

Kapitel 10 – Hjernerystelse og hjernens plasticitet

af Hana Malá Rytter

Case

Sara på 32 har et spændende liv. Hun går op i sit arbejde som skolelærer, har en dejlig kæreste, er ofte ude sammen med sine venner og er frivillig i den lokale fodboldklub. En dag på vej hjem fra arbejde overser hun en stor sten, der ligger på cykelstien. Hun vælter og slår hovedet ned i asfalten. Hun har svært ved at rejse sig, og er forvirret over, hvad der lige er sket. En anden forbipasserende cyklist hjælper hende op på benene. Hun må tage forbi skadestuen. Her får hun diagnosen hjernerystelse. Som timerne går, udvikler hun knaldende hovedpine, og har kvalme. Hun bliver sygemeldt og må tage det med ro. I dagene efter uheldet bliver hun tiltagende svimmel, lyssky og er generet af høje lyde. Hun prøver at slappe af, men det er svært, fordi hun har smerter overalt. Det går meget langsomt fremad med at få det bedre. Fire uger efter kan

hun fortsat slet ikke overskue at ses med sine venner, for ikke at sige at starte på arbejde. Hun er fortsat plaget af kraftig hovedpine, lyd- og lysfølsomhed, og så er hun umådeligt træt hele tiden. Det er som om, at symptomerne har bidt sig fast. Hun forstår det ikke. Selv en tur til den nærmeste Netto, som hun har taget mange gange før, føles som en kæmpe udfordring. Tre måneder efter kan hun lidt mere i korte perioder, men slet ikke det samme som før sin hjernerystelse. Det er svært at holde humøret oppe, og Sara er nu meget ked af det. Hun er i vildrede. Hvad skal hun gøre? Hvordan håndterer hun sin situation bedst? Skal symptomerne 'arbejdes' væk? Hun forsøgte at starte på arbejde et par gange, men måtte opgive efter nogle få uger, da hun slet ikke kunne klare at håndtere børnene og lydniveauet i klassen. De ørepropper, hun bru-

ger til dagligt, hjælp ikke. Og hun blev vildt stresset af selv de mindste småting i klassen. Det endte med en sygemelding igen. Der er nu gået 8 måneder siden hjernerystelsen. Sara begynder at være bange for, om hun overhovedet kan beholde jobbet. Hun har været forbi lægen nogle gange, men det er som om, der ikke er nogen hjælp at få.

Hvad er en hjernerystelse?

En hjernerystelse er et let hovedtraume, som hører til under det brede område af traumatiske påvirkninger af hjernen, og udgør op mod 90% af alle tilfældene (Maas et al., 2022). Hjernerystelse kommer af et kraftigt slag mod hovedet, nakken, eller andet sted på kroppen, hvor der sker en kraftoverførsel til hjernen, der påvirker hjernens funktion (Katz et al., 2015; Marshall et al., 2018). Hjernerystelse er den hyppigste neurologiske diagnose hos børn, unge og voksne i den produktive alder. Også ældre personer over 75 år får ofte hjernerystelse, hvilket skyldes, at denne aldersgruppe har en større tendens til at falde (Brazinova et al., 2021; Maas et al., 2022). Diagnosen er en klinisk diagnose, hvilket betyder, at der aktuelt ikke findes en objektiv metode (f.eks. en blod- eller spytp prøve) til at fastslå, at man har fået en hjernerystelse. Diagnosen stilles af en læge, som hører om, hvad der er sket, og om der var tegn på, at hjernens funktion var påvirket

umiddelbart efter slaget. Tegnene kan f.eks. være forvirring, kortvarigt hukommelsesudfald omkring hændelsestidspunktet, kortvarig bevidstløshed, eller påvirket syn og balance. Den påvirkede hjernefunktion må ikke skyldes stoffer, medicin eller andre lignende årsager (Carroll et al., 2004; Marshall et al., 2018; Silverberg et al., 2020). I nogle situationer vil lægen også tage en blodprøve, eller sende personen til supplerende udredning med en hjerneskaning. Hjerneskaninger i den kliniske praksis benyttes ikke med henblik på at kunne se, om der er sket en hjernerystelse, men for at udelukke, at der skulle være noget mere alvorligt på spil, f.eks. en hjerneblødning (Unden et al., 2013). De fleste kommer sig hurtigt og spontant uden behov for behandling i løbet af 2-3 uger efter hjernerystelse (Silverberg et al., 2020). Hos børn og unge kan der dog gå 4-8 uger (Ledoux et al., 2019).

