

THOMSON REUTERS  
**LA LEY**





ACADEMIA DE INTERCAMBIO Y ESTUDIOS JUDICIALES

CIENCIA, TÉCNICA Y PODER JUDICIAL



ASPECTOS NEUROLÓGICOS,  
PSIQUIÁTRICOS  
Y DE SOMNOLENCIA  
INVOLUCRADOS EN CASOS  
JUDICIALES







ACADEMIA DE INTERCAMBIO Y ESTUDIOS JUDICIALES

CIENCIA, TÉCNICA Y PODER JUDICIAL



ASPECTOS NEUROLÓGICOS,  
PSIQUIÁTRICOS  
Y DE SOMNOLENCIA  
INVOLUCRADOS EN CASOS  
JUDICIALES



GUSTAVO A. BOSSERT

PRESIDENTE DEL COMITÉ ACADÉMICO DE AIEJ

DELIA B. IÑIGO

COORDINADORA

THOMSON REUTERS  
**LA LEY**

Aspectos neurológicos, psiquiátricos y de somnolencia involucrados en casos judiciales / Alejandro Messi... [et al.]; coordinación general de Delia Beatriz Iñigo. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: La Ley, 2015. 272 p.; 18 × 25 cm.

ISBN 978-987-03-2980-0

1. Ciencia Jurídica. I. Messi, Alejandro II. Iñigo, Delia Beatriz, coord.  
CDD 347.05

© Delia B. Iñigo, 2015  
© de esta edición, La Ley S.A.E. e I., 2015  
Tucumán 1471 (C1050AACC) Buenos Aires  
Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723

*Impreso en la Argentina*

Todos los derechos reservados  
Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopiado, grabación o cualquier otro sistema de archivo y recuperación de información, sin el previo permiso por escrito del Editor y del autor.

*Printed in Argentina*

All rights reserved  
No part of this work may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying and recording or by any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publisher and the author.

Tirada: 1000 ejemplares.

I.S.B.N. 978-987-03-2980-0

SAP 41885918

**ARGENTINA**

## MENSAJE PRELIMINAR

Una vez más constituye un gran honor haber sido convocada por la Academia de Intercambio y Estudios Judiciales (A.I.E.J.) para coordinar una nueva publicación en el área de Ciencia y Técnica con destino a los jueces, quienes de ese modo podrán contar con un instrumento que colabore en su ardua tarea cotidiana.

La razón de abordar las cuestiones neurológicas tuvo origen en que la práctica tribunalicia y el desenvolvimiento de simposios, congresos, jornadas y ateneos, así como conversaciones con peritos, nos llevó a concluir que muchos accidentes —tanto laborales como civiles— pueden tener como trasfondo que sus participantes padecieran patologías previas. También esos conocimientos pueden ser útiles en los casos en que se impute responsabilidad a los médicos.

Con ese objetivo, se convocó a profesionales con especialización en esa área y otras que tienen relación, como la psicológica y psiquiátrica. Incluso, aspectos ginecológicos cuando tienen contacto por conductas de la mujer embarazada o traumas durante el parto.

En esta ocasión hemos contado con el amplio apoyo de los miembros del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos y su Decano, integrantes de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires, así como médicos de destacada trayectoria profesional, muchos de ellos docentes de universidades públicas y privadas.

Al tratarse de una obra colectiva hemos mantenido conversaciones previas con el Dr. Alejandro Ferrero para decidir la convocatoria de los colaboradores y la elección de los temas a desarrollar y cuando estuvieron los trabajos avanzados se efectuaron encuentros tendientes a ajustar algunos puntos. Siempre contamos con la amplia colaboración de todos los profesionales.

No es intención de esta introducción revisar cada uno de los Capítulos, sino dejar sentado que se abordaron temas relacionados con las funciones cognitivas, el sistema nervioso periférico, los traumas de cráneo pasibles de ocasionar graves consecuencias, aspectos esenciales del estado vegetativo, el fin de la vida y las dificultades del sueño que pueden provocar accidentes y hasta enfermedades si no se las enfrenta con el debido rigor.

Resulta interesante conocer que ciertas conductas, por ejemplo, los ronquidos que son repetidamente comentados en reuniones sociales, pueden resultar la exteriorización de una patología —apnea— posible origen de graves accidentes de tránsito. Otro ejemplo impactante es que las condiciones ambientales y la carga horaria del trabajo pueden ocasionar la aparición de graves enfermedades, como el cáncer.

Se procuró un trabajo multidisciplinario y se puso énfasis en que el lenguaje médico se adaptara a las necesidades básicas de los jueces.

También se incorporaron definiciones y bibliografía que podrá ser de utilidad en el supuesto que se necesiten aclaraciones o ampliaciones de las experticias, así como direcciones de correo ante la necesidad de requerir material adicional.

