

Kerge ajutrauma

Väino Sinisalu¹

Eesti Arst 2018;
97(7):370–374

Saabunud toimetusse:
06.04.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
23.05.2018
Avaldatud internetis:
27.08.2018

¹ TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Väino Sinisalu
vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
kerge ajutrauma,
kommotsioon,
kommotsioonijärgne
sündroom, ajutrauma
biomarkerid

Kerge ajutrauma ehk kommotsioon on traumajärgne funktsionaalne ajutegevuse häire, mille puhul ei teki ajus makroskoopilisi struktuurseid muutusi. Kerge ajutrauma diagnoositakse, kui kannatanul on trauma järel esinenud vähemalt üks järgmistest sümptomitest: teadvusekadu kuni 30 minutit, amneesia kuni 24 tunni vältel, mentaalsed häired, neuroloogilised ärajäämanähud, trauma raskus hinnatuna Glasgow' koomaskaalal 30 minuti jooksul pärast traumat 13–15 palli. Raviks ordineeritakse füüsiline ja psüühiline rahu 3–5 päeva jooksul, seejärel suurendatakse aegamööda koormust. Enamikul patsientidest taanduvad ägedad vaevused ja sümptomid 2 nädala jooksul. Samas jäävad ligi pooltel patsientidel kommotsiooni järel umbes poole aasta vältel püsima kerged emotsionaalsed ja kognitiivsed häired ning suurenenud väsimus. Somaatiliste ja kognitiivsete häiretega kommotsioonijärgne sündroom esineb kuni 6%-l patsientidest. Viimaste aastate uuringutega on puütud leida võimalusi esile tuua kommotsioonijärgseid muutusi ajukoos MRT-uuringul ja kommotsiooni võimalikkust kinnitavaid biomarkereid verest.

Ajutrauma on raske terviseprobleem kogu maailmas. Igal aastal kannatab selle läbi hinnanguliselt enam kui 50 miljonit inimest. Ajutrauma moodustab 30–40% kõikidest vigastustest tingitud surmadest. Ajutraumaga seotud kulutused aastas kogu maailmas kokku moodustavad 0,5% ülemaailmse aastase koguprodukti väärtusest (1).

Ajutrauma raskust hinnatakse Glasgow' koomaskaala (GKS) alusel pallides. GKS-i alusel hinnatakse ajutrauma raskust järgmiselt: kerge – 13–15 palli, mõõduka raskusega – 9–12 palli, raske – 3–8 palli, vegetatiivne seisund – vähem kui 2 palli (2). USA haiguste kontrolli ja ennetuse keskuse andmeil diagnoositakse USAs kerge ajutrauma 73%-l kõigist ajutrauma tõttu ravile pöördunutest, mõõdukas ajutrauma 25%-l ja raske ajutrauma kuni 2%-l pöördunutest (2).

Kirjanduses on samatähenduslike mõistetena kasutusel kerge ajutrauma ja kommotsioon ehk *commotio cerebri* (ingl *mild traumatic brain injury, concussion*). Eesti keeles on sama tähendusega ka mõiste ajuvapustus. Kommotsioon on funktsionaalne ajutegevuse häire, mille korral ei ole makroskoopilisi struktuurseid muutusi ajukoos. Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni RHK-10 järgi on kerge ajutrauma kood S06.0. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hinnangul on kerge ajutrauma esinemissagedus täiskasvanute seas kuni 300 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (3).

Ajutegevuse häiret kommotsiooni korral seletatakse pea ja aju äkilise kiireneva liikumisega või liikumise peatumisega välise jõu toimetel. Selle tulemusena tekivad mikroskoopilised muutused aju valgeaines: neurofilamentide ja mikrotoubulite turse, häirub aksonaalne transport. Rakkude aksonaalsed membraanid deformeeruvad, avanevad naatriumi-kaaliumi kanalid, häirub raku homeostaas (3). Kuna samal ajal väheneb aju verevool, väheneb ka glükoosi ja hapniku pakkumine rakkudele, ajurakud ei suuda toota vajalikul määral energiat, et taastada raku homeostaasi. Tekib nn energeetilne kriis ajus (4). Uuringutega on näidatud, et ka kerge ajutrauma korral häirub hematoentsefaalne barjäär, suureneb veresoonte läbilaskvus, mis soodustab ajuturse kujunemist. Oma osa kommotsiooni patogeneesis on trauma tagajärjel vabanenud põletikumediaatoritel (3). On leitud, et ka kerge ajutrauma järel võivad kujuneda trombotsüütide funktsiooni häired, mis võivad soodustada intrakraniaalsete verevalanduste teket (5).