Symptomer efter hjernerystelse

Ud over de tidlige tegn på, at hjernefunktionen er påvirket, udvikler personer med hjernerystelse også nogle symptomer. Disse kan komme til gradvist, dog oftest inden for 72 timer (Junn et al., 2015; Lundin et al., 2006). Symptomerne kan opdeles i fire kategorier afhængig af hvilket domæne der er påvirket, og kan inddeles i: 1) Fysiske (hovedpine, svimmelhed, lys- og

Hjernerystelse og hjernens plasticitet

lydfølsomhed, fysisk træthed, og smerter); 2) Kognitive (mental sløvhed, problemer med koncentration, indlæring og hukommelse, samt mental træthed); 3) Emotionelle (f.eks. irritabilitet, angst, og ændret stemningsleje); og 4) Søvnrelaterede (øget søvnbehov, eller omvendt vanskeligheder med at sove, og ændret søvnkvalitet) (Rytter, 2021). Nogle personer med hjernerystelse oplever få symptomer, mens andre oplever mange. De enkelte symptomer eksisterer ikke i isolation, men påvirker hinanden. Hvis f.eks. personen lider af smerte og søvnvanskeligheder, har det betydning for energiniveaue i løbet af dagen, hvilket igen påvirker oplevelsen af andre symptomer, såsom evnen til at styre sine følelser eller at koncentrere sig.

Oplever man nogle af de ovenstående symptomer i længere tid, end hvad der er den forventede periode for spontan bedring, taler man om længerevarende eller langvarige symptomer efter hjernerystelse. Hos voksne benytter man som skæringsdato fire uger (WHO, 1992; Rytter et al., 2021). Selv om man fortsat har symptomer fire uger efter slaget, er der stadig mange, der vil opleve bedring i de efterfølgende uger og måneder. Men ca. 35 % oplever, at symptomer varer ved ud over de første tre måneder (de Koning et al., 2017; van der Naalt et al., 2017; Voormolen, Haagsma, et al., 2019),

og 10-20 % oplever stadig symptomer efter 12 måneder eller længere (Dikmen et al., 2017; Machamer et al., 2022). For en lille andel vil symptomerne blive varige (Hiploylee et al., 2017; King & Kirwilliam, 2011). Symptomerne har en stor negativ indvirkning på det liv, som personen ønsker at leve og på den oplevede livskvalitet (Doroszkiewicz et al., 2021; Voormolen, Polinder, et al., 2019). Personer med hjernerystelse har en større risiko for ikke at være i arbejde på både kort og lang sigt, eller for ikke at kunne færdiggøre deres uddannelse (Graff et al., 2020; Graff et al., 2019). Det betyder, at en hjernerystelse, ud over den enkelte persons lidelse, også er forbundet med en betydelig samfundsmæssig byrde i form af tabt arbejdsindkomst, udgifter til sundheds- og sociale ydelser samt til overførselsindkomster (Fallesen & Campos, 2020; Graff et al., 2019). Dette gør hjernerystelse og langvarige symptomer efter hjernerystelse til et stort folkesundhedsemne.

Det er ikke endeligt afklaret, hvorfor nogle personer med hjernerystelse udvikler langvarige symptomer, mens andre ikke gør. Meget forskning har fokuseret på at afdække de såkaldte risikofaktorer, der kan forudsige forløbet (Iverson et al., 2017; Silverberg et al., 2015). Der er blevet peget på en lang række faktorer: Faktorer, der er relateret til selve skaden (f.eks. personens biologiske respons på

hovedtraumet, de nøjagtige skademekanismer, tegn på sværhedsgrad mv); faktorer, som allerede var til stede forud for hjernerystelsen, og som repræsenterer en form for sårbarhed (f.eks. tidligere angst, depression eller stress tilstand, tidligere hovedtraume, køn, genetisk prædisponering, personlighed mv.); og faktorer, der er til stede efter hjernerystelsen, og som bidrager til, at tilstanden bliver langvarig (f.eks. symptomernes antal og intensitet, håndteringsstrategier, adgang til relevant behandling, stress af forskellige årsager) (Cnossen et al., 2018; Iverson et al., 2017; Mikošlic et al., 2021; Silverberg et al., 2015). Den stærkeste forudsigende faktor lader til at være den samlede mængde af symptomer i de første uger efter hjernerystelsen (Iverson et al., 2017). Ikke desto mindre kan man opleve, at både personer, der har mange af de identificerede risikofaktorer i sin sygehistorie, og personer, der kun har ganske få eller ingen, kan udvikle langvarige forløb.

Langvarige symptomer efter hjernerystelse har man tidligere omtalt som postcommotionelt syndrom (WHO, 1992), men dette begreb er man i faglige kredse gået væk fra, idet de langvarige symptomer ikke opfylder de krav der stilles til, at man kan definere det som et syndrom. Her skal man nemlig kunne identificere et eller flere

symptomer, der er specifikke for tilstanden. Langvarige symptomer efter hjernerystelse er imidlertid uspecifikke og kan også optræde ved andre tilstande, f.eks. efter et andet fysisk traume på kroppen, såsom en ortopædisk skade. Personer med hovedtraume oplever dog langvarigt dobbelt så mange symptomer end personer med ortopædiske skader (Machamer et al., 2022).

Hvad sker der i hjernen?

