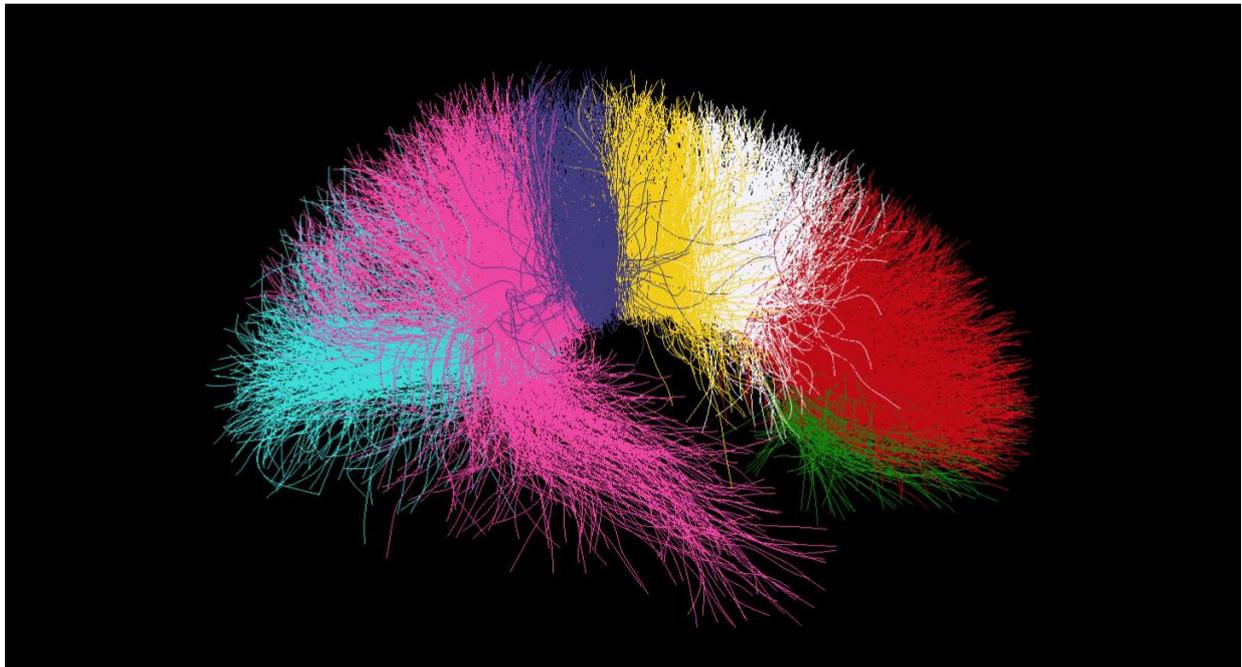
In dieser Arbeit wurde ein Algorithmus verwendet, der einen vorgenerierten Atlas des gesamten Gehirns auf Probanden der aktuellen Studie anwendet<sup>88,115-117</sup> (**Abbildung 4**). Der Atlas wurde mithilfe maschineller Lernalgorithmen anhand eines Datensets (Human Connectome Projekt<sup>118</sup>) bestehend aus 100 MRT-Bildern gesunder Personen erstellt. Im Anschluss an die Identifizierung der Nervenfasern wurden diese automatisch hinsichtlich ihrer anatomischen und funktionellen Begebenheiten in 800 Cluster zusammengefasst. Des Weiteren wurden einige Cluster initial durch einen erfahrenen Neuroanatomen zu insgesamt 58 bekannten neuroanatomischen Strukturen wie dem kortikospinalen Trakt oder dem Cingulum gruppiert. Der Algorithmus zur Generierung des Atlas kann auf aufbereitete zerebrale MRT-Bilder angewendet werden und ermöglicht eine sensitive und akkurate Analyse des gesamten Gehirns, insbesondere in Hinblick auf klinisch relevante Strukturen<sup>88</sup>.



**Abbildung 4:** Flussdiagramm zur vereinfachten Darstellung der Generierung des Faseratlases. Sowohl identifizierte Nervenfasern als auch Cluster sind in unterschiedlichen Farben gekennzeichnet (modifiziert nach<sup>117</sup>).

Die Prozessierung der DWI-Rohbilder folgte einer standardisierten, vom PNL entwickelten Pipeline (<https://github.com/pnlbwh>). Diese umfasste eine erste Qualitätskontrolle der Bilder, eine Achsenangleichung und Zentrierung mit anschließender erneuter visueller und quantitativer Qualitätskontrolle. Anschließend wurden Bewegungen und die sog. „eddy currents“ (Stromschleifen) korrigiert. Nachfolgend wurden Masken erstellt, die das Gehirn von umliegenden Strukturen abgrenzen sollten. Ausschließlich auf diese markierten Scan-Areale (dem Gehirn), wurde nun im Anschluss die Traktographie durchgeführt. Die zugehörigen Skripte sowohl für die Traktographie als auch den Faseratlas sind öffentlich zugänglich (<https://github.com/pnlbwh/ukfractography> und <https://github.com/SlicerDMRI/ORG-Atlases>).

Die weiterführenden Schritte bis zur Erstellung der Diffusionsparameter umfassten eine entropiebasierte Registrierung der Traktographie<sup>116</sup>, die Exklusion von Ausreißern<sup>117</sup> und die Anwendung auf probandenbezogene Daten<sup>88</sup>. Der Atlas stellte nach funktionell-anatomischen Gesichtspunkten eine Unterteilung des CC in sieben Untereinheiten bereit, die auf der Vorlage von Witelson 1989<sup>119</sup> basieren: Rostrum (CC1), Genu (CC2), anteriorer (CC3 und CC4) und posteriorer (CC5 und CC6) Anteil des Truncus und Splenium (CC7) (**Abbildung 5**). Von jeder Untereinheit wurden unter Anwendung der Software 3D Slicer<sup>120</sup> (<https://github.com/SlicerDMRI/whitematteranalysis>) die vier DTI-Parameter (FA, MD, RD und AD) extrahiert und als Grundlage für die statistischen Analysen verwendet.



**Abbildung 5:** Darstellung der Unterteilung des Corpus Callosums in 7 Untereinheiten: Rostrum (CC1, grün), Genu (CC2, rot), anteriorer Teil des Truncus (CC3, weiß; CC4, gelb), posteriorer Teil des Truncus (CC5, lila; CC6, pink), Splenium (CC7, türkis).

## Magnetresonanztomographie der grauen Substanz: Die kortikale Dicke (Arbeit 2)

Eine Abnahme der kortikalen Dicke ist mit fortschreitendem Alter physiologisch<sup>121–123</sup>. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wird jedoch eine beschleunigte Atrophie des Kortex wie beispielsweise bei der Alzheimer-Demenz<sup>124,125</sup> oder der Huntington-Erkrankung<sup>126,127</sup> beschrieben. Mehrere Studien berichten von einer Abnahme der Dicke des zerebralen Kortex nach RHI in Kontaktsportarten wie Fußball<sup>14</sup>, Eishockey<sup>128,129</sup> oder Rugby<sup>130</sup>. Auch bei ehemaligen Spielern des American Footballs zeigte sich eine Reduktion der kortikalen Dicke unterschiedlicher Kortexareale<sup>94,129,131,132</sup>. Beispielsweise wurden Atrophien im rechten Hippocampus<sup>132</sup> und in unterschiedlichen Regionen des Frontal-, Temporal- und Parietallappens<sup>94,129,131</sup> beschrieben. Langjährige RHI scheinen daher eine negative Auswirkung auf die kortikale Dicke zu haben. Die Untersuchung der Hirnatrophie durch Bestimmung der kortikalen Dicke kann Aufschluss über den zugrundeliegenden Pathomechanismus einer Erkrankung geben.

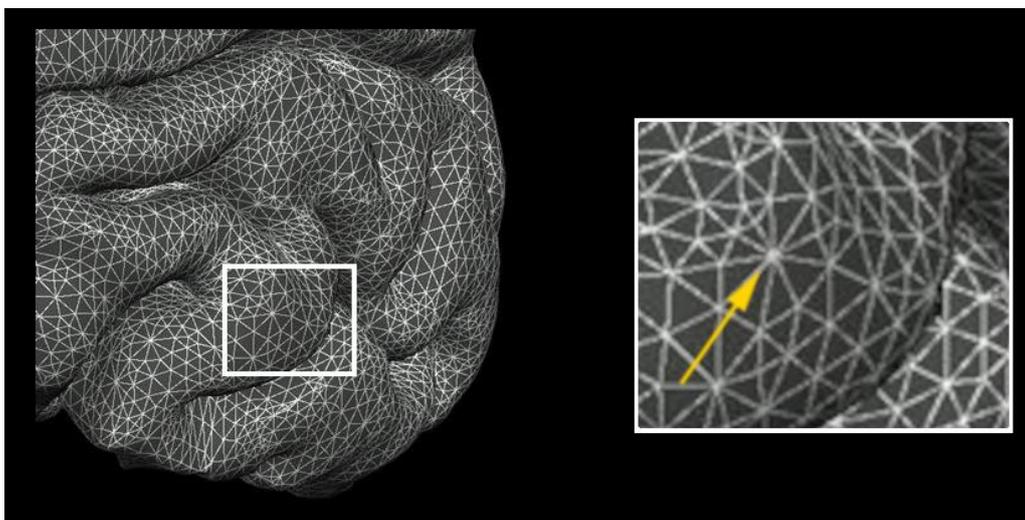
Die kortikale Dicke wird definiert als der Abstand der Grenze von weißer zu grauer Substanz und der Kortexoberfläche. Diese reicht von 1,6 bis 4 mm (durchschnittlich 2,6 mm) und unterliegt starken regionalen Schwankungen<sup>133</sup>. Die Methodik zur Bestimmung der kortikalen Dicke in den verschiedenen Hirnregionen hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert. In den 90er Jahren war es üblich, erhobene Schnittbilddaten auf standardisierte 3D-Modelle zu projizieren<sup>134,135</sup>. Der Nachteil war, dass ca. 70% der Kortexoberfläche nicht erfasst werden konnte, da die hochgradige Faltung des Kortex einen Großteil der Oberfläche verdeckte<sup>136</sup>. Aus diesem Grund wurde eine 2D-Analysemethode entwickelt, die aus einer Aufblähung und Abflachung der Hemisphären besteht. Nachfolgend wurden diese in eine kugelförmige Oberfläche transformiert, auf die ein externes Koordinatensystem gelegt wurde<sup>137</sup>. Dieses oberflächen-basierte Koordinatensystem ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit von verschiedenen Hirnoberflächen. Anschließend kann manuell oder automatisch die kortikale Dicke bestimmt werden.

Manuelle Methoden zur Bestimmung der Kortexdicke sind zeitaufwendig, benötigen fortgeschrittene Kenntnisse der Neuroanatomie und beinhalten oft Messfehler aufgrund des hochgradig gefalteten Kortexmantels. Die Problematik der hohen Faltung des Kortex zeigt sich besonders in Abschnitten, in denen die Kortexoberfläche nicht senkrecht zu einer der Hauptachsen des bereits oben genannten Koordinatensystems ist. Dabei kann beispielsweise in einem koronaren Schnitt im Vergleich zu einer axialen Schichtführung die kortikale Dicke dramatisch überschätzt werden<sup>138</sup>. Automatische Methoden sind präziser, da aus multiplen orthogonalen Schichten die Ebene mit der größten perpendikularen Ausrichtung zur Kortexoberfläche ausgewählt werden kann. Mit einer

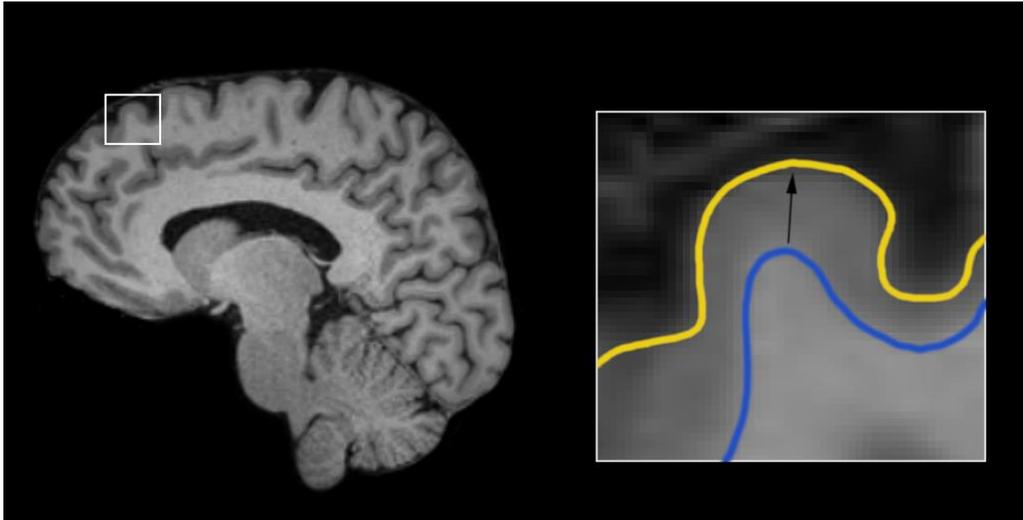
Standardabweichung zwischen den intersubjektiven Messwerten von weniger als 0,5 mm<sup>138</sup>, wurde daher in Arbeit 2 eine akkurate Methode zur Bestimmung der kortikalen Dicke verwendet.

### Methodische Durchführung der Bildgebung von Arbeit 2

Vor der Bestimmung der kortikalen Dicke wurde in dieser Untersuchung ebenfalls die hausinterne Pipeline angewendet (<https://github.com/pnlbwh>), um die Rohdaten der T1-gewichteten MRT-Sequenzen für weitere Analysen vorzubereiten. Die Teilschritte bestanden aus einer Achsenangleichung und Zentrierung der Bilder mit anschließender visueller Qualitätskontrolle durch Verwendung der Software 3D Slicer (<https://github.com/SlicerDMRI/whitematteranalysis>). Im Anschluss wurde zur Bestimmung der kortikalen Dicke ein semi-automatischer, schrittweiser Algorithmus ausgeführt<sup>138</sup>, wobei die Darstellung mit Hilfe der Software FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)<sup>139</sup> erfolgte. Die Arbeitsschritte umfassten eine Entfernung aller anderen Strukturen abgesehen von der Hirnmasse, eine Transformation nach Talairach<sup>140</sup> und anschließend eine nach Signalintensitäten (Graustufen im T1-gewichteten Bild) durchgeführte Segmentierung der Hirnabschnitte, um die Grenzen zwischen weißer und grauer Substanz und des Liquors zu erfassen<sup>141</sup>. Im Anschluss wurde wie oben beschrieben eine Aufblähung des Kortex durchgeführt, um in den Sulci versteckte Areale visualisieren zu können<sup>137</sup>. Es erfolgte eine Unterteilung der Kortexareale auf Basis des Desikan-Killiany Atlases<sup>142</sup>. Die kortikale Dicke wurde bei dieser Untersuchung als die kürzeste Distanz von der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz zu einem Vertex der Hirnoberfläche definiert<sup>138</sup>. Ein Vertex beschreibt die Eckpunkte von kleinen Dreiecken, die FreeSurfer auf die Hirnoberfläche projiziert (**Abbildungen 6 und 7**).



**Abbildung 6:** FreeSurfer projiziert auf die Hirnoberfläche kleine Dreiecke. Ein Eckpunkt dieser Dreiecke wird als Vertex bezeichnet (Bild modifiziert nach<sup>143</sup>).



**Abbildung 7:** Die kortikale Dicke wird als der geringste Abstand zwischen der Grenze von grauer und weißer Substanz (blaue Linie) und einem Vertex der Hirnoberfläche (gelbe Linie) definiert.

#### 5.2.6.3 Biomarker in Serum und Liquor

Fluide Biomarker aus Liquor, Blut oder Sputum bei Sportlern mit erhöhtem CTE-Risiko können Hinweise auf neurodegenerative Veränderungen liefern und gegebenenfalls zukünftig auf einen Beginn oder das Vorliegen der CTE hindeuten<sup>144,145</sup>. Ein Vorteil dieser Biomarker ist die schnelle Verfügbarkeit und Auswertung und eine daraus resultierende gute Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Die in Frage kommenden Substanzen wurden hierfür aus den pathogenetischen Prozessen abgeleitet, die laut der aktuellen Forschung der CTE zugrunde liegen könnten.

