

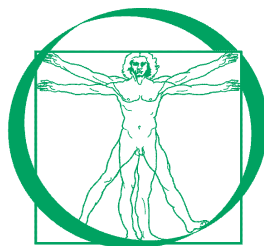
Indicizzata
in
BIOSIS Previews
EMBASE
SCOPUS
SCIENCE CITATION INDEX
EXPANDED (SciSearch)
con IMPACT FACTOR

MEDICINA DELLO SPORT

RIVISTA DELLA FEDERAZIONE MEDICO SPORTIVA ITALIANA

OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN FEDERATION
OF SPORTS MEDICINE ASSOCIATIONS

VOLUME 76 - N. 4 - DICEMBRE 2023



FITSI

EDIZIONI MINERVA MEDICA

ORTHOPEDIC AREA

Early instrumental diagnostics on playground of head trauma in sporting events: the role of biomarkers to improve sports medical protocols in recognition and treatment of brain concussion

Diagnostica strumentale precoce in campo gara del trauma cranico negli eventi sportivi: il ruolo dei biomarcatori a completamento dei protocolli medico sportivi nel riconoscimento e trattamento della concussione cerebrale

Daniel G. DI MATTIA ^{1,2} *, Anna MAFFIOLI ^{1,2},
Gloria GOI ^{1,2}, Giulio GUERRINI ^{2,3}, Piergiorgio DANELLI ¹

¹Luigi Sacco University Hospital, University of Milan, Milan, Italy; ²Italian Sports Medical Federation (FMSI), Rome, Italy; ³ATS 2 Milan, Milan, Italy

*Corresponding author: Daniel G. Di Mattia, Department of General Surgery, Luigi Sacco University Hospital, via Giovanni Battista Grassi 74, 20157 Milan, Italy. E-mail: mail@danieldimattia.it

SUMMARY

BACKGROUND: Introduction of diagnostic tests for cerebral concussion detection in head trauma must constitute a milestone in sporting events in order to immediately address the management and therapeutic process of the injured athlete, as well as the return-to-play in safety.

METHODS: During activity in Contact Sports (*i.e.* Rugby, Boxing, American Football, Football, Ice Hockey) or in individual Sports (Motor Sports, Cycling, Alpine Skiing, Bobsleigh, Skeleton) where there is a high risk of head trauma and consequent cerebral concussion, currently in Italy there is no other diagnostic method on playground than direct observation of the traumatic event by the Team Doctor and the subsequent objective examination of the athlete combined with anamnestic data.

RESULTS: The most obvious symptom of concussion is loss of consciousness, although most injured athletes experience other symptoms and signs such as headache, nausea and vomiting, dizziness, postural balance disturbances, confusion with lightheadedness or numbness, retrograde amnesia or anterograde, diplopia and photophobia. Sometimes the symptoms are absent or trivial and the injury is underestimated with possible subsequent immediate and deferred serious consequences as Second Impact Syndrome.

CONCLUSIONS: Introduction of biomarkers test of head trauma and consequent concussion is an American reality for the National Football League in the 2023-2024 championship. Estimates of the incidence of sport related concussion in the United States vary from underestimates by 200,000 cases up to a conceivable number of 3,800,000. When occurs a fatal outcome the fatal concussion was mainly subsequent to a previous undiagnosed event (SIS): data from the Centers for Disease Control and Prevention. In Italy there are no certain data on this matter. An approximate estimate, calculated on data from Emilia Romagna, assumes around 120,000 cases per year in line with the American data compared to the Italian population. To complete validated concussion protocols, it is necessary to introduce reliable biomarkers in order to manage the athlete's injury and to obtain a diagnostic and therapeutic gold standard, as well for return-to-play of the athlete.

(Cite this article as: Di Mattia DG, Maffioli A, Goi G, Guerrini G, Danelli P. Early instrumental diagnostics on playground of head trauma in sporting events: the role of biomarkers to improve sports medical protocols in recognition and treatment of brain concussion. *Med Sport* 2023;76:582-93. DOI: 10.23736/S0025-7826.23.04377-6)

KEY WORDS: SRC; sports related concussion; biomarkers; mild traumatic brain injury; athletes.

RIASSUNTO

OBIETTIVO: *L'introduzione dei test diagnostici per la rilevazione della concussione cerebrale nel trauma cranico deve costituire una determinante fondamentale negli eventi sportivi per poter affrontare immediatamente la gestione e l'eventuale iter terapeutico dell'atleta infortunato, nonché il return-to-play in sicurezza.*

METODI: *Durante l'attività sportiva esercitata negli Sport di Contatto (ne sono esempi Rugby, Pugilato, Football Americano, Calcio, Hockey su Ghiaccio) o negli Sport individuali (come Sport Motoristici, Ciclismo, Sci Alpino, Bob, Skeleton) ove esiste un elevato rischio di trauma cranico e conseguente concussione cerebrale, attualmente in Italia non esiste altra metodica diagnostica sul campo, se non quella induttiva derivata dall'osservazione diretta dell'evento traumatico da parte del Medico Sociale o comunque preposto all'evento ed il successivo esame obbiettivo dell'atleta uniti ai dati anamnestici.*

RISULTATI: *Il sintomo più conclamato della commozione cerebrale è la perdita di coscienza, sebbene la maggior parte degli atleti infortunati manifestino altri sintomi e segni quali cefalea, nausea e vomito, vertigini, disturbi dell'equilibrio, confusione con stordimento od intontimento, amnesia retrograda o anterograda, diplopia e fotofobia. A volte i sintomi sono molto più sfumati e l'infortunio viene sottovalutato con possibili successive gravi conseguenze immediate e differite: prima fra tutte la sindrome da secondo impatto.*

CONCLUSIONI: *L'introduzione dei test sui biomarcatori del trauma cranico e conseguente concussione cerebrale è una realtà Americana per la National Football League nel campionato 2023 - 2024. Le stime di incidenza della concussione cerebrale correlata allo sport negli Stati Uniti variano da una sottostima di 200.000 casi fino ad un numero ipotizzabile di 3800.000. Nel caso di esito fatale nella maggior parte dei casi la commozione cerebrale fatale era successiva ad un evento precedente non diagnosticato (Sindrome da secondo impatto) dati del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). In Italia non esistono dati certi a riguardo. Una stima approssimativa calcolata sui dati dell'Emilia Romagna ipotizza circa 120.000 casi all'anno in linea con il dato Americano rapportato alla Popolazione. E' necessario introdurre a completamento di protocolli validati sulla concussione cerebrale dei biomarcatori affidabili per poter gestire con la massima sicurezza e professionalità l'iter diagnostico e terapeutico, nonché il return-to-play degli Atleti infortunati.*

