

Traumatismo Encefalocraneano y Demencia

Autor

Dr. Ignacio Casas Parera

Jefe del Departamento de Neurología. Instituto “Ángel H.
Roffo”.

Docente Autorizado en Neurología y Medicina Legal y
Deontología Médica.

Email: ignaciocasasparera@yahoo.com

Traumatismo Encefalocraneano y Demencia

Introducción

El término traumatismo encefalocraneano (TEC) abarca una amplia variedad de traumas. De hecho, cualquier forma de lesión cerebral externa se puede clasificar como una lesión cerebral traumática. Sin embargo, los TEC, en forma amplia, pueden dividirse en dos categorías:

- Lesiones cerradas en la cabeza (donde una rápida desaceleración o golpe en la cabeza provoca daño cerebral), o
- Lesiones penetrantes en la cabeza (causada por un objeto extraño que perfora el cráneo).

Las lesiones cerradas en la cabeza pueden ocasionar conmoción cerebral, contusiones cerebrales causadas por el impacto del cerebro contra la caja craneana, hematomas y lesiones axonales difusas provocadas por las fuerzas de cizallamiento, y fracturas de cráneo -sin comunicación al exterior-.^{1,2}

En la última década recibieron mucha atención las lesiones cerradas de la cabeza en relación con las conmociones cerebrales en los deportes de contacto, las

producidas en el ámbito laboral, y las explosiones y ondas de choque producidas por artefactos explosivos improvisados. Los TEC pueden variar de leves a graves, aunque cerca de 75% de las lesiones se expresan como conmociones u otras lesiones cerebrales traumáticas leves.³

Antecedentes

Desde la década de 1920 los TEC leves en los boxeadores fueron vinculados con el inicio de signos y síntomas neuropsiquiátricos, originalmente llamado “demencia pugilística”. Los cambios conductuales luego de TECs repetidos, actualmente denominados encefalopatía traumática crónica fue formalmente descrito en boxeadores en el año 1928 por Martland y, décadas más tarde y con más detalles, por Roberts en 1969.^{4,5} El patrón de comportamiento incluye cambios neuropsiquiátricos, cognitivos y motores. Posteriormente, en otros deportes de contacto particularmente fútbol americano, es cuando se acuña el término de encefalopatía traumática crónica (ETC).^{3,6-9}

La ETC es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, como resultado, a largo plazo, de traumas cerrados en la cabeza, para la cual no existe diagnóstico pre-mortem definitivo y tampoco tratamiento, excepto la

prevención. Hay pruebas abrumadoras de que la ETC es el resultado de repetidos traumas encefálicos mucho antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas. Las lesiones cerradas repetitivas en la cabeza se producen en una amplia variedad de deportes de contacto, como consecuencia de accidentes o en el marco del servicio militar. Respecto a este último grupo, el personal militar expuesto a dispositivos explosivos caseros y que sufrieron conmoción cerebral en repetidas ocasiones, presentaban alteraciones neuropsiquiátricas crónicas.¹⁰⁻¹²

Clínica de la Encefalopatía Traumática Crónica (ETC)

Smith y col. revisaron los cambios neuropatológicos crónicos en 140 casos con TEC; 66 deportistas y 23 militares. Las características clínicas se asemejaban mucho a las descripciones de la *dementia pugilistica*, comprendiendo la labilidad emocional, depresión, ideación/ ideas suicidas y conductas agresivas; sin embargo, los cambios cognitivos y motores estuvieron menos presentes.¹³

Debido al exponencial desarrollo deportivo y la consiguiente profesionalización, en los últimos años se observó una creciente atención sobre las secuelas neurológicas provocadas por las lesiones cerebrales traumáticas relacionadas con el deporte, en especial la

conmoción cerebral.^{7,14} La conmoción cerebral es frecuente en deportes de contacto; en los Estados Unidos se producen 1.600.000 a 3.800.000 conmociones cerebrales relacionadas con el deporte.¹⁵⁻¹⁸ La mayoría de las lesiones en la cabeza relacionadas con el deporte ocurre en menores de edad, y aunque la mayoría de atletas que sufren una conmoción cerebral se recuperan en pocos días o semanas; un pequeño número de individuos desarrollan síntomas persistentes o progresivos. Esto es especialmente cierto en los casos de conmoción cerebral repetitivas o en la lesión cerebral traumática leve, en los cuales al menos un 17% en este grupo de individuos desarrollan ETC.¹⁸ Sin embargo, se desconoce la incidencia exacta de ETC después de lesiones repetitivas en la cabeza, aunque probablemente la cifra sea mayor. Tampoco está claro qué gravedad o cuál es el número de lesiones en la cabeza que debe sufrir una persona para que en ella se inicie un ETC; estudios prospectivos pero con diseño deficiente han tratado estos temas importantes con implicancia en la Salud Pública.¹⁹⁻²⁴ Sin embargo, y debido a la elevada incidencia de conmociones cerebrales en los deportes de contacto, la incidencia de ETC en esta población sería “más bien baja”.²⁵