Langjährige Exposition gegenüber RHI, die zu der Entwicklung einer CTE führen kann, fördert neuroinflammatorische Prozesse im Gehirn<sup>146</sup>. Eine anhaltende Neuroinflammation kann Nervenzellen beschädigen und letztlich zu einem Untergang der Zelle, bzw. einer Neurodegeneration führen<sup>147</sup>. Bei diesem Vorgang können Strukturproteine des Zytoskeletts freigesetzt werden, wie das Protein Tau<sup>148</sup>. Tau stabilisiert in den Axonen die Mikrotubuli und unterstützt den axonalen Transport<sup>149</sup>. Neuroinflammatorische Prozesse werden als auslösende Faktoren einer abnormalen Phosphorylierung und Akkumulation von Tau diskutiert<sup>150</sup>. Da Tau in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu überwinden, können veränderte Tau-Konzentrationen nicht nur im Liquor sondern auch im Blut festgestellt werden<sup>151</sup>. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer wurden aber nicht nur erhöhte Werte von phosphoryliertem Tau (P-Tau) im Blutplasma gemessen, sondern auch abnorme Werte aller Isoformen von Tau (T-Tau)<sup>152,153</sup>. Ähnliche Ergebnisse konnten bei ehemaligen Spielern der NFL, deren kognitive und behaviorale Symptome auf eine Neurodegeneration im Rahmen einer CTE hindeuten könnten, gezeigt werden. In dieser Gruppe war eine vermehrte Exposition von RHI positiv korreliert mit erhöhten Konzentrationen von T-Tau sowohl

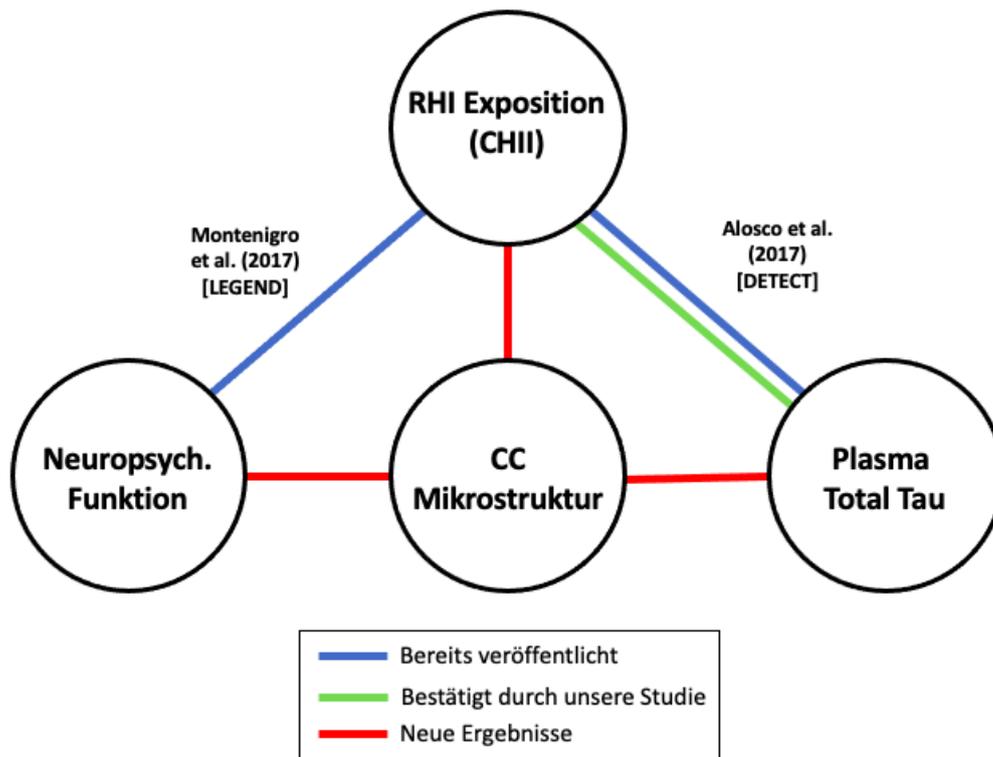
im Liquor<sup>154,155</sup> als auch im Plasma<sup>156</sup>. Aufgrund der unkomplizierten Erhebung kommt Plasma T-Tau in besonderem Maße als Biomarker für die Diagnostik der CTE in Frage. Darüber hinaus allerdings ist weitgehend unklar, inwiefern die Werte von Plasma T-Tau bei Sportlern mit langjähriger RHI-Exposition mit mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns in Zusammenhang stehen.

Weitere in der Literatur genannte Biomarker für die Diagnostik der CTE sind das Strukturprotein Neurofilament light chain Protein (NfL)<sup>157</sup> und ein auf den myeloischen Zellen befindlicher Rezeptor (englisch: triggering receptor expressed on myeloid cells 2, [TREM2]), der bei inflammatorischen Prozessen Mikroglia aktiviert<sup>158</sup>. Erhöhte Werte sowohl von TREM2<sup>154</sup> als auch von NfL<sup>159,160</sup> wurden bereits im Nervenwasser von Sportlern mit RHI-Exposition beschrieben. Derzeit existiert jedoch noch kein ausreichend validierter Biomarker aus Sputum, Blut oder Liquor, der zur Diagnose der CTE beitragen könnte.

### 5.3 Fragestellungen

Trotz zahlreicher Studien zum Thema RHI und deren langfristige Folgen fehlt bisher das Verständnis für den pathomechanischen Einfluss auf Veränderungen spezieller Hirnareale wie des CC oder des zerebralen Cortex. Zusätzlich ist in Hinblick auf das erhöhte Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, hier der CTE, die Suche nach Biomarkern essenziell. Ein Zusammenhang mit dem potenziell in Frage kommenden T-Tau im Blutplasma und dessen Korrelation mit Veränderungen der Mikrostruktur der weißen Substanz bleibt bisher ungeklärt. Ob sich die Hirnveränderungen nach Exposition von RHI auch in der Kognition zeigen, wurde bisher nicht erforscht. Daher werden als Grundlage dieser kumulativen Doktorarbeit folgende Fragestellungen definiert, die in den ihr zugrunde liegenden Publikationen beantwortet werden:

- 1) Führt die langjährige Exposition von RHI zu mikrostrukturellen Veränderungen des CC?  
(**Arbeit 1**)
- 2) Stehen mögliche Veränderungen im CC in Zusammenhang mit Plasma T-Tau-Werten?  
(**Arbeit 1**)
- 3) Werden durch die Veränderungen im CC die Ergebnisse neuropsychologischer Tests beeinflusst? (**Arbeit 1**)  
[Ein Überblick über die Hypothesen der Arbeit 1 gibt die **Abbildung 8**]
- 4) Besteht ein Zusammenhang zwischen AFE und einer Atrophie der grauen Substanz, bemessen an der kortikalen Dicke? (**Arbeit 2**)
- 5) Hat die Veränderung der kortikalen Dicke Einfluss auf die Kognition der Sportler? (**Arbeit 2**)



**Abbildung 8:** Die Hypothesen von Arbeit 1 dargestellt in einem Schaubild.

---

## 6 Zusammenfassung Arbeit 1

### 6.1 Methoden

Die Studie basiert auf den Daten der US-amerikanischen Studie „Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests“ (DETECT), die zwischen 2011 und 2015 ehemalige, symptomatische NFL-Spieler mit dem Ziel untersuchte, in vivo Biomarker zur Diagnose der CTE zu identifizieren. Einschlusskriterien waren ein männliches Geschlecht, ein Alter zwischen 40 und 69 Jahren, eine Mindestspieldauer von 12 Jahren im professionellen American Football (davon mindestens 2 Jahre in der NFL) und selbstberichtete kognitive, stimmungs- oder verhaltensauffällige Symptome, die über 6 Monate bereits bestanden. Von den insgesamt 96 Probanden wurden 75 aufgrund vollständiger Bildgebungsdaten in diese Untersuchung eingeschlossen. Zu jedem Spieler wurde zur Abschätzung der RHI-Exposition der CHII bestimmt, der auf dem individuellen Football-Hintergrund sowie auf Daten aus Helm-Beschleunigungsmessungen basiert. Aus dem Blut der Probanden wurde Plasma T-Tau bestimmt. Die durchgeführten neuropsychologischen Tests umfassten den Trail Making Test Teil A und Teil B (TMT-A, TMT-B)<sup>161</sup>, den Controlled Oral Word Association Test (COWAT)<sup>162</sup>, den Behavioral Regulation Index (BRI)<sup>163</sup> und den Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult version (BRIEF-A)<sup>164</sup>. Die diffusionsgewichteten Bildgebungsdaten wurden auf einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom Verio, Siemens Healthineers AG, Erlangen) erhoben. Die Prozessierung der Bilder bis zur Unterteilung des CC in sieben Untereinheiten und der Extraktion der DTI-Parameter erfolgte unter Anwendung der Software 3D Slicer (<http://smri.slicer.org>) und der Skripte des vorgenerierten Atlases (<https://github.com/pnlbwh/ukfractography>). Zur statistischen Auswertung wurden generalisierte lineare Modelle verwendet, die mit Hilfe der Software Statistical Analysis System (SAS version 9.4; SAS Institute Inc., NC, USA) erstellt wurden.

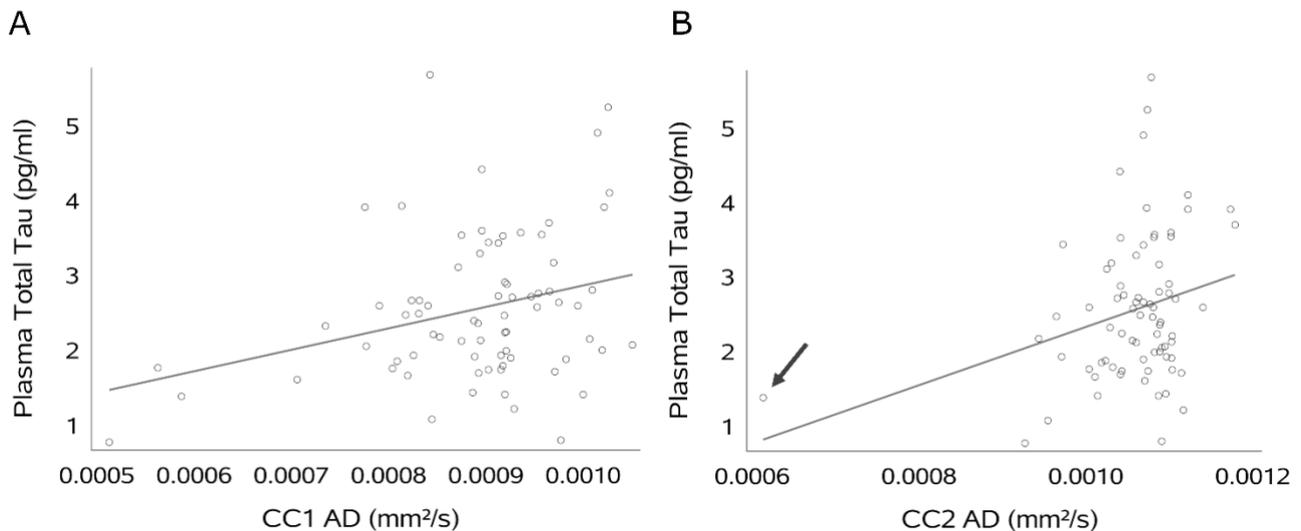
### 6.2 Ergebnisse

#### Zusammenhang zwischen Kopfverletzungsexposition und Diffusionsparametern

Das Rostrum des CC stand in Assoziation mit der RHI-Exposition. Je höher der CHII, desto höher auch AD in CC1 ( $p = 0,033$ ,  $r = 0,32$ ).

### Zusammenhang zwischen Diffusionsparametern und Plasma T-Tau

Es wurde eine positive Korrelation zwischen AD von Rostrum und Genu mit Plasma T-Tau gefunden. Je größer AD in diesen Regionen, desto höher auch Plasma T-Tau der Spieler (CC1:  $p = 0,044$ ,  $r = 0,2996$ ; CC2:  $p = 0,044$ ,  $r = 0,285$ ; **Abbildung 9**). Der Ausreißer in CC2 wurde aufgrund der hohen Datenqualität beibehalten.



**Abbildung 9:** Die Streudiagramme zeigen den Zusammenhang zwischen Plasma T-Tau und AD von CC1 (Diagramm A) und CC2 (Diagramm B). Der Pfeil markiert den Ausreißer in CC2. (Abbildung modifiziert aus Arbeit 1)

### Zusammenhang zwischen Diffusionsparametern und neuropsychologischen Tests

Diffusionsparameter der beiden vorderen CC-Regionen standen in Zusammenhang mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests. Dabei korrelierten eine bessere Leistung in den Tests TMT-A, TMT-B, COWAT und BRI mit höheren Werten der Diffusionsparameter sowohl in CC1 (**TMT-A** trace:  $p = 0,0184$ ,  $r = 0,3313$ ; AD:  $p = 0,0376$ ,  $r = 0,3063$ ; RD:  $p = 0,0331$ ,  $r = 0,2848$ ; **TMT-B** trace:  $p = 0,0192$ ,  $r = 0,3056$ ; RD:  $p = 0,0138$ ,  $r = 0,341$ ) als auch in CC2 (**TMT-A** FA:  $p = 0,0024$ ,  $r = 0,3613$ ; AD:  $p = 0,0215$ ,  $r = 0,2841$ ; **TMT-B** FA:  $p = 0,0024$ ,  $r = 0,359$ ; AD:  $p = 0,0253$ ,  $r = 0,2659$ ; **COWAT** FA:  $p = 0,0024$ ,  $r = 0,3599$ ; AD:  $p = 0,0215$ ,  $r = 0,3201$ ; **BRI** AD:  $p = 0,0215$ ,  $r = 0,2858$ ).

## 6.3 Diskussion

In dieser Studie wurde gezeigt, dass mikrostrukturelle Veränderungen im CC in Zusammenhang mit RHI im American Football und den Plasmaspiegeln von T-Tau stehen. Letztere könnten durch die direkte Einwirkung der RHI oder durch sekundäre Schädigungen im Rahmen einer Neurodegeneration bedingt sein. Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen der Mikrostruktur des Rostrums und

Genus des CC und sowohl kognitiven Fähigkeiten als auch Stimmung und Verhaltensweisen nachgewiesen.

#### Zusammenhang zwischen Exposition von Kopfverletzungen und Diffusionsparametern

Eine höhere Rate an Kopfverletzungen war mit höheren Werten von AD im Rostrum des CC assoziiert. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls Veränderungen in anterioren Teilen des CC nach Exposition gegenüber RHI berichten<sup>46</sup>. Eine erhöhte Vulnerabilität dieser Region könnte durch die hohe Dichte von Axonen geringeren Durchmessers bedingt sein<sup>104</sup>, die besonders sensibel auf Zug- und Scherkräfte reagieren<sup>165</sup>.

Die Interpretation des Diffusionsparameters AD stellt sich hingegen als schwieriger dar. Wie auch die anderen Parameter, bezieht sich AD auf die Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines Voxels. Diese weist durch verschiedene Einflüsse wie unterschiedliche Zelltypen und -strukturen eine hohe Komplexität auf. Es wurde vermutet, dass geringere Werte von AD auf eine axonale Funktionsbeeinträchtigung hindeuten könnten<sup>81</sup>, erhöhte AD-Werte hingegen auf eine Persistenz der durch mTBI hervorgerufenen axonalen Schädigungen wie beispielsweise Schwellungen oder Ödeme<sup>166</sup>. Weitere Untersuchungen sind jedoch nötig, um den von AD abgebildeten Pathomechanismus zu ergründen.

#### Zusammenhang zwischen Diffusionsparametern und Plasma T-Tau

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass erhöhte Werte von Plasma T-Tau in Zusammenhang mit erhöhter AD in den vorderen CC-Regionen stehen. Bis dato ist unklar, inwiefern die Diffusionsparameter mit den Plasma T-Tau-Werten nach RHI-Exposition in Verbindung stehen. Erniedrigte FA-Werte und höhere RD-, AD- und MD-Werte verschiedener Hirnregionen wurden mit erhöhten T-Tau-Konzentrationen im Liquor sowohl bei Probanden mit milder kognitiver Beeinträchtigung<sup>167,168</sup> als auch bei Patienten, die sich in frühen Stadien neurodegenerativer Erkrankungen befanden<sup>169</sup>, in Verbindung gebracht. In Bezug auf das CC berichtet nur eine Studie von einer Assoziation zwischen Plasma T-Tau und Diffusionsparametern des anterioren CC nach RHI-Exposition<sup>170</sup>. Ursächlich wird hier eine direkte, axonale Schädigung mit nachfolgender Degeneration und Freisetzung von Tau als Folge der RHI gesehen. Langfristige Folgen von RHI wurden hierbei nicht untersucht. Es scheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass nach einer direkten Schädigung die Werte von T-Tau im Blutplasma noch viele Jahre bis Jahrzehnte erhöht bleiben. Daher wird an dieser Stelle eher vermutet, dass sportbedingte RHI eine progressive, neurodegenerative Erkrankung

auslösen, die letztlich auch zu einer Erhöhung von Plasma T-Tau führt. Hierbei könnte eine chronische Neuroinflammation eine Rolle spielen, die geprägt ist von einer erhöhten Aktivität der Mikroglia und der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Exzitotoxinen<sup>171</sup>. Die freigesetzten Substanzen unterhalten neurodegenerative Prozesse. Als mögliche weitere Ursache der Erhöhung von Plasma T-Tau nach RHI-Exposition wird eine zerebrale Minderperfusion angeführt, die bereits bei anderen Tauopathien beschrieben wurde<sup>172</sup> und ebenso bei Studien über sportbedingte RHI<sup>6</sup>. Eine Hypoperfusion des Cerebrums kann zu einer erhöhten Durchlässigkeit von Tau durch die Zellmembran mit extravasaler Akkumulation und Überwindung der BHS führen<sup>151</sup>. In Regionen mit erhöhtem perivaskulärem Vorkommen von Tau wurde eine Dysregulation der BHS bei Athleten mit erhöhter RHI-Exposition beschrieben<sup>173</sup>.