PAROLE CHIAVE: *Commozione cerebrale; Biomarcatori; Atleti.*

Introduction of diagnostic tests for cerebral concussion detection in head trauma (traumatic brain injury, TBI) should constitute a gold standard method in sporting events in order to immediately address the management and therapeutic process of the injured athlete upon completion of protocols for the recognition and treatment of concussion. Since the early 2000s, several biomarkers have emerged as potential diagnostic markers of TBI.¹⁻⁵ These biomarkers have provided subsequent diagnostic elements regarding the pathophysiological mechanisms related to TBI and in particular the mechanisms and time course of neuronal, axonal and astroglial damage. Subsequent appropriate estimates establish that 90% of brain injuries are classified as mild TBI (MTBI).⁶⁻⁸ The first biomarkers to be selected with favorable performance in the context of MTBI were found to be glial fibrillary acidic protein (GFAP), C-terminal ubiquitin hydrolase (UCH-L1), neurofilament light chain (NF-L) and the S100B. Other studies have reported a high sensitivity and negative predictive diagnostic value of the biomarkers UCH-L1, GFAP, NF-L and tau in prognosticating the intracranial lesion present on computed tomography (CT) of the skull in the acute phase.⁹⁻¹¹ These works give scientific and clinical value to neuro-biomarkers which can constitute objective indicators immediately after the injury rep-

L'introduzione dei test diagnostici per la rilevazione della concussione cerebrale nel trauma cranico (traumatic brain injury, TBI) dovrebbe costituire una metodica acquisita e fondamentale negli eventi sportivi per poter affrontare immediatamente la gestione sanitaria e l'eventuale iter terapeutico dell'atleta infortunato a completamento dei protocolli per il riconoscimento e il trattamento della concussione cerebrale. Dai primi anni 2000 numerosi biomarcatori sono emersi come potenziali marker diagnostici di TBI.¹⁻⁵ Questi biomarcatori hanno fornito successivi elementi diagnostici riguardo ai meccanismi patofisiologici correlati al TBI ed in particolare i meccanismi e il decorso temporale del danno neuronale, assonale ed astrogliale. Successive stime appropriate stabiliscono che il 90% delle lesioni cerebrali sia classificato come TBI lieve (MTBI).⁶⁻⁸ I primi biomarcatori ad essere selezionati con performance favorevoli nel contesto del MTBI sono risultati essere la proteina fibrillare acida della glia (glial fibrillary acidic protein, GFAP), la idrolasi dell'ubiquitina C-terminale (C-terminal ubiquitin hydrolase, UCH-L1), la catena leggera del neurofilamento (neurofilament light chain, NF-L) e la S100B. Altri studi hanno riportato un'alta sensibilità e un valore diagnostico predittivo negativo dei biomarcatori UCH-L1, GFAP, NF-L e tau nel prognosticare la lesione intracranica presente alla tomografia computerizzata (TC) del cranio in fase acuta.⁹⁻¹¹ Questi lavori danno valore scientifico e clinico ai neuro-

resented by a sport related concussion (SRC). The early TBI test consists of in vitro diagnostic chemiluminescent microparticle immunoassays for the quantitative measurement of GFAP and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) in human plasma and serum. The results of the analyzes can be subjected to semi-quantitative interpretation through the Abbott Alinity i system (Figure 1).¹² Interpretation of test results is used to aid in the clinical evaluation of athletes with suspected mild TBI (score of 13-15 on the Glasgow Coma Scale-GSC) within 12 hours of injury to help determine the need for skull CT. Test negativity is associated with the absence of acute intracranial lesions visualized by skull CT. The TBI test is intended for use in clinical laboratories, but in International Sports events such as Olympic Games and World and Continental Championships, in Professional Football, in Alpine World Cup competitions, in Bobsleigh and Skeleton, as well as in major motorsports events such as Formula 1, World Endurance Championship and Moto GP, this method should already be available at the local Medical Center.

Materials and methods

During sport practice in Contact Sports (examples include Rugby, Boxing, American Football, Football, Ice Hockey) or in individual Sports (such as Motor Sports, Cycling in all its disciplines, Alpine Skiing and Snowboarding, Bob, Skeleton) where there is a high risk of head trauma and consequent cerebral concussion in Italy and all over the world, there is no other diagnostic method on playground than direct observation of the traumatic event by the Team Doctor and the subsequent objective examination of the athlete combined with anamnestic data. The main symptom of concussion is loss of consciousness, but most athletes experience other symptoms and signs such as headache, nausea and vomiting, dizziness, balance disorders, confusion with dizziness or stupor, retrograde or anterograde amnesia, diplopia and photophobia. On otherwise immediate symptoms are totally absent. Since athletes who have suffered a concussion can quickly become asymptomatic without specific physical pain, it is not uncommon for them to refuse medical evaluation and subsequent care and, consequently, diagnostic tests and therapeutic treatment.^{8, 13, 14} Considering the scientific literature data, the transient effects of each

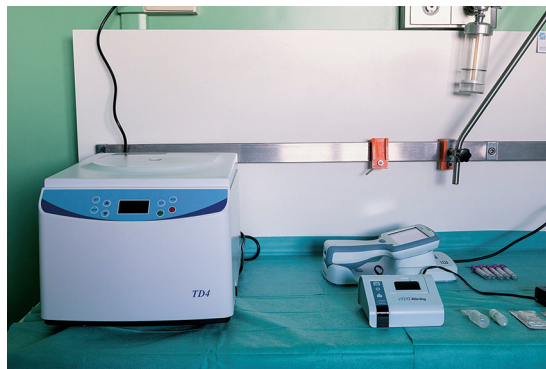


Figure 1.—Alinity i TBI Abbott diagnostic device.
Figura 1.—Sistema Abbott Alinity i.

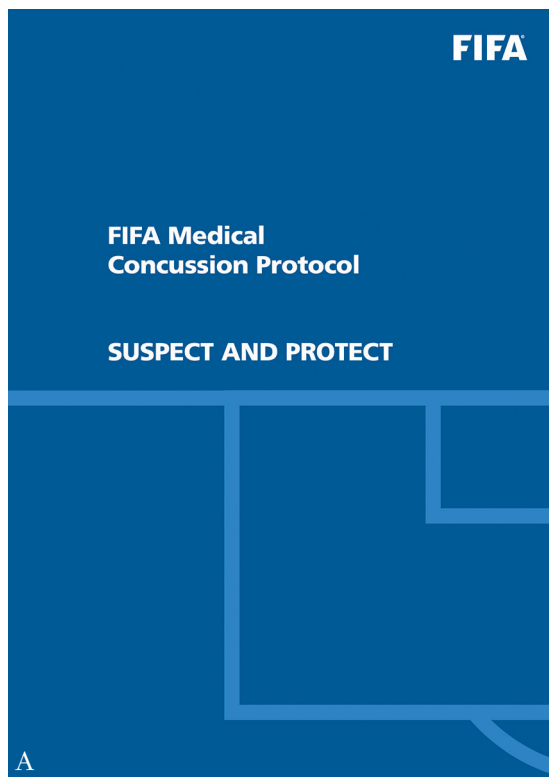
biomarcatori che possono costituire degli oggettivi indicatori immediatamente dopo l'infortunio rappresentato da una commozione cerebrale correlata allo sport (sport-related concussion, SRC). Il test per la determinazione precoce del TBI è costituito da dosaggi immunologici diagnostici in vitro a microparticelle chemiluminescenti per la misurazione quantitativa della GFAP e dell'UCH-L1 nel plasma e nel siero umano. I risultati delle analisi possono essere sottoposti a interpretazione semi-quantitativa attraverso il sistema Abbott Alinity i (Figura 1). L'interpretazione dei risultati del test viene utilizzata come ausilio nella valutazione clinica degli Atleti con sospetta lesione cerebrale traumatica lieve (punteggio di 13-15 sulla Glasgow Coma Scale-GCS) entro 12 ore dalla lesione, per contribuire a determinare la necessità di ricorrere a TC del cranio. La negatività al test è associata all'assenza di lesioni intracraniche acute visualizzate tramite TC cranica. Il test TBI è destinato all'uso in laboratori clinici, ma negli eventi Sportivi Internazionali come Giochi Olimpici e Campionati Mondiali e Continentali, Nel Calcio Professionistico, in alcune gare di Coppa del Mondo delle discipline Alpine, nel Bob e lo Skeleton, nonché negli eventi Motoristici Maggiori quali Formula 1, World Endurance Championship e Moto GP tale metodica dovrebbe essere già disponibile presso i Centri Medici di pertinenza.