Se advirtió en todas las personas convocadas no sólo la determinación de informar, sino también la clara convicción que sus aportes podían contribuir a mejorar las condiciones de trabajo de los jueces. De modo que sus aportes se constituyan en una herramienta para comprender mejor los dictámenes periciales, así como requerir explicaciones. Incluso no dudaron en facilitar sus datos personales e institucionales para cualquier requerimiento que en el futuro puedan facilitar.

Además, como comprenden que las sentencias no se limitan “a dar a cada uno lo suyo”, sino que también tienen un objetivo educativo en la sociedad, es notorio que pusieron atención en que sus aportes contribuyeran a mejorar la calidad de vida de los justiciables. Lo dicho se advierte pues se puso especial énfasis en que la autoridad administrativa y los particulares deben comprender que detectar, prevenir y cuidar enfermedades neurológicas evitará accidentes y aún situaciones trágicas.

Tal vez, algunas de las propuestas podrían enfrentar el deber del particular de hacer saber el padecimiento de una enfermedad con el derecho a callar y mantener la cuestión en el ámbito privado. Es indudable que el art. 19 de la Constitución Nacional asegura a la población la tranquilidad que sus acciones privadas no pueden ser avasalladas, sin embargo, es preciso concientizar a la población que existe la responsabilidad de poner en conocimiento datos personales cuando la seguridad pública está en juego.

Finalmente, cabe destacar la generosa disposición de los autores para adaptar sus conocimientos a las necesidades de los jueces y el agradecimiento a quienes hicieron posible esta obra, que es deseable cumpla el objetivo de mejorar las condiciones de trabajo, que en definitiva redundará en beneficio para los justiciables y los operadores del derecho.

**DRA. DELIA B. IÑIGO**

# INTRODUCCIÓN

POR ALEJANDRO FERRERO

En mi carácter de Decano del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos agradezco la invitación que nos cursó la Academia de Intercambio y Estudios Judiciales, por medio de la Dra. Delia B. Iñigo, pues consideramos que en el marco de las funciones que nos competen, se trata de una excelente oportunidad para colaborar con la comunidad jurídica.

Luego de varios intercambios de ideas con la coordinadora, los integrantes del Colegio y otros destacados colegas relacionados con la materia, se optó por temas estimados de interés para los miembros del Poder Judicial.

Se procuró seguir la idea fuerza de esta serie de libros, para brindar a los Jueces información clara, de modo que, junto con los dictámenes periciales, permita facilitarles la toma de decisiones cuando las causas tengan implicancias médicas.

La materia es naturalmente muy amplia y en esta oportunidad se eligió un conjunto de aspectos que, en términos generales y entre otros, giran en torno de la relación entre lo legal y:

- La función cognitiva.
- El Parkinson y sus consecuencias.
- La somnolencia y la apnea del sueño como posibles causas de accidentes.
- Los estudios de electromiografía, electroencefalografía y otros.
- Las lesiones de los nervios periféricos y las lumbalgias.
- El diagnóstico de muerte cerebral.
- El coma y los estados vegetativos.
- Traumatismos y síndrome post conmocional.
- Los psicofármacos y su implicancia en el embarazo y lactancia.
- Consecuencias de la asfixia perinatal.

## **UNAS PALABRAS SOBRE EL COLEGIO ARGENTINO DE NEURÓLOGOS CLÍNICOS (CANC)**

En el año 2013 cumplió cincuenta años, fundado en 1963 por iniciativa de un grupo de destacados neurólogos preocupados por disponer de una Institución, que se ocupara de establecer los criterios éticos y técnicos con los cuales deben desarrollar su trabajo.

Luego se incorporaron cursos de formación para los neurólogos, comprensivos de diferentes aspectos de esta área médica.

Alrededor de los años '80 se agregó, por delegación del Ministerio de Salud, la posibilidad de otorgar Certificados de Especialistas en Neurología a través de un examen.

Posteriormente, el Colegio se relacionó con la Asociación Médica Argentina, con la cual colabora activamente, en particular mediante el CRAMA (Comité de Recertificación de la Asociación Médica Argentina).

A lo largo de 2012/2013 se revisó el modo de conservar vigente el espíritu que le dio origen, decidiendo agregar una página web destinada a un contacto más accesible a la comunidad en general. Actualmente tiene su sede en Junín 1120, CABA.

Con tal orientación hemos puesto nuestra energía en esta serie de Capítulos destinados, reiteramos, a facilitar la tarea importantísima de la Justicia argentina.

Se puede encontrar información adicional en [www.canc.com.ar](http://www.canc.com.ar). Naturalmente, también se pueden dirigir consultas ampliatorias escribiendo por mail a [info@canc.com.ar](mailto:info@canc.com.ar), las cuales serán derivadas a personas competentes de acuerdo a la índole del tema.

Reitero, en nombre de la Institución y en el mío propio, el enorme agradecimiento a la AIEJ por la iniciativa, en línea con la idea de que el trabajo en equipo siempre llega más lejos y es más constructivo, manteniendo la disposición en enfocar otros temas que resulten valiosos, en opinión de los interesados, para seguir enriqueciendo esta valiosa colección.