#### Zusammenhang zwischen Diffusionsparametern und neuropsychologischen Tests

In dieser Studie waren erhöhte Diffusionsparameter mit einer besseren neurokognitiven Leistung und einer geringeren behavioralen Beeinträchtigung assoziiert. Hinsichtlich der FA ist dies nicht verwunderlich, da erhöhte FA-Werte des Öfteren in Zusammenhang mit einer besseren kognitiven Leistung stehen<sup>174</sup>. Die Untersuchungen dieser Studie ergaben jedoch auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten AD-Werten und besseren neuropsychologischen Leistungen. Das hier vorliegende Ergebnis könnte beeinflusst sein durch das Design der Studie, da diese als Querschnittsstudie konzipiert wurde und keine Aussage zum zeitlichen Verlauf der neuropsychologischen Fähigkeiten zulässt.

## **6.4 Schlussfolgerung**

Diese Studie zeigt bei ehemaligen, symptomatischen American-Football-Spielern einen Zusammenhang zwischen mikrostrukturellen Veränderungen in der vorderen CC-Region und der Exposition gegenüber RHI, Plasma T-Tau und der neuropsychologischen Funktion. Diese Veränderungen der weißen Substanz könnten bedingt sein durch eine Kombination verschiedener pathologischer Einflüsse wie lokale Verletzungen durch Zug- und Scherkräfte, chronische Neuroinflammation, Neurodegeneration und zerebrale Minderperfusion. Zur Klärung der Kausalität sind longitudinale Studien vonnöten.

## 6.5 Eigenanteil

Als Erstautorin dieser Arbeit habe ich den gesamten Prozess von der Erarbeitung der Hypothesen bis zum Schreiben der Publikation teils selbst durchgeführt, teils koordiniert. Obwohl die Daten für meine Untersuchung bereits vorlagen, konnte ich dennoch Erfahrungen in der Datenerhebung bei einer thematisch verwandten Studie (REPIMPACT) unserer Forschungsgruppe cBRAIN der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) sammeln. Hier war ich für neuropsychologische Untersuchungen, Testung der Balance und Blut- und Speichelentnahme bei Jugendlichen verantwortlich. Darüber hinaus bestand meine Aufgabe darin, die Präprozessierung der Blut- und Speichelproben im Labor vorzunehmen. Nach der anfänglichen Literaturrecherche und der Formatierung der Daten der Studie DETECT, aus denen diese Arbeit hervorgeht, habe ich in mehreren Schritten die Anwendung des automatischen Atlases mithilfe von Shell-Programmen und der Software 3D Slicer erlernt und durchgeführt. Die Schritte bis zur Erstellung der Diffusionsparameter umfassten eine entropiebasierte Registrierung der Traktographie<sup>116</sup>, die Exklusion von Ausreißern, die Anwendung auf die probandenbezogenen Daten und eine Bestimmung der DTI-Parameter ausgewählter anatomischer Strukturen. Die statistische Auswertung habe ich eigenständig mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> durchgeführt. Im Anschluss habe ich das Manuskript inklusive der Tabellen, der meisten statistischen Graphiken und der Abbildung der CC-Segmentierung erstellt. Im Review-Prozess habe ich einige der Rückfragen bearbeitet. Bei der Anwendung der zugehörigen Skripte des Atlases wurde ich von den Programmierern des Laboratory of Mathematics in Imaging (LMI) der Harvard Medical School unterstützt. Bei der Durchführung der statistischen Analysen habe ich Unterstützung von Yorghos Tripodis, Professor für Biostatistik der Boston University, erhalten. In den Arbeitsschritten bis zur Erhebung und Auswertung der Daten half mir die Arbeitsgruppe des Psychiatry Neuroimaging Laboratory (PNL) der Harvard Medical School in Boston. Zusätzlich wurde ich bei der kritischen Hinterfragung der Hypothesen sowie bei der Verfassung und Überarbeitung des Artikels und dessen Review-Prozesses von meinen Kollegen im Psychiatry Neuroimaging Laboratory (PNL) der Harvard Medical School und von cBRAIN unterstützt. Während der gesamten Arbeit stand ich unter direkter Betreuung meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Inga K. Koerte.

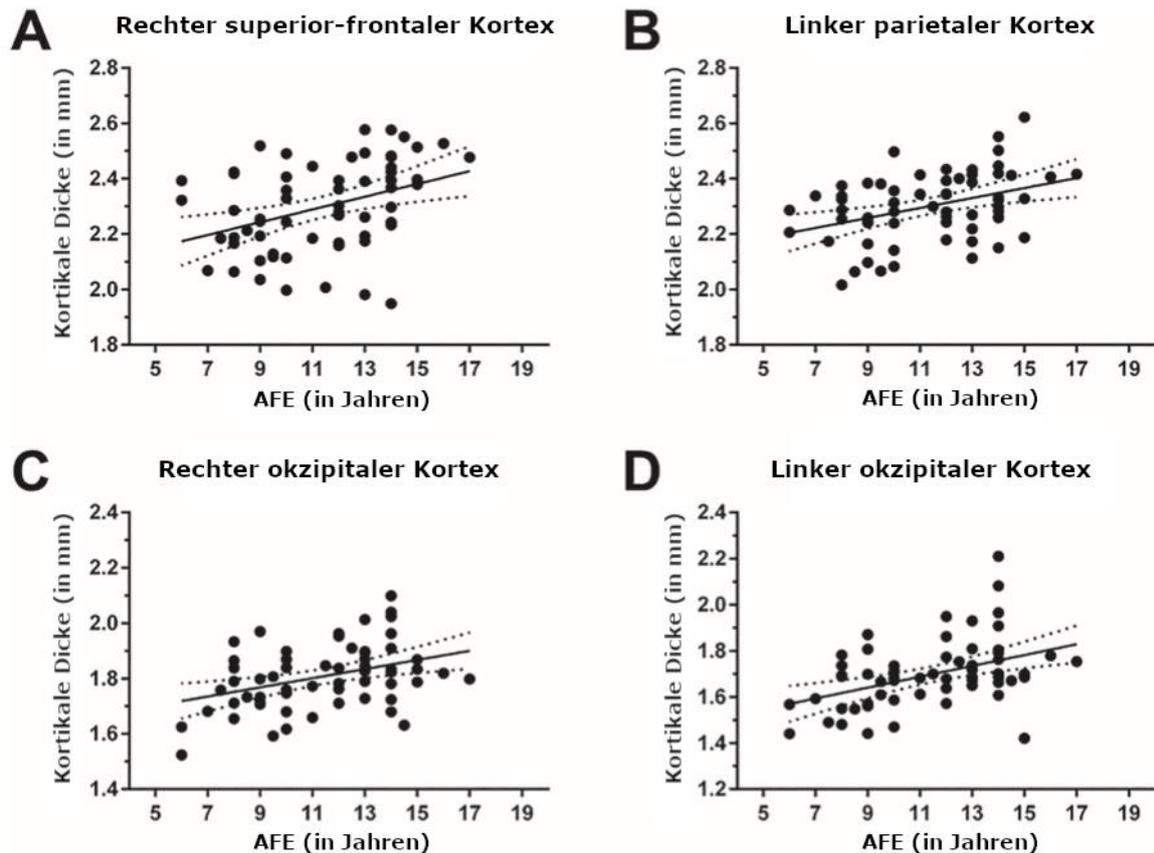
## 7 Zusammenfassung Arbeit 2

### 7.1 Methoden

Die Daten dieser Studie entstammen ebenfalls der DETECT-Studie. Von den insgesamt 96 Probanden wurden 63 NFL-Spieler aufgrund verwertbarer Bildgebungsdaten in diese Untersuchung eingeschlossen. Die Exposition von RHI wurde unter Bestimmung von AFE und der Anzahl der in der Kontaktsportart absolvierten Jahre abgeschätzt. Neuropsychologische Tests wurden durchgeführt, um die Aufmerksamkeit, das episodische Gedächtnis, exekutive Funktionen, visuell-räumliche und sprachliche Fähigkeiten zu quantifizieren. Mittels einer Hauptkomponentenanalyse wurden die Testergebnisse anschließend in vier Kategorien eingeteilt<sup>175</sup>: (1) Stimmung und Verhalten, (2) Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit, (3) verbales Gedächtnis, und (4) visuelles Gedächtnis. Die kranialen Bilder wurden auf einem 3T-MR-Tomographen (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen) unter Anwendung einer T1-gewichteten Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz erhoben. Die Prozessierung und Qualitätskontrolle der Rohbilder erfolgte mithilfe der Software 3D Slicer (<http://www.slicer.org>). Weiterführende Schritte bis zur Bestimmung der kortikalen Dicke wurden mit der Software FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)<sup>139</sup> durchgeführt. Für die statistische Auswertung des Zusammenhangs zwischen kortikaler Dicke und AFE wurde das QDEC-Paket ([https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysis\\_freeview](https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysis_freeview)) verwendet und zur Korrektur von Mehrfachvergleichen eine clusterweise Monte-Carlo-Simulation durchgeführt. Partielle Post-hoc-Korrelationsanalysen wurden mithilfe von SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) angefertigt, um die identifizierten Kortexcluster in Assoziation zu den vier Kategorien der neuropsychologischen Tests zu setzen. Die statistische Signifikanz wurde auf einem Level von  $p < 0,05$  festgelegt.

### 7.2 Ergebnisse

Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen AFE und der kortikalen Dicke verschiedener Hirnareale gefunden. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich in Regionen des linken Parietallappens ( $p = 0,0003$ ), des rechten superioren frontalen Kortex ( $p = 0,0006$ ) als auch bilateral des okzipitalen Kortex (rechts:  $p = 0,0023$ , links:  $p = 0,0008$ ). Je früher die Kontaktsportart aufgenommen worden war, desto dünner war der zerebrale Kortex in verschiedenen Lokalisationen (**Abbildung 10**).



**Abbildung 10:** Die Streudiagramme zeigen den Zusammenhang zwischen AFE und der kortikalen Dicke in signifikanten Clustern des rechten superiores frontalen Kortex (Diagramm A), des linken parietalen Kortex (Diagramm B), des rechten okzipitalen Kortex (Diagramm C) und des linken okzipitalen Kortex (Diagramm D). (Abbildung modifiziert aus Arbeit 2)

Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Kategorie „Verbales Gedächtnis“ und der kortikalen Dicke in Clustern des rechten superiores frontalen Kortex ( $r = 0,333$ ,  $p = 0,019$ ). Ebenso waren bessere Leistungen in der Kategorie „visuelles Gedächtnis“ positiv assoziiert mit der kortikalen Dicke in Clustern des rechten Okzipitalkortex ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,012$ ). Eine Beeinträchtigung in den Kategorien „visuelles und verbales Gedächtnis“ stand somit in Zusammenhang mit einer geringeren Kortexdicke in unterschiedlichen Abschnitten der beiden Hemisphären.

### 7.3 Diskussion

In dieser Studie wurden zwei Hauptergebnisse festgestellt: Erstens stand eine frühere Aufnahme des Football-Sports in Zusammenhang mit einer geringeren Dicke des Kortex in vier unterschiedlichen Regionen des Okzipital-, Parietal- und Frontallappens. Zweitens wurde eine Assoziation zwischen der

kortikalen Dicke in den zuvor signifikanten Regionen und kognitiven Fähigkeiten, die das verbale und visuelle Gedächtnis betreffen, beschrieben.

#### Zusammenhang zwischen AFE und der kortikalen Dicke

Je früher die Probanden begonnen hatten ihre Sportart auszuüben, desto geringer war die kortikale Dicke verschiedener Hirnregionen. Als Erklärungsansatz für den gefundenen Zusammenhang nennen die Autoren ein erhöhtes Risiko einer beeinträchtigten kognitiven Entwicklung während einer sensiblen Phase der Hirnentwicklung. Das Alter, das die Probanden als ihr AFE angegeben hatten (8,8-14 Jahre), wird in vielen Studien als eine kritische Periode der Hirnentwicklung beschrieben<sup>45,176,177</sup>. Durch äußere Einflüsse wie RHI kann der Prozess gestört werden, sodass Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen unter einer längeren Symptombdauer und unter schwereren Folgen zu leiden haben<sup>178-181</sup>. Da die Entwicklung des Hirns jedoch nicht gleichmäßig sondern lokal unterschiedlich abläuft, sind verschiedene Hirnregionen über eine Zeitspanne von mehreren Jahren besonders vulnerabel<sup>145,182-185</sup>. Eine weitere Begründung der Assoziation zwischen AFE und der Dicke des zerebralen Kortex, ist ein erhöhtes Risiko für ein schnelleres Fortschreiten der neurodegenerativen Prozesse zu einem späteren Zeitpunkt im Leben. Neurodegeneration ist bei normalem Alterungsprozess des Hirns physiologisch<sup>123</sup>. Durch RHI bedingte strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hirns könnte sich eine neurodegenerative Entwicklung jedoch intensivieren<sup>186,187</sup>. Studien berichten zudem, dass der Parietallappen im besonderen Maße von neurodegenerativen Prozessen betroffen zu sein scheint, da dessen kortikale Dicke im Rahmen der physiologischen Alterung vergleichsweise deutlich abnimmt<sup>123</sup>. Die beschriebenen Ergebnisse dieser Studie in Regionen des Parietallappens könnten somit ein Anzeichen für eine beschleunigte Alterung bzw. Neurodegeneration des Cerebrums sein. Da einige Studien jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer früheren Exposition von RHI im American Football und Auffälligkeiten in neurologischen, neuroradiologischen oder neuropsychologischen Daten erkannt haben<sup>52,188</sup>, sollten weitere Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt werden.

#### Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Neuropsychologie

In Post-hoc-Analysen wurden die Regionen, die in signifikantem Zusammenhang mit AFE standen, in Korrelation mit neuropsychologischen Tests gesetzt. Auffälligkeiten zeigten sich in den Kategorien verbales und visuelles Gedächtnis. In Kongruenz mit der Literatur steht dabei die Erkenntnis, dass ein schlechteres visuelles Gedächtnis mit einer Kortexreduktion im rechten Okzipitallappen assoziiert ist.

Zum einen ist dieses Areal bekannt für die Verarbeitung visueller Seheindrücke<sup>189–191</sup>, zum anderen wird ein ähnlicher Zusammenhang im rechts-hemisphärischen Gyrus occipitalis medialis bei Probanden mit einer Vorgeschichte von RHI beschrieben<sup>192</sup>.

Unklarer hingegen ist die Interpretation der Assoziation von verbalen Gedächtnisleistungen und Arealen des rechten superioren frontalen Kortex. Die Funktion dieser Region wird sowohl mit Impulskontrolle in Verbindung gebracht<sup>193,194</sup> als auch mit der Fähigkeit, zwischen verschiedenen Aufgaben wechseln zu können<sup>195</sup>. Daher bleibt die Deutung dieses Untersuchungsergebnisses offen. Auffällig ist zudem, dass nicht alle Individuen, die langjährige RHI erfahren haben, spätere neurologische oder kognitive Symptome entwickeln. Zusätzlich variiert das Ausmaß und die Schwere der Symptome bei den Betroffenen deutlich. Daher müssen für eine individuelle Risikobeurteilung bezüglich der langfristigen Folgen der RHI auch andere Risikofaktoren, sowohl RHI-abhängige als auch RHI-unabhängige, in Erwägung gezogen werden.

## **7.4 Schlussfolgerung**

Diese Studie untersuchte ehemalige, symptomatische NFL-Spieler auf langfristige Folgen wiederholter Kopfverletzungen unter Verwendung der kranialen Magnetresonanztomographie. Die Ergebnisse zeigten, dass das Alter, in dem die Exposition gegenüber RHI im American Football begonnen hatte, in Zusammenhang mit einer Verringerung der Dicke mehrerer Kortexareale stand. Einige dieser Regionen waren zudem mit einem schlechteren verbalen und visuellen Gedächtnis assoziiert. Aus der Untersuchung ergaben sich Anzeichen auf neurodegenerative Veränderungen als mögliche Langzeitfolgen von sportbedingten RHI.