DIAGNOOSIMINE JA KÄSITLUSE PÕHIMÕTTED

USA taastusravispetsialiste ühendav organisatsioon (*American Congress of Rehabilitation Medicine, ACRM*) on sõnastanud kerge ajutrauma kriteeriumid järgmiselt: kerge ajutraumaga on patsient, kel on traumast

tingitud füsioloogiline ajutegevuse häire, mis manifesteerub vähemalt ühe ilminguna alljärgnevast:

- 1) teadvusekadu mingi perioodi vältel;
- 2) traumale eelnenud või järgnenud perioodi amneesia mingi aja vältel;
- 3) vaimse tegevuse häire pärast traumat (tunneb end oimetuna, on desorienteeritud, segane);
- 4) neuroloogiline koldeleid, mis võib olla mööduv. Sealjuures ei ületa teadvusekadu 30 minutit ning amneesia periood ei kesta üle 24 tunni.

GKSi skoor hinnatuna 30 minutit pärast traumat on 13–15 palli (6).

Lisaks teadvuse- või mäluhäiretele võib kannatanu kaevata peavalu, iiveldust, peapööritust, uimasust. Võivad esineda oksendamine, tasakaaluhäired, valguskartus, kahelinägemine, nüstagm, desorientatsioon isikus, ajas või ruumis (4).

Kommotsiooniga haige käsitlemisel on vaja täpsustada, mis asjaoludel tekkis trauma ning millal ja kus see juhtunud. Haige käsitlemisel tuleb selgitada tema vaevused, mäluhäirete olemasolu ja selle pikkus, haige arusaam juhtunust, võimekus olukorda adekvaatselt hinnata. Haige uurimisel tuleb kirjeldada trauma väliseid tunnuseid, selgitada jäsemete võimalik halvatus, tasakaaluhäired, kahelinägemine, nüstagmid, hinnata vastuste adekvaatsust, kiirust vastamisel ja patsiendi erksust.

Kommotsiooni diagnoos põhineb anamneesi ja kliiniliste tunnuste analüüsil. Kommotsiooni korral ei ole aju kompuutertomograafilisel (KT) ega tavarežiimil tehtud aju magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul näha traumast põhjustatud haiguslikke muutusi. Kommotsiooni kliinilised tunnused on mittespetsiifilised ja kergele ajukahjustusele iseloomulikud nähud võivad esineda ka aju raskema traumajärgse kahjustuse korral, eriti vahetult traumajärgsel perioodil. KT-uuring võimaldab esile tuua makroskoopilised muutused ajus ning nende olemasolu viitab juba raskemale ajukahjustusele.

KT-uuringu vajaduse üle otsustamisel kerge ajutrauma korral lähtutakse praktikas kõige sagedamini New Orleansi kriteeriumidest (7). Need on järgmised:

- 1) tugev peavalu,
- 2) korduv oksendamine,
- 3) vanus üle 60 aasta,
- 4) narko- või alkoholijoove,

- 5) lühimälu häire,
- 6) välised trauma tunnused kudedes ülalpool rangluud,
- 7) epileptilised hood.

Kanadas väljatöötatud KT-uuringu soovitusel on lisatud juurde veel vajadus teha KT-uuring, kui on olnud tegu suure energiaga traumaga, näiteks kukkumine enam kui 1 m kõrguselt, löök liikuvalt liiklusvahendilt jms, samuti koljuluu või koljupõhimiku murru või selle kahtluse korral (8). Ülevaatlikes uuringutes on leitud, et kliiniliste tunnuste alusel kommotsiooniks hinnatava ajutrauma korral esinevad KT-uuringul aju kahjustusele viitavad muutused 5–10%-l patsientidest, kel trauma järel registreeriti GKSi skoor 15 palli, aga 20–30%-l haigetel, kel GKS oli 13 palli (9, 10). Neil juhtudel ei saa enam diagnoosida kommotsiooni, tegu on raskema ajutraumaga, mille korral vajavad neurokirurgilist abi vähesed – kuni 1% (11).