En hjernerystelse udgør en situation, hvor hjernen er blevet påvirket og potentielt skadet. At hjernen er blevet skadet er ikke ensbetydende med, at den ikke kan hele og fungere lige så godt som før. Hjernen råder nemlig over en del medfødte mekanismer, der muliggør reparation af det skadede væv. Hjernerystelse repræsenterer en mild påvirkning. Som udgangspunkt kan hjernen derfor godt reparere de småskader, der kan komme i forbindelse med en hjernerystelse. Dette stemmer overens med, at de fleste personer kommer sig hurtigt og spontant. Reparationsprocesser sættes i gang umiddelbart efter skaden.

Hjernerystelse påvirker hjernens stofskifte, funktion og struktur. Hjernen består hovedsageligt af hjerneceller, de såkaldte neuroner, og støttevæv i form af gliaceller. Med avancerede skanningsmetoder ses ændringer i den hvide substans, som repræsenterer neuronernes for-

bindelser. Disse er både strukturelle, men også funktionelle, idet der ses ændrede aktivitetsmønstre på tværs af hjerneområderne (Biagianni et al., 2020; Eierud et al., 2014; Hellewell et al., 2020; Puig et al., 2020). Forskning, der bruger blodbaserede biomarkører, viser, at specifikke markører for neural skade er øget (Gan et al., 2019; Hossain et al., 2019). Også blandt gliaceller ses en reaktion i form af bl.a. diffus betændelse, eller neuroinflammation (Ebert et al., 2019; Verboon et al., 2021). Derudover kan der være problemer med at forsyne hjernecellerne med ilt og næring grundet mikroskopiske ændringer i hjernens blodforsyning, f.eks. grundet skader i hjernebinderne (Russo et al., 2018). Alt dette fører til en ubalance i hjernen, som kommer til udtryk ved, at hjernen ikke fungerer som før traumat.

Hjernens plasticitet

Hjernen er et formbart organ, der hele tiden forandres. Denne evne betegnes som hjernens plasticitet. Hjernen forandrer sig i kraft af de strukturelle ændringer, der sker på grund af aldring, skade eller sygdom. Den forandrer sig også i respons på ny læring, oplevelser og erfaringer, både før og efter en skade. Og der er et reciprok forhold mellem det organiske væv og den funktion, som vævet understøtter. Det vil sige, at påvirkninger går begge veje. De fysiske ændringer i

hjernevævet påvirker den funktion, som det pågældende område står for. Og den måde, vi tænker, føler og agerer på, virker tilbage på det organiske væv. Dette kalder man for erfaringsinduceret plasticitet (Mogensen, 2021).

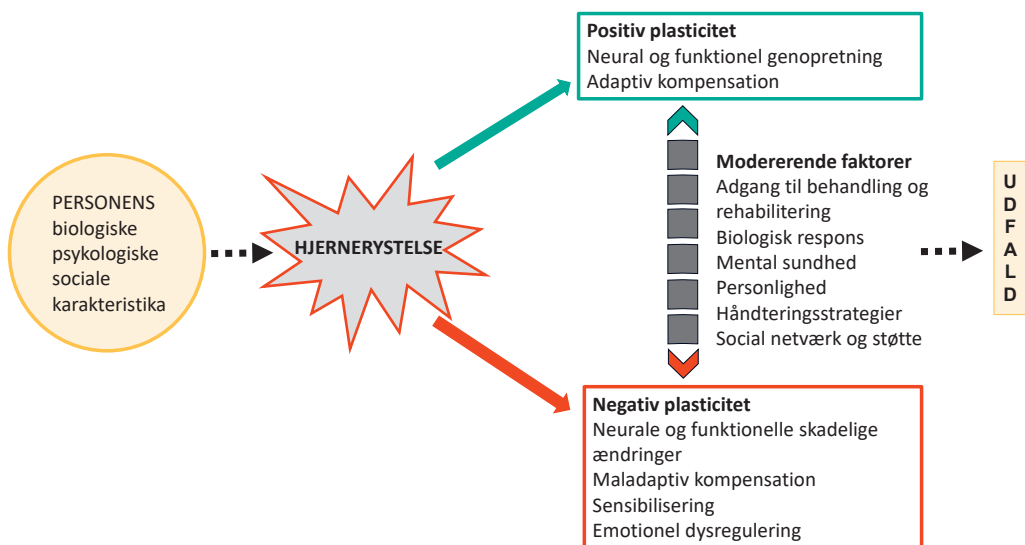
Hjernens plasticitet er altså systemets evne til at reagere på indre og ydre stimuli ved at justere på sin struktur og funktion. En pludselig skade, som f.eks. ved hjernerystelse, giver et boost til de plastiske mekanismer, da det er igennem de plastiske mekanismer, at genopretningen af vævet opnås (Stein & Hoffman, 2003). Plastiske processer dækker over mange forskellige forandringer og reaktioner, genetiske, molekylære, fysiologiske, strukturelle etc. Der kan være tale om ændringer i de genetiske processer, som afgør hvilke proteiner, der bliver dannet. Eller ændringer relateret til de såkaldte vækstfaktorer, som er proteiner, der er nødvendige for hjernecellernes vækst og overlevelse. Det kan være ændringer i hjernecellernes kommunikation, både inden for og på tværs af hjerneområderne. Eller ændringer relateret til de kemiske stoffer, de såkaldte neurotransmittere, der frigives i forbindelse med neuronernes kommunikation. Der kan også være tale om strukturelle ændringer, som f.eks. vækst i nogle af neuronets udløbere. De plastiske forandringer omfatter også dannelse af nye neuroner, og deres integra-

Hjernerystelse og hjernens plasticitet

tion i eksisterende netværk, især ved hjælp af ny læring, der finder sted igennem hele livet (Stein & Hoffman, 2003). Alt dette kan vi betegne som den positive plasticitet, som genopretter systemets balance og giver oplevelsen af genvunden funktion (Figur 10.1).