## **7.5 Eigenanteil**

Als Co-Autorin dieses Artikels half ich unter Anweisung von Dr. med. David Kaufmann bei der Erstellung und Formatierung der Daten. Dabei übernahm ich unter anderem die Durchführung von Teilschritten im laborinternen Prozess zur Bildverarbeitung. Zudem stand ich mit externen Mitarbeitern in Verbindung, um die Daten zu vervollständigen, welche ich anschließend in einer Excel-Tabelle strukturierte und zusammenführte. Ich las und überarbeitete das geschriebene Manuskript. Einige Antworten verfasste ich selbstständig im Review-Prozess.

## **8 Originalarbeiten**

### **8.1 Artikel 1: Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated With Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players**

# Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated With Corpus Callosum Microstructure and Plasma Total Tau in Former Professional American Football Players

Janna Kochsiek,<sup>1,2</sup> Lauren J. O'Donnell, PhD,<sup>3,4</sup>   
 Fan Zhang, PhD,<sup>3,4</sup> Elena M. Bonke, MS,<sup>1,2,5</sup> Nico Sollmann, MD, PhD,<sup>1,2,6,7,8</sup>   
 Yorghos Tripodis, PhD,<sup>9,10</sup> Tim L. T. Wiegand,<sup>2</sup> David Kaufmann, MD,<sup>1,2,11,12</sup>  
 Lisa Umminger, BS,<sup>1,2</sup> Maria A. Di Biase, PhD,<sup>1,13</sup> Elisabeth Kaufmann, MD,<sup>1,2,14</sup>  
 Vivian Schultz, MD,<sup>1,2,6</sup> Michael L. Alosco, PhD,<sup>10,15</sup> Brett M. Martin, MS,<sup>16</sup>  
 Alexander P. Lin, PhD,<sup>1,17</sup> Michael J. Coleman, MA,<sup>1</sup> Yogesh Rathi, PhD,<sup>1,4</sup>  
 Ofer Pasternak, PhD,<sup>1,4</sup> Sylvain Bouix, PhD,<sup>1</sup> Robert A. Stern, PhD,<sup>10,15,18</sup>  
 Martha E. Shenton, PhD,<sup>1,4,13</sup> and Inga K. Koerte, MD<sup>1,2,5,13\*</sup>

**Background:** Exposure to repetitive head impacts (RHI) is associated with an increased risk of later-life neurobehavioral dysregulation and neurodegenerative disease. The underlying pathomechanisms are largely unknown.

**Purpose:** To investigate whether RHI exposure is associated with later-life corpus callosum (CC) microstructure and whether CC microstructure is associated with plasma total tau and neuropsychological/neuropsychiatric functioning.

**Study Type:** Retrospective cohort study.

**Population:** Seventy-five former professional American football players (age  $55.2 \pm 8.0$  years) with cognitive, behavioral, and mood symptoms.

**Field Strength/Sequence:** Diffusion-weighted echo-planar MRI at 3 T.

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.27774). DOI: 10.1002/jmri.27774

Received Feb 8, 2021, Accepted for publication Jun 1, 2021.

\*Address reprint requests to: I.K.K., 1249 Boylston St., Boston, MA 02215. E-mail: [ikoerte@bwh.harvard.edu](mailto:ikoerte@bwh.harvard.edu)  
 Martha E. Shenton and Inga K. Koerte contributed equally to this work.

From the <sup>1</sup>Psychiatry Neuroimaging Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>2</sup>cBRAIN, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; <sup>3</sup>Laboratory of Mathematics in Imaging, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>4</sup>Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>5</sup>Graduate School of Systemic Neurosciences, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; <sup>6</sup>Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>7</sup>TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>8</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; <sup>9</sup>Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; <sup>10</sup>Boston University Alzheimer's Disease Center and Boston University CTE Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; <sup>11</sup>Department of Radiology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>12</sup>Department of Radiology, University Hospital Augsburg, University of Augsburg, Germany; <sup>13</sup>Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>14</sup>Department of Neurology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; <sup>15</sup>Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; <sup>16</sup>Data Coordinating Center, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; <sup>17</sup>Center for Clinical Spectroscopy, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; and <sup>18</sup>Departments of Neurosurgery and Anatomy & Neurobiology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Additional supporting information may be found in the online version of this article

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Assessment:** Subjects underwent diffusion MRI, venous puncture, neuropsychological testing, and completed self-report measures of neurobehavioral dysregulation. RHI exposure was assessed using the Cumulative Head Impact Index (CHII). Diffusion MRI measures of CC microstructure (i.e., free-water corrected fractional anisotropy (FA), trace, radial diffusivity (RD), and axial diffusivity (AD)) were extracted from seven segments of the CC (CC1-7), using a tractography clustering algorithm. Neuropsychological tests were selected: Trail Making Test Part A (TMT-A) and Part B (TMT-B), Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Stroop Interference Test, and the Behavioral Regulation Index (BRI) from the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult version (BRIEF-A).

**Statistical Tests:** Diffusion MRI metrics were tested for associations with RHI exposure, plasma total tau, neuropsychological performance, and neurobehavioral dysregulation using generalized linear models for repeated measures.

**Results:** RHI exposure was associated with increased AD of CC1 (correlation coefficient ( $r$ ) = 0.32,  $P$  < 0.05) and with increased plasma total tau ( $r$  = 0.34,  $P$  < 0.05). AD of the anterior CC1 was associated with increased plasma total tau (CC1:  $r$  = 0.30,  $P$  < 0.05; CC2:  $r$  = 0.29,  $P$  < 0.05). Higher trace, AD, and RD of CC1 were associated with better performance ( $P$  < 0.05) in TMT-A (trace,  $r$  = 0.33; AD,  $r$  = 0.31; and RD,  $r$  = 0.28) and TMT-B (trace,  $r$  = 0.31; RD,  $r$  = 0.34). Higher FA and AD of CC2 were associated with better performance ( $P$  < 0.05) in TMT-A (FA,  $r$  = 0.36; AD,  $r$  = 0.28), TMT-B (FA,  $r$  = 0.36; AD,  $r$  = 0.27), COWAT (FA,  $r$  = 0.36; AD,  $r$  = 0.32), and BRI (AD,  $r$  = 0.29).

**Data Conclusion:** These results suggest an association among RHI exposure, CC microstructure, plasma total tau, and clinical functioning in former professional American football players.

Level of Evidence: 3

Technical Efficacy Stage: 1

J. MAGN. RESON. IMAGING 2021.

Exposure to repetitive head impacts (RHI) is commonly observed in contact sports such as American football. Exposure to RHI may lead to symptomatic brain injury such as concussion, as well as the more common asymptomatic sub-concussive injuries.<sup>1</sup> RHI exposure sustained over longer periods of time is associated with an increased risk of later-life cognitive impairment, neurobehavioral dysregulation, and neurodegenerative disease.<sup>2</sup> The underlying pathomechanisms of potential cumulative effects are, however, not fully understood.

RHI exposure has previously been linked to brain alterations.<sup>3</sup> Structural alterations of the brain can be noninvasively characterized using advanced neuroimaging. Diffusion MRI (dMRI) is particularly sensitive to subtle microstructural alterations of brain tissue following RHI.<sup>3</sup> More specifically, studies have revealed decreased fractional anisotropy (FA) and increased radial diffusivity (RD), axial diffusivity (AD), and mean diffusivity (MD) following RHI.<sup>4,5</sup> Of note, the corpus callosum (CC) is predominantly affected, likely due to its central location and increased vulnerability to shear strain.<sup>6</sup> Importantly, the CC is involved in brain functions that are often impaired following brain injury, such as cognition, mood, and behavior.<sup>7</sup> A previous study found an association between younger age at first exposure to American football and later-life microstructural alterations of the anterior CC.<sup>5</sup> However, whether exposure to RHI while participating in professional American football leads to later-life alterations in CC microstructure is not known. Moreover, the pathomechanism underlying microstructural alterations following exposure to RHI is not fully understood.

Exposure to RHI has been associated with increased levels of total tau in former National Football League (NFL) players.<sup>8</sup> Total tau is a nonspecific marker of general neurodegeneration and axonal damage,<sup>9</sup> mainly expressed in neuronal axons where it regulates the stability of microtubules and supports axonal transportation.<sup>10</sup> Additionally, tau crosses the blood-brain

barrier (BBB) and, thus, can be detected and measured in blood plasma.<sup>11</sup> There are few studies that have investigated the association between brain structure and total tau in former contact-sport athletes. One such study reported higher cerebrospinal fluid (CSF) total tau in a group of 22 former professional contact-sport athletes (mean age:  $55.9 \pm 12.2$  years; American football ( $n = 12$ ), ice hockey ( $n = 9$ ), and snowboarding ( $n = 1$ )) compared with five community control participants.<sup>9</sup> Athletes with higher CSF total tau showed lower FA, as well as higher RD and MD across several white matter (WM) tracts and impaired neuropsychological performance on the Trail Making Test Part B (TMT-B).<sup>9</sup>

RHI has also been linked to impaired neuropsychological and neuropsychiatric functioning in former professional American football players.<sup>2</sup> Progressive cognitive impairment (specifically episodic memory deficits and/or executive dysfunction) and neurobehavioral dysregulation (e.g., explosiveness, impulsivity, rage, “short fuse”) are the core clinical features of the NINDS Consensus Diagnostic Criteria for Traumatic Encephalopathy Syndrome (TES), which is the clinical syndrome associated with underlying pathology of the neurodegenerative disease, chronic traumatic encephalopathy (CTE).<sup>12</sup> However, it is not clear whether or not RHI exposure is associated with CC microstructure in former professional American football players. It also remains to be elucidated whether or not later-life CC microstructure is associated with increased later-life plasma total tau and with clinical functioning following exposure to RHI.

Thus, the aim of this study was (1) to investigate whether or not RHI exposure is associated with alterations in CC microstructure, (2) to determine whether or not CC microstructure is associated with plasma total tau levels, and (3) to assess the association between CC microstructure and neuropsychological functioning and neurobehavioral dysregulation in former professional American football players.

## Methods

### Study Design

This study was part of the Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests (DETECT) project. The aim of this project was to develop *in-vivo* biomarkers to diagnose CTE during life. Between 2011 and 2015, participants were tested in a single 2- to 3-day visit. The test protocol included an interview to quantify previous exposure to RHI from football, as well as neuropsychological testing, completion of self-report measures of neuropsychiatric functioning, collection of blood, and MRI acquisition. More details regarding the study design can be found elsewhere.<sup>13</sup> The study was approved by the respective Institutional Review Board and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment.

### Study Participants

The DETECT sample includes 96 symptomatic former NFL players. Inclusion criteria were as follows: (1) male sex, (2) age between 40 and 69 years, (3) minimum of 12 years of participation in organized American football, (4) playing at least 2 years in the NFL, and (5) self-reported (at time of telephone screening) cognitive, behavioral, and mood symptoms for a minimum of 6 months prior to study enrollment. Exclusion criteria were as follows: (1) having sustained a concussion or other traumatic brain injury (TBI) within 1 year prior to study enrollment, (2) contraindications for MRI, (3) presence of another disease affecting the central nervous system, and (4) a primary language other than English.

For the present study, 15 of the 96 former NFL players were excluded because of missing dMRI data. Another six participants were excluded due to artifacts in imaging data (e.g., motion artifacts). Thus, the final sample consisted of 75 former NFL players. Cohort characteristics and demographics of these participants are shown in Table 1.

### Exposure to RHI

The Cumulative Head Impact Index (CHII) was used to quantify the players' estimated exposure to RHI.<sup>2</sup> The CHII is based on information about the individual's football history, including the number of seasons played, position(s) played, and levels played (youth, high school, college), as well as on an estimation of head impact frequencies established based on helmet accelerometer studies.<sup>2</sup> Because helmet accelerometer data at the professional level have not been published or made available, head impact frequencies from college level studies were extrapolated to estimate participants' post-college head impact frequencies.

### Assessment of Plasma Total Tau

Blood was drawn by conventional venous puncture. Plastic dipotassium ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) tubes

were used for the collection. Plasma was centrifuged, aliquoted, and stored at a temperature of  $-80^{\circ}\text{C}$ . The frozen plasma tubes were sent out for analysis. Tests were performed in duplicate from each sample using the Simoa HD-1 analyzer (Quanterix, Lexington, MA, USA). For the procedure, two monoclonal antibodies were used for binding specific parts of human tau. The detection antibody recognizes the N-terminus, while the capture antibody connects to the mid-domain. Samples were tested in triplicate calculating standard curves and individual sample measurements. On average, a coefficient of variation of 4% across all samples was detected. More details concerning the procedure can be found elsewhere.<sup>14</sup>

### Neuropsychological and Neuropsychiatric Assessment

All participants were administered a neuropsychological test battery and completed self-report measures of neuropsychiatric symptoms. We chose the following tests to include in the present study because they are both sensitive to frontal system executive functioning<sup>15</sup> and frequently affected in people exposed to RHI<sup>2,13</sup>: Trail Making Test Part A and Part B (TMT-A, TMT-B), measuring visual scanning, psychomotor speed, and cognitive flexibility;<sup>16</sup> Controlled Oral Word Association Test (COWAT), measuring phonemic fluency;<sup>17</sup> the Stroop Interference Test, measuring selective attention and inhibition;<sup>18</sup> and the Behavioral Regulation Index (BRI) from the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult version (BRIEF-A), measuring neurobehavioral dysregulation.<sup>19</sup> Raw scores of the tests were transformed into *T* scores using normative data that account for age, sex, and education.<sup>13</sup>

### Magnetic Resonance Imaging

**IMAGE ACQUISITION.** All dMRI data were collected using a 3-Tesla MRI scanner (Magnetom Verio, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) with a 32-channel head coil. A diffusion-weighted echo-planar imaging (EPI) sequence was acquired with the following parameters: repetition time (TR) = 11,700 msec, echo time (TE) = 85 msec, matrix =  $128 \times 128$ , field of view =  $256 \times 256 \text{ mm}^2$ , slice thickness = 2 mm, and parallel imaging using GRAPPA with an acceleration factor of 3. In total, 73 slices were acquired using 64 diffusion directions, consisting of 59 diffusion-weighted images with multiple *b*-values from 80 to  $3000 \text{ s/mm}^2$  and five images with a *b*-value of  $0 \text{ s/mm}^2$  for anatomical reference.

**IMAGE PROCESSING.** Visual inspection of the raw dMRI data (LO, FZ, JK with 20, 10, and 3 years of experience in the analysis of MRI data) was followed by generating whole-brain tractography maps using a two-tensor model. We

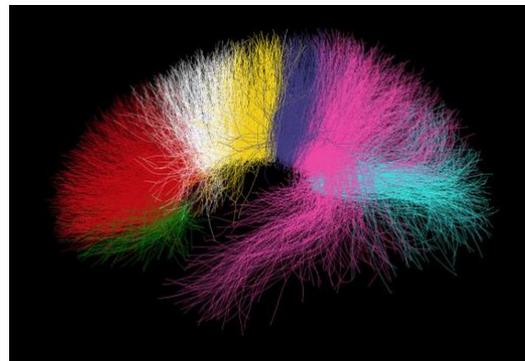
**TABLE 1. Cohort Characteristics (n = 75)**

	Mean	SD	Range
Sample characteristics			
Age (years)	55.16	7.98	40–69
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	33.15	5.18	25.2–52.1
Education (years)	16.49	0.98	15–20
CHII	20,352.3	7,236.02	6,860.4–48,218.3
Race	W 44; B/A 23; NA 8		
Fluid biomarkers			
Plasma total tau (pg/mL)	2.56	0.98	0.77–5.68
Neuropsychological tests			
Trail Making Test Part A	49.37	11.52	20–66
Trail Making Test Part B	45.21	15.75	20–74
Stroop Test	10.99	2.63	2–15
COWAT	49.86	11.41	24–80
BRI	63.01	12.32	37–95

Summary of demographical data, fluid biomarkers, and neuropsychological test performance represented as mean, standard deviation, range, and numeric variables.  
 CHII: Cumulative Head Impact Index; Race: W, White, B/A, Black or African American, NA, no data available; BRI, Behavioral Regulation Index; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; SD, standard deviation.

applied the Unscented Kalman Filter (UKF, part of the `ukfractography` package (<https://github.com/pnlbwh/ukfractography>)) method,<sup>20</sup> which has previously been shown to sensitively and consistently trace fibers across various populations.<sup>21</sup> This two-tensor model accounts for crossing fibers,<sup>20</sup> which are particularly relevant in the context of tracing the CC fibers. This two-tensor model associates the first tensor with the main direction of the fiber tract that is being traced. The second tensor represents fibers crossing through the tract of interest. Whole-brain tractography was then again visually inspected and also quantitatively assessed for quality using the quality control tool in the `whitematteranalysis` (WMA) software (<https://github.com/SlicerDMRI/whitematteranalysis>).