Enamikus ravijuhendites on soovitatud kerge ajutraumaga ravisutusse pöördunud patsiendid, kel loetletud kriteeriumide põhjal KT-uuringut polnud vaja või oli see normaalse leiuga ja kel GKS oli 15 palli, lubada kodusele ravile, teavitades neid haiguse olemusest ja võimalikest tagajärgedest. Patsiente, kel KT-uuring oli normipärase leiuga või ei peetud vajalikuks seda teha, kuid kel ravisutuses püsib tugev peavalu, esineb peapööritus, iiveldus, oksendamine, tuleks ravisutuses jälgida vähemalt 24 tunni jooksul ja seisundi halvenemisel korrata KT-uuringut. Hospitaliseerida tuleks patsiendid, kel ilmnevad KT-uuringul värskele ajukahjustusele viitavad muutused, kel esineb neuroloogiline koldeleid, kel on püsivad vaevused, ja need, kel on mitmesed vigastused. Haiglasse peaksid jääma ka patsiendid, kes on küll heas seisundis, kuid kelle trauma on põhjustanud suure energiaga mõjutus.

Lastele vanuses 5 aastat ja enam on kerge ajutrauma korral rakendatavad samad käsitlemise, sealhulgas ka KT-uuringu näidustuse põhimõtted nagu täiskasvanutel (11). Lastel vanuses alla 5 aasta soovitatakse KT-uuringu näidustuste hindamisel lähtuda CHALISE-reeglist (13). Selle järgi on KT näidustatud siis, kui esineb vähemalt üks loetletud ilmingutest:

- 1) teadvusekadu üle 5 min,
- 2) amneesia üle 5 min,
- 3) ilmne uimasus,
- 4) oksendamine üle 3 korra,

- 5) kahtlus väärkohtlemise suhtes,
- 6) epileptilised hood,
- 7) GKS-i skoor alla 14 palli (noorematel kui üheaastastel alla 15 palli),
- 8) pinges koljulõge,
- 9) koljuluu või koljupõhimiku murru kahtlus,
- 10) neuroloogiline koldeleid.

Oluline on arvestada ka trauma mehhanismi – suurel kiirusel juhtunud liikluseõnnetuse või 3 ja enam meetri kõrguselt kukkumise järel on näidustatud KT ka heas seisundis patsiendile. Lastele vanuses 2 aastat ja enam ei ole trauma järel KT näidustatud, kui ei ole olnud teadvusekadu, ei ole peavalu, koljuluude murru tunnuseid või oksendamist, ei ole olnud suure energiaga trauma (11).

Kommotsiooni raviks soovitatakse säästvat režiimi: füüsilist ja vaimset (emotsionaalne, kognitiivne) rahu 3–5 päeva vältel, seejärel suurendatakse järk-järgult koormust, lähtudes individuaalsest taluvusest (3). Vajaduse korral võib ordineerida ravimeid peavalu või iivelduse leevendamiseks. Gabapentiini või amitriptüliini soovitatakse ka psühhoemotsionaalse rahutuse või unehäirete korral (14).

HAIGUSE KULG

Enamikul patsientidest, kel on eespool toodud kriteeriumide alusel diagnoositud kerge ajutrauma taanduvad ägedad vaevused ja sümptomid paari nädala jooksul. Samas jäävad osal patsientidel vaevused püsima, ehkki vähemal määral häirivana kui vahetult trauma järel. Hiljuti avaldatud 820 kerge ajutraumaga patsiendi haiguse kulu uuringus ilmnes, et vaid 15% patsientidest olid 2 nädala möödudes trauma tekitatud vaevustest täielikult vabad, 60% vaatlusalustest kurtsid mitmesuguseid kognitiivseid häireid ja kontsentratsioonivõime vähenemist, emotsionaalseid probleeme (kerge ärrituvus, ärevus, meeoleolu langus) või suurenenud väsimust (15). Kerge ajutraumaga patsientide haiguskulu esinduslikus uuringus UPFRONT 910 ilmnes, et 84%-l kannatanutest esinesid 2–6 kuu möödudes traumast emotsionaalsele düstressile viitavad nähud, poole aasta möödudes traumast paranes täielikult 56% ja osaliselt 44% vaatlusalustest (16). Vaevused jäid püsima sagedamini naistel, vanemaelistel, madalama haridustasemega isikutel ja neil, kel oli trauma eel depressioon või ärevushäire (15, 16).