Materiali e metodi

Durante l'attività sportiva esercitata negli Sport di Contatto (ne sono esempi Rugby, Pugilato, Football Americano, Calcio, Hockey su Ghiaccio) o negli Sport individuali (come Sport Motoristici, Ciclismo in tutte le sue discipline, Sci Alpino e Snowboard, Bob, Skeleton) ove esiste un elevato rischio di trauma cranico e conseguente commozione cerebrale in Italia e nel Mondo allo

brain injury on the physical and mental state of the individual athlete should be monitored more accurately with clinical and instrumental tests and objective information (at a molecular/biochemical level) regarding the exact nature of cerebral concussion effects, even in the short than in the medium and long term. The International Sports Federations in which athletes are more exposed to head trauma resulting in concussion are well aware of the problem and are developing protocols and guidelines for the recognition and treatment of head trauma and concussion. Examples include: FIFA, UEFA, FIA, WORLD RUGBY, FIS, NFL, IIHF, NHL (Figure 2, 3, 4, 5, 6).¹⁵⁻²¹ The long-term consequences of these repeated playing traumas are well known to the medical community and worldwide from observational studies in the NFL.^{19, 22, 23} Players belonging to NFL (suffer repeated and significant head trauma both during playing and training phases. Post-traumatic brain concussion is a potential red flag of what an athlete could experience over the years. Stories of former NFL players retiring relatively young in cognitive and emotional decline are common and well known. There is no objective test to determine whether an athlete has had a concussion after even a mild head injury. You can perform cognitive assessments, ask questions, and make a clinical assessment, but these are not sharp tools.²⁴ For this reason, with the start of the 2023-2024 NFL season, a pilot study was launched to determine whether the test for the detection of GFAP and UCH-L1 biomarkers that are released by the brain during a head injury with concussion should be added to the NFL head trauma protocol.²⁵ The blood sample for biomarker research should be carried out and processed in the medical clinic nearby the dressing room. This test is approved by the Food and Drug Administration (FDA) and is performed at relatively low cost with a rapid turnaround (18 minutes). Any athlete who tests positive must be immediately excluded from competition or training. This protocol should help preserve the future cognitive health and mental integrity of NFL players, since, if a documented release of neuro-markers is demonstrated in the athlete's blood, further exposure to concussions in general and especially repeated concussions must be avoided (Second Impact Syndrome, SIS).²⁶⁻²⁹ During the F1 Italian Grand Prix at Monza in 2022, in addition to the medical organization according to FIA (Federation Internationale de l'Automobile)

stato attuale dell'arte non esiste altra metodica diagnostica sul campo, se non quella induttiva, basata sull'osservazione diretta dell'evento traumatico da parte del medico di campo ed il successivo esame obiettivo dell'atleta. Il sintomo più evidente della commozione cerebrale è la perdita di coscienza, ma la maggior parte degli Atleti di contro manifestano altri sintomi e segni quali cefalea, nausea e vomito, vertigini, disturbi dell'equilibrio, confusione con stordimento o intontimento, amnesia retrograda o anterograda, diplopia e fotofobia. In altri casi i sintomi immediati sono totalmente assenti. Poiché gli atleti che hanno subito una commozione cerebrale possono diventare rapidamente asintomatici senza dolore fisico specifico, non è raro che rifiutino la valutazione medica e la conseguente assistenza e, di conseguenza, gli accertamenti diagnostici e il trattamento terapeutico.^{8, 13, 14} Considerando analiticamente i dati della letteratura gli effetti transitori di ogni lesione cerebrale sullo stato fisico e mentale del singolo atleta dovrebbero essere monitorati più accuratamente con esami clinici e strumentali e informazioni oggettive (a livello molecolare/biochimico) riguardanti l'esatta natura degli effetti della commozione cerebrale, sia a breve termine, che a medio e lungo termine. Le Federazioni Sportive Internazionali nelle quali gli Atleti sono più esposti al trauma cranico con conseguente commozione cerebrale hanno ben presente il problema e stanno sviluppando i protocolli e le linee guida per il riconoscimento e il trattamento del trauma cranico e della commozione cerebrale. Ne sono esempi: FIFA, UEFA, FIA, WORLD RUGBY, FIS, NFL, IIHF, NHL (Figures 2, 3, 4, 5, 6).¹⁵⁻²¹ In particolare le conseguenze a lungo termine di questi traumi di gioco ripetuti sono ben note alla comunità medica e al grande pubblico per gli studi osservazionali nella NFL.^{19, 22, 23} I giocatori appartenenti a questa Federazione subiscono traumi cranici ripetuti e significativi sia durante le fasi di gioco che in allenamento. La commozione cerebrale post-traumatica è un campanello d'allarme inquietante di ciò che un atleta potrebbe sperimentare negli anni. Le storie degli ex giocatori della NFL ritirati relativamente giovani in declino cognitivo ed emotivo sono fin troppo comuni. Non esiste un test oggettivo per determinare se una atleta abbia avuto una commozione cerebrale dopo un trauma cranico anche lieve. È possibile effettuare valutazioni cognitive, porre domande e fare una valutazione clinica, ma questi non sono strumenti precisi.²⁴ Per tale motivo con l'inizio della stagione NFL 2023-2024 è stato avviato uno studio pilota per determinare se il test per la ricerca dei biomarcatori GFAP e UCH-L1 che vengono rilasciati dal cervello durante un trauma cranico con concus-



A

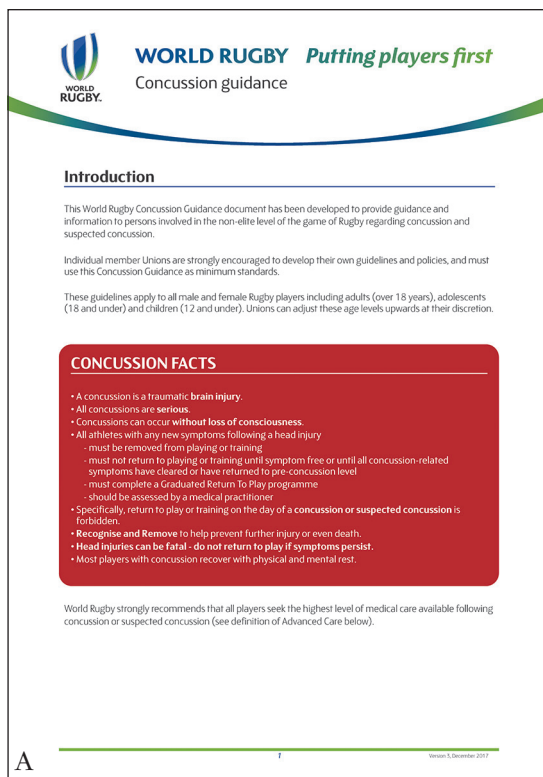


B

Figure 2.—A) FIFA Medical Concussion Protocol; B) concussion in soccer.