Entonces, el traumatismo encefalocraneano cerrado repetitivo se produce en una amplia variedad de deportes de

contacto. En algunos de ellos, como el fútbol americano y el boxeo (e incluiría sin temor a equivocarme el rugby), los jugadores pueden experimentar una cantidad nada despreciable de golpes “subconmocionales” en el transcurso de una misma temporada.^{26,27} Aunque a largo plazo las secuelas neurológicas y neuropatológicas que se encuentran asociadas con lesiones cerebrales repetitivas son mejor conocidas en el boxeo, la encefalopatía postraumática patológicamente verificada, se ha comunicado también en jugadores de fútbol americano profesional, luchadores profesionales y en nuestro fútbol, como así también en los epilépticos y las víctimas de violencia doméstica^{6,28-35} Y así surgieron informes en disciplinas que antes no se las relacionaba con el ETC incluyendo hockey, rugby, karate, equitación y paracaidismo, aunque la lista es casi seguro más inclusiva.³⁶⁻³⁹ Como se mencionó antes, existe otro gran grupo de personas expuestas al trauma cerebral repetitivo y que pueden estar en riesgo de una encefalopatía postraumática, los integrantes de las fuerzas armadas y veteranos de guerra.^{40,41}

El Trauma Encefalocraneano y los Cuadros de Demencia

Fisiopatología de la injuria cerebral vinculada a la demencia

Los posibles mecanismos de la injuria cerebral traumática incluyen fuerzas de aceleración-desaceleración, especialmente cuando está presente el componente rotacional. Las injurias sagitales tienen mejor pronóstico que las laterales. No tiene tan buen pronóstico las lesiones que producen el desgarramiento de estructuras mediales como el *septum pellucidum* con formación de cavidades inexistentes previamente (quistes de septum) o directamente su fenestración.^{2,42,43} Además, se podrá observar el daño axonal inmediatamente posterior al trauma cerebral, y a mediano y largo plazo la degeneración de la sustancia blanca cerebral.^{44,45}

A estos cambios, también se mencionan el depósito de proteínas anormales y muerte neuronal.^{46,47} Hay varias razones para la pérdida neuronal en la lesión traumática aguda; aparte de la muerte neuronal por el daño físico directo, se encuentran otras tales como la necrosis por la inmediata liberación de transmisores excitatorios (glutamato y otros), que implica una cascada de eventos que lleva la muerte celular difusa por necrosis y apoptosis.^{48,49} Otros factores incluyen la isquemia focal, la ruptura de la barrera hematoencefálica, la inflamación y la liberación de citocinas. Lesiones experimentales de impacto lateral en la rata produjeron necrosis neuronal y muerte programada

(apoptosis); la necrosis evoluciona hasta un año después de la lesión inicial, con degeneración de la corteza cerebral, hipocampo, tálamo y el tabique interventricular con ventriculomegalia. Esto produce deterioro de la memoria y el rendimiento ante estímulos.^{46,48,50-52}

Neuropatología

La neuropatología de los fallecidos con ETC se caracterizó por atrofia de los hemisferios cerebrales, lóbulo temporal medial, tálamo, cuerpos mamilares y el tronco cerebral, con dilatación ventricular y fenestración o quiste del *septum pellucidum*.⁵³ Microscópicamente, hay extensa inmunoreactividad a la proteína tau, ovillos neurofibrilares, ovillos astrocíticos, y neuritas en forma de huso y filiforme a lo largo de todo el cerebro. La degeneración neurofibrilar de la ETC se distingue de otras taupatías por la preferente participación de las capas corticales superficiales, con desigual distribución en las cortezas frontal y temporal, y propensión a profundizar los surcos (atrofia), espacios perivasculares prominentes, distribución periventricular y subpial, y marcada acumulación de tau-inmunorreactiva en los astrocitos. La deposición de β -amiloide, más comúnmente en forma de placas difusas (también conocidas como placas seniles), se produce en aproximadamente el 40% de los