Plastiske processer inkluderer også ændringer, som går den modsatte vej end genopretning, og som medfører sygdom, f.eks. udvikling af en affektiv lidelse (såsom angst eller depression), kronisk smertetilstand, eller i værste fald en neurodegenerativ tilstand, hvor der sker en langsom nedbrydning af hjernens struktur og funktion (Stein & Hoffman, 2003). Sådanne ændringer omfatter f.eks. over- og underakti-

vitet samt reaktivitet i bestemte dele af netværket, dannelse af arvæv, vedvarende inflammation, sensibilisering, proteinophobninger, mv. Samlet kan vi betegne disse forandringer som negativ plasticitet, idet de repræsenterer en maladaptiv og uhensigtsmæssig compensation, og giver oplevelse af langvarig dysfunktion (Figur 10.1). Man kan ikke selv vælge at tænde og slukke for plastiske ændringer, da det ikke er en viljestyret proces, og tilpasning vil altid finde sted, når systemet er blevet udfordret. Man kan forsøge at understøtte de positive plastiske mekanismer efter bedste evne, ud fra den aktuelt bedste viden vi har. Det vender vi tilbage til. Først tager vi et kig på Saras case.



Figur 10.1. Hjernens plasticitet øges i forbindelse med et hovedtraume, og kan tage form af både positive og negative plastiske forandringer. Der er en række faktorer, der kan påvirke responset og dermed påvirke det samlede udfald.

Sara som case for plasticitet

Sara lider af langvarige symptomer efter hjernerystelse, som bevirker, at hun hverken kan passe sit arbejde som skolelærer eller involvere sig i sine omgivelser ligesom før. Det er en stor belastning at have det på den måde. På grund af det høje symptomniveau er hendes aktivitetskema kraftigt reduceret, og de dage, hvor hun har det værst, og blot ligger hjemme på sofaen, er der decideret mangel på aktivitet. Det betyder, at hun bruger mindre tid på læring i hverdagen, engagerer sig mindre i sine medmennesker, og helst er hjemme i de vante omgivelser, hvor kompleksiteten er begrænset og der er færre udfordringer. Hun er sansemæssigt plaget af sin lydoverfølsomhed, hvilket hun forsøger at løse ved hjælp af ørepropper for at få lidt lindring. Men det er som om, at hun kan høre 'græsset gro'. Derfor opleves hendes lydinput som 'støjfyldt', og hun er mindre nøjagtig i sin opfattelsesevne. Som tiden går, begynder hun at reagere følelsesmæssigt på den samlede situation. Hun er meget ked af det, og udvikler tegn på depression.

I relation til hjernens plasticitet er ovenstående situation, som har stået på i lang tid, også forbundet med ændringer. Hjernen vænner sig til reduceret niveau af stimuli, og der startes en spiral af negative plastiske forandringer, hvor hjernen

grundet en reduceret interaktion med stimulerede omgivelser kan yde mindre og mindre (Tomaszczyk et al., 2014). Et af de fundamentale forudsætninger for hjernens plasticitet udtrykkes i sætningen '*use it or lose it*', som peger på det gensidige forhold mellem aktivitet og neural nedgang. Det vil sige, at et vist aktivitetsniveau er en forudsætning for at vedligeholde et velfungerende neuralt netværk. Den funktionelle nedgang fører så til neural nedgang, som igen fører til funktionel nedgang osv. Personen udsætter sig selv for mindre, og kan derfor med tiden meget mindre. Det er et eksempel på det såkaldte '*learned non-use*' og maladaptiv kompenserende adfærd. Dette gælder på tværs af funktionelle domæner, såsom fysisk aktivitet, kognitiv aktivitet, sensorisk bearbejdning mv. Et konkret eksempel herpå er Saras omfattende brug af ørepropper, som bevirker, at hjernen vænner sig til mindre lydinput, hvilket med tiden medfører hypersensibilisering, altså en overreaktion på sanseindtryk og en reduceret evne til at kunne tolerere disse stimuli.