Figura 2.—A) Protocollo Medico FIFA sulle concussioni cerebrali; B) concussione nel calcio.

regulations, for the first time the Health Service at the Circuit Medical Center was provided of additional service available during the days of the event to determine biomarkers of concussion.³⁰ GFAP and UCH-L1 are proteins found in glial cells and neurons and are released into the blood after the brain has suffered a trauma or mechanical insult. Abbott's i-STAT TBI Plasma Test is the first rapid test on a portable



A



B

Figure 3.—A) World Rugby Concussion Guidance; B) concussion nel rugby.

Figura 3.—A) Guida alla concussione cerebrale della World Rugby; B) concussione nel rugby.

sione cerebrale debba essere aggiunto al protocollo dei traumi alla testa della NFL.²⁵ Il prelievo di sangue per la ricerca dei biomarcatori dovrebbe essere effettuato e processato nell'ambulatorio medico annesso allo spogliato o nello spogliatoio stesso. Questo test è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e viene eseguito a costi relativamente bassi con una rapida risposta (18 minuti). Qualsiasi atleta che risulti positivo deve essere immediatamente escluso dalla competizione o dall'allenamento. Questo protocollo dovrebbe aiutare a preservare la futura salute

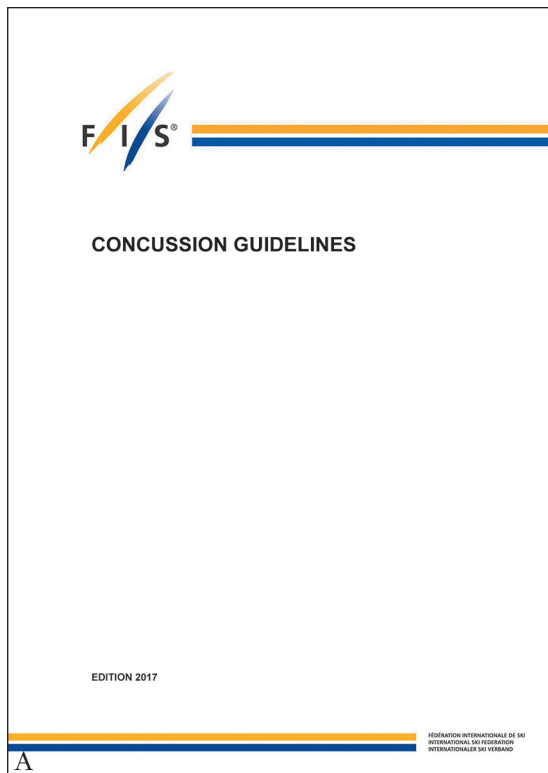


Figure 4.—A) FIS Concussion Guidelines; B) concussion in alpine skiing.
 Figura 4.—A) Linee Guida alle concussioni della FIS; B) concussioni nello sci alpino.

analyzer to receive FDA 510(k) clearance and can determine the need for CT for even minor head injuries. Test results are available in 18 minutes. This service includes the possibility of carrying out the early diagnosis of cerebral concussion after head trauma using diagnostic kits and the Abbott i-STAT ALINITY equipment. At present, despite the validation of the tests in the scientific literature and their clinical use in various countries, with the exception of the ex-

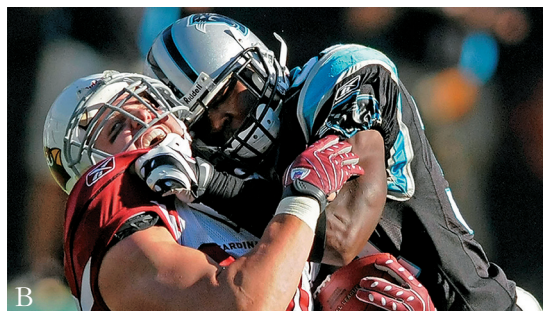
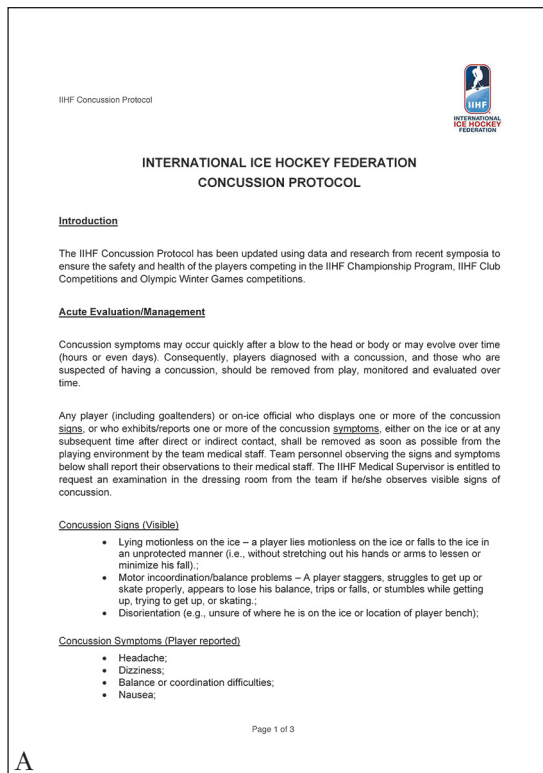


Figure 5.—A) NFL and concussions; B) concussion in football.
 Figura 5.—A) NFL e concussioni; B) concussioni nel football.

cognitiva ed integrità mentale dei giocatori della NFL, poiché, se nel sangue dell'atleta si riscontra un rilascio documentato di neuromarcatori, deve essere evitata un'ulteriore esposizione ai traumi in generale e soprattutto a ripetuti traumi alla testa (sindrome da secondo impatto, second impact syndrome [SIS]).²⁶⁻²⁹ Il prelievo di sangue per la ricerca dei biomarcatori dovrebbe essere effettuato e processato nell'ambulatorio medico annesso allo spogliato o nello spogliatoio stesso. Questo test è approvato dalla FDA e viene eseguito a costi relativamente bassi con una rapida risposta (18



Figure 6.—A) NHL Concussion Evaluation and Management Protocol; B) concussion in ice hockey.
 Figura 6.—A) Protocollo di valutazione e gestione delle concussioni in NHL; B) concussioni nell'hockey su ghiaccio.