casos. Entonces, la ETC es una taupatía neuropatológicamente distinta, lentamente progresiva, con una etiología ambiental clara.^{7,14} La patología Tau fue propuesta como característica patognomónica.^{7,9} A pesar que 133 del total de los casos en la serie de Smith y col. presentaban ovillos neurofibrilares, la muestra sesgada hace cuestionable que la ETC sea el reflejo de una verdadera Taupatía en oposición a una patobiología más compleja que incluiría Tau hiperfosforilada como uno de los componentes significativos, entre otros.¹³ Asimismo, otros frecuentes cambios patológicos incluyeron la presencia de pérdida neuronal multifocal y atrofia encefálica difusa, como así también cambios patológicos en el cerebelo, estriado y sustancia blanca. Es por esto que este autor considera que la ETC debería ser caracterizada como un desorden pluripatológico.¹³

Neurodegeneración progresiva post TEC

Hay una fuerte evidencia experimental y clínica que una única injuria encefálica puede provocar neurodegeneración progresiva en los siguientes meses o años.^{51,54-58}

Estudios clínicos con imágenes mostraron cambios longitudinales luego del TEC, consistente con

neurodegeneración progresiva en períodos que oscilaban entre los 6 meses y 4 años.⁵⁵⁻⁶¹ Aunque la mayoría de los casos examinados fueron con TEC graves, hallazgos similares de neurodegeneración progresiva fueron también demostrados luego de TECs moderados e incluso TECs leves o únicos.^{52,58,62} En una revisión reciente 16 jóvenes que habían sufrido TEC mostraron degeneración progresiva en el hipocampo, tálamo, estriado, tronco encefálico y cambios en la sustancia blanca similares a los reportados en los adultos.⁶³ Recientemente, fueron evaluados con resonancia magnética los cambios volumétricos hipocámpicos de atletas universitarios que practicaban fútbol americano. Encontraron volúmenes hipocámpales significativamente menores en los deportistas comparado con controles sanos; asimismo, presentaron menor volumen aquellos deportistas con historia de conmoción cerebral comparado con aquellos que no la presentaron. También encontraron una relación inversa significativa entre los volúmenes del hipocampo y los tiempos en las pruebas de reacción y años jugados.⁶⁴

Neuroinflamación crónica luego del TEC

El TEC se lo reconoce como causa de inflamación neurogénica aguda con liberación de citocinas.^{65,66} Bien

establecido pero menos reconocido, es que un TEC con repercusión clínica puede ocasionar activación de la microglía que perdura en el tiempo y, que esta neuroinflamación crónica podría contribuir a la neurodegeneración.⁶⁷⁻⁷² La presencia de microglía reactiva fue observada en el 28% de los cerebros examinados luego del año de un TEC único, como así también degeneración de la sustancia blanca en estos casos.⁶⁷ Lamentablemente, en este estudio sólo estudiaron la corteza parasagital y el cuerpo caloso, dejando implícita la posibilidad que esta neuroinflamación crónica sea más elevada que la reportada. Es así que Ramlackhansyngh y col. utilizaron [11C](R)PK11195 (PK) PET; demostraron un aumento de la activación de la microglía hasta 17 años después de una única conmoción cerebral. La inflamación no se encontraba en el sitio de la lesión sino más bien bilateral y distante al trauma como tálamos y putamen. Es más, la inflamación talámica se correlacionaba con cambios cognitivos, sugiriendo que los procesos inflamatorios crónicos estarían envueltos en los cambios conductuales crónicos.⁶⁸

Recientemente, se demostró niveles crónicamente elevados de citocinas proinflamatorias tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que sufrieron conmoción cerebral. Estos son predictores de una

evolución no favorable con cambios conductuales tales como estrés postraumático e ideación suicida.⁷³⁻⁷⁵ Estudios experimentales en ratas mostraron que el TEC causaba activación persistente de la microglía que se asoció con neurodegeneración del hipocampo hasta un año postrauma.⁵⁴ Los cambios observados en repetidas conmociones leves remedan las causadas por una sola injuria moderada cerebral, en lo referente a la activación microglial y neurodegeneración asociada a disfunción neurológica.⁷⁶

La mayoría de los estudios demuestran un efecto neurotóxico secundario a la activación persistente de la microglia luego de un TEC. Una de las consecuencias podría ser la creación de un microambiente desfavorable para la sobrevivencia de nuevas neuronas generadas en respuesta a un trauma.⁷⁷ Aunque debe reconocerse la actividad fagocítica de la microglía en la limpieza de las placas β -amiloides luego de un injuria cerebral.⁷⁸