Samtidigt er det svært for Sara at holde humøret oppe, og hun er i forhøjet alarmberedskab. Det følelsesmæssige netværk blive overaktiveret i kraft af, at hun bekymrer sig for sin fremtid. Hun er belastet af vedvarende symptomer, smerter og sorg på grund af det oplevede

Hjernerystelse og hjernens plasticitet

funktionstab. Hjernemæssigt vil de neurale baner, der er ansvarlige for disse følelsesmæssige reaktioner, blive aktiveret oftere end ellers, og derfor bliver styrket. Efter hovedtraume stimulerer stresshormoner overdreven excitatorisk aktivitet i de hjerneområder, som er ansvarlige for følelsesmæssig bearbejdning, især i pandelappens hjernebark, den præfrontale cortex, og hjernestrukturerne i det limbiske system, som er en gruppe af kortikale og dybereliggende strukturer (Weis et al., 2022). Excitatorisk aktivitet betyder, at neuronerne er mere tilbøjelige til at generere neurale fyringer, og dermed forstyrres den hårfine balance mellem, hvor meget aktivitet der skal være i et netværk. På celleplan kan dette lede til øget celledød og vedvarende neuroinflammation. Overaktiviteten i de pågældende hjernestrukturer kommer til udtryk ved, at personen er mere opmærksom på faresignaler, har nemmere ved frygtindlæring og tendens til overgeneralisering. Dertil kommer, at hjernerystelse repræsenterer en akut belastningssituation med øget stressrespons, som reguleres af den såkaldte HPA-akse (eng.: Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis) (McEwen et al., 2015). HPA-aksen forbinder de to hjernestrukturer hypothalamus og hypofyse med binyrerne, hvorfra stresshormonerne udskilles. Det oprindelige hovedtraume med de medførende funktionsforstyrrel-

ser i hjernen har ikke alene effekt på dette system i den akutte fase, men kan også medføre en langvarig forstyrrelse af HPA-aksen, hvilket hindrer adaptiv stresshåndtering (Quinn & Agha, 2018; Russell et al., 2018; Taylor et al., 2008). Personer med langvarige symptomer efter hjernerystelse beretter ofte om, at deres stresstærskel er blevet voldsomt reduceret, uden at de føler sig i stand til at håndtere det.

I forbindelse med Saras overdreven brug af ørepropper er det samtidig vigtigt at undgå en sort-hvid tankegang. Et målrettet og afgrænset brug af sådanne hjælpemidler i de situationer, hvor Saras lydssystem er spidsbelastet, f.eks. i frikvarterer på skolen, er omvendt helt på sin plads - i hvert fald i en periode. Dæmpning af lydniveauet vil være mindre stressende, og det vil være med til at give Sara oplevelsen af, at hun kan klare lidt mere, f.eks. 2 eller 3 timer i klassen, hvilket kan have en stor forskel på hendes livskvalitet, humør og oplevelse af meningsfuldhed i hverdagen. Her vil der blive skubbet til en positiv plastisk proces med adaptiv kompensation og udsyn til bedre tider.

Følelsesmæssig dysregulering sammen med reduceret stresstolerance er en hyppig komplikation efter hjernerystelse, som forstyrrer og forsinker den samlede bedring. Det bevirker også, at selv de brugbare og

adaptive strategier, som personen havde succes med at anvende forud for sin hjernerystelse til at håndtere følelserne bekymring, angst, tristhed, tab af glade, irritation, mv. og stress, opleves vanskelige eller umulige at bruge efter hjernerystelsen.

Fra negativ til positiv plasticitet

Som nævnt tidligere foregår hjernens plastiske forandringer hele tiden som reaktion på ydre såvel som indre påvirkninger, også selv om man ikke ønsker det. En skade i voksenalderen, uanset hvor lille den er, er en betydelig igangsætter for plastiske forandringer, både adaptive og maladaptive (Tomaszczyk et al., 2014). Saras største ønske er at genvinde det liv, som hun havde før hjernerystelsen. Hun gør, hvad hun kan, men det er begrænset, hvor meget hun kan klare helt alene. Før havde hun kunnet klare det selv, stod hun ikke, hvor hun står. I ovenstående har jeg belyst det reciprokke forhold mellem hjernen og psyken og vist som et eksempel, hvordan negative plastiske forandringer kan tage over efter en hjernerystelse. Spørgsmålet er, om vi kan vende denne situation? Svaret er et klart ja. Sara står i en meget sårbar situation og har brug for en professionel indsats i form af neuroforankret tværfaglig rehabilitering. Denne indsats, hvor forskellige fagpersoner samarbejder om at hjælpe hende bedst muligt