perimental program proposed for the NFL and the F1 Italian Grand Prix, the research of these biomarkers has not yet been utilized in SRC. As regards boxing, where cerebral concussions are characterizing components of the matches themselves, both as regards the World Medical Commission of the World Boxing Council and the National Studies and Research Commission of the Italian Boxing Federation there is an evaluation on the introduction of brain markers.

minuti). *Qualsiasi atleta che risulti positivo deve essere immediatamente escluso dalla competizione o dall'allenamento. Questo protocollo dovrebbe aiutare a preservare la futura salute cognitiva ed integrità mentale dei giocatori della NFL, poiché, se nel sangue dell'atleta si dimostra un rilascio documentato di neuromarcatori, deve essere evitata un'ulteriore esposizione ai traumi in generale e soprattutto a ripetuti traumi alla testa (SIS). Durante il Gran Premio d'Italia di Formula Uno all'Autodromo di Monza nel 2022, oltre all'organizzazione secondo le norme FIA (Federation Internationale de l'Automobile) del Servizio Sanitario presso il Centro Medico del Circuito è stato disposto per la prima volta in assoluto un servizio aggiuntivo disponibile durante le giornate della manifestazione per determinare i biomarcatori della onconcuSSIONE cerebrale.³⁰ GFAP e UCH-L1 sono proteine che si trovano nelle cellule gliali e nei neuroni e vengono rilasciate nel sangue dopo che l'encefalo ha subito un trauma o insulto meccanico. Il test al plasma i-STAT TBI di Abbott è il primo test rapido su un analizzatore portatile a ricevere l'autorizzazione FDA 510(k) e può determinare la necessità di effettuare una TC per i traumi cranici anche lievi. I risultati del test sono disponibili in 18 minuti. Tale servizio contempla la possibilità di effettuare mediante Kit diagnostici ed un'apparecchiatura la i-STAT ALINITY Abbott la diagnosi precoce di concussione cerebrale dopo trauma cranico. Attualmente, nonostante la validazione dei test nella letteratura scientifica ed il loro utilizzo clinico in diversi Paesi, se si eccettua il programma sperimentale proposto per la NFL e l'eccezione Italiana del Gran Premio di Formula 1, la ricerca di questi biomarcatori non è stata ancora utilizzata nella concussione dello sportivo (sport related concussion, SRC). Per quanto riguarda la Pugilistica, ove le concussioni cerebrali sono componenti caratterizzanti degli incontri stessi, sia per quanto riguarda la Commissione Medica Mondiale della World Boxing Council che la Commissione Nazionale Studi e Ricerche della Federazione Pugilistica Italiana è in essere una valutazione sull'introduzione dei marcatori cerebrali.*

Risultati

La gestione delle concussioni cerebrali nei traumi sportivi in alcuni aspetti e situazioni è carente od incompleta ed allo stato attuale non esiste un protocollo unico Nazionale per la concussione cerebrale di riferimento per le Federazioni Sportive Nazionali e per le discipline sportive associate. Oltre alla auspicabile pubblicazione di un protocollo di riferimento si richiedono ulterio-

Results

The SRC management in some aspects and situations is insufficient or incomplete and at present there is no a national SRC protocol proposed for National Sports Federations and Associated Sports Disciplines. Waiting for publication of a reference protocol, further progress is required, especially in clinical and diagnostic evaluation. Although in various sports disciplines the perception of the risks associated with concussions has led to an increase in the number of diagnoses, validated indicators such as biomarkers have not yet been adopted to make a correct diagnosis and an adequate prognosis. It can be argued that the blood test could be performed too soon after a head injury and thus miss the positivity window. But this result may not be considered a limit since a negative test is not a guarantee of the absence of trauma and consequent pathological state. A biomarker-negative blood sample should be used to make a holistic clinical decision in context. An athlete should be excluded from play if other significant neurological signs of head trauma are present and in this case the blood sample collection should still be repeated. The results of these tests could have other far-reaching implications. Even if the blood sample is not taken immediately after the traumatic sporting event, it may be taken at the end of the race or match. As no tests are currently performed to measure metabolism and brain function before athletes return-to-play it might have longitudinal predictive value on return-to-play during the following week and the serial measurements over time would constitute a starting point for defining the recovery status of the athletes when the symptoms disappear. In addition at normalization to the baseline values of neuropsychological tests and negative physical examinations, systematic follow-up of athletes testing positive or negative (including the actual quantitative result) must provide information on medical and long-term health risks if a database will be created with American experimentation in the NFL,²⁵ integrated with other ongoing studies, future athletes in the NFL and other disciplines at high risk of repeated SRC may be able to make more informed choices about the development of their careers.³¹ NFL players are an easily recruitable population of individuals with recurrent SRC i who have access to a high-level medical care as professional football players, rugby players, boxers and pro-

ri progressi, soprattutto nella valutazione clinica e diagnostica. Sebbene in varie discipline sportive la percezione dei rischi associati alle concussioni cerebrali ha portato ad un aumento del numero di diagnosi, non sono stati ancora adottati indicatori validati quali i biomarcatori per porre una diagnosi corretta e una prognosi adeguata. Si può obiettare che l'esame del sangue potrebbe essere eseguito troppo presto dopo un trauma cranico e perdere così la finestra di positività. Ma questo risultato può non essere valutato come un limite poiché un test negativo non è garanzia di assenza di trauma e conseguente stato patologico. Un campione di sangue con negatività nella ricerca dei biomarcatori dovrebbe essere utilizzato per prendere una decisione clinica olistica nel contesto. Un atleta deve essere escluso dal gioco se sono presenti altri segni neurologici significativi di trauma cranico ed in tal caso prelievo ematico dovrebbe essere comunque ripetuto. I risultati di questi test potrebbero avere altre implicazioni di vasta portata. Anche se il campione di sangue non viene prelevato immediatamente dopo l'evento sportivo traumatico, potrebbe essere prelevato al termine della gara o dell'incontro. Poiché attualmente non vengono eseguiti test per misurare il metabolismo e la funzione cerebrale prima che gli atleti ritornino a giocare, ciò potrebbe avere un valore predittivo longitudinale sul return-to-play durante la settimana successiva e le misurazioni seriali nel tempo costituirebbero un punto di partenza per definire lo stato di recupero degli atleti quando i sintomi scompaiono. Oltre alla normalizzazione ai valori basali dei test neuropsicologici e degli esami fisici negativi, il follow-up sistematico degli atleti risultati positivi o negativi (incluso il risultato quantitativo effettivo) dovrà fornire informazioni sui rischi per la salute a lungo termine soprattutto se verrà creato un database con la sperimentazione americana nella NFL,²⁵ possibilmente integrato con altre sperimentazioni in fieri. In tal caso i futuri atleti della NFL e delle altre discipline ad elevato rischio di ripetuta concussione cerebrale potrebbero essere in grado di fare scelte più oculate sullo svolgimento della loro carriera.³¹ I giocatori della NFL sono una popolazione di individui sottoposti a ricorrenti traumi cranici, facilmente studiabili, che hanno accesso a cure mediche continue di alto livello come i giocatori di calcio professionistico, di rugby, i pugili e i ciclisti professionisti. Questi risultati integrati potrebbero produrre benefici sociali importanti. Parimenti nella vita civile la maggior parte delle persone accusa un trauma cranico dovuto a cadute accidentali domestiche o per infortuni sul lavoro, nella pratica sportiva amatoriale e per incidenti della strada. A tutto ciò si aggiunge l'impegno delle Forze Armate con

fessional cyclists. These integrated outcomes could produce important social benefits. Similarly, in civilian life, most people suffer a head injury due to accidental falls at home or due to accidents at work, in amateur sports and road accidents. We have to consider also the commitment of the Armed Forces with the resurgence of global conflicts. These patients, since they are not monitored with biomarkers, are often studied with unnecessary CT scans and are not subjected to short and medium-term follow-up. The health and economic benefit that can be derived from search for biomarkers in the blood is easily understood not only in sports practice, but with the relief of unnecessary tests in the hospital emergency rooms.