The CC was identified in each subject by applying a fiber clustering pipeline in combination with an anatomical tract atlas.<sup>22</sup> This approach applies machine learning to dMRI data to identify WM tracts of each individual based on a neuroanatomist-curated WM atlas that was trained using tractography data from 100 healthy young adults (stemming from the Human Connectome Project).<sup>23</sup> Using the anatomical atlas, the CC was automatically divided into seven anatomical subregions<sup>24</sup>: CC1 = rostrum, CC2 = genu, CC3 + 4 = anterior half of the body, CC5 + 6 = posterior half of



**FIGURE 1:** White matter (WM) fibers passing through corpus callosum (CC) subregions; green = CC1 (rostrum), red = CC2 (genu), white and yellow = CC3 + CC4 (anterior half of the body), purple and pink = CC5 + CC6 (posterior half of the body), turquoise = CC7 (splenium). WM tracts consist of grouped fiber clusters. Predefined subregions of the CC (CC1–CC7) were selected and WM fibers passing through each subregion are depicted in different colors.

the body, and CC7 = splenium (Fig. 1). The division into seven subregions is based on a segmentation scheme by Witelson et al.<sup>25</sup> The CC tractography of each individual case

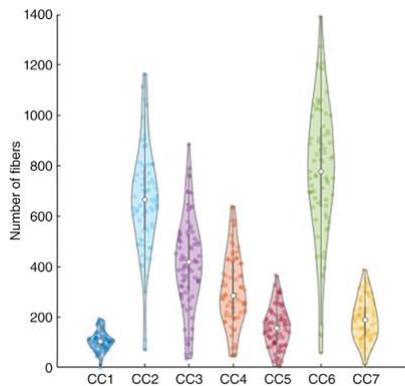


FIGURE 2: Violin plots depicting the number of fibers for each of the corpus callosum (CC) segments (CC1–CC7).

was visually inspected for quality and the number of fibers was quantitatively assessed (Fig. 2). 3D Slicer (The SlicerDMRI project (<http://dmri.slicer.org>))<sup>26</sup> was used to extract free-water corrected diffusion parameters (FA, trace, AD, and RD) of these seven subregions of the CC. Of note, to quantify the total amount of diffusion, one can either calculate the mean of the three eigenvalues (MD) or compute the sum (trace).

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS version 9.4; SAS Institute Inc., NC, USA). Three sets of generalized linear models (GLMs) for repeated measures with an unstructured covariance matrix were used to investigate associations among RHI exposure, CC microstructure, plasma total tau, and neuropsychological/neuropsychiatric test scores. The first set of GLM tested for associations between RHI (independent variable) and each dMRI parameter (FA, trace, AD, and RD) extracted from the seven CC subregions (dependent variables). To reduce model complexity, each dMRI parameter was tested separately. The second set of GLM investigated associations between each dMRI parameter (FA, trace, AD, and RD) from the seven CC subregions (dependent variables) with plasma total tau levels (independent variable). The third set of GLM investigated associations between neuropsychological/neuropsychiatric test scores (dependent variables) and each dMRI parameter (FA, trace, AD, and RD) from each CC subregion that revealed significant effects in previous GLM tests (independent variables). For all three sets of GLM, covariates included body mass index ( $\text{BMI} = \text{body weight divided by height squared (kg/m}^2\text{)}$ ) and age (in years), in addition to years of education for the third set of GLM investigating neuropsychological/neuropsychiatric measures. BMI was included as a covariate due to evidence for a negative correlation between

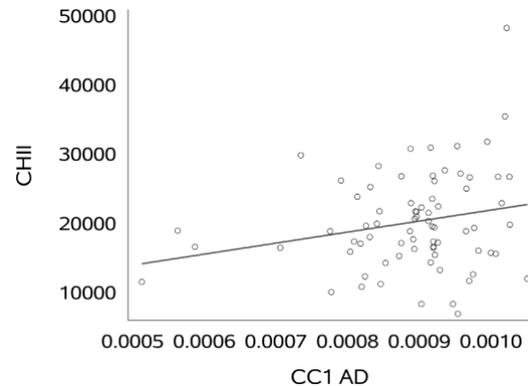


FIGURE 3: Scatter plot displaying the association between the Cumulative Head Impact Index (CHII) and axial diffusivity (AD) of the rostrum of the corpus callosum (CC1).

BMI and CC microstructure.<sup>27</sup> The results from the GLMs were adjusted for multiple comparisons across the number of CC subregions tested using a false discovery rate (FDR) of 5%. We set the level of statistical significance at  $P < 0.05$  (FDR-corrected).

## Results

### Cohort Characteristics

Demographics, neuropsychological test scores, and total tau in blood plasma of the 75 former American football players included in this study are shown in Table 1.

### Association Between RHI Exposure and Diffusion Measures

The average CHII was  $20,352.3 \pm 7,236.02$  (range 6,860.4–48,218.3). Among the seven subregions of the CC, AD of CC1 was associated with RHI exposure ( $r = 0.32$ ,  $P < 0.05$ ; Fig. 3). Thus, the higher the CHII (indicating greater exposure to RHI), the higher the AD in CC1. No other subregional dMRI parameters were significantly associated with CHII ( $p \geq 0.05$ ) (FA: CC1  $P = 0.2831$ , CC2  $P = 0.2831$ , CC3  $P = 0.3198$ , CC4  $P = 0.5820$ , CC5  $P = 0.4396$ , CC6  $P = 0.3198$ , CC7  $P = 0.5220$ ; Trace: CC1  $P = 0.2331$ , CC2  $P = 0.7622$ , CC3  $P = 0.7622$ , CC4  $P = 0.2331$ , CC5  $P = 0.7688$ , CC6  $P = 0.6465$ , CC7  $P = 0.7622$ ; AD: CC2  $P = 0.2402$ , CC3  $P = 0.9462$ , CC4  $P = 0.2402$ , CC5  $P = 0.9462$ , CC6  $P = 0.8669$ , CC7  $P = 0.9462$ ; RD: CC1  $P = 0.8361$ , CC2  $P = 0.5558$ , CC3  $P = 0.5558$ , CC4  $P = 0.5558$ , CC5  $P = 0.5558$ , CC6  $P = 0.8361$ , CC7  $P = 0.5558$ ).

### Association Between Diffusion Measures and Plasma Total Tau

AD of CC1 and CC2 were associated with plasma total tau (CC1:  $r = 0.30$ ; CC2:  $r = 0.29$ , both  $P < 0.05$ ; Table 2 and

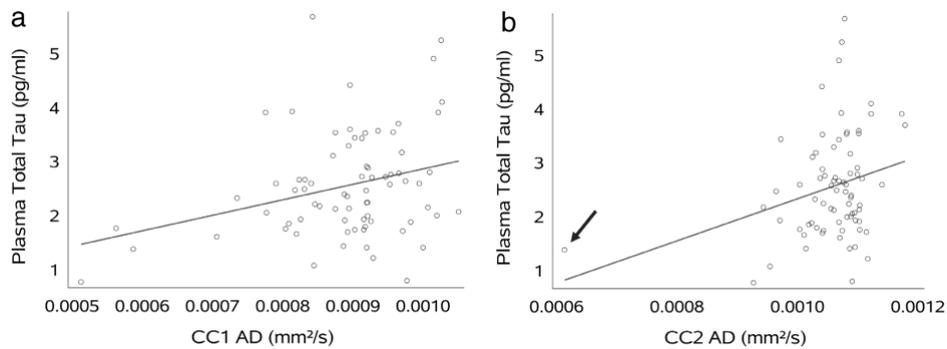
**TABLE 2. Corpus Callosum Diffusion MRI Measures and Plasma Total Tau**

	Region	Mean	SD	Partial <i>r</i>	<i>P</i> value
FA	CC1	0.6096	0.0406	0.1584	0.4374
	CC2	0.6738	0.0366	0.2093	0.4374
	CC3	0.7069	0.0367	0.1528	0.4374
	CC4	0.7306	0.0323	0.0249	0.8705
	CC5	0.7346	0.0373	0.0733	0.8705
	CC6	0.7281	0.0242	0.0190	0.8705
	CC7	0.7391	0.0238	-0.0557	0.8705
Trace (mm <sup>2</sup> /s)	CC1	0.0014	0.0001	0.2424	0.2439
	CC2	0.0016	0.0001	0.1387	0.4064
	CC3	0.0015	0.0001	-0.0535	0.7536
	CC4	0.0015	0.0001	-0.1565	0.4064
	CC5	0.0016	0.0001	-0.0121	0.9171
	CC6	0.0016	0.0001	-0.1412	0.4064
	CC7	0.0016	0.0001	-0.0979	0.5602
AD (mm <sup>2</sup> /s)	CC1	0.0009	0.0001	<b>0.2996</b>	<b>0.0440</b>
	CC2	0.0011	0.0001	<b>0.2850</b>	<b>0.0440</b>
	CC3	0.0011	0.0001	0.0499	0.7797
	CC4	0.0011	0.0001	-0.1268	0.5544
	CC5	0.0012	0.0001	0.0129	0.9119
	CC6	0.0012	0.0001	-0.1164	0.5544
	CC7	0.0012	0.0001	-0.0890	0.6227
RD (mm <sup>2</sup> /s)	CC1	0.0003	<0.0001	0.0970	0.7583
	CC2	0.0003	<0.0001	-0.1013	0.7583
	CC3	0.0002	<0.0001	-0.1340	0.7583
	CC4	0.0002	<0.0001	-0.0711	0.7583
	CC5	0.0002	<0.0001	-0.0142	0.9034
	CC6	0.0003	<0.0001	0.0804	0.7583
	CC7	0.0002	<0.0001	-0.0342	0.8973

Associations of plasma total tau with diffusion parameters of corpus callosum (CC) subregions (CC1–CC7). Mean, standard deviation, partial *r*, and *P* values are presented. Significant results are marked in bold.

For CC1 there were only 74 subjects included since one data point was missing after clustering.

FA, fractional anisotropy; AD, axial diffusivity; RD, radial diffusivity; SD, standard deviation.



**FIGURE 4:** Scatter plots displaying the association between plasma total tau and axial diffusivity (AD) of rostrum (CC1) and genu (CC2) of the corpus callosum (CC). Arrow indicates outlier.

**TABLE 3. Results Neuropsychological Tests**

Region	DTI	Test	Estimate	SE	Partial <i>r</i>	<i>P</i> value
CC1	FA	TMT-A	63.40	25.92	0.2752	0.0657
		TMT-B	64.25	36.96	0.1993	0.1440
		STROOP	9.09	7.76	0.1358	0.2452
		COWAT	60.75	26.78	0.2566	0.0657
		BRI	36.88	27.61	0.1544	0.2324
	Trace (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	25,950.00	8,649.23	<b>0.3313</b>	<b>0.0184</b>
		TMT-B	34,753.00	12,675.00	<b>0.3056</b>	<b>0.0192</b>
		STROOP	3,472.81	2,469.56	0.1624	0.2049
		COWAT	10,628.00	9,368.05	0.1316	0.2603
		BRI	15,057.00	9,696.93	0.1788	0.2049
	AD (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	33,384.00	12,142.00	<b>0.3063</b>	<b>0.0376</b>
		TMT-B	37,878.00	17,933.00	0.2400	0.0952
		STROOP	4,289.61	3,318.86	0.1496	0.2003
		COWAT	17,530.00	12,985.00	0.1561	0.2003
		BRI	24,962.00	13,331.00	0.2141	0.1086
	RD (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	116,384.00	45,840.00	<b>0.2848</b>	<b>0.0331</b>
		TMT-B	199,840.00	64,483.00	<b>0.3410</b>	<b>0.0138</b>
		STROOP	14,044.00	12,597.00	0.1294	0.4476
COWAT		18,110.00	49,205.00	0.0430	0.7139	
BRI		25,984.00	50,898.00	0.0596	0.7139	
CC2	FA	TMT-A	87.56	26.27	<b>0.3613</b>	<b>0.0024</b>
		TMT-B	121.35	36.67	<b>0.3590</b>	<b>0.0024</b>
		STROOP	10.77	8.61	0.1439	0.2150
		COWAT	88.37	26.63	<b>0.3599</b>	<b>0.0024</b>
		BRI	39.41	28.86	0.1568	0.2150
	Trace (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	19,528.00	11,525.00	0.1933	0.1246
		TMT-B	29,599.00	17,755.00	0.1903	0.1246
		STROOP	-2,438.43	4,546.17	-0.0622	0.5933
		COWAT	21,430.00	11,654.00	0.2090	0.1246
		BRI	21,122.00	12,289.00	0.1959	0.1246
	AD (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	39,231.00	15,393.00	<b>0.2841</b>	<b>0.0215</b>
		TMT-B	59,037.00	24,880.00	<b>0.2659</b>	<b>0.0253</b>
		STROOP	-1,143.55	6,289.49	-0.0211	0.8562
		COWAT	44,808.00	15,418.00	<b>0.3201</b>	<b>0.0215</b>
		BRI	42,016.00	16,377.00	<b>0.2858</b>	<b>0.0215</b>

TABLE 3. Continued

Region	DTI	Test	Estimate	SE	Partial $r$	$P$ value
	RD (mm <sup>2</sup> /s)	TMT-A	3,135.01	48,670.00	0.0075	
		TMT-B	5,916.46	68,358.00	0.0101	0.9846
		STROOP	-7,448.39	12,534.00	-0.0689	0.9846
		COWAT	-20,847.00	49,322.00	-0.0491	0.9846
		BRI	-1,004.26	51,702.00	-0.0023	0.9846

Association between TMT-A, TMT-B, COWAT, Stroop Test, and BRI with diffusion parameters of the anterior corpus callosum (CC; rostrum (CC1) and genu (CC2)). Estimate, standard error, partial  $r$ , and  $P$  values are listed for every item. Significant results are marked with bold letters. For CC1 there were only 74 subjects included since one data point was missing after clustering.

Test scores were partly incomplete. Number of individuals with missing test scores: TMT-A,  $n=2$ ; TMT-B,  $n=2$ ; COWAT,  $n=1$ . TMT-A: Trail Making Test Part A; TMT-B: Trail Making Test Part B; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; BRI: Behavioral Regulation Index from the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult version (BRIEF-A); SE: standard error.

Fig. 4). AD in CC2 from one participant represents an outlier that seems to drive the regression line (Fig. 4, indicated by arrow in the right panel) and was therefore reevaluated for data quality. Of note, data quality of this particular case is sufficiently high and therefore we did not exclude this participant from the statistical analysis. Other subregional dMRI parameters are not significantly associated with plasma total tau (see Table 2 for absolute  $P$  values).

#### Association Between Neuropsychological Function and Diffusion Measures

In light of significant associations between CHII and plasma total tau levels with WM microstructure in the anterior regions of the CC (i.e., CC1 and CC2), dMRI parameters in these specific callosal subregions were examined for associations with neuropsychological test scores and a measure of neurobehavioral dysregulation (Table 3 and Fig. S1).

More specifically, CC1 microstructure was associated with better performance ( $P < 0.05$ ) on TMT-A (trace,  $r = 0.33$ ; AD,  $r = 0.31$ ; and RD,  $r = 0.28$ ) and better performance ( $P < 0.05$ ) on TMT-B (trace,  $r = 0.31$ ; RD,  $r = 0.34$ ). CC2 microstructure was associated with better performance ( $P < 0.05$ ) on TMT-A (FA,  $r = 0.36$ ; AD,  $r = 0.28$ ) and on TMT-B (FA,  $r = 0.36$ ; AD,  $r = 0.27$ ). Higher scores on COWAT were significantly ( $P < 0.05$ ) and positively associated with FA ( $r = 0.36$ ) and AD ( $r = 0.32$ ). Moreover, the BRI was associated with higher AD ( $r = 0.29$ ,  $P < 0.05$ ) of CC2. There were no significant associations between Stroop Test scores with dMRI parameters for CC1 or CC2 (Table 3).

#### Discussion

This study revealed that greater estimated RHI exposure is associated with CC microstructure in former professional

American football players. CC microstructure and plasma total tau are associated, which possibly reflects the direct effects of RHI (while playing football) on WM microstructure or the secondary effects caused by later-life neurodegeneration. Measures of CC microstructure were also associated with features of neuropsychological performance, including psychomotor speed, cognitive flexibility, and phonemic fluency, as well as neurobehavioral dysregulation.

#### Association Between RHI Exposure, WM Microstructure, and Neuropsychological Function

Greater exposure to RHI was associated with higher AD in the rostrum of the CC. The CC has previously been shown to be particularly susceptible to RHI.<sup>3</sup> Findings from this study confirm previous studies that observed that within the CC, the anterior parts seem to be most often affected by exposure to RHI.<sup>5</sup> The anterior parts of the CC are characterized by densely packed, thin axons<sup>28</sup> and may therefore be especially vulnerable to shear forces.<sup>29</sup>

Our results indicated that greater exposure to RHI may lead to long-term microstructural alterations in the anterior CC in former professional American football players. It has previously been hypothesized that higher AD may reflect persistence of axonal injury in patients with mild TBI.<sup>30</sup> Such axonal damage may be expressed by axonal swelling and edema. However, whether AD also captures neuroinflammation, neurodegeneration, or axonal injury needs further investigation.