**DR. ALEJANDRO FERRERO**

Decano del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos  
(Filial de la Asociación Médica Argentina)

## ÍNDICE GENERAL

Mensaje preliminar .....	VII
Introducción, por Alejandro Ferrero .....	IX
El motivo de estos capítulos .....	IX
Unas palabras sobre el Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos (CANC) .....	X

### **EEG, SU VALOR PREDICTIVO, UTILIDAD, ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD EN MEDICINA AERONÁUTICA Y CONDUCCIÓN DE AUTOMOTORES**

POR ALEJANDRO MESSI

Epilepsia.....	1
Electroencefalograma (EEG). Estadística mundial y local, sensibilidad y especificidad del estudio .....	1
Conclusión .....	3
Referencias bibliográficas .....	4

### **ALTERACIÓN DE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS EN PERSONAS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

POR JUAN PABLO TARTARI

.....	5
Bibliografía.....	6

### **¿ES UNA DEMENCIA? ¿QUÉ SIGNIFICA ESE DIAGNÓSTICO?**

POR HERNÁN D. GABRIELLI Y ALICIA VERDE

Introducción .....	7
--------------------	---

	Pág.
Definición .....	9
Criterios generales para el diagnóstico de demencia.....	9
Tipos y características clínicas de las demencias .....	9
Criterios del DSM IV para el Diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer .....	10
Características de los pacientes con demencia vascular .....	10
Características de los pacientes con Demencia Fronto-Tempo- ral.....	11
Características de los pacientes con Demencia de Cuerpos de Lewy .....	12
Proporción relativa de las demencias en la población general .....	15
Enfoque diagnóstico de las demencias .....	15
Bibliografía.....	19
Apéndice - Evaluación Neurocognitiva (EN).....	20
Bibliografía específica del apéndice .....	26

### **SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO**

POR HERNÁN D. GABRIELLI

Definición .....	29
Anamnesis y exploración en el delirio y confusión .....	29
Introducción.....	29
Sintomatología .....	30
C) Etiología del delirio y confusión.....	33
Comicial.....	33
Infecciosas .....	33
Metabólicas.....	33
Postoperatoria .....	34
Traumática.....	34
Tóxico-Medicamentosas.....	35
Vascular.....	35
Diagnóstico diferencial.....	36

	Pág.
Demencia.....	36
Síndrome confusional frente a síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD).....	36
Afasia de Wernicke .....	37
Amnesia global transitoria .....	37
Esquizofrenia.....	37
Episodio maníaco.....	37
Trastornos disociativo.....	37
Trastorno de ansiedad o de angustia.....	38
Pronóstico .....	38
Bibliografía.....	39

**DIAGNÓSTICO DE MUERTE BAJO CRITERIOS  
NEUROLÓGICOS**

POR SERGIO E. KOSAC Y MIRTA B. FERNÁNDEZ

A. Introducción.....	41
B. Protocolo vigente .....	43

**COMAS Y ESTADO VEGETATIVO PERMANENTE**

POR SERGIO E. KOSAC Y MIRTA B. FERNÁNDEZ

.....	47
-------	----

**LAS APLICACIONES Y LAS LIMITACIONES DE LA  
ELECTROMIOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DEL  
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

POR JULIO PROST

.....	51
Pautas básicas.....	52
Conclusiones del estudio.....	54
Respuestas a preguntas comunes .....	56
Sugerencias .....	57

**LUMBALGIAS: CONCEPTOS MÉDICOS RESPECTO  
DE LOS RECLAMOS INDEMNIZATORIOS  
EN FUEROS CIVIL Y LABORAL**

POR VICTORIA CAMPANUCCI E IGNACIO CASAS PARERA

Definición y estadísticas .....	59
Clasificación. Fisiopatología y evolución de la lumbalgia .....	60
Métodos diagnósticos .....	63
Tratamiento .....	64
Algoritmo diagnóstico.....	65
Referencias bibliográficas.....	66

**NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS TRAUMÁTICAS  
Y DOLOR NEUROPÁTICO**

POR CECILIA JACOBSEN

.....	69
Neuropatías traumáticas.....	70
Grados de lesión nerviosa.....	72
Neuropraxia .....	73
Axonotmesis .....	73
Neurotmesis.....	74
Posibles nervios afectados.....	75
Dolor neuropático asociado a neuropatías traumáticas .....	77
Tratamiento del dolor neuropático.....	78
Bibliografía.....	78

**TRAUMATISMO ENCEFALOCRANEANO Y DEMENCIA**

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

.....	81
Antecedentes .....	82
El trauma encefalocraneano y los cuadros de demencia.....	84
1. Fisiopatología de la injuria cerebral vinculada a la demencia .....	84
2. Algunas consideraciones sobre los cambios moleculares postraumáticos y enfermedad de Alzheimer.....	84