Kui kerge ajutrauma järel püsivad vaevused enam kui 6 kuu vältel, viitab see kommotsioonijärgsele sündroomile (ingl *post concussion syndrome*, PCS). PCS-i sümptomid varieeruvad (17). Võivad esineda somaatilised sümptomid (peavalu, pearinglus, väsimus), kognitiivsed häired (mälu halvenemine ja kontsentratsioonivõime vähenemine), afektiivsed häired (ärrituvus, emotsionaalne labiilsus, ärevus, depressioon, unehäired). PCS kujuneb 5–6%-l patsientidest kerge ajutrauma järel (18). Kanada Ontario provintsis korraldatud uuringus registreeriti suitsiidi esinemissageduseks 34 juhtu 100 000 kerge ajutrauma läbi teinud isiku kohta. Seda on 3–4 korda enam, kui suitsiidi esinemissagedus üldrahvastikus (19). USA andmeil esinesid ligi veerandil tütarlastest ja noortest naistest pärast kergest ajutraumat menstruaaltsükli häired (20).

SPORTIMINE JA KERGE AJUTRAUMA

Arenenud riikides on nii laste kui ka täiskasvanute seas sagedasemateks kerge ajutrauma põhjusteks kukkumised ja kokkupõrked sportimisel ja vaba aja veetmisel. Seoses rahvastiku vananemisega arenenud riikides muutub järjest sagedamaks kommotsiooni põhjuseks kukkumine elukondliku tegevuse käigus. Arenguriikides on sagedamini kerge ajutrauma põhjusteks liikluseõnnetused (1).

USAs moodustab kerge ajutrauma ligi 9% kõigist noorte sportimisega seotud traumadest aastas (20). Nii USA kui ka Kanada andmeil on 20% mõlemast soost kuni 18 aasta vanustest noortest vähemalt korra elus saanud kerge ajutrauma, ligi 6%-l teismelistest on kerge ajutrauma olnud enam kui ühel korral (21). Kolmveerandil noortest on kerge ajutrauma olnud seotud sportimisega (21). Kuigi enamikul juhtudel taanduvad kergest ajutraumast tingitud vaevused 7–10 päeva pärast, on viimaste aastate uuringutes järjest enam andmeid, et lastel ja noorukitel võivad vaevused (ärrituvus, väsimus, hajameelsus, meeoleluhäired) püsida pikemat aega – ka kuni 2 aasta vältel pärast traumat (22). Avaldatud 3819 publikatsiooni metaanalüüsil leiti, et kerge ajutrauma järel võivad depressiooninähud ja kognitiivsed häired püsida ka 10 ja enama aasta vältel pärast traumat. Eriti on ohustatud isikud, kel on korduvalt olnud kerge ajutrauma (23).

Nende teadmiste alusel on hakatud suuremat tähelepanu pöörama sportimisega seotud kerge ajutrauma kohese diagnoosimise, õige käsitlemise ning traumajärgse elu- ja sportimisrežiimiga seotud küsimustele. Regulaarselt korraldatakse sel teemal rahvusvahelisi kongresse ja koostatakse vastavaid käsitusjuhendeid, et teavitada ka treenereid, spordikohtunikke ja lapsevanemaid kommotsiooni olemusest ja selle adekvaatsusest käsitlemisest (24, 25).

EDASISED ARENGUSUUNDUMUSED KERGE AJUTRAUMA DIAGNOOSIMISEL JA KÄSITLEMISEL

Kerge ajutrauma esinemissagedus suureneb nii seoses rahvastiku vananemise kui ka spordi- ja liikumisharrastuste aktiivsema viljelemisega noorte ja täiskasvanute seas. Kirjanduses on seda nimetatud nn vaikivaks epideemiaks (ingl *silent epidemic*), viidates sellele, et kommotsiooni diagnoosimiseks ei ole objektiivseid markereid ja sagedasti ei ole kannatanul ka trauma väliseid tunnuseid (26). Ei ole ka selge, mis asjaolud põhjustavad traumajärgsete vaevuste püsimise pikema aja jooksul, seda võivad lisaks traumast põhjustatud kahjustusele ajus tingida mitmed kaasuvad tegurid: psühhosotsiaalne stress, traumaeelsed mentaalsed häired või traumast põhjustatud posttraumaatiline stressihäire (27). Ei ole ka objektiivseid selgeid kriteeriume kommotsiooni raskuse hindamiseks.