La neuroinflamación persistente y la neurodegeneración asociada, son características encontradas en encefalitis crónicas no infecciosas tales como las autoinmunes y paraneoplásicas.^{79,80} Entonces, quizás el término encefalitis traumática crónica podría ser apropiado para estas entidades clínicas, pero podría causar confusión

con la bien establecida encefalopatía traumática crónica (ETC). Quizás menos confuso sería el término neuroinflamación traumática crónica o inflamación encefálica traumática crónica (*chronic traumatic brain inflammation* -CTBI-).²⁵

De no menor importancia, podemos mencionar que estudios recientes indican que esta CTBI podría ser una condición tratable en el futuro, con reducción de la neurodegeneración crónica y mejora en la evolución neurológica, ofreciendo una oportunidad potencial de tratamiento tardío efectivo luego del TEC.

Algunas consideraciones sobre los cambios moleculares postraumáticos y enfermedad de Alzheimer

Mucho se ha discutido sobre la relación entre el antecedente de trauma encefálico y la posibilidad de desarrollar ulteriormente una demencia de tipo degenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer -EA-). La etiología de la EA ha sido vinculada fuertemente a placas beta β -amiloides. El hecho que el TEC podría causar una elevación rápida de proteína amiloide en el cerebro y depósito temprano de placas amiloideas, incluso en individuos jóvenes, proveyó de una sugerente vinculación patobiológica/ fisiopatológica entre TEC y EA. Una historia

de TEC predispondría al individuo, en un futuro, a la EA.^{81,82} Sin embargo, algunas características patológicas difieren de la EA degenerativa, y estudios epidemiológicos recientes sugieren que el TEC está más bien asociado a otro tipo de demencias no EA de inicio tardío.⁸³⁻⁸⁶ Es por ello que el TEC es un desorden neurológico heterogéneo con una patobiología/ fisiopatología compleja y multifactorial.⁸⁷

La injuria cerebral traumática es especialmente prevalente. Su hito patológico es uno o más focos por la injuria primaria, seguido por una difusión hacia áreas de cerebro normal a través de una cascada de citocinas y quimiocinas inflamatorias, resultando en una amplificación de la injuria en el tejido cerebral a través de la microglia y otras células del sistema inmune en el sistema nervioso central. En algunos individuos esto predispondría a desarrollar posteriormente la EA. La progresión basada en la inflamación debido a la injuria por el TEC, permanece activa en humanos hasta 17 años posterior al trauma. Los pobres resultados respecto de la neuroprotección podrían explicarse por una excesiva discusión científica sobre las neuronas pero sin enfatizar la función de la microglía del cerebro, que es el centro de la generación de citocinas proinflamatorias. Para solucionar este problema se realizaron estudios sobre los mecanismo inmunológicos

cerebrales relacionado con la injuria traumática encefalocraneana, y que pudieran promover la progresión a la EA. Un mejor entendimiento de la neuroinflamación podría abrir caminos para la abolición o impedimento de la muerte celular secundaria y, síntomas en el comportamiento que pudieran mediar en la progresión entre la lesión cerebral traumática a una demencia tardía. Entonces, la inflamación sería un puente entre el trauma encefálico y el ulterior desarrollo de demencia. La respuesta inflamatoria inicial al TEC sería la clave para el desarrollo, en algunos casos, de la EA.^{52,88,89}

Las células de la microglía reaccionan al trauma en minutos, y permanecen activas durante años.⁹⁰ Una vez que se ha producido la inducción a este estado “inflamatorio”, la microglía se comporta casi idéntica a los macrófagos periféricos actuando como células presentadoras de antígenos y, secretando citocinas y quimiocinas proinflamatorias.⁹¹⁻⁹³

Las quimiocinas (también denominadas quimioquinas) son proteínas de pequeño tamaño pertenecientes a una familia de las citocinas. Se llaman de este modo debido a la capacidad que tienen para inducir la quimiotaxis en las inmediaciones de las células sensibles; son citocinas quimiotácticas. Las quimiocinas

presentan una serie de características estructurales comunes, tales como su tamaño pequeño o la presencia de cuatro residuos de cisteína en regiones protegidas, las cuales son clave para la construcción de su estructura tridimensional. El papel más importante que desempeñan las quimiocinas es el de actuar como un quimioatrayente para guiar la migración celular. Las células que son atraídas por las quimiocinas siguen una señal marcada por el incremento de la concentración de quimiocinas y hacia la fuente de la quimiocina.⁹⁴