	Pág.
Consideraciones finales.....	87
Bibliografía.....	87

**SÍNDROME POSCONMOCIONAL EN MEDICINA LEGAL**

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

Definición - Conceptos.....	93
Generalidades sobre la conmoción cerebral y el síndrome posconmocional.....	94
Las causas del síndrome posconmocional.....	95
Factores de riesgo.....	96
Antecedentes de investigación sobre la conmoción cerebral y el síndrome posconmocional.....	97
Aporte de las neuroimágenes en el síndrome posconmocional.....	100
Conmoción cerebral y el síndrome posconmocional en el deporte .	101
Algunas consideraciones sobre los síntomas posconmocionales.....	102
Pruebas diagnósticas en la persona con síndrome posconmocional.....	102
Tratamiento del síndrome posconmocional.....	103
Tratamientos y drogas.....	103
Dolores de cabeza.....	103
Los problemas de memoria y pensamiento.....	103
La depresión y la ansiedad.....	103
Prevención.....	104
Certificado Médico y Síndrome Posconmocional.....	104
Bibliografía.....	105

**EL STRESS POST-TRAUMÁTICO (TEPT)**

POR SILVIA GRACIELA SOLOMONOFF

Posibles causas.....	111
Síntomas generales.....	112
Otras enfermedades pueden acompañar el stress post-traumático .	113
Tratamiento del stress post-traumático.....	113
Clasificación.....	113

	Pág.
Epidemiología.....	115
Etiología .....	115
Tratamiento .....	116
Comentarios complementarios .....	116
Distribución de porcentaje en las concausas.....	117
Reacciones vivenciales anormales neuróticas (neurosis).....	118
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica R.V.A.N. con manifestación depresiva.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación fóbica.....	119
Incapacidad reacción vivencial anormal neurótica. R.V.A.N. con manifestación obsesiva compulsiva.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación psicósomática.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación histérica .....	120
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación hipocondríaca .....	120
Estados paranoides .....	120
Depresión psicótica.....	120
Neurosis de renta.....	121
Bibliografía.....	121

**SINISTROSIS, SIMULACIÓN Y SÍNDROME  
POSCONMOCIONAL**

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

Sinistrosis .....	123
Clínica de la sinistrosis.....	124
Fenomenología de la sinistrosis .....	124
Evolución de la sinistrosis.....	125
Sinistrosis y simulación.....	125
Simulación de enfermedad .....	126
Clínica .....	126

	Pág.
Aspectos a considerar al evaluar a un simulador .....	126
Prueba de las 17 Preguntas.....	126
Traumatismo encefalocraneano leve - Conmoción cerebral .....	127
Traumatismo encefalocraneano y sinistrosis .....	128
Importancia médico-legal de la sinistrosis .....	128
Importancia médico-legal de la simulación .....	128
Referencias bibliográficas.....	129

**APNEAS DEL SUEÑO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.  
CONSECUENCIA SOCIALES Y EN LA SALUD**

POR SERGIO GUARDIA

.....	131
Síntomas nocturnos .....	133
Síntomas diurnos .....	134
Factores predisponentes y condiciones asociadas.....	134
SAHOS. Somnolencia y accidentes hogareños, laborales y de tránsito .....	135
Diagnóstico .....	137
Tratamiento .....	139
Otros tratamientos.....	142
Tratamientos quirúrgicos .....	142
Referencias bibliográficas.....	143

**SOMNOLENCIA EXCESIVA Y ACCIDENTES: UN FACTOR  
HABITUALMENTE NO TENIDO EN CUENTA**

POR PABLO IGNACIO FERRERO

¿Por qué la inclusión de esta temática? .....	147
Introducción al tema del sueño.....	148
¿Hay una somnolencia normal y otra anormal?.....	148
Consecuencias de la somnolencia.....	149
Ejemplos inolvidables: ¿En qué se relacionan? .....	149

	Pág.
Veamos ahora una situación cotidiana, la conducción de vehículos .....	149
Veamos que “actores” participan de la situación .....	150
Debe despertarse la conciencia de la población .....	154
La somnolencia analizada desde la medicina del sueño .....	154
El conductor somnoliento cambia el juicio y la percepción del riesgo .....	158
Diferente vulnerabilidad a la falta de sueño según las personas .....	158
Escala de severidad de la Excesiva Somnolencia .....	158
Algunas cifras del impacto de la somnolencia en la vida real .....	159
Conductores de pasajeros de larga distancia .....	160
Alcohol o poco sueño: CUIDADO, es casi lo mismo .....	161
Un concepto esencial: los ritmos circadianos .....	162
El sueño en quienes trabajan de noche o en turnos rotativos .....	162
La legislación en la experiencia internacional .....	163
Estar atentos a las señales de cansancio .....	165
Elegir las conductas correctas .....	165
Lo que debe hacer quien conduce un vehículo .....	165
Lo que se recomienda y debe cumplir .....	166
Lo elemental .....	166
Consejos al conductor con trastornos del sueño por apneas de sueño .....	167
Turnos rotativos .....	168
Consejos para las personas que trabajan en turnos de ese tipo ..	168
Entorno familiar y social .....	168
Propuesta de evaluación ante el accidente de tránsito y un reclamo legal .....	168
Factores humanos .....	169
¿Cuándo debemos atribuir un accidente “exclusivamente” a la somnolencia? .....	170
¿Cómo sabemos que un conductor tenía problemas de sueño cuando ocurre un accidente? .....	170