Discussion

Because athletes who have sustained a concussion can rapidly become asymptomatic without specific physical pain, it is not uncommon for them to refuse medical evaluation and, consequently, treatment.³² Therefore, taking in account the data obtained in various experimental studies,^{33, 34} the transient effects of a single brain lesion on the physical and mental state of the individual athlete should be more carefully monitored. The ability to provide objective information (at a molecular/biochemical level) regarding the traumatic event is fundamental to understanding the exact nature of concussion effects, even in short as medium and long term. Neuropsychological (NP) tests are currently widely used because they are more sensitive for determining indirect cognitive impairment than clinical examinations (mainly based on self-reported symptoms).^{32, 35} NP testing is generally aimed at assessing even a neutral number of brain-behavior relationships although concussions can be adequately managed without the use of NP testing. NP tests are considered comprehensive, testing several aspects, but also evaluating the circumstances of the concussion. This latter possibility, together with the subjective interpretation of the results by the examiner, can significantly contribute to confusing the correct assessment of concussion.³⁶ NP testing should only be used as part of a comprehensive concussion management strategy and should not be used separately.³⁶ The timing, frequency, and completeness of NP testing have not yet been identified. In certain situations, properly administered and interpreted NP testing requires

la recrudescenza di conflitti a carattere globale. Questi pazienti, poiché non monitorati con i biomarcatori, vengono spesso studiati con tomografie assiali computerizzate (TAC) non necessarie e non vengono sottoposti a follow-up a breve e medio termine. Il beneficio sia sanitario che economico che si può trarre dalla ricerca dei biomarcatori nel sangue è facilmente intuibile non solo nella pratica sportiva, ma con sgravio di esami non necessari presso i pronto soccorso dei nostri nosocomi.

Discussione

Poiché gli atleti che hanno subito una commozione cerebrale possono diventare rapidamente asintomatici senza dolore fisico specifico, non è raro che rifiutino la valutazione medica e, di conseguenza, il trattamento.³² Quindi, alla luce dei dati ottenuti in vari studi sperimentali,^{33, 34} gli effetti transitori di una singola lesione cerebrale sullo stato fisico e mentale del singolo atleta dovrebbero essere più accuratamente monitorata. La capacità di fornire informazioni oggettive (a livello molecolare/biochimico) riguardanti l'evento traumatico è fondamentale per comprendere l'esatta natura degli effetti della commozione cerebrale, sia a breve, a medio e a lungo termine. Attualmente i test neuropsicologici (NP) sono ampiamente utilizzati poiché sono più sensibili per determinare il deterioramento cognitivo indiretto rispetto agli esami clinici (principalmente basati su sintomi auto-riportati).^{28, 31} I test NP sono generalmente mirati a valutare anche un numero neutro di relazioni cervello-comportamento sebbene le commozioni cerebrali possano essere adeguatamente gestite senza l'uso del test NP. I test NP sono considerati completi, testando diversi aspetti, ma valutando anche le circostanze della commozione cerebrale. Quest'ultima possibilità, insieme all'interpretazione soggettiva dei risultati da parte dell'esaminatore, può contribuire in modo significativo a confondere la corretta valutazione della commozione cerebrale.³² I test NP dovrebbero essere utilizzati solo come parte di una strategia globale di gestione della commozione cerebrale e non dovrebbero essere usati separatamente.³² La tempistica, la frequenza e la completezza dei test NP non sono ancora stati individuati. In determinate situazioni, il test NP correttamente somministrato e interpretato richiede un valore aggiuntivo per valutare la funzione cognitiva e il recupero nella gestione delle commozioni cerebrali sportive. Non è ancora noto se l'uso del test NP nella gestione della commozione cerebrale sportiva aiuti nella prevenzione commozioni cerebrali ripetute, le-

additional value to evaluate cognitive function and recovery in the management of SRC. It is not yet known whether the use of NP testing in the management of SRC helps prevent repeated concussions, disastrous injuries, or long-term problems. Overall, NP assessment is useful in post-concussion management of athletes with persistent symptoms or complex sequelae,^{37, 38} but is completely unhelpful in determining brain metabolic recovery after concussion. Neuroanatomical lesions are not present in this type of mild TBI (MTBI), which means that athletes with concussion test negative on investigations carried out with classical imaging techniques such as CT and magnetic resonance imaging (MRI). Only advanced neuroimaging techniques, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI), are useful tools with which to highlight metabolic and ultrastructural alterations of the brain associated with concussion.^{38, 39} Furthermore, 1H magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) is a valid neuroradiological approach that allows the measurement of brain-specific metabolites, such as N-acetylaspartate (NAA), closely linked to brain energy metabolism and mitochondrial functions.⁴⁰⁻⁴³ Using this technique, it has been reported that the cerebral metabolism of athletes affected by a concussion (without previous events) is characterized by a significant decrease in NAA, much longer than the disappearance of symptoms and recovering spontaneously about a month after injury.^{40, 41, 43} Transcranial magnetic stimulation (TMS) is another valid approach for concussion analysis recognized by the latest consensus statement on SRC.⁴⁴ TMS quantifies primary motor excitation and inhibition of the cortex, spinal nerve roots, and peripheral motor pathway and is useful in detecting neurophysiological changes in concussive injuries.⁴⁵