Investigaciones básicas utilizando un modelo de injuria encefálica por traumatismo leve, demostró alteraciones limitadas y transitorias de la memoria e incremento en los niveles de biomarcadores serológicos relacionados con el axón.⁴⁷ En la histología de las ratas no se observaron hematomas/contusiones macroscópicas, y para verificar el daño axonal en este modelo experimental de TEC leve se utilizó proteína precursora β -amiloide (β -APP). Se observó inmunoreactividad a la β -APP en el cuerpo calloso y en el límite de la sustancia gris-blanca del cuerpo calloso e hipocampo. Estos hallazgos no se reprodujeron en los animales expuestos en simulacro (no expuestos a trauma).^{95,96}

Como vemos, la correlación entre la lesión cerebral y las enfermedades neurodegenerativas ahora estaría bien establecida.^{82, 97,98}

Los problemas combinados de injuria encefálica traumática y EA se convertirán en cargas cada vez más importantes para la sociedad. Ambas enfermedades requieren de una identificación temprana con las neuroimágenes y/o biomarcadores, para así permitir una intervención terapéutica precoz, cuando ésta esté disponible. Lamentablemente, hoy no existe un tratamiento o terapia preventiva para estas enfermedades. Una profunda comprensión de los mecanismos implicados y la relación precisa entre el TEC y la EA es de suma importancia en la búsqueda de alternativas terapéuticas.

A pesar de los conocimientos actuales, aún se mantienen las preguntas claves con respecto a los mecanismos precisos que vinculan las múltiples formas de lesión cerebral con la precipitación de la enfermedad neurodegenerativa tipo Alzheimer.⁹⁹

Consideraciones finales

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que las lesiones en la cabeza son un factor de riesgo para la EA. Existen varios trabajos de casos citando una asociación

entre una sola lesión en la cabeza y el posterior desarrollo de EA.^{98,100} Las lesiones vasculares secundarias a las lesiones por la injuria encefálica, pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica con el desarrollo de demencia tipo Alzheimer. Asimismo, las lesiones traumáticas pueden interactuar acumulativamente con la EA para producir una patología mixta, con mayor impacto clínico o mediante una acción sinérgica con promoción de las cascadas patológicas que dan lugar a cualquiera de las enfermedades, ETC o EA.

La evidencia que tenemos actualmente indica que el trauma encefálico provoca neurodegeneración y demencia con patobiología multifactorial, consistente con la complejidad y diversidad de los cambios histopatológicos observados. A pesar de que la ETC y la EA son desórdenes cerebrales crónicos observables luego de una injuria traumática cerebral, la inflamación encefálica traumática crónica (CTBI en inglés) pareciera más prevalente de lo considerado hasta hoy como factor contribuyente de una atrofia cerebral tardía y declinar cognitivo.

En los deportistas, al imponer y siguiendo las directrices adecuadas para el regreso a jugar después de un conmoción cerebral o lesión cerebral traumática leve, es posible que la frecuencia de ETC o CTBI relacionada con los

deportes podría ser drásticamente reducida, o tal vez eliminada por completo.⁷

Bibliografía

1. Malmierca AM, Nosti C, Casas Parera I. Traumatismos encefalocraneales. En Manual de Neurología. Casas Parera, Carmona y Campero, autores. Eds. AlfaOmega, 2011, pp. 111-23.
2. Holbourn AHS. Mechanics of head injury. Lancet. 1943;2:438-41.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. Neuro Rehabil. 2007;22:341-53.
4. Martland J. Punch drunk. JAMA. 1928;91:1103-7.
5. Roberts G. Brain damage in boxers: a study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers. Pitman, London, 1969.

6. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57:128-34.
7. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte T, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:709-35.
8. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, Kamboh MI, Hammers J, Case M, Fitzsimmons R. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery*. 2011;69:173-83.
9. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136:43-64.

10. Tate CM, Wang KK, Eonta S, Zhang Y, Carr W, Tortella FC, et al. Serum brain biomarker level, neurocognitive performance, and self-reported symptom changes in soldiers repeatedly exposed to low-level blast: a breacher pilot study. *J Neurotrauma*. 2013;30:1620-30.
11. MacDonald CL, Johnson AM, Wierzechowski L, Kassner E, Stewart T, Nelson EC, et al. Prospectively assessed clinical outcomes in concussive blast vs nonblast traumatic brain injury among evacuated US military personnel. *JAMA Neurol*. 2014;71:994-1002.
12. MacDonald CL, Johnson AM, Nelson EC, Werner NJ, Fang R, Flaherty SF, Brody DL. Functional status after blast-plus-impact complex concussive traumatic brain injury in evacuated United States military personnel. *J Neurotrauma*. 2014;31:889-98.
13. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI:

substrates of dementia? *Nat Rev Neurol.* 2013;9:211-21.