	Pág.
Aportes al análisis del componente de somnolencia en los accidentes, desde un punto de vista legal y de las responsabilidades .....	170
Preguntas claves a efectuar al conductor para recabar información	172
El supuesto de peatones o ciclistas involucrados en accidentes .....	173
Referencias y lecturas recomendadas.....	173

**EL TRABAJO NOCTURNO, ROTATIVO O PERMANENTE.  
SU IMPACTO EN EL AUMENTO DE ACCIDENTES  
LABORALES, ACCIDENTES VEHICULARES  
Y PÉRDIDA DE RENDIMIENTO**

POR ALEJANDRO FERRERO

Nota previa importante.....	177
El problema del trabajo nocturno .....	177
Consecuencias en la salud.....	178
El ritmo circadiano, la luz y la melatonina .....	178
Cambios y enfermedades que se facilitan.....	180
Consecuencias en cuanto al riesgo de accidentes.....	181
Problemática socio-familiar de los trabajadores .....	182
Propuestas para reducir estos problemas .....	182
1. Consejos para los trabajadores.....	183
2. La responsabilidad de los empresarios .....	185
3. El rol de los sindicatos en el caso del trabajo nocturno.....	187
Conclusión .....	189
Bibliografía, referencias y lecturas recomendadas .....	189

**USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO  
Y LA LACTANCIA**

POR NICOLÁS REBOK, FEDERICO M. DARAY Y FEDERICO REBOK

Introducción .....	193
Conceptos generales .....	196
Antidepresivos .....	196

	Pág.
§ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	196
§ Antidepresivos tricíclicos (ATC).....	198
§ Otros antidepresivos .....	198
Estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes .....	199
§ Litio.....	199
§ Ácido valproico.....	201
§ Carbamazepina .....	201
§ Otros estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes .....	202
Benzodiazepinas .....	203
Antipsicóticos .....	205
§ Antipsicóticos típicos.....	205
§ Antipsicóticos atípicos .....	206
Referencias bibliográficas.....	207

### **ASFIXIA PERINATAL Y SUS IMPLICANCIAS**

POR PABLO AGUSTÍN APÁS PÉREZ DE NUCCI,  
JUSTO ANDRÉS IRUSTA Y MARIO ALDO SEBASTIANI

Introducción .....	213
Fisiología .....	214
Definiciones.....	215
Parálisis cerebral por asfixia intraparto .....	218
Los factores anteparto, el momento de la injuria .....	221
Consideraciones acerca de la ocurrencia y significado de la asfixia anteparto.....	222
Daño neurológico asfíctico intraparto sin parálisis cerebral .....	222
Avances y perspectivas .....	224
Evaluación fetal periparto .....	225
Auscultación Intermitente.....	227
Monitoreo fetal intraparto .....	228
Nuevas tecnologías.....	231

	Pág.
Los médicos y los peritos involucrados en una causa por asfixia fetal.....	233
Terminología no recomendada por las sociedades científicas, debido a que son términos imprecisos, inespecíficos y de bajo valor predictivo .....	234
Referencias bibliográficas.....	235

# TRAUMATISMO ENCEFALOCRANEANO Y DEMENCIA

POR IGNACIO CASAS PARERA<sup>(1)</sup> Y GLORIA N. GANCI<sup>(2)</sup>

El término traumatismo encefalocraneano 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 traumatismos encefalocraneanos, 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 —pero 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 de los deportes de contacto, las producidas en el ámbito laboral, y las explosiones y ondas de choque producidas por artefactos explosivos improvisados. Los traumatis-

---

(1) Médico Neurólogo y Legista, UBA, Jefe del Departamento de Neurología, Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo”. UBA, Docente Autorizado de la Facultad de Medicina, Encargado de Enseñanza Orientación Neurología y Medicina Legal - Deontología Médica, Colaborador docente de la Carrera de Médicos Especialistas en Medicina Legal, UBA.