Viimastel aastatel on intensiivselt uuritud MRT võimalusi traumast põhjustatud mikroskoopiliste kahjustuskollete visualiseerimiseks ajus. MRT-uuringul rakendatav difusioonitraktograafia (ingl *diffusion tensor imaging*, DTI) võimaldab esile tuua kahjustuskoldeid valgeaines ajutrauma nii ägedas, alaägedas kui ka kroonilises faasis (28). Rakendades MRT-uuringul magnet tundlikku sekvenssi (ingl *susceptibility-weighted imaging*, SWI), on võimalik visualiseerida mikroskoopilised veritsuskolded ajus (29). Mõlemad meetodid aitavad objekteerida traumajärgse ajukahjustuse olemasolu ja hinnata selle raskust. Tavarežiimil MRT-uuringul need muutused esile ei tule. Tänapäeval ei ole DTI ja SWI uuring rutiinses kliinilises praktikas veel kasutusel ning enamikus ravijuhendites ei ole neid soovitatud.

Teiseks uurimissuunaks on ajukahjustusele viitavate markerite avastamine verest.

Trauma tagajärjel kahjustatud ajurakkudest vabanevad valgud ilmuvad verre, kuna kahjustub ka hematoentsefaalne barjäär. Seniste uuringute andmeil võiksid ajukahjustusele iseloomulikud olla järgmised valgud: S100 B, neuronispetsiifiline enolaas ja tau-proteiin (30). Nende kontsentratsioon viitab aga veres ajukahjustuse raskusele. Edasised uuringud peavad selgitama, millised biomarkerid on piisava tundlikkusega ning sobivad kliiniliseks kasutuseks kerge ajutrauma diagnoosimisel ja prognoosi hindamisel (31).

Värske uudis on, et USA toidu- ja ravimiamet (*Food and Drug Administration*, FDA) lubas oma 14. veebruari 2018. a otsusega võtta kasutusele uue biomarkeri kommotsiooni diagnoosimisel. Tegu on ajutrauma markeriga (Banyan BTI), mis põhineb trauma tõttu kiiresti ajurakkudest vabanevate ajuspetsiifiliste valkude UCH-L1 (ingl *ubiquitin C-terminal hydrolase-L1*) ja GFAP (ingl *glial fibrillary acidic protein*) määramisel verest. Test on suure tundlikkusega ning võimaldab hinnata makroskoopiliste intrakraniaalsete kahjustuskollete puudumist või esinemist. Testi rakendamisega saab vähendada KT-uuringu tegemise vajadust ajutrauma raskuse hindamisel (32). Edasised uuringud peavad kinnitama selle testi usaldusväärsust.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub seoses artikliga huvikonflikt.

SUMMARY

Mild traumatic brain injury

Väino Sinisalu¹

Every year 50 million individuals sustain traumatic brain injury worldwide and approximately 73% of them are classified as mild traumatic brain injury (mTBI), also classified as concussion. The mTBI is defined as traumatically induced physiological disruption of the brain function manifested by at least one of the following: 1) any period of loss of consciousness; 2) any loss of memory of events occurring immediately before or after the accident; 3) any alteration of the mental state at the time of the accident; 4) focal neurological deficit that may or may not be transient. The severity of the injury does not exceed the following: loss of consciousness for 30 minutes or less;

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Väino Sinisalu
vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Keywords: mild traumatic brain injury, concussion, postconcussion syndrome, biomarkers for brain trauma