Conclusions

In conclusion, the unpredictability of concussion and the high difficulty in identifying cases in athletes and in the population have generated a multitude of large-scale studies, but none of these has provided a definitive and unequivocal answer and in particular little has been defined about SIS. Lately, the scientific community has begun to implement research programs for the in-depth study CRS,⁴⁶⁻⁵² where athletes with concussion can be assisted and followed to evaluate short- and medium-term neurocogni-

sioni disastrose o problemi a lungo termine. Nel complesso, la valutazione NP è utile in gestione post-commozione cerebrale di atleti con sintomi assidui o sequele complesse,^{37, 38} ma lo è assolutamente inutile nel determinare il recupero metabolico cerebrale dopo una commozione cerebrale. Le lesioni neuroanatomiche non sono presenti in questo tipo di trauma cranico lieve (mild TBI, MTBI), il che significa che gli atleti con commozione cerebrale risultano negativi alle indagini effettuate con tecniche di imaging classiche come TC e MRI. Solamente le tecniche di neuroimaging avanzato come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e l'imaging del tensore di diffusione (diffusion tensor imaging, DTI), sono strumenti utili con cui evidenziare alterazioni metaboliche e ultrastrutturali del cervello associate alla commozione cerebrale.^{38, 39} Inoltre, la spettroscopia di risonanza magnetica 1H (1H-MRS) è un valido approccio neuroradiologico che permette di misurare i metaboliti specifici del cervello, come l'N-acetilaspargato (NAA), strettamente collegati al metabolismo energetico cerebrale e alle funzioni mitocondriali.⁴⁰⁻⁴³ Usando questa tecnica, si è dimostrato che il metabolismo cerebrale degli atleti colpiti da una commozione cerebrale (senza precedenti eventi) è caratterizzato da una significativa diminuzione dell'NAA, che dura molto più a lungo della scomparsa dei sintomi e riprendendosi spontaneamente circa un mese dall'impatto.^{40, 41, 43} Stimolazione magnetica transcranica (TMS) è un altro approccio valido per l'analisi della commozione cerebrale riconosciuto dall'ultimo consenso dichiarazione sulla commozione cerebrale nello sport.⁴⁴ La TMS quantifica l'eccitazione e l'inibizione del motore primario della corteccia, delle radici dei nervi spinali e della via motoria periferica e sono utili nel rilevamento dei cambiamenti neurofisiologici in caso di lesioni concussive.⁴⁵

Conclusionsi

In conclusione l'imprevedibilità della commozione cerebrale e l'elevata difficoltà nell'identificare i casi negli atleti e nella popolazione in generale hanno generato una moltitudine di studi su larga scala, ma nessuno di questi ha fornito una risposta definitiva ed univoca ed in particolar modo poco si è definito sulla sindrome da secondo impatto. Ultimamente, la comunità scientifica ha iniziato a implementare i programmi per lo studio approfondito della commozione cerebrale nel mondo sportive,⁴⁶⁻⁵² dove gli atleti con commozione cerebrale possono essere assistiti e seguiti per valutare le capacità neurocognitive a breve e medio termine e gli esiti a lungo termine per consolidare le informazioni attualmente otte-

tive abilities and long-term outcomes to consolidate the information currently obtained with neuroimaging techniques.

Today's information technology has enabled uniform documentation of injuries across multiple institutions. The ability to coordinate information from studies across multiple Sports Federations with multiple sports and a wide variety of athletes will provide the basis for the development of targeted intervention programs for the prevention and management of concussion cases, both for athletes and for non-athletes.^{19, 22, 23, 49, 50, 52} The success of these programs, aimed at minimizing concussion risks and identifying the best complementary approaches dedicated to the prognosis, monitoring and recovery of concussion patients, is significantly increasing. In conclusion, we urge consideration of integrating the Abbott biomarker blood test into existing protocols. This must open a new era of research into TBI and more carefully defined SIS. Surely current NFL players could get immediate benefits. However, to achieve this result, the medical commissions of any Federations should meet to decide to integrate the results of blood tests into the already existing diagnostics biomarkers protocols.

nute con quanto descritto con tecniche di neuroimmagine. L'odierna tecnologia informatica ha consentito una documentazione uniforme di infortuni tra più istituzioni. La capacità di coordinare le informazioni provenienti da studi su più Federazioni Sportive con molteplici sport ed un'ampia varietà di atleti forniranno le basi per lo sviluppo di interventi mirati programmi per la prevenzione e la gestione dei casi di commozione cerebrale, sia per gli atleti che per i non atleti.^{19, 22, 23, 49, 50, 52} Il successo di questi programmi, mirati a minimizzare i rischi di commozione cerebrale e ad identificare i migliori approcci complementari dedicati alla prognosi, al monitoraggio e al recupero delle commozioni cerebrali pazienti, è in notevole aumento.

In conclusione, esortiamo a prendere in considerazione l'integrazione del test del sangue del biomarcatore Abbott nei protocolli esistenti. Ciò deve aprire una nuova era di ricerca sul trauma cranico e sulla sindrome da secondo impatto più attentamente definita. Sicuramente gli attuali giocatori della NFL potrebbero ottenere benefici immediati. Ma per fare ciò si dovrebbero riunire le commissioni mediche delle singole Federazioni che stabiliscano di integrare alla diagnostica già esistente i risultati degli esami del sangue nei protocolli stabiliti per la ricerca dei biomarcatori.

References/Bibliografia

- 1) Bruttini FL, Bonetti A, Dragoni S, Gianfelici A. 2022 ethical principles in sports medicine research and motor sciences update. *Medicina dello Sport* 2022;75:385–90.
- 2) Hiskens MI, Schneiders AG, Angoa-Pérez M, Vella RK, Fenning AS. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Biomarkers* 2020;25:213–27.
- 3) Rhine T, Babcock L, Zhang N, Leach J, Wade SL. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury? *Brain Injury* 2016;30:1231–8.
- 4) Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, Jeffrey CA, Chen JY, Chandran R, *et al.* Accuracy of a rapid GFAP/UCH-L1 test for the prediction of intracranial injuries on head CT after mild traumatic brain injury *Acad Emerg Med.* 2021;28:1308–17.
- 5) Hiskens MI, Schneiders AG, Angoa-Pérez M, Vella RK, Fenning AS. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy *Biomarkers* 2020;25:213–27.
- 6) McInnes K, Friesen CL, MacKenzie DE, Westwood DA, Boe SG. Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One* 2017;12:e0174847.
- 7) Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of

- mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci* 2015;66(Pt B):75–80.
- 8) Lefevre-Dognin C, Cogné M, Perdrieu V, Granger A, Heslot C, Azouvi P. Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury. *Neurochirurgie.* 2021;67:218–21.
- 9) Sapin V, Gaulmin R, Aubin R, Walrand S, Coste A, Abbot M. Blood biomarkers of mild traumatic brain injury: State of art. *Neurochirurgie* 2021;67:249–254.
- 10) Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, *et al.* CENTER-TBI Participants and Investigators. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine* 2020;56:102785.
- 11) Bouvier D, Oris C, Brailova M, Durif J, Sapin V. Interest of blood biomarkers to predict lesions in medical imaging in the context of mild traumatic brain injury. *Clin Biochem* 2020;85:5–11.
- 12) Alinity i TBI H22974R01. Instructions for use. Abbott Ireland Diagnostics Division. Sligo; 2021.
- 13) Kim K, Priefer R. Evaluation of current post-concussion protocols. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110406.
- 14) Patricios JS, *et al.* Consensus statement on concussion in sport: the 6th International Conference on Concussion in Sport – Amsterdam, October 2022 *Br J Sports Med* 2023;57:695–711.