The interpretation of diffusion metrics remains challenging because a given voxel contains various structures and types of cells that influence diffusion characteristics. Additionally, animal models that use both dMRI and histology to inform the interpretation of dMRI metrics are sparse.<sup>3</sup> In human neuroimaging, a decrease in FA has often been interpreted as damage to axon and myelin sheath leading to less directed diffusion. An increase

in trace or MD, on the other hand, is thought to reflect an increase in diffusion and one cause for such an increase could be neuroinflammation. A decrease in AD has been associated with axonal injury and dysfunction, whereas an increase in RD has been associated with myelin injury.<sup>31</sup>

Our results indicated that higher diffusion measures (FA, trace, RD, and AD) were also associated with better cognitive performance as assessed using the TMT-A, TMT-B, and COWAT, and with fewer symptoms of neurobehavioral dysregulation. While the positive association between FA and better cognitive function is in line with the literature,<sup>3</sup> in our study, higher AD also correlated with better performance. Importantly, the cross-sectional study design of this study limits the interpretation of this finding. Accordingly, future studies need to include a longitudinal study design to capture individual changes of cognitive and neuropsychiatric functioning associated with WM microstructure.

#### **Association Between CC Microstructure and Plasma Total Tau**

In this study, we found an association between higher plasma total tau and higher AD in the anterior regions of the CC. A previous study in a cohort of 17 male high-school football players (age range: 16–17 years) has shown that higher plasma total tau was associated with both higher MD and lower fiber density in the anterior part of the CC.<sup>32</sup> The authors hypothesized that RHI may disrupt axons and lead to axonal degeneration and, at the same time, may release tau from its microtubule bindings.

The pathophysiological processes underlying the association of later-life plasma total tau and WM microstructure are unclear. Higher levels of t-tau have been linked to lower levels of FA, and higher levels of MD, AD, and RD across the brain. This was the case for preclinical neurodegenerative disease stages<sup>33</sup> as well as in cohorts of cognitive impairment.<sup>34</sup> Moreover, a longitudinal study on patients with mild cognitive impairment (MCI) reported a significant decrease in FA and an increase in RD in multiple brain regions in a high-tau group of MCI patients compared with the controls.<sup>35</sup>

In regard of RHI, possible explanations include that exposure to RHI directly leads to injury of WM microstructure. As a result, there may be neuronal death and subsequently elevated plasma total tau. However, it is unlikely that increased plasma total tau levels due to direct effects of shear injury would persist years and even decades following RHI exposure as it did in our sample of former professional American football players in their 40s, 50s, and 60s. Another pathway may be that exposure to RHI sets in motion a progressive neurodegenerative disease that results in neuronal death and elevations in plasma total tau. Microglial activation has also been discussed as a potential underlying mechanism.<sup>36</sup> More specifically, activated microglia release cytokines, particularly proinflammatory cytokines

and excitotoxins that are purported to play a role in the development of neurodegeneration.<sup>36</sup>

We suggest that the underlying pathophysiology of WM alterations and increased plasma total tau is a combination of both direct injury and secondary neurodegenerative and neuro-inflammatory processes. Moreover, there may be additional pathomechanisms at play. For example, in other tauopathies (e.g., Alzheimer's disease), an increase in plasma total tau has been associated with cerebral hypoperfusion resulting from cerebrovascular disease.<sup>37</sup> Hypoperfusion is also thought to increase perfusion of small molecules such as tau through the axonal membrane.<sup>37</sup> Thus, tau may accumulate in extravascular space and likely also in plasma given its ability to cross the BBB.<sup>11</sup> Interestingly, cerebrovascular dysfunction, including hypoperfusion, has also been described in the context of RHI exposure.<sup>38</sup> In Alzheimer's disease, chronic neuroinflammation and BBB dysregulation have been associated with increased plasma total tau.<sup>39</sup> Of further note, RHI exposure has been related to BBB dysregulation occurring predominantly in regions with high density of perivascular phosphorylated tau depositions.<sup>40</sup> Taken together, we hypothesize that the association between WM microstructure of the CC and plasma total tau may be due to a combination of pathomechanisms including direct injury, chronic inflammatory, and neurodegenerative processes, as well as cerebrovascular dysfunction.

#### **Limitations**

First, this is a cross-sectional study, which limits the interpretation of our results and, thus, a causal relationship cannot be determined. More specifically, the effects of acute or chronic injury cannot be differentiated from progressive neurodegeneration. Future studies using a longitudinal design are needed to further our understanding of changes in brain structure associated with exposure to RHI. Second, the results from this study cannot be generalized beyond the specific sample investigated, i.e., former professional American football players who played in the NFL during the 1970s–1990s. Third, the lack of a comparison group with asymptomatic former professional football players reflects a limitation. Fourth, our estimation of exposure to RHI approximates the real head impacts of the players. Fifth, interpretation of diffusion metrics remains challenging because a given voxel contains various structures and types of cells that influence diffusion characteristics. Moreover, to date, there are no normative values of diffusion measures in the CC. Despite these important limitations, our study contributes to understanding better the relationship between RHI exposure from American football, WM alterations, plasma total tau, and clinical measures of executive functioning and neurobehavioral dysregulation.

#### **Conclusion**

This study identified an association between RHI exposure and WM microstructure as well as an association between WM

microstructure, plasma total tau, and measures of executive functioning and neurobehavioral dysregulation in former professional American football players. WM alterations potentially reflect a combination of pathomechanisms including shear injury, chronic neuroinflammatory, and neurodegenerative processes, as well as cerebral hypoperfusion following exposure to RHI. Longitudinal studies are, however, needed to determine causal relationships between exposure to RHI and alterations in WM microstructure.

## Acknowledgements

This study was funded by the National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (R01 NS078337, R.A. Stern). This work was also supported by research grants from NIH (R01 NS100952, I.K. Koerte; R01 HD090641, S. Bouix). Plasma total tau assays were provided by Quanterix (Billerica, MA, USA). Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## References

- Bailes JE, Petraglia AL, Omalu BI, et al. Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2013;119:1235-1245.
- Montenigro PH, Alosco ML, Martin BM, 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;34:328-340.
- Koerte IK, Lin AP, Willems A, et al. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathol* 2015;25:318-349.
- Koerte IK, Kaufmann D, Hartl E, et al. A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: White matter integrity in ice hockey players. Part 3 of 4. *Neurosurg Focus* 2012;33(E3):1-7.
- Stamm JM, Koerte IK, Muehlmann M, et al. Age at first exposure to football is associated with altered corpus callosum white matter microstructure in former professional football players. *J Neurotrauma* 2015;32:1768-1776.
- King AJ, Ruan JS, Zhou C, Hardy WN, Khalil TB. Recent Advances in Biomechanics of Brain Injury Research: A Review. *J Neurotrauma*. 1995; 12(4):651-658.
- Popoola O, Olayinka O, Azizi H, et al. Neuropsychiatric manifestations of partial agenesis of the corpus callosum: A case report and literature review. *Case Rep Psychiatry* 2019;2019:5925191.
- Alosco ML, Tripodis Y, Jamagin J, et al. Repetitive head impact exposure and later-life plasma total tau in former National Football League players. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2017;7:33-40.
- Taghdiri F, Multani N, Tarazi A, et al. Elevated cerebrospinal fluid total tau in former professional athletes with multiple concussions. *Neurology* 2019;92:e2717-e2726.
- Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol* 2017;133:665-704.
- Banks WA, Kovac A, Majerova P, Bullock KM, Shi M, Zhang J. Tau proteins cross the blood-brain barrier. *J Alzheimers Dis* 2016;55:411-419.
- Katz DI, Bernick C, Dodick DW, et al. National institute of neurological disorders and stroke consensus diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Neurology* 2021;96(8):848-863.
- Alosco ML, Jamagin J, Tripodis Y, et al. Olfactory function and associated clinical correlates in former national football league players. *J Neurotrauma* 2017;34:772-780.
- Dage JL, Wennberg AM, Airey DC, et al. Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population based elderly cohort. *Alzheimers Dement* 2016;12:1226-1234.
- Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28(3 SPEC ISS):567-580.
- Reitan RM. *Trail making test. Manual for administration and scoring*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
- Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. *Word fluency and brain damage*. Vol 5: Oxford: Pergamon Press Ltd; 1967;135-140.
- Golden CJ, Freshwater SM. *Stroop color and word test*. Chicago: Stoelting; 1878.
- Roth RM, Isquith PK. GGA: Behavior rating inventory of executive function—adult version (BRIEF-A). *Psychol Assess Resour* 2005;6(3):235-238.
- Reddy CP, Rathi Y. Joint multi-fiber NODDI parameter estimation and tractography using the unscented information filter. *Front Neurosci* 2016;10(APR):166.
- Liao R, Ning L, Chen Z, et al. Performance of unscented Kalman filter tractography in edema: Analysis of the two-tensor model. *NeuroImage Clin* 2017;15:819-831.
- O'Donnell LJ, Westin CF. Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. *IEEE Trans Med Imaging* 2007; 26:1562-1575.
- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TEJ, Yacoub E, Ugurbil K. The WU-Minn human connectome project: An overview. *Neuroimage* 2013;80:62-79.
- Makris N, Meyer JW, Bates JF, Yeterian EH, Kennedy DN, Caviness VS. MRI-based topographic parcellation of human cerebral white matter and nuclei: II. Rationale and applications with systematics of cerebral connectivity. *Neuroimage* 1999;9:18-45.
- Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112:799-835.
- Norton I, Essayed WI, Zhang F, et al. SlicerDMRI: Open source diffusion MRI software for brain cancer research. *Cancer Res* 2017;77:e101-e103.
- Xu J, Li Y, Lin H, Sinha R, Potenza MN. Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 2013;34:1044-1052.
- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;598:143-153.
- Dollé J-P, Jaye A, Anderson SA, et al. Newfound sex differences in axonal structure underlie differential outcomes from in vitro traumatic axonal injury HHS public access. *Exp Neurol* 2018;300:121-134.
- Kasahara K, Hashimoto K, Abo M, Senoo A. Voxel- and atlas-based analysis of diffusion tensor imaging may reveal focal axonal injuries in mild traumatic brain injury—Comparison with diffuse axonal injury. *Magn Reson Imaging* 2012;30:496-505.
- Shenton MEM, Hamoda H, Schneiderman J, et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav* 2012;6:137-192.
- Kawata K, Steinfeldt JA, Huibregtse ME, et al. Association between proteomic blood biomarkers and DTI/NODDI metrics in adolescent football players: A pilot study. *Front Neurol* 2020;11:581781.
- Bendlin BB, Carlsson CM, Johnson SC, et al. CSF T-TAU/A $\beta$  42 predicts white matter microstructure in healthy adults at risk for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012;7(6):e37720.
- Stenset V, Bjørnerud A, Fjell AM, et al. Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011;32:581-589.
- Amlien IK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Mild cognitive impairment: Cerebrospinal fluid tau biomarker pathologic levels and longitudinal changes in white matter integrity. *Radiology* 2013; 266:295-303.
- Blaylock R, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy—a unifying hypothesis. *Surg Neurol Int* 2011;2:107.

## Kochsiek et al.: Corpus Callosum Microstructure in American Football Players

37. Laing KK, Simoes S, Baena-Caldas GP, et al. Cerebrovascular disease promotes tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain Commun* 2020; 2(2):fcaa132.
38. Bailey DM, Jones DW, Sinnott A, et al. Impaired cerebral haemodynamic function associated with chronic traumatic brain injury in professional boxers. *Clin Sci* 2013;124:177-189.
39. Michalicova A, Majerova P, Kovac A. Tau protein and its role in blood-brain barrier dysfunction. *Front Mol Neurosci* 2020;13:178.
40. Farrell M, Aherne S, O'Riordan S, O'Keeffe E, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier dysfunction in a boxer with chronic traumatic encephalopathy and schizophrenia. *Clin Neuropathol* 2019;38:51-58.

## **8.2 Artikel 2: Age at First Exposure to Tackle Football is Associated with Cortical Thickness in Former Professional American Football Players**

[Quelle: Cereb Cortex. 2021 Jul; 31(7): 3426–3434. Published online 2021 Mar 2. doi: [10.1093/cercor/bhab021](https://doi.org/10.1093/cercor/bhab021)]

]

## 9 Literaturverzeichnis

1. Inserra CJ, DeVrieze BW. *Chronic Traumatic Encephalopathy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013;81(13):1122-1129. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f
3. Montenigro PH, Alosco ML, Martin BM, 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;34(2):328-340. doi:10.1089/neu.2016.4413
4. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, et al. Chronic traumatic encephalopathy: Neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav*. 2012;6(2):244-254. doi:10.1007/s11682-012-9164-5
5. Zuckerman SL, Brett BL, Jeckell A, Yengo-Kahn AM, Solomon GS. Chronic Traumatic Encephalopathy and Neurodegeneration in Contact Sports and American Football. *J Alzheimer's Dis*. 2018;66(1):37-55. doi:10.3233/JAD-180218
6. Bailey DM, Jones DW, Sinnott A, et al. Impaired cerebral haemodynamic function associated with chronic traumatic brain injury in professional boxers. *Clin Sci*. 2013;124(3):177-189. doi:10.1042/CS20120259
7. Zhang L, Ravdin LD, Relkin N, et al. Increased diffusion in the brain of professional boxers: a preclinical sign of traumatic brain injury? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(1):52-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533327>.
8. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, et al. Neurochemical Aftermath of Amateur Boxing. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1277. doi:10.1001/archneur.63.9.1277
9. Sollmann N, Echlin PS, Schultz V, et al. Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *NeuroImage Clin*. 2018;17(November):642-649. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.020
10. Koerte IK, Kaufmann D, Hartl E, et al. A prospective study of physician-observed concussion during a varsity university hockey season: white matter integrity in ice hockey players. Part 3 of 4. *Neurosurg Focus*. 2012;33(6):E3: 1-7. doi:10.3171/2012.10.FOCUS12303
11. Fickling SD, Smith AM, Stuart MJ, et al. Subconcussive brain vital signs changes predict head-impact exposure in ice hockey players. *Brain Commun*. 2021;3(2):1-10. doi:10.1093/braincomms/fcab019
12. Wahlquist VE, Kaminski TW. Purposeful Heading in Youth Soccer: A Review. *Sport Med*.

- 2021;51(1):51-64. doi:10.1007/s40279-020-01376-8
13. Lipton ML, Kim N, Zimmerman ME, et al. Soccer Heading Is Associated with White Matter Microstructural and Cognitive Abnormalities. *Radiology*. 2013;268(3):850-857. doi:10.1148/radiol.13130545
  14. Koerte IK, Mayinger M, Muehlmann M, et al. Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):792-798. doi:10.1007/s11682-015-9442-0
  15. Alosco ML, Stern RA. Youth Exposure to Repetitive Head Impacts From Tackle Football and Long-term Neurologic Outcomes: A Review of the Literature, Knowledge Gaps and Future Directions, and Societal and Clinical Implications. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;30:107-116. doi:10.1016/j.spen.2019.03.016
  16. Rose SC, Yeates KO, Fuerst DR, Ercole PM, Nguyen JT, Pizzimenti NM. Head Impact Burden and Change in Neurocognitive Function during a Season of Youth Football. *J Head Trauma Rehabil*. 2019;34(2):87-95. doi:10.1097/HTR.0000000000000441
  17. Nilsson KJ, Flint HG, Gao Y, et al. Repetitive Head Impacts in Youth Football: Description and Relationship to White Matter Structure. *Sport Heal A Multidiscip Approach*. August 2019:194173811986526. doi:10.1177/1941738119865264
  18. Sussman ES, Pendharkar A V., Ho AL, Ghajar J. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. *Handb Clin Neurol*. 2018;158:21-24. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00003-3
  19. Bailes JE, Petraglia AL, Omalu BI, et al. Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2013;119(5):1235-1245. doi:10.3171/2013.7.JNS121822
  20. Bahrami N, Sharma D, Rosenthal S, et al. Subconcussive head impact exposure and white matter tract changes over a single season of youth football. *Radiology*. 2016;281(3):919-926. doi:10.1148/radiol.2016160564
  21. Saghafi B, Murugesan GK, Powers A, et al. Quantifying the association between white matter integrity changes and subconcussive head impact exposure from a single season of youth and high school football using 3D convolutional neural networks. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2018;10575(105750E):13. doi:10.1117/12.2293023
  22. Koerte IK, Lin AP, Muehlmann M, et al. Altered Neurochemistry in Former Professional Soccer Players without a History of Concussion. *J Neurotrauma*. 2015;32(17):1287-1293. doi:10.1089/neu.2014.3715
  23. Strauss SB, Fleysher R, Ifrah C, et al. Framing potential for adverse effects of repetitive subconcussive impacts in soccer in the context of athlete and non-athlete controls. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(2):882-895. doi:10.1007/s11682-020-00297-4

- 
24. Gavett BE, Stern RA, Mckee AC, Bedford D. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma 1. *Clin Sport Med*. 2011;30(1):179. doi:10.1016/j.csm.2010.09.007
  25. McKee AC, Alosco ML, Huber BR. Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):529-535. doi:10.1016/j.nec.2016.05.009
  26. Critchley M. *Punch-Drunk Syndromes: The Chronic Traumatic Encephalopathy of Boxers*. Hommage a Clovis Vincent; 1949.
  27. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long-term Consequences of Repetitive Brain Trauma: Chronic Traumatic Encephalopathy. *PM R*. 2011;3(10 SUPPL. 2):460-467. doi:10.1016/j.pmrj.2011.08.008
  28. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):75-86. doi:10.1007/s00401-015-1515-z
  29. Alosco ML, Mariani ML, Adler CH, et al. Developing methods to detect and diagnose chronic traumatic encephalopathy during life: rationale, design, and methodology for the DIAGNOSE CTE Research Project. *Alzheimer's Res Ther*. 2021;13(1). doi:10.1186/s13195-021-00872-x
  30. Martland HS. Punch Drunk. *J Am Med Assoc*. 1928;91(15):1103. doi:10.1001/jama.1928.02700150029009
  31. Millspaugh J. *Dementia Pugilistica*. 35th ed. US Naval MedBull; 1937.
  32. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(1):43-64. doi:10.1093/brain/aws307
  33. Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;127:45-66. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0
  34. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*. 2000;54(6):1316-1323. doi:10.1212/WNL.54.6.1316
  35. Bieniek KF, Ross OA, Cormier KA, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy Pathology in a Neurodegenerative Disorders Brain Bank. *Acta Neuropathol*. 2015;130(6):877-889. doi:10.1007/s00401-015-1502-4
  36. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(4):360-370. doi:10.1001/jama.2017.8334
  37. Dickstein D, Pullman M, Fernandez C, et al. Structural MRI and Molecular PET Imaging (AV45 and AV1451) in the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy In Vivo: Study of a Retired NFL Player (P4.046). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):P4.046.