(2) Médica Psiquiatra y Legista, UBA, ex-Jefa del Servicio Cátedra de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Borda y Colaboradora Docente -ad honorem- de Psiquiatría y Salud Mental de la 1ra. Cátedra de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Borda, Directora Interina del Centro Universitario Interdisciplinario de Neuropsiquiatría Médico Legal, Colaboradora docente de la Carrera de Médicos Especialistas en Medicina Legal y de pregrado de la asignatura Medicina Legal. 1ra. Cátedra de Medicina Legal Facultad de Medicina, UBA.

mos encefalocraneos 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 se sabe que el trauma cerebral repetitivo asociado con el boxeo puede producir un deterioro neurológico progresivo, originalmente llamado “demencia pugilística” y más recientemente denominado encefalopatía traumática crónica (ETC) [3]. La encefalopatía crónica postraumática es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, como resultado, a largo plazo, de traumas cerrados en la cabeza, del cual no existe tratamiento, como tampoco diagnóstico pre-mortem definitivo. 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 cuadro neurológico, se cotejaron las anatomías patológicas cerebrales de 47 casos con ETC confirmada publicados en la literatura médica, y se documentaron los resultados detallados de tres atletas profesionales con ETC: un jugador de fútbol y dos boxeadores.

Clínicamente, la ETC se asoció con alteraciones de la memoria, cambios en el comportamiento y la personalidad, parkinsonismo, alteraciones en el habla y en la marcha. 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 (apertura o ventana) o quiste del *septum pellucidum* [4].

Microscópicamente, hay extensa inmunoreactividad a la proteína tau<sup>(3)</sup>, ovillos neurofibrilares<sup>(4)</sup>, 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<sup>(5)</sup> por la preferente participación de las capas corticales superficiales, con desigual distribución en las cortezas frontal y temporal, y

---

(3) Las **tau** son proteínas microtubulares que abundan en las neuronas.

(4) Los **ovillos neurofibrilares** son un conglomerado anormal de proteínas compuesto por pequeñas fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas en casos de la enfermedad de Alzheimer.

(5) Los **microtúbulos** son estructuras tubulares de las células, de 25 nm de diámetro exterior y unos 12 nm de diámetro interior, con longitudes que varían entre unos pocos nanómetros a micrómetros, que se originan en los centros organizadores de microtúbulos y que se extienden a lo largo de todo el citoplasma celular. Son componentes esenciales del citoesqueleto que es la estructura celular responsable de la morfología neuronal. La estabilidad y el dinamismo en el ensamblaje de los microtúbulos entre otros factores lo facilitan las proteínas asociadas a los

propensión a profundizar los surcos (atrofia), espacios perivasculares prominentes, distribución periventricular y subpial<sup>(6)</sup>, y marcada acumulación de tau-inmuno-reactiva en los astrocitos. La deposición de beta 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 [5,6].

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 [5,6]. 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 [7-10].

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 repetitivo o en la lesión cerebral traumática leve, en los cuales al menos un 17% de los individuos desarrollan ETC [11].

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 [12-16].

Como vimos antes, el traumatismo encefalocraneano cerrado repetitivo se produce en una amplia variedad de deportes de contacto, como el fútbol, boxeo, lucha libre, rugby y hockey. Por otra parte, en deportes de colisión como el fútbol americano y el boxeo (e incluiríamos sin temor a equivocarnos el rugby), los jugadores pueden experimentar una cantidad nada despreciable de golpes “subconmocionales” en el transcurso de una misma temporada [17,18]. 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 [19-27].

---

microtúbulos (MAP). La *proteína tau* es una de estas MAP y participa en el ciclo de asociación/disociación de los microtúbulos confiriendo dinamismo a los mismos.

(6) *Subpial* significa por debajo de la piamadre; ésta es una membrana muy delgada que cubre la superficie del encéfalo y médula espinal.

Surgieron informes en deportes que antes no se los relacionaba con el ETC incluyendo hockey, rugby, karate, equitación y paracaidismo<sup>28-31</sup>, aunque la lista es casi seguro más inclusiva. No podemos dejar de mencionar otro gran grupo de personas expuestas al trauma cerebral repetitivo y que pueden estar en riesgo de una encefalopatía postraumática, como los integrantes de las fuerzas armadas y veteranos de guerra [32,33].

## EL TRAUMA ENCEFALOCRANEANO Y LOS CUADROS DE DEMENCIA

### 1. 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 desgarro de estructuras mediales como el *septum pellucidum* con formación de cavidades inexistentes previamente (quistes de septum) o directamente su fenestración [2,34,35]. 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 [36,37].

A estos cambios, también se mencionan el depósito de proteínas anormales y muerte neuronal [38,39]. 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) y la muerte celular difusa retardada, que implica una cascada de eventos que lleva a la muerte celular por necrosis y apoptosis<sup>(7)</sup> [40,41]. 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 producen 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 [38,40,42-44].

### 2. 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 posteriormente una demencia

---

(7) La **apoptosis** es una destrucción o muerte celular programada provocada por ella misma, con el fin de autocontrolar su desarrollo y crecimiento; está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

de tipo degenerativa (por ej., enfermedad de Alzheimer —EA—). En la actualidad está más claro que una historia de traumatismo encefalocraneano predispone al individuo, en un futuro, a la EA [45,46]. Los problemas combinados, tanto de las secuelas del trauma cerebral y la EA representan actualmente una carga importante para la salud pública. Una profunda comprensión de los mecanismos implicados y de la relación precisa entre la injuria encefálica y la EA es de suma importancia, a fin de iluminar nuevas dianas terapéuticas [47].