- 15) FIFA. Medical Concussion Protocol. Suspect and Protect.
- 16) FIA. Medical Concussion Protocol. *International Journal of Motor Sport Medicine.* Issue#12, November 2017.
- 17) WORLD RUGBY. Putting Player First. Head Injury Assessment (HIA) Protocol.
- 18) FIS. Concussion Guidelines. Edition 2017.
- 19) NFL. Jacobi J, Wasserman EB, Mack CD, Heinzelmann M, Cárdenas J, Rehberg R, *et al.* The National Football League Concussion Protocol: A Review. *The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery* 2023;19:269–76.
- 20) IIHF 2022/23 – 2023/24 Season. IIHF Medical Regulations.
- 21) NHL. Concussion Evaluation and Management Protocol 2022/2023 Season.
- 22) Ellenbogen RG, Batjer H, Cardenas J, Berger M, Bailes J, Pieroth E, *et al.* National football league head, neck and spine Committee's concussion diagnosis and management protocol: 2017–18 season. *Br J Sports Med* 2018;52:894–902.
- 23) Mack CD, Solomon G, Covassin T, Theodore N, Cárdenas J, Sills A. Epidemiology of concussion in the National Football League, 2015–2019. *Sports Health* 2021;13:423–30.
- 24) Maddocks DL, Dicker GD, Saling MM. The assessment of orientation following concussion in athletes. *Clin J Sport Med.* 1995;5:32–5.
- 25) Rauchman SH, Placantonakis DG, Reiss AB. The National Football League

and traumatic brain injury: blood-based evaluation at the game. *Future Medicine Ltd. Concussion Preprint*, August 2023 [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.2217/cnc-2023-0011> [cited 2023, Nov 21].

26) Cantu RC. Second-impact syndrome. *Clin Sports Med* 1998;17:37-44.

27) McLendon LA, Kralik SF, Grayson PA, Golomb MR. The Controversial Second Impact Syndrome: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2016;62:9-17.

28) Engelhardt J, Brauge D, Loiseau H. Second Impact Syndrome. Myth or reality? *Neurochirurgie* 2021;67:265-75.

29) May T, Foris LA, Donnally III CJ. Second Impact Syndrome 2023 Jul 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

30) Di Mattia DG, Maffioli A, Volonte' F, Guerrini G. Monza. Gran Premio d'Italia 2022 e la prima storica possibilità di utilizzo in gara dei test diagnostici rapidi per la concussione cerebrale. PS.01.62 Poster Session. XXXVII Congresso Nazionale FMSI. Roma 20-22 July 2023.

31) Makdissi M, Critchley ML, Cantu RC, Caron JG, Davis GA, Echemendia RJ, *et al.* When should an athlete retire or discontinue participating in contact or collision sports following sport-related concussion? A systematic review. *Br J Sports Med* 2023;57:822-30.

32) Waltzman D, Daugherty J. Concussion knowledge and experience among a sample of American adults. *J Concussion* 2018;2:1-11.

33) Di Pietro V, Lazzarino G, Amorini AM, Signoretti S, Hill LJ, Porto E, *et al.* Fusion or Fission: The Destiny of Mitochondria in Traumatic Brain Injury of Different Severities. *Sci Rep* 2017;7:9189.

34) Amorini AM, Lazzarino G, Di Pietro V, Signoretti S, Lazzarino G, Belli A, *et al.* Metabolic, enzymatic and gene involvement in cerebral glucose dysmetabolism after traumatic brain injury. *Biochim. Biophys. Acta* 2016;1862:679-87.

35) Broglio SP, Vagnozzi R, Sabin M, Signoretti S, Tavazzi B, Lazzarino G. Concussion occurrence and knowledge in Italian football (soccer). *J Sports Sci Med* 2010;9:418-30.

36) Echemendia RJ, Gioia GA. The role of neuropsychologists in concussion evaluation and management. *Handb Clin Neurol* 2018;158:179-91.

37) Teel E, Gay M, Johnson B, Slobounov S. Determining sensitivity/specificity of virtual reality based neuropsychological tool for detecting residual abnormalities following sport-related concussion. *Neuropsychology* 2016;30:474-83.

38) Churchill NW, Hutchison MG, Graham SJ, Schweizer TA. Evaluating Cerebrovascular Reactivity during the Early Symptomatic Phase of Sport Concussion. *J Neurotrauma* 2019;15;36:1518-25.

39) Cubon VA, Murugavel M, Holmes KW, Dettwiler A. Preliminary evidence from a prospective DTI study suggests a posterior-to-anterior pattern of recovery in college athletes with sports-related concussion. *Brain Behav* 2018;8:e01165.

40) Vagnozzi R, Tavazzi B, Signoretti S, Amorini AM, Belli A, Cimatti M, *et al.* Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussions: Mitochondrial-related impairment-part I. *Neurosurgery* 2007;61:379-88.

41) Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, *et al.* Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: A multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain* 2010;133:3232-42.

42) Tavazzi B, Vagnozzi R, Signoretti S, Amorini AM, Belli A, Cimatti M, *et al.* Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussions: Oxidative and nitrosative stresses-Part II. *Neurosurgery* 2007;61:390-5, discussion 395-6.

43) Vagnozzi R, Signoretti S, Tavazzi B, Floris R, Ludovici A, Marziali S, *et al.* Temporal window of metabolic brain

vulnerability to concussion: A pilot 1H-magnetic resonance spectroscopic study in concussed athletes-Part III. *Neurosurgery* 2008;62:1286-95.

44) McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, Aubry M, Bailes J, Broglio S, *et al.* Consensus statement on concussion in sport—the 5(th) international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 2017;51:838-47.

45) Major BP, Rogers MA, Pearce AJ. Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015;42:394-405.

46) Asken BM, Hack DC, McCrea MA. The modern landscape of sport-related concussion research: Key achievements and future directions. *Handb Clin Neurol* 2018;158:269-78.

47) Musumeci G, Ravalli S, Amorini AM, Lazzarino G. Concussion in Sports. *J Funct Morphol Kinesiol* 2019;4:37.

48) Hubertus V, Marklund N, Vajkoczy P. Management of concussion in soccer. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:425-33.

49) Refakis CA, Turner CD, Cahill PJ. Sports-related Concussion in Children and Adolescents. *Clin Spine Surg* 2017;30:191-6.

50) Chatterjee D, Frumberg DB, Mulchandani NB, Eldib AM, Xavier F, Barbash SE, *et al.* Current Concepts in Sports-Related Concussion. *Crit Rev Biomed Eng* 2015;43:371-83.

51) Prien A, Grafe A, Rössler R, Junge A, Verhagen E. Epidemiology of Head Injuries Focusing on Concussions in Team Contact Sports: A Systematic Review. *Sports Med* 2018;48:953-69.

52) Wait TJ, Eck AG, Loose T, Drumm A, Kolaczko JG, Stevanovic O, Boublik M. Median Time to Return to Sports After Concussion Is Within 21 Days in 80% of Published Studies. *Arthroscopy* 2023;39:887-901.

Conflicts of interest

The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Authors' contributions

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Congresses

This paper was presented at the XXXVII Congress that was held in Rome on 20-22 July 2023.

History

Manuscript accepted: November 17, 2023. - Manuscript received: November 17, 2023.