- 
38. Atherton K, Han X, Chung J, et al. Association of APOE Genotypes and Chronic Traumatic Encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2022;79(8):787. doi:10.1001/JAMANEUROL.2022.1634
  39. Power JD, Schlaggar BL. Neural plasticity across the lifespan. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2017;6(1). doi:10.1002/wdev.216
  40. Ismail FY, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):23-48. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.007
  41. Bardin J. Neurodevelopment: Unlocking the brain. *Nature.* 2012;486(7405):24-26. doi:10.1038/487024a
  42. Dennis M, Spiegler BJ, Juranek JJ, Bigler ED, Snead CO, Fletcher JM. Age, Plasticity, and Homeostasis In Childhood Brain Disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2760-2773. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022
  43. Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, et al. Mild Jugular Compression Collar Ameliorated Changes in Brain Activation of Working Memory after One Soccer Season in Female High School Athletes. *J Neurotrauma.* 2018;35(11):1248-1259. doi:10.1089/neu.2017.5262
  44. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol.* 1987;22(4):487-497. doi:10.1002/ana.410220408
  45. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage.* 2008;40(3):1044-1055. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.053
  46. Stamm JM, Koerte IK, Muehlmann M, et al. Age at First Exposure to Football Is Associated with Altered Corpus Callosum White Matter Microstructure in Former Professional Football Players. *J Neurotrauma.* 2015;32(22):1768-1776. doi:10.1089/neu.2014.3822
  47. Schultz V, Stern RA, Tripodis Y, et al. Age at First Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated with Smaller Thalamic Volumes in Former Professional American Football Players. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):278-285. doi:10.1089/neu.2017.5145
  48. Bryant BR, Narapareddy BR, Bray MJC, et al. The effect of age of first exposure to competitive fighting on cognitive and other neuropsychiatric symptoms and brain volume. *Int Rev Psychiatry.* 2020;32(1):89-95. doi:10.1080/09540261.2019.1665501
  49. Stamm JM, Bourlas AP, Baugh CM, et al. Age of first exposure to football and later-life cognitive impairment in former NFL players. *Neurology.* 2015;84(11):1114-1120. doi:10.1212/WNL.0000000000001358
  50. Alosco ML, Kasimis AB, Stamm JM, et al. Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Transl Psychiatry.* 2017;7(9):e1236. doi:10.1038/tp.2017.197

- 
51. Alosco ML, Mez J, Tripodis Y, et al. Age of first exposure to tackle football and chronic traumatic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2018;83(5):886-901. doi:10.1002/ana.25245
  52. Caccese JB, DeWolf RM, Kaminski TW, et al. Estimated Age of First Exposure to American Football and Neurocognitive Performance Amongst NCAA Male Student-Athletes: A Cohort Study. *Sport Med*. 2019;49(3):477-487. doi:10.1007/s40279-019-01069-x
  53. Caccese JB, Bodt BA, Iverson GL, et al. Estimated Age of First Exposure to Contact Sports and Neurocognitive, Psychological, and Physical Outcomes in Healthy NCAA Collegiate Athletes: A Cohort Study. *Sport Med*. 2020;50(7):1377-1392. doi:10.1007/s40279-020-01261-4
  54. Asken BM, Houck ZM, Clugston JR, et al. Word-reading ability as a “hold test” in cognitively normal young adults with history of concussion and repetitive head impact exposure: A CARE Consortium Study. *Clin Neuropsychol*. 2020;34(5):919-936. doi:10.1080/13854046.2019.1680735
  55. Hunzinger KJ, Caccese JB, Costantini KM, Swanik CB, Buckley TA. Age of First Exposure to Collision Sports Does Not Affect Patient Reported Outcomes in Women and Men Community Rugby Players. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(9):1895-1902. doi:10.1249/MSS.0000000000002657
  56. Caccese JB, Iverson GL, Cameron KL, et al. Estimated Age of First Exposure to Contact Sports Is Not Associated with Greater Symptoms or Worse Cognitive Functioning in Male U.S. Service Academy Athletes. *J Neurotrauma*. 2020;37(2):334-339. doi:10.1089/neu.2019.6571
  57. Iverson GL, Büttner F, Caccese JB. Age of First Exposure to Contact and Collision Sports and Later in Life Brain Health: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.727089
  58. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: Progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709-735. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9d503
  59. Singla A, Leineweber B, Monteith S, Oskouian RJ, Tubbs RS. The anatomy of concussion and chronic traumatic encephalopathy: A comprehensive review. *Clin Anat*. 2019;32(3):310-318. doi:10.1002/ca.23313
  60. Tharmaratnam T, Iskandar MA, Tabobondung TC, Tobbia I, Gopee-Ramanan P, Tabobondung TA. Chronic traumatic encephalopathy in professional American football players: Where are we now? *Front Neurol*. 2018;9(JUN):445. doi:10.3389/fneur.2018.00445
  61. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013;81(13):1122-1129. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f
  62. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(2,

- Dementia):464-489. doi:10.1212/CON.0000000000000300
63. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:231-255. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
  64. Iverson GL, Keene CD, Perry G, Castellani RJ. The Need to Separate Chronic Traumatic Encephalopathy Neuropathology from Clinical Features. *J Alzheimer's Dis*. 2018;61:17-28. doi:10.3233/JAD-170654
  65. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: Literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimer's Res Ther*. 2014;6(5-8):68. doi:10.1186/s13195-014-0068-z
  66. Katz DI, Bernick C, Dodick DW, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Consensus Diagnostic Criteria for Traumatic Encephalopathy Syndrome. *Neurology*. 2021;96(18):848-863. doi:10.1212/WNL.0000000000011850
  67. Alosco ML, Culhane J, Mez J. Neuroimaging Biomarkers of Chronic Traumatic Encephalopathy: Targets for the Academic Memory Disorders Clinic. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):772-791. doi:10.1007/s13311-021-01028-3
  68. Koerte IK, Lin AP, Willems A, et al. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathol*. 2015;25(3):318-349. doi:10.1111/bpa.12249
  69. Lesman-Segev OH, La Joie R, Stephens ML, et al. Tau PET and multimodal brain imaging in patients at risk for chronic traumatic encephalopathy. *NeuroImage Clin*. 2019;24. doi:10.1016/j.nicl.2019.102025
  70. Stern RA, Adler CH, Chen K, et al. Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1716-1725. doi:10.1056/nejmoa1900757
  71. Bang SA, Song YS, Moon BS, et al. Neuropsychological, metabolic, and GABAA receptor studies in subjects with repetitive traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016;33(11):1005-1014. doi:10.1089/neu.2015.4051
  72. Provenzano FA, Jordan B, Tikofsky RS, Saxena C, Van Heertum RL, Ichise M. F-18 FDG PET imaging of chronic traumatic brain injury in boxers: A statistical parametric analysis. *Nucl Med Commun*. 2010;31(11):952-957. doi:10.1097/MNM.0b013e32833e37c4
  73. Amen DG, Willeumier K, Omalu B, Newberg A, Raghavendra C, Raji CA. Perfusion Neuroimaging Abnormalities Alone Distinguish National Football League Players from a Healthy Population. *J Alzheimer's Dis*. 2016;53(1):237-241. doi:10.3233/JAD-160207
  74. Amen DG, Newberg A, Thatcher R, et al. Impact of playing american professional football on long-term brain function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):98-106.

doi:10.1176/appi.neuropsych.23.1.98

75. Ford JH, Giovanello KS, Guskiewicz KM. Episodic memory in former professional football players with a history of concussion: An event-related functional neuroimaging study. *J Neurotrauma*. 2013;30(20):1683-1701. doi:10.1089/neu.2012.2535
76. Terry DP, Adams TE, Ferrara MS, Miller LS. fMRI Hypoactivation During Verbal Learning and Memory in Former High School Football Players with Multiple Concussions. *Arch Clin Neuropsychol*. 2015;30(4):341-355. doi:10.1093/arclin/acv020
77. Hampshire A, MacDonald A, Owen AM. Hypoconnectivity and hyperfrontality in retired american football players. *Sci Rep*. 2013;3. doi:10.1038/srep02972
78. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
79. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*. 1995;8(7):333-344. doi:10.1002/nbm.1940080707
80. Budde MD, Janes L, Gold E, Turtzo LC, Frank JA. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: Validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain*. 2011;134(8):2248-2260. doi:10.1093/brain/awr161
81. Shenton MEM, Hamoda H, Schneiderman J, et al. A Review of Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Findings in Mild Traumatic Brain Injury. *Brain Imaging Behav*. 2012;6(2):137-192. doi:10.1007/s11682-012-9156-5
82. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000;44(4):625-632. doi:10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O
83. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007;36(3):630-644. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.049
84. Bassett DS, Bullmore ET. Small-World Brain Networks Revisited. *Neuroscientist*. 2017;23(5):499-516. doi:10.1177/1073858416667720
85. O'Donnell LJ, Golby AJ, Westin CF. Fiber clustering versus the parcellation-based connectome. *Neuroimage*. 2013;80:283-289. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.066
86. Reddy CP, Rathi Y. Joint multi-fiber NODDI parameter estimation and tractography using the unscented information filter. *Front Neurosci*. 2016;10(APR):166. doi:10.3389/fnins.2016.00166
87. Malcolm JG, Shenton ME, Rathi Y. Filtered multitensor tractography. *IEEE Trans Med*

- Imaging*. 2010;29(9):1664-1675. doi:10.1109/TMI.2010.2048121
88. Zhang F, Wu Y, Norton I, Rathi Y, Makris N, O'donnell LJ. An anatomically curated fiber clustering white matter atlas for consistent white matter tract parcellation across the lifespan. *Neuroimage*. 2018;179:429-447. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.06.027.
  89. Tremblay S, Henry LC, Bedetti C, et al. Diffuse white matter tract abnormalities in clinically normal ageing retired athletes with a history of sports-related concussions. *Brain*. 2014;137(11):2997-3011. doi:10.1093/brain/awu236
  90. Bazarian JJ, Zhu T, Zhong J, et al. Persistent, long-term cerebral white matter changes after sports-related repetitive head impacts. *PLoS One*. 2014;9(4):e94734. doi:10.1371/journal.pone.0094734
  91. Champagne AA, Peponoulas E, Terem I, et al. Novel strain analysis informs about injury susceptibility of the corpus callosum to repeated impacts. *Brain Commun*. 2019;1(1). doi:10.1093/braincomms/fcz021
  92. Mayinger MC, Merchant-Borna K, Hufschmidt J, et al. White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(1):44-53. doi:10.1007/s11682-017-9672-4
  93. Brett BL, Koch KM, Muftuler LT, Budde M, Mccrea MA, Meier TB. Association of Head Impact Exposure with White Matter Macrostructure and Microstructure Metrics. *J Neurotrauma*. 2021;38(4):474-484. doi:10.1089/neu.2020.7376
  94. Adler CM, Delbello MP, Weber W, et al. MRI Evidence of Neuropathic Changes in Former College Football Players. *Clin J Sport Med*. 2018;28(2):100-105. doi:10.1097/JSM.0000000000000391
  95. Casson IR, Viano DC, Haacke EM, Kou Z, LeStrange DG. Is There Chronic Brain Damage in Retired NFL Players? Neuroradiology, Neuropsychology, and Neurology Examinations of 45 Retired Players. *Sports Health*. 2014;6(5):384-395. doi:10.1177/1941738114540270
  96. Coughlin JM, Yuchuanwang Y, Minn I, et al. Imaging of glial cell activation and white matter integrity in brains of active and recently retired national football league players. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):67-74. doi:10.1001/jamaneurol.2016.3764
  97. Multani N, Goswami R, Khodadadi M, et al. The association between white-matter tract abnormalities, and neuropsychiatric and cognitive symptoms in retired professional football players with multiple concussions. *J Neurol*. 2016;263(7):1332-1341. doi:10.1007/s00415-016-8141-0
  98. Hart J, Kraut MA, Womack KB, et al. Neuroimaging of cognitive dysfunction and depression in aging retired national football league players. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):326-335.

- doi:10.1001/2013.jamaneurol.340
99. Hart J, Kraut MA, Womack KB, et al. Neuroimaging of Cognitive Dysfunction and Depression in Aging Retired NFL Players: A cross-sectional study. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):326-335. doi:10.1001/2013.jamaneurol.340
  100. Kuzminski SJ, Clark MD, Fraser MA, et al. White Matter Changes Related to Subconcussive Impact Frequency during a Single Season of High School Football. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(2):245-251. doi:10.3174/ajnr.A5489
  101. Holleran L, Kim JH, Gangolli M, et al. Axonal disruption in white matter underlying cortical sulcus tau pathology in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 2017;133(3):367-380. doi:10.1007/s00401-017-1686-x
  102. Strain J, Didehbani N, Cullum CM, et al. Depressive symptoms and white matter dysfunction in retired NFL players with concussion history. *Neurology.* 2013;81(1):25-32. doi:10.1212/WNL.0b013e318299ccf8
  103. Fitsiori A, Nguyen D, Karentzos A, Delavelle J, Vargas MI. The corpus callosum: White matter or terra incognita. *Br J Radiol.* 2011;84(997):5-18. doi:10.1259/bjr/21946513
  104. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. *Fiber Composition of the Human Corpus Callosum.* Vol 598.; 1992.
  105. Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol.* 2014;6(12):895. doi:10.4329/wjr.v6.i12.895
  106. Frederiksen KS. Corpus callosum in aging and dementia. *Dan Med J.* 2013;60(10):1-21.
  107. Popoola O, Olayinka O, Azizi H, et al. Neuropsychiatric manifestations of partial agenesis of the corpus callosum: A case report and literature review. *Case Rep Psychiatry.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/5925191
  108. Asken BM, DeKosky ST, Clugston JR, Jaffee MS, Bauer RM. Diffusion tensor imaging (DTI) findings in adult civilian, military, and sport-related mild traumatic brain injury (mTBI): a systematic critical review. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(2):585-612. doi:10.1007/s11682-017-9708-9
  109. Lindsey HM, Hodges CB, Greer KM, Wilde EA, Merkley TL. Diffusion-Weighted Imaging in Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *Neuropsychol Rev.* 2021;1:1-80. doi:10.1007/s11065-021-09485-5
  110. King AI, Ruan JS, Zhou C, Hardy WN, Khalil TB. Recent Advances in Biomechanics of Brain Injury Research: A Review. *J Neurotrauma.* 1995;12(4):651-658. doi:10.1089/neu.1995.12.651
  111. Mcallister TW, Ford JC, Ji S, et al. Maximum Principal Strain and Strain Rate Associated with Concussion Diagnosis Correlates with Changes in Corpus Callosum White Matter Indices HHS