14. Saulle M, Greenwald BD. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Review. *Rehabil Res Pract.* 2012;2012:816069. doi: 10.1155/2012/816069. Epub 2012 Apr 10.
15. Thurman DJ, Branche CM, Sniezek JE. The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. *J Head Trauma Rehabil.* 1998;13:1-8.
16. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:375-8.
17. Nowinski, C. *Head Games: Football's Concussion Crisis from the NFL to Youth Leagues.* East Bridgewater, MA: Drummond Publishing Group; 2006.

18. Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:373-8.
19. Webbe FM, Barth JT. Short-term and long-term outcome of athletic closed head injuries. *Clin Sports Med*. 2003;22:577-92.
20. Macciocchi SN, Barth JT, Alves W, Rimel RW, Jane JA. Neuropsychological functioning and recovery after mild head injury in collegiate athletes. *Neurosurgery*. 1996;39:510-4.
21. Collins MW, Lovell MR, Iverson GL, Cantu RC, Maroon JC, Field M. Cumulative effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery*. 2002;51:1175-9; discussion 1180-1.
22. Gaetz M, Goodman D, Weinberg H. Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Inj*. 2000;14:1077-88.

23. Gaetz M, Weinberg H. Electrophysiological indices of persistent post-concussion symptoms. *Brain Inj.* 2000;14:815-32.
24. Bailes JE, Cantu RC. Head injury in athletes. *Neurosurgery.* 2001;48:26-45.
25. Faden AI, Loane DJ. Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation? *Neurotherapeutics.* 2015;12:143-50.
26. Beckwith JG, Chu JJ, Greenwald RM. Validation of a noninvasive system for measuring head acceleration for use during boxing competition. *J Appl Biomech.* 2007;23:238-44.
27. Greenwald RM, Gwin JT, Chu JJ, Crisco JJ. Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure. *Neurosurgery.* 2008;62:789-98.

28. Geddes JF, Vowles GH, Nicoll JA, Révész T. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol.* 1999;98:171-8.
29. Hof PR, Knabe R, Bovier P, Bouras C. Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behavior. *Acta Neuropathol.* 1991;82:321-6.
30. Jordan BD, Kanik AB, Horwich MS, Sweeney D, Relkin NR, Petito CK, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon 4 and fatal cerebral amyloid angiopathy associated with dementia pugilistica. *Ann Neurol.* 1995;38:698-9.
31. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MI, Shakir AM, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery.* 2006;59:1086-92; discussion 1092-3.

32. Roberts GW, Whitwell HL, Acland PR, Bruton CJ.
Dementia in a punch-drunk wife. *Lancet*.
1990;335:918-9.
33. Williams DJ, Tannenberg AE. Dementia pugilistica
in an alcoholic achondroplastic dwarf. *Pathology*.
1996;28:102-4.
34. Cajigal S. Brain damage may have contributed to
former wrestler's violent demise. *Neurology Today*.
2007;7:1-16.
35. Schwarz, A. Expert ties ex-player's suicide to brain
damage [New York Times Web site]. January 18 2007
[Accessed January 26, 2008]. Available at:
<http://www.nytimes.com/2007/01/18/sports/football/18waters.html>
36. Aotsuka A, Kojima S, Furumoto H, Hattori T,
Hirayama K. Punch drunk syndrome due to repeated
karate kicks and punches. *Rinsho Shinkeigaku*.
1990;30:1243-6.

37. Matser JT, Kessels AG, Jordan BD, Lezak MD, Troost J. Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology*. 1998;51:791-6.
38. McCrory P, Turner M, Murray J. A punch drunk jockey? *Br J Sports Med*. 2004;38(3):e3.
39. Tysvaer AT, Storli OV, Bachen NI. Soccer injuries to the brain. A neurologic and electroencephalographic study of former players. *Acta Neurol Scand*. 1989;80:151-6.
40. Kelly JC, Amerson EH, Barth JT. Mild Traumatic Brain Injury: Lessons Learned from Clinical, Sports, and Combat Concussions. *Rehabil Res Pract*. 2012;2012:371970. doi: 10.1155/2012/371970. Epub 2012 Mar 27.
41. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, et al. Post-Traumatic Stress

- Disorder and Risk of Dementia among U.S. Veterans.
Arch Gen Psychiatry. 2010;67:608-13.
42. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. Clin Neurophysiol. 2004;115:4-18.
43. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. Brain. 1974;97:633-54.
44. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JA. Recent advances in neurotrauma. J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59:641-51.
45. Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1956;19:163-85.
46. Giunta B, Obregon D, Velisetty R, Sanberg PR, Borlongan CV, Tan J. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. J Neuroinflammation. 2012;9:185.