Sabemos que la injuria cerebral traumática es especialmente prevalente. Que 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<sup>(8)</sup> inflamatorias, resultando en una amplificación de la injuria en el tejido cerebral a través de la microglía<sup>(9)</sup>, y otras células del sistema inmune en el sistema nervioso central. En algunos individuos esto predispone a desarrollar posteriormente la EA. La progresión basada en la inflamación debido a la injuria por el traumatismo encefalocraneano, permanece activa en humanos hasta 17 años posterior al trauma. Los pobres resultados respecto de la neuroprotección podría 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 relacionados 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 tardía enfermedad de Alzheimer. Entonces, la inflamación sería un puente entre el trauma encefálico y el ulterior desarrollo de la EA. La respuesta inflamatoria inicial al traumatismo encefalocraneano sería la clave para el desarrollo de la EA [48-50].

Las células de la microglía reaccionan al trauma en minutos, y permanecen activas durante años [51]. Una vez que se ha producido la inducción a este estado “inflamatorio” la microglía se comporta casi idéntica a los ma-

---

(8) Las **quimiocinas** 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 (dirigen los movimientos de células sensibles en las intermediaciones de su medio ambiente); son citocinas quimiotácticas.

(9) La **microglía** son células pequeñas con núcleo alargado y con prolongaciones cortas e irregulares que tienen capacidad fagocitaria. Forman parte del conjunto de células neurogliales, y se encuentran diseminadas en la totalidad del sistema nervioso central.

crófagos<sup>(10)</sup> periféricos actuando como células presentadoras de antígenos, y secretando citocinas y quimiocinas proinflamatorias [52-54].

Las quimiocinas (también denominadas quimioquinas) presentan una serie de características estructurales comunes, tales como su pequeño tamaño o la presencia de cuatro residuos de cisteína<sup>(11)</sup> 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 [55].

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 [39]. En la histología de las ratas no se observaron hematomas/contusiones macroscópicas y para verificar el daño axonal en este modelo experimental de traumatismo encefalocraneano leve, se utilizó proteína precursora  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -APP). Se observó inmunoreactividad a la  $\beta$ -APP en el cuerpo caloso y en el límite de la sustancia gris-blanca del cuerpo caloso e hipocampo. Estos hallazgos no se reprodujeron en los animales expuestos en simulacro (no expuestos a trauma) [56,57].

La correlación entre la lesión cerebral y las enfermedades neurodegenerativas está ahora bien establecida [46,58,59].

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. 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 traumatismo encefalocraneano y 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 [47].

---

(10) Los *macrófagos* (significa "gran comedor") son células del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos. A estas células se las llamó inicialmente fagocitos y más tarde glóbulos blancos; forman la primera línea de defensa contra las infecciones en los seres vivos.

(11) La *cisteína* es un aminoácido no esencial, lo que significa que puede ser sintetizado por los humanos.

### CONSIDERACIONES FINALES

Los cambios inmunohistoquímicos encontrados en los sujetos con ETC son idénticos a los encontrados en la EA. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que la lesión en la cabeza es un factor de riesgo para la EA. Existen varios informes de casos citando una asociación entre una sola lesión en la cabeza y el posterior desarrollo de EA [59,60]. Las lesiones vasculares secundarias a las lesiones por la injuria encefálica, pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica con la EA.

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. 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 relacionada con los deportes podría ser drásticamente reducida, o tal vez eliminada por completo [5].

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] MALMIERCA, A.M., 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, A.H.S. Mechanics of head injury. *Lancet* 1943; 2:438-41.
- [3] HYDER, A.A., WUNDERLICH, C.A., PUVANACHANDRA, P., GURURAJ, G., KOBUSINGYE, O.C. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neuro Rehabil* 2007; 22:341-53.
- [4] SHIVELY, S., SCHER, A.I., PERL, D.P., DIAZ-ARRASTIA, R. Dementia Resulting From Traumatic Brain Injury. What Is the Pathology? *Arch Neurol* 2012;69(10):1245-51.
- [5] MCKEE, A.C., CANTU, R.C., NOWINSKI, C.J., HEDLEY-WHYTE, T., GAVETT, B.E., BUDSON, A.E., SANTINI, V.E., LEE, H-S., KUBILUS, C.A., STERN, R.A. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(7):709-35.
- [6] SAULLE, M, GREENWALD, B.D. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Review *Rehabil Res Pract.* 2012;2012:816069. doi: 10.1155/2012/816069. Epub 2012 Apr 10.
- [7] THURMAN, D.J., BRANCHE, C.M., SNIEZEK, J.E. The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. *J Head Trauma Rehabil* 1998; 13:1-8.