på vej, vil være skræddersyet til netop hendes situation, ressourcer og behov. Igennem et sådan forløb vil hun lære hensigtsmæssige håndteringsstrategier, udfordre sine tankemønstre, få (genop)træning og behandling på de domæner, der skal trænes og behandles (Rytter et al., 2021; Rytter et al., 2019). Hvis ikke der er overskud til at gøre det hele på en gang, kan Sara sammen med det tværfaglige team træffe beslutninger om, hvad der skal prioriteres og sætte mål for de næste skridt. Det vigtigste er, at tilbuddet er samlet og fagpersonerne er enige om, hvordan de bedst hjælper Sara. Dette betyder, at Sara ikke skal bekymre sig om at holde styr på aftaler på tværs af forskellige aktører, og undgår at blive forvirret over evt. modsatrettede beskeder. Indsatsen muliggør, at Saras sparsomme ressourcer kan blive brugt på det vigtigste, nemlig at hun gennem træning og terapi kan genvinde mest muligt af det tabte funktionsniveau og atter får et meningsfuldt liv. En sådan tilgang har vi rigtig gode erfaringer med på hjerneskodeområdet. Vi er endnu ikke i stand til sikkert at identificere hvilken type af plastisk proces, der ligger bag en given interventionsstrategi, men vi ved tilstrækkeligt om de fundamentale principper for hjernens plasticitet til at kunne sammensætte et virksomt rehabiliteringsprogram og komme i gang (Kleim & Jones, 2008).

Internationalt anbefales det, at man tilbyder tværfaglig koordineret rehabilitering til personer, der lider af mere end tre symptomer i mere end fire uger (Silverberg et al., 2020). I Danmark er det desværre fortsat langt fra alle personer med langvarige symptomer efter hjernerystelse, der får mulighed for et sådant forløb, selv om de er kandidater til det, og selv om effekten er vel-dokumenteret i adskillige studier (Moller et al., 2021; Rytter et al., 2019; Thastum et al., 2019). Ovenstående viser også, hvorfor stresspåvirkninger, der kan begrænses, skal begrænses til det minimale (Weis et al., 2022). Personen er i forvejen voldsomt belastet af symptomer og deres indvirkning på dagligdagen, og unødigt stress er blot med til at puste til den negative plasticitet. Den negative udvikling kan vendes til den positive, især hvis man giver en hjælpende hånd tidligt i forløbet, da tiden ikke står stille, hvad angår de plastiske forandringer. En tidlig indsats rummer den største chance for, at man kan påvirke de plastiske processer i en ønsket retning, og når længst i forhold til bedring.

Referencer

- Biagiatti, B., Stocchetti, N., Brambilla, P., & Van Vleet, T. (2020). Brain dysfunction underlying prolonged post-concussive syndrome: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 262, 71-76.
- Brazinova, A., Rehorcikova, V., Taylor, M. S., Buckova, V., Majdan, M., Psota, M., Peeters, W., Feigin, V., Theadom, A., Holkovic, L., & Synnot, A. (2021). Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *Journal of neurotrauma*, 38(10), 1411-1440.
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Holm, L., Kraus, J., Coronado, V. G., & WHO's Task force on Mild Traumatic Brain Injury. (2004). Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation medicine*, (43 Suppl), 113-125.
- Cnossen, M. C., van der Naalt, J., Spikman, J. M., Nieboer, D., Yue, J. K., Winkler, E. A., Manley, G. T., von Steinbuechel, N., Polinder, S., Steyerberg, E. W., & Lingsma, H. F. (2018). Prediction of Persistent Post-Concussion Symptoms after Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, 35(22), 2691-2698.
- de Koning, M. E., Scheenen, M. E., van der Horn, H. J., Hageman, G., Roks, G., Spikman, J. M., & van der Naalt, J. (2017). Non-Hospitalized Patients with Mild Traumatic Brain Injury: The Forgotten Minority. *Journal of neurotrauma*, 34(1), 257-261.
- Dikmen, S., Machamer, J., & Temkin, N. (2017). Mild Traumatic

- Brain Injury: Longitudinal Study of Cognition, Functional Status, and Post-Traumatic Symptoms. *Journal of neurotrauma*, 34(8), 1524-1530.
- Doroszkiewicz, C., Gold, D., Green, R., Tartaglia, M. C., Ma, J., & Tator, C. H. (2021). Anxiety, Depression, and Quality of Life: A Long-Term Follow-Up Study of Patients with Persisting Concussion Symptoms. *Journal of neurotrauma*, 38(4), 493-505.
- Ebert, S. E., Jensen, P., Ozenne, B., Armand, S., Svarer, C., Stenbaek, D. S., Moeller, K., Dyssegaard, A., Thomsen, G., Steinmetz, J., Forchhammer, B. H., Knudsen, G. M., & Pinborg, L. H. (2019). Molecular imaging of neuroinflammation in patients after mild traumatic brain injury: a longitudinal (123) I-CLINDE single photon emission computed tomography study. *European Journal of Neurology*, 26(12), 1426-1432.
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clinical*, 4, 283-294.
- Fallesen, P., & Campos, B. (2020). Effect of concussion on salary and employment: a population-based event time study using a quasi-experimental design. *BMJ Open*, 10(10), e038161.
- Gan, Z. S., Stein, S. C., Swanson, R., Guan, S., Garcia, L., Mehta, D., & Smith, D. H. (2019). Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy. *Frontiers in neurology*, 10, 446.
- Graff, H. J., Siersma, V., Moller, A., Egerod, I., & Rytter, H. M. (2020). Five-Year Trends in Marital Stability, Academic Achievement, and Socioeconomic Indicators After Concussion: A National Register Study. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 35(2), E86-E94.
- Graff, H. J., Siersma, V., Moller, A., Kragstrup, J., Andersen, L. L., Egerod, I., & Mala Rytter, H. (2019). Labour market attachment after mild traumatic brain injury: nationwide cohort study with 5-year register follow-up in Denmark. *BMJ Open*, 9(4), e026104.
- Hellewell, S. C., Nguyen, V. P. B., Jayasena, R. N., Welton, T., & Grieve, S. M. (2020). Characteristic patterns of white matter tract injury in sport-related concussion: An image based meta-analysis. *Neuroimage Clinical*, 26, 102253.
- Hiploylee, C., Dufort, P. A., Davis, H. S., Wennberg, R. A., Tartaglia, M. C., Mikulis, D., Hazrati, L. N., & Tator, C. H. (2017). Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not