47. Rostami E, Davidsson J, Ng KC, Lu J, Gyorgy A, Walker J, et al. A model for mild traumatic brain injury that induces limited transient memory impairment and increased levels of axon related serum biomarkers. *Front Neurol.* 2012 Jul 23;3:115. doi: 10.3389/fneur.2012.00115. eCollection 2012.
48. Geddes DM, LaPlaca MC, Cargill RS 2nd. Susceptibility of hippocampal neurons to mechanically induced injury. *Exp Neurol.* 2003;184:420-7.
49. Colicos MA, Dixon CE, Dash PK. Delayed, selective neuronal death following experimental cortical impact injury in rats: Possible role in memory deficits. *Brain Res.* 1996;739:111-9.
50. Bramlett HM, Kraydieh S, Green EJ, Dietrich WD. Temporal and regional patterns of axonal damage following traumatic brain injury: A beta-amyloid

precursor protein immunocytochemical study in rats.

J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56:1132-41.

51. Dixon CE, Kochanek PM, Yan HQ, Schiding JK, Griffith RG, Baum E, et al. One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. J Neurotrauma. 1999;16:109-22.
52. Smith DH, Chen XH, Pierce JE, Wolf JA, Trojanowski JQ, Graham DI, McIntosh TK. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. J Neurotrauma. 1997;14:715-27.
53. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia Resulting From Traumatic Brain Injury. What Is the Pathology? Arch Neurol. 2012;69:1245-51.

54. Loane DJ, Kumar A, Stoica BA, Cabatbat R, Faden AI. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma: association with chronic microglial activation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73:14-29.
55. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage.* 2008;42:503-14.
56. Farbota KD, Sodhi A, Bendlin BB, McLaren DG, Xu G, Rowley HA, Johnson SC. Longitudinal volumetric changes following traumatic brain injury: a tensor-based morphometry study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012;18:1006-18.
57. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain

injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*. 2008;131:559-72.

58. Trivedi MA, Ward MA, Hess TM, Gale SD, Dempsey RJ, Rowley HA, Johnson SC. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: relationship with duration of coma. *J Neurotrauma*. 2007;24:766-71.
59. Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, et al. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neurocognitive function. *J Neurotrauma*. 2009;26:481-95.
60. Ng K, Mikulis DJ, Glazer J, Kabani N, Till C, Greenberg G, et al. Magnetic resonance imaging evidence of progression of subacute brain atrophy in moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12 Suppl.):S35-S44.

61. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, Sidaros K, Engberg AW, Herning M, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: a longitudinal study with clinical correlates. *Neuroimage*. 2009;44:1-8.
62. Zhou Y, Kierans A, Kenul D, Ge Y, Rath J, Reaume J, et al. Mild traumatic brain injury: longitudinal regional brain volume changes. *Radiology*. 2013;267:880-90.
63. Keightley ML, Sinopoli KJ, Davis KD, Mikulis DJ, Wennberg R, Tartaglia MC, et al. Is there evidence for neurodegenerative change following traumatic brain injury in children and youth? A scoping review. *Front Hum Neurosci*. 2014 Mar 19;8:139. doi: 10.3389/fnhum.2014.00139. eCollection 2014.
64. Singh R, Meier TB, Kuplicki R, Savitz J, Mukai I, Cavanagh L, et al. Relationship of collegiate football

experience and concussion with hippocampal volume and cognitive outcomes. *JAMA*. 2014;311:1883-8.

65. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4:18.
66. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7:22-30.
67. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013;136:28-42.
68. Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Greenwood RJ, Bose SK, Turkheimer FE, Kinnunen KM, et al. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2011;70:374-83.

69. Smith C, Gentleman SM, Leclercq PD, Murray LS, Griffin WS, Graham DI, Nicoll JA. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39:654-66.
70. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L, Graham DI, Smith C, Griffin WS, Nicoll JA. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int.* 2004;146:97-104.
71. Faden AI. Microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2011;70:345-6.
72. Engel S, Schluesener H, Mittelbronn M, Seid K, Adjodah D, Wehner HD, Meyermann R. Dynamics of microglial activation after human traumatic brain injury are revealed by delayed expression of macrophage-related proteins MRP8 and MRP14. *Acta Neuropathol.* 2000;100:313-22.