- 
- [8] LANGLOIS, J.A., RUTLAND-BROWN, W., WALD, M.M., The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-78.
- [9] NOWINSKI, C., *Head Games: Football's Concussion Crisis from the NFL to Youth Leagues*. East Bridgewater, MA: Drummond Publishing Group; 2006.
- [10] ROBERTS, G.W., ALLSOP, D., BRUTON, C., The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:373-8.
- [11] WEBBE, F.M., BARTH, J.T., Short-term and long-term outcome of athletic closed head injuries. *Clin Sports Med* 2003;22:577-92.
- [12] MACCIOCCHI, S.N., BARTH, J.T., ALVES, W., et al., Neuropsychological functioning and recovery after mild head injury in collegiate athletes. *Neurosurgery* 1996;39:510-14.
- [13] COLLINS, M.W., LOVELL, M.R., IVERSON, G.L., et al., Cumulative effects of concussion in high school athletes. *Neurosurgery* 2002;51:1175-9. discussion 80-81.
- [14] GAETZ, M., GOODMAN, D., WEINBERG, H., Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Inj* 2000; 14:1077-88.
- [15] GAETZ, M., WEINBERG, H., Electrophysiological indices of persistent post-concussion symptoms. *Brain Inj* 2000; 14:815-32.
- [16] BAILES, J.E., CANTU, R.C., Head injury in athletes. *Neurosurgery* 2001;48:26-45.
- [17] BECKWITH, J.G., CHU, J.J., GREENWALD, R.M., Validation of a noninvasive system for measuring head acceleration for use during boxing competition. *J Appl Biomech* 2007;23:238-44.
- [18] GREENWALD, R.M., GWIN, J.T., CHU, J.J., et al., Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure. *Neurosurgery* 2008; 62:789-98.
- [19] GEDDES, J.F., VOWLES, G.H., NICOLL, J.A., et al., Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol* 1999; 98:171-78.
- [20] HOF, P.R., KNABE, R., BOVIER, P., et al., Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behavior. *Acta Neuropathol* 1991;82:321-26.
- [21] JORDAN, B.D., KANIK, A.B., HORWICH, M.S., et al., Apolipoprotein E epsilon 4 and fatal cerebral amyloid angiopathy associated with dementia pugilistica. *Ann Neurol* 1995; 38:698-9.

- [22] OMALU, B.I., DEKOSKY, S.T., HAMILTON, R.L., et al., Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery* 2006; 59:1086-92.
- [23] OMALU, B.I., DEKOSKY, S.T., MINSTER, R.L., et al., Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery* 2005; 57:128-34.
- [24] ROBERTS, G.W., WHITWELL, H.L., ACLAND, P.R., et al., Dementia in a punch-drunk wife. *Lancet* 1990; 335:918-19.
- [25] WILLIAMS, D.J., TANNENBERG, A.E., Dementia pugilistica in an alcoholic achondroplastic dwarf. *Pathology* 1996;28:102-4.
- [26] CAJIGAL, S., Brain damage may have contributed to former wrestler's violent demise. *Neurology Today* 2007; 7:1-16.
- [27] SCHWARZ, A., Expert ties ex-player's suicide to brain damage [New York Times Web site]. January 182007 [Accessed January 26, 2008]. Available at: <http://www.nytimes.com/2007/01/18/sports/football/18waters.html>.
- [28] AOTSUKA, A., KOJIMA, S., FURUMOTO, H., et al. Punch drunk syndrome due to repeated karate kicks and punches. *Rinsho Shinkeigaku* 1990; 30:1243-6.
- [29] MATSER, J.T., KESSELS, A.G., JORDAN, B.D., et al., Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology* 1998; 51:791-6.
- [30] MCCRORY, P., TURNER, M., MURRAY, J., A punch drunk jockey? *Br J Sports Med* 2004;38:e3.
- [31] TYSVAER, A.T., STORLI, O.V., BACHEN, N.I., Soccer injuries to the brain. A neurologic and electroencephalographic study of former players. *Acta Neurol Scand* 1989;80:151-6.
- [32] KELLY, J.C., AMERSON, E.H., BARTH, J.T., 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.
- [33] YAFFE, K., VITTINGHOFF, E., LINDQUIST, K., BARNES, D., COVINSKY, K.E., NEYLAN, T., KLUSE, M., MARMAR, C., Post-Traumatic Stress Disorder and Risk of Dementia among U.S. Veterans. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(6):608-13.
- [34] GAETZ, M., The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:4-18.

- [35] OMMAYA, A.K., GENNARELLI, T.A., Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain* 1974;97:633-54.
- [36] GRAHAM, D.I., MCINTOSH, T.K., MAXWELL, W.L., et al., Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:641-51.
- [37] STRICH, S.J., Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19:163-85.
- [38] GIUNTA, B., OBREGON, D., VELISETTY, R., SANBERG, P.R., BORLONGAN, C.V., TAN, J., The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. *J Neuroinflammation* 2012, 9:185.
- [39] ROSTAMI