- Everyone Recovers. *Journal of neurotrauma*, 34(8), 1511-1523.
- Hossain, I., Mohammadian, M., Takala, R. S. K., Tenovuo, O., Lagerstedt, L., Ala-Seppala, H., Frantzen, J., van Gils, M., Hutchinson, P., Katila, A. J., Maanpaa, H. R., Menon, D. K., Newcombe, V. F., Tallus, J., Hrusovsky, K., Wilson, D. H., Blennow, K., Sanchez, J. C., Zetterberg, H., & Posti, J. P. (2019). Early Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Neurofilament Light Protein in Predicting the Outcome of Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, 36(10), 1551-1560.
- Iverson, G. L., Gardner, A. J., Terry, D. P., Ponsford, J. L., Sills, A. K., Broshek, D. K., & Solomon, G. S. (2017). Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. *British journal of sports medicine*, 51(12), 941-948.
- Junn, C., Bell, K. R., Shenouda, C., & Hoffman, J. M. (2015). Symptoms of Concussion and Comorbid Disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 19(9), 46.
- Katz, D. I., Cohen, S. I., & Alexander, M. P. (2015). Mild traumatic brain injury In J. Grafman & A. M. Salazar (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 127 (3rd series), Traumatic Brain Injury, Part I, pp. 131-156. Elsevier.
- King, N. S., & Kirwilliam, S. (2011). Permanent post-concussion symptoms after mild head injury. *Brain injury*, 25(5), 462-470.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 51(1), S225-239.
- Ledoux, A. A., Tang, K., Yeates, K. O., Pusic, M. V., Boutis, K., Craig, W. R., Gravel, J., Freedman, S. B., Gagnon, I., Gioia, G. A., Osmond, M. H., Zemek, R. L., & Pediatric Emergency Research Canada Concussion, T. (2019). Natural Progression of Symptom Change and Recovery From Concussion in a Pediatric Population. *JAMA pediatrics*, 173(1), e183820.
- Lundin, A., de Boussard, C., Edman, G., & Borg, J. (2006). Symptoms and disability until 3 months after mild TBI. *Brain injury*, 20(8), 799-806.
- Machamer, J., Temkin, N., Dikmen, S., Nelson, L. D., Barber, J., Hwang, P., Boase, K., Stein, M. B., Sun, X., Giacino, J., McCrea, M. A., Taylor, S. R., Jain, S., Manley, G., & Investigators, T.-T. (2022). Symptom Frequency and Persistence in the First Year after Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. *Journal of neurotrauma*, 39(5-6), 358-370.

- Marshall, S., Bayley, M. T., McCullagh, S., Berrigan, L., Fischer, L., Ouchterlony, D., Rockwell, C., Velikonja, D. (2018). *Guideline for Concussion/Mild Traumatic Brain Injury and Prolonged Symptoms: 3rd Edition (for Adults 18+ years of age)*. Ontario Neurotrauma Foundation. https://braininjuryguidelines.org/concussion/fileadmin/pdf/Concussion_guideline_3rd_edition_final.pdf
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1353-1363.
- Mikolic, A., Polinder, S., Steyerberg, E. W., Retel Helmrich, I. R. A., Giacino, J. T., Maas, A. I. R., van der Naalt, J., Voormolen, D. C., von Steinbuchel, N., Wilson, L., Lingsma, H. F., van Klaveren, D., & The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study Investigators. (2021). Prediction of Global Functional Outcome and Post-Concussive Symptoms after Mild Traumatic Brain Injury: External Validation of Prognostic Models in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) Study. *Journal of neurotrauma*, 38(2), 196-209.
- Mogensen, J. (2021). *Den dynamiske hjerne*. Gyldendal.
- Moller, M. C., Lexell, J., & Wilbe Ramsay, K. (2021). Effectiveness of specialized rehabilitation after mild traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 53(2), jrm00149.
- Maas, A. I., Menon, D. K., Manley, G. T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., ... & Zemek, R. (2022). Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*, 21(11), 1004-1060.
- Puig, J., Ellis, M. J., Kornelsen, J., Figley, T. D., Figley, C. R., Daunis, I. E. P., Mutch, W. A. C., & Essig, M. (2020). Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Brain Connectivity in Predicting Outcome after Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Journal of neurotrauma*, 37(16), 1761-1776.
- Quinn, M., & Agha, A. (2018). Post-Traumatic Hypopituitarism-Who Should Be Screened, When, and How? *Frontiers of Endocrinology*, 9, 8.
- Russell, A. L., Tasker, J. G., Lucion, A. B., Fiedler, J., Munhoz, C. D., Wu, T. J., & Deak, T. (2018). Factors promoting vulnerability to dysregulated stress reactivity to dysregulated stress reactivity and stress-related disease. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(10), e12641.