- 
- Public Access. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(1):127-140. doi:10.1007/s10439-011-0402-6
112. Bernick C, Shan G, Zetterberg H, et al. Longitudinal change in regional brain volumes with exposure to repetitive head impacts. *Neurology.* 2020;94(3). doi:10.1212/WNL.00000000000008817
113. Lee JK, Wu J, Bullen J, et al. Association of Cavum Septum Pellucidum and Cavum Vergae with Cognition, Mood, and Brain Volumes in Professional Fighters. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):35-42. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2861
114. Ware AL, Wilde EA, Newsome MR, et al. A preliminary investigation of corpus callosum subregion white matter vulnerability and relation to chronic outcome in boxers. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(3):772-786. doi:10.1007/s11682-018-0018-7
115. O'Donnell LJ, Westin CF. Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007;26(11):1562-1575. doi:10.1109/TMI.2007.906785
116. O'Donnell LJ, Wells WM, Golby AJ, Westin CF. Unbiased groupwise registration of white matter tractography. *Lect Notes Comput Sci.* 2012;7512 LNCS:123-130. doi:10.1007/978-3-642-33454-2\_16
117. O'Donnell LJ, Suter Y, Rigolo L, et al. Automated white matter fiber tract identification in patients with brain tumors. *NeuroImage Clin.* 2017;13:138-153. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.023
118. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TEJ, Yacoub E, Ugurbil K. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *Neuroimage.* 2013;80:62-79. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
119. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: A postmortem morphological study. *Brain.* 1989;112(3):799-835. doi:10.1093/brain/112.3.799
120. Norton I, Essayed WI, Zhang F, et al. SlicerDMRI: Open source diffusion MRI software for brain cancer research. *Cancer Res.* 2017;77(21):e101-e103. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0332
121. De Chastelaine M, Donley BE, Kennedy KM, Rugg MD. Age moderates the relationship between cortical thickness and cognitive performance. *Neuropsychologia.* 2019;132. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2019.107136
122. Habeck C, Gazes Y, Razlighi Q, Stern Y. Cortical thickness and its associations with age, total cognition and education across the adult lifespan. *PLoS One.* 2020;15(3):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0230298
123. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal Changes in Cortical Thickness Associated with Normal Aging. *Neuroimage.* 2010;52(4):1215-1223.

doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022

124. Querbes O, Aubry F, Pariente J, et al. Early diagnosis of Alzheimers disease using cortical thickness: Impact of cognitive reserve. *Brain*. 2009;132(8):2036-2047. doi:10.1093/brain/awp105
125. Pettigrew C, Soldan A, Zhu Y, et al. Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(2):357-367. doi:10.1007/s11682-016-9581-y
126. Shishegar R, Rajapakse S, Georgiou-Karistianis N. Altered Cortical Morphometry in Pre-manifest Huntington's Disease: Cross-sectional Data from the IMAGE-HD Study. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2019;2019:2844-2847. doi:10.1109/EMBC.2019.8857240
127. Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and heterogeneity. *Brain*. 2008;131(4):1057-1068. doi:10.1093/brain/awn025
128. Albaugh MD, Orr C, Nickerson JP, et al. Postconcussion symptoms are associated with cerebral cortical thickness in healthy collegiate and preparatory school ice hockey players. *J Pediatr*. 2015;166(2):394-400.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.10.016
129. Tremblay S, De Beaumont L, Henry LC, et al. Sports concussions and aging: A neuroimaging investigation. *Cereb Cortex*. 2013;23(5):1159-1166. doi:10.1093/cercor/bhs102
130. Wojtowicz M, Gardner AJ, Stanwell P, Zafonte R, Dickerson BC, Iverson GL. Cortical thickness and subcortical brain volumes in professional rugby league players. *NeuroImage Clin*. 2018;18(July 2017):377-381. doi:10.1016/j.nicl.2018.01.005
131. Goswami R, Dufort P, Tartaglia MC, et al. Frontotemporal correlates of impulsivity and machine learning in retired professional athletes with a history of multiple concussions. *Brain Struct Funct*. 2016;221(4):1911-1925. doi:10.1007/s00429-015-1012-0
132. Coughlin JM, Wang Y, Munro CA, et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo multimodal imaging pilot study. *Neurobiol Dis*. 2015;74:58-65. doi:10.1016/j.nbd.2014.10.019
133. Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci*. 2016;19(9):1175-1187. doi:10.1038/nn.4361
134. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3d intersubject registration of mr volumetric data in standardized talairach space. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(2):192-205. doi:10.1097/00004728-199403000-00005
135. Juengling FD, Kassubek J, Moser E, Nitzsche EU. Precise localization of dysfunctional areas

- in vertebro-basilar infarction by FDG-and O-15-H2O-PET using standardized image analysis and image registration to 3-D MR. *NuklearMedizin*. 1999;38(8):341-344. doi:10.1055/s-0038-1632234
136. Van Essen DC, Drury HA. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci*. 1997;17(18):7079-7102. doi:10.1523/jneurosci.17-18-07079.1997
137. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *Neuroimage*. 1999;9:195-207. doi:10.1006/nimg.1998.039
138. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex. *Neuroimage*. 1999;9(6 PART II). doi:10.1073/pnas.200033797
139. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
140. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1988.
141. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
142. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
143. Intro to FreeSurfer Jargon. Abgerufen am 02.06.2022. <https://slideplayer.com/slide/10038062/>.
144. Pierre K, Dyson K, Dagra A, Williams E, Porche K, Lucke-Wold B. Chronic traumatic encephalopathy: Update on current clinical diagnosis and management. *Biomedicines*. 2021;9(4). doi:10.3390/biomedicines9040415
145. Shahim P, Gill JM, Blennow K, Zetterberg H. Fluid Biomarkers for Chronic Traumatic Encephalopathy. *Semin Neurol*. 2020;40(4):411-419. doi:10.1055/s-0040-1715095
146. Hunter LE, Branch CA, Lipton ML. The neurobiological effects of repetitive head impacts in collision sports. *Neurobiol Dis*. 2019;123:122-126. doi:10.1016/j.nbd.2018.06.016
147. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener*. 2009;4(1). doi:10.1186/1750-1326-4-47
148. Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran ON, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*. 2015;138(6):1738-1755. doi:10.1093/brain/awv081
149. Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2017;133:665-704. doi:10.1007/s00401-017-1707-9
150. Didonna A. Tau at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation. *Genes*

- 
- Immun.* 2020;21(5):288-300. doi:10.1038/s41435-020-00113-5
151. Banks WA, Kovac A, Majerova P, Bullock KM, Shi M, Zhang J. Tau proteins cross the blood-brain barrier. *J Alzheimer's Dis.* 2016;55(1):411-419. doi:10.3233/JAD-160542
  152. Deters KD, Risacher SL, Kim S, et al. Plasma Tau Association with Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2017;58:1245-1254. doi:10.3233/JAD-161114
  153. Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, et al. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2019;11:483-492. doi:10.1016/j.dadm.2019.05.001
  154. Alosco ML, Tripodis Y, Fritts NG, et al. Cerebrospinal fluid tau, A $\beta$ , and sTREM2 in Former National Football League Players: Modeling the relationship between repetitive head impacts, microglial activation, and neurodegeneration. *Alzheimer's Dement.* 2018;14:1159-1170. doi:10.1016/j.jalz.2018.05.004
  155. Taghdiri F, Multani N, Tarazi A, et al. Elevated cerebrospinal fluid total tau in former professional athletes with multiple concussions. *Neurology.* 2019;92(23):e2717-e2726. doi:10.1212/WNL.00000000000007608
  156. Alosco ML, Tripodis Y, Jarnagin J, et al. Repetitive head impact exposure and later-life plasma total tau in former National Football League players. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2017;7:33-40. doi:10.1016/j.dadm.2016.11.003
  157. Forgrave LM, Ma M, Best JR, DeMarco ML. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2019;11:730-743. doi:10.1016/j.dadm.2019.08.009
  158. Takahashi K, Prinz M, Stagi M, Chechneva O, Neumann H. TREM2-Transduced Myeloid Precursors Mediate Nervous Tissue Debris Clearance and Facilitate Recovery in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *PLoS Med.* 2007;4(4):e124. doi:10.1371/journal.pmed
  159. Taghdiri F, Multani N, Ozzoude M, et al. Neurofilament-light in former athletes: a potential biomarker of neurodegeneration and progression. *Eur J Neurol.* 2020;27(7):1170-1177. doi:10.1111/ene.14251
  160. Shahim P, Politis A, van der Merwe A, et al. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury. *Neurology.* 2020;95(6):e610-e622. doi:10.1212/WNL.00000000000009983
  161. Reitan RM. *Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring.* Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
  162. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia.*

- 1967;5(2):135-140. doi:10.1016/0028-3932(67)90015-2
163. Golden CJ, Freshwater SM. *Stroop Color and Word Test*. Stoelting Chicago; 1878.
164. Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. *Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult Version (BRIEF-A)*. Lutz, FL; 2005.
165. Dollé JP, Jaye A, Anderson SA, Ahmadzadeh H, Shenoy VB, Smith DH. Newfound sex differences in axonal structure underlie differential outcomes from in vitro traumatic axonal injury. *Exp Neurol*. 2018;300:121-134. doi:10.1016/j.expneurol.2017.11.001
166. Kasahara K, Hashimoto K, Abo M, Senoo A. Voxel- and atlas-based analysis of diffusion tensor imaging may reveal focal axonal injuries in mild traumatic brain injury - comparison with diffuse axonal injury. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(4):496-505. doi:10.1016/j.mri.2011.12.018
167. Amlien IK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Mild cognitive impairment: Cerebrospinal fluid tau biomarker pathologic levels and longitudinal changes in white matter integrity. *Radiology*. 2013;266(1):295-303. doi:10.1148/radiol.12120319
168. Stenset V, Bjørnerud A, Fjell AM, et al. Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2011;32(4):581-589. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.014
169. Bendlin BB, Carlsson CM, Johnson SC, et al. CSF T-TAU/A $\beta$  42 predicts white matter microstructure in healthy adults at risk for alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e37720. doi:10.1371/journal.pone.0037720
170. Kawata K, Steinfeldt JA, Huijbregtse ME, et al. Association Between Proteomic Blood Biomarkers and DTI/NODDI Metrics in Adolescent Football Players: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2020;11. doi:10.3389/fneur.2020.581781
171. Blaylock R, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int*. 2011;2(1):107. doi:10.4103/2152-7806.83391
172. Laing KK, Simoes S, Baena-Caldas GP, et al. Cerebrovascular disease promotes tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2020;2(2). doi:10.1093/braincomms/fcaa132
173. Farrell M, Aherne S, O'Riordan S, O'Keefe E, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier dysfunction in a boxer with chronic traumatic encephalopathy and schizophrenia. *Clin Neuropathol*. 2019;38(2):51-58. doi:10.5414/NP301130
174. Koerte IK, Lin AP, Willems A, et al. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathol*. 2015;25(3):318-349. doi:10.1111/bpa.12249
175. Alosco ML, Jarnagin J, Tripodis Y, et al. Olfactory Function and Associated Clinical Correlates

- 
- in Former National Football League Players. *J Neurotrauma*. 2017;34(4):772-780. doi:10.1089/neu.2016.4536
176. Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Brain maturation in adolescence and young adulthood: Regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):534-548. doi:10.1093/cercor/bhp118
177. Chang WP, Lu HC, Shyu BC. Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model. *Exp Neurol*. 2015;265:180-192. doi:10.1016/j.expneurol.2015.02.002
178. Field M, Collins MW, Lovell MR, Maroon J. Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes. *J Pediatr*. 2003;142(5):546-553. doi:10.1067/mpd.2003.190
179. Covassin T, Elbin RJ, Harris W, Parker T, Kontos A. The role of age and sex in symptoms, neurocognitive performance, and postural stability in athletes after concussion. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1303-1312. doi:10.1177/0363546512444554
180. Zuckerman S, Lee Y, Odom M, Solomon G, Sills A, Forbes J. Recovery from sports-related concussion: Days to return to neurocognitive baseline in adolescents versus young adults. *Surg Neurol Int*. 2012;3(1):130. doi:10.4103/2152-7806.102945
181. Moore DR, Pindus DM, Raine LB, et al. The persistent influence of concussion on attention, executive control and neuroelectric function in preadolescent children. *Int J Psychophysiol*. 2016;99:85-95. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.11.010
182. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(21):8174-8179. doi:10.1073/pnas.0402680101
183. Whitford TJ, Rennie CJ, Grieve SM, Clark CR, Gordon E, Williams LM. Brain maturation in adolescence: Concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp*. 2007;28(3):228-237. doi:10.1002/hbm.20273
184. Giedd JN. The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. *J Adolesc Heal*. 2008;42(4):335-343. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.01.007
185. Brown TT, Kuperman JM, Chung Y, et al. Neuroanatomical assessment of biological maturity. *Curr Biol*. 2012;22(18):1693-1698. doi:10.1016/j.cub.2012.07.002
186. Solomon G. Chronic traumatic encephalopathy in sports: a historical and narrative review. *Dev Neuropsychol*. 2018;43(4):279-311. doi:10.1080/87565641.2018.1447575
187. Alosco ML, Stern RA. Youth Exposure to Repetitive Head Impacts From Tackle Football and

- 
- Long-term Neurologic Outcomes: A Review of the Literature, Knowledge Gaps and Future Directions, and Societal and Clinical Implications. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;30:107-116. doi:10.1016/j.spen.2019.03.016
188. Solomon GS, Kuhn AW, Zuckerman SL, et al. Participation in Pre-High School Football and Neurological, Neuroradiological, and Neuropsychological Findings in Later Life. *Am J Sports Med.* 2016;44(5):1106-1115. doi:10.1177/0363546515626164
189. Bogousslavsky J, Miklossy J, Deruaz JP, Assal G, Regli F. Lingual and fusiform gyri in visual processing: A clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(5):607-614. doi:10.1136/jnnp.50.5.607
190. Beason-Held LL, Purpura KP, Krasuski JS, et al. Cortical regions involved in visual texture perception: A fMRI study. *Cogn Brain Res.* 1998;7(2):111-118. doi:10.1016/S0926-6410(98)00015-9
191. Machielsen WCM, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Witter MP. fMRI of visual encoding: Reproducibility of activation. *Hum Brain Mapp.* 2000;9(3):156-164. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(200003)9:3<156::AID-HBM4>3.0.CO;2-Q
192. Lauer J, Moreno-López L, Manktelow A, et al. Neural correlates of visual memory in patients with diffuse axonal injury. *Brain Inj.* 2017;31(11):1513-1520. doi:10.1080/02699052.2017.1341998
193. Sadeh N, Spielberg JM, Miller MW, et al. Neurobiological indicators of disinhibition in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(8):3076-3086. doi:10.1002/hbm.22829
194. Hu S, Ide JS, Zhang S, Li CSR. The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response. *J Neurosci.* 2016;36(50):12688-12696. doi:10.1523/JNEUROSCI.1175-16.2016
195. Leunissen I, Coxon JP, Caeyenberghs K, Michiels K, Sunaert S, Swinnen SP. Task switching in traumatic brain injury relates to cortico-subcortical integrity. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2459-2469. doi:10.1002/hbm.22341

## 10 Danksagung

Mein großer Dank gebührt an dieser Stelle zuallererst meiner Doktormutter und Betreuerin Prof. Inga Katharina Koerte. Durch sie habe ich wissenschaftliches Denken und Arbeiten gelernt. Ihre Zielstrebigkeit, Beharrlichkeit und kommunikativen Fähigkeiten waren mir dabei stets ein Vorbild. Herzlichen Dank für die motivierenden Gespräche und die weitreichende persönliche Unterstützung.

Bei Frau Prof. Martha Shenton möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken. Sie ermöglichte mir durch die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe eine lehrreiche und einmalige Zeit in Boston in einem der führenden Labore im Bereich Neuroimaging. Ihre Kenntnis über die gesamte Literatur in unserem Forschungsgebiet hat mich in großem Maße inspiriert und zur Bildung der Hypothesen beigetragen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei dem gesamten cBRAIN-Team und der Arbeitsgruppe des PNL bedanken. Die zahlreiche Unterstützung trug im Wesentlichen zum Gelingen dieser Dissertation bei. Besonders hervorheben möchte ich hierbei Dr. David Kaufmann. Er führte mich in die Welt der Wissenschaft ein und legte somit den Grundstein für meine gesamte weitere Arbeitsweise. Ebenso möchte ich mich bedanken bei Lauren O'Donnell und Fan Zhang, von deren beeindruckenden Fähigkeiten in Computer Science ich profitieren durfte. Bei der Erstellung des Manuskripts als auch im Review Prozess halfen mir Elena Bonke und Tim Wiegand ohne Zögern weiter. Ich bin dankbar, dass ich so viele intelligente und inspirierende Persönlichkeiten in beiden Arbeitsgruppen kennenlernen durfte.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner guten Freundin Lisa. Sie hat mich auf die Forschung von Prof. Koerte aufmerksam gemacht und mich während der gesamten Promotion mit Rat und Tat begleitet.

Zudem danke ich meinem Ehemann Christoph, meinen Eltern und meinen Geschwistern Lilly und Fabian als auch Tom für die vielen Gespräche, die sich im Rahmen der Dissertation ergaben. Eure konstruktive Kritik war sehr wertvoll. Vor allem aber habt ihr mich auf allen Höhen und Tiefen begleitet. Vielen Dank!