posttraumatic amnesia not longer than 24 hours; an initial Glasgow Coma Scale of 13–15 after 30 minutes. Current brain imaging methods (CT, MRI) cannot diagnose concussion. The purpose of CT is to assess brain haemorrhage or contusion. For patients with mTBI, physical and cognitive rest lasting 3–5 days of injury is recommended, followed by a gradual resumption of physical and cognitive activities depending on tolerance. In most patients with concussion symptoms resolve in two weeks, however, according to recent studies, up to 84% of the patients feel emotional distress beyond 2–4 months of injury. Persisting symptoms beyond 6 months of injury are seen in 5–6% of the patients. Ongoing research is aimed at finding biomarkers for concussion in the blood and modalities of MRI to visualise microscopic damages in the brain tissue.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol* 2017;16:987–1048.
2. Editorial. The burden of traumatic brain injury in children. *Lancet* 2018;391:813.
3. Dashnaw ML, Petraglia AL, Bailes JE. An overview of the basic science of concussion and subconcussion: where we are and where we are going. *Neurosurg Focus* 2012;33:E5:1–9.
4. Stillman A, Alexander M, Mannix R, Madigan N, Pascual-Leone A, Meehan WP. Concussion: evaluation and management. *Cleve Clin J Med* 2017;84:623–30.
5. Herbert JP, Guillotte AR, Hammer RD, Litofsky NS. Coagulopathy in the setting of mild traumatic brain injury: truths and consequences. *Brain Sci* 2017, doi:10.3390/brainsci7070092.
6. American Congress of Rehabilitation Medicine. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1993;8:86–7.
7. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343:100–5.
8. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357:1391–6.
9. Borczuk P. Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. *Ann Emerg Med* 1995;25:731–6.
10. Harad FT, Kerstein MD. Inadequacy of bedside clinical indicators in identifying significant intracranial injury in trauma patients. *J Trauma* 1992;32:359–61.
11. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, et al. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 2012;19:191–8.
12. Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development

Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;80:2250–7.

13. Harty E, Ballis F. CHALICE head injury rule: an implementation study. *Emerg Med J* 2010;27:750–2.
14. Kacperski J, Arthur T. Management of post-traumatic headaches in children and adolescents. *Headache* 2016;56:36–48.
15. Scheenen ME, Spikman JM, de Koning ME, et al. Patients "At Risk" of suffering from persistent complaints after mild traumatic brain injury: the role of coping, mood disorders, and post-traumatic stress. *J Neurotrauma* 2017;34:31–7.
16. Auxéméry Y. [Mild traumatic brain injury and postconcussive syndrome: a re-emergent questioning]. *Encephale* 2012;38:329–35.
17. van der Naalt J, Timmerman ME, de Koning ME, et al. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2017;7:532–40.
18. Voormolen DC, Cnossen MC, Polinder S, von Steinbuechel N, Vos PE, Haagsma JA. Divergent classification methods of post-concussion syndrome after mild traumatic brain injury: prevalence rates, risk factors, and functional outcome. *J Neurotrauma* 2018, doi:10.1089/new2017.5257.
19. Fralick M, Thiruchelvam D, Tien HC, Redelmeier DA. Risk of suicide after a concussion. *Can Med Assoc J* 2016;188:497–504.
20. Snook ML, Henry LC, Sanfilippo JS, Zeleznik AJ, Kontos AP. Association of concussion with abnormal menstrual patterns in adolescent and young women. *JAMA Pediatr* 2017;171:879–86.
21. Veliz P, McCabe SE, Eckner JT, Schulenberg JE. Prevalence of concussion among US adolescents and correlated factors. *JAMA* 2017;318:1180–2.
22. Starkey NJ, Jones K, Case R, Theadom A, Barker-Collo S, Feigin V. Post-concussive symptoms after a mild traumatic brain injury during childhood and adolescence. *Brain* 2018;32:1–10.
23. Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, et al. A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. *Br J Sports Med* 2017;51:969–77.
24. McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 2017;51:838–47.
25. Asken BM, Bauer RM, Guskiewicz KM, et al. Immediate removal from activity after sport-related concussion is associated with shorter clinical recovery and less severe symptoms in collegiate student-athletes. *Am J Sports Med* 2018;46:1465–74.
26. Goldstein M. Traumatic brain injury: a silent epidemic. *Ann Neurol* 1990;27:327.
27. Carroll LJ, Cassidy JD, Peloso PM, et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med* 2004;43:84–105.
28. Matsushita M, Hosoda K, Naitoh Y, Yamashita H, Kohmura E. Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults. *J Neurosurg* 2011;115:130–9.
29. Park JH, Park SW, Kang SH, Nam TK, Min BK, Hwang SN. Detection of traumatic cerebral microbleeds by susceptibility-weighted image of MRI. *J Korean Neurol Soc* 2009;46:365–9.
30. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010;7:100–14.
31. Kim HJ, Tsao JW, Stanfill AG. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight* 2018;3. pii: 97105.
32. FDA Grants marketing authorization to banyan biomarkers for the first diagnostic blood test for traumatic brain injury. *Business Wire (San Diego)* February 14, 2018. www.banyanbio.com.