- Russo, M. V., Latour, L. L., & McGavern, D. B. (2018). Distinct myeloid cell subsets promote meningeal remodeling and vascular repair after mild traumatic brain injury. *Nature Immunology*, 19(5), 442-452.
- Rytter, H. M. (2021). Hjernerystelse og rehabilitering af langvarige symptomer efter hjernerystelse. *Psyke & Logos*, 42(2), 76-98.
- Rytter, H. M., Graff, H. J., Henriksen, H. K., Aaen, N., Hartvigsen, J., Hoegh, M., ... & Callesen, H. E. (2021). Nonpharmacological treatment of persistent postconcussion symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis and guideline recommendation. *JAMA network open*, 4(11), e2132221-e2132221.
- Rytter, H. M., Westenbaek, K., Henriksen, H., Christiansen, P., & Humle, F. (2019). Specialized interdisciplinary rehabilitation reduces persistent post-concussive symptoms: a randomized clinical trial. *Brain injury*, 33(3), 266-281.
- Silverberg, N. D., Gardner, A. J., Brubacher, J. R., Panenka, W. J., Li, J. J., & Iverson, G. L. (2015). Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 32(8), 517-526.
- Silverberg, N. D., Iaccarino, M. A., Panenka, W. J., Iverson, G. L., McCulloch, K. L., Dams-O'Connor, K., Reed, N., McCrea, M., & American Congress of Rehabilitation Medicine Brain Injury Interdisciplinary Special Interest Group Mild, T. B. I. T. F. (2020). Management of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury: A Synthesis of Practice Guidelines. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 101(2), 382-393.
- Stein, D. G., & Hoffman, S. W. (2003). Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 18(4), 317-341.
- Taylor, A. N., Rahman, S. U., Sanders, N. C., Tio, D. L., Prolo, P., & Sutton, R. L. (2008). Injury severity differentially affects short- and long-term neuroendocrine outcomes of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 25(4), 311-323.
- Thastum, M. M., Rask, C. U., Naess-Schmidt, E. T., Tuborgh, A., Jensen, J. S., Svendsen, S. W., Nielsen, J. F., & Schroder, A. (2019). Novel interdisciplinary intervention, GAIN, vs. enhanced usual care to reduce high levels of post-concussion symptoms in adolescents and young adults 2-6 months post-injury: A randomised trial. *EClinicalMedicine*, 17, 100214.
- Tomaszczyk, J. C., Green, N. L., Frasca, D., Colella, B., Turner, G. R., Christensen, B. K., & Green, R. E. (2014). Negative neu-

- roplasticity in chronic traumatic brain injury and implications for neurorehabilitation. *Neuropsychology Reviews*, 24(4), 409-427.
- Uden, J., Ingebrigtsen, T., Romner, B., & Scandinavian Neurotrauma Committee (2013). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC medicine*, 11, 50.
- van der Naalt, J., Timmerman, M. E., de Koning, M. E., van der Horn, H. J., Scheenen, M. E., Jacobs, B., Hageman, G., Yilmaz, T., Roks, G., & Spikman, J. M. (2017). Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 16(7), 532-540.
- Verboon, L. N., Patel, H. C., & Greenhalgh, A. D. (2021). The Immune System's Role in the Consequences of Mild Traumatic Brain Injury (Concussion). *Frontiers of Immunology*, 12, 620698.
- Voormolen, D. C., Haagsma, J. A., Polinder, S., Maas, A. I. R., Steyerberg, E. W., Vulekovic, P., Sewalt, C. A., Gravesteijn, B. Y., Covic, A., Andelic, N., Plass, A. M., & von Steinbuechel, N. (2019). Post-Concussion Symptoms in Complicated vs. Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury Patients at Three and Six Months Post-Injury: Results from the CENTER-TBI Study. *Journal of clinical medicine*, 8(11).
- Voormolen, D. C., Polinder, S., von Steinbuechel, N., Vos, P. E., Cnossen, M. C., & Haagsma, J. A. (2019). The association between post-concussion symptoms and health-related quality of life in patients with mild traumatic brain injury. *Injury*, 50(5), 1068-1074.
- Weis, C. N., Webb, E. K., deRoos-Cassini, T. A., & Larson, C. L. (2022). Emotion Dysregulation Following Trauma: Shared Neurocircuitry of Traumatic Brain Injury and Trauma-Related Psychiatric Disorders. *Biological psychiatry*, 91(5), 470-477.
- World Health Organization (WHO). (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*.