73. Lindqvist D, Wolkowitz OM, Mellon S, Yehuda R, Flory JD, Henn-Haase C, et al. Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress. *Brain Behav Immun.* 2014;42:81-8.
74. Kumar RG, Boles JA, Wagner AK. Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome at 6 and 12 months postinjury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30:369-81.
75. Juengst SB, Kumar RG, Arentz PM, Wagner AK. Exploratory associations with Tumor Necrosis Factor-alpha, disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury. *Brain Behav Immun.* 2014;41:134-43.
76. Aungst SL, Kabadi SV, Thompson SM, Stoica BA, Faden AI. Repeated mild traumatic brain injury causes chronic neuroinflammation, changes in

- hippocampal synaptic plasticity, and associated cognitive deficits. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34:1223-32.
77. Piao CS, Stoica BA, Wu J, Sabirzhanov B, Zhao Z, Cabatbat R, et al. Late exercise reduces neuroinflammation and cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2013;54:252-63.
78. Mannix RC, Whalen MJ. Traumatic brain injury, microglia, and Beta amyloid. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:608732.
79. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Mar;1338:94-114. doi: 10.1111/nyas.12553. Epub 2014 Oct 14.
80. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2014;175:336-48.

81. Sivanandam TM, Thakur MK. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1376-81.
82. Gavett BE, Stern RA, Cantu RC, Nowinski CJ, McKee AC. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2010 Jun 25;2(3):18. doi: 10.1186/alzrt42.
83. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Traumatic brain injury and amyloid-beta pathology: a link to Alzheimer's disease? *Nat Rev.* 2010;11:361-70.
84. Wang HK, Lin SH, Sung PS, Wu MH, Hung KW, Wang LC, et al. Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:1080-5.
85. Lee YK, Hou SW, Lee CC, Hsu CY, Huang YS, Su YC. Increased risk of dementia in patients with mild

traumatic brain injury: a nationwide cohort study.
PLoS One 2013;8:e62422.

86. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B.
Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a
population-based, case-control study. *Ann Neurol.*
1993;33:258-66.
87. Loane DJ, Faden AI. Neuroprotection for traumatic
brain injury: translational challenges and emerging
therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci.*
2010;31:596-604.
88. Maxwell WL, MacKinnon MA, Stewart JE, Graham
DI. Stereology of cerebral cortex after traumatic
brain injury matched to the Glasgow outcome score.
Brain. 2010;133(Pt 1):139-60.
89. Nagamoto-Combs K, McNeal DW, Morecraft RJ,
Combs CK. Prolonged microgliosis in the rhesus
monkey central nervous system after traumatic brain
injury. *J Neurotrauma.*

2007;24:1719-42.

90. Koshinaga M, Katayama Y, Fukushima M, Oshima H, Suma T, Takahata T. Rapid and widespread microglial activation induced by traumatic brain injury in rat brain slices. *J Neurotrauma*. 2000;17:185-92.
91. Gehrman J, Banati RB, Wiessner C, Hossman KA, Kreutzberg GW. Reactive microglia in cerebral ischaemia: an early mediator of tissue damage? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1995;21:277-89.
92. Gehrman J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia: intrinsic immuneffector cell of the brain. *Brain Res Rev*. 1995;20:269-87.
93. Town T, Nikolic V, Tan J. The microglial 'activation' continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation*. 2005 Oct 31;2:24.

94. Fernandez E, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:469-99.
95. Davidsson J, Risling M. A new model to produce sagittal plane rotational induced diffuse axonal injuries. *Front Neurol.* *Front Neurol.* 2011 Jun 17;2:41. doi: 10.3389/fneur.2011.00041. eCollection 2011.
96. Risling M, Plantman S, Angeria M, Rostami E, Bellander BM, Kirkegaard M, et al. Mechanisms of blast induced brain injuries, experimental studies in rats. *Neuroimage.* 2011;54(Suppl 1):S89-97.
97. Szczygielski J, Steudel MA, Bayer FP, Wirths O. Traumatic brain injury: cause or risk of Alzheimer's disease? A review of experimental studies. *J Neural Transm.* 2005;112:1547-64.

98. Corsellis JA, Brierley JB. Observations on the pathology of insidious dementia following head injury. *J Ment Sci.* 1959;105:714-20.
99. Breunig JJ, Guillot-Sestier M-V, Town T. Brain injury, neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:26.
100. Rudelli R, Strom JO, Welch PT, Ambler MW. Posttraumatic premature Alzheimer's disease. Neuropathologic findings and pathogenetic considerations. *Arch Neurol.* 1982;39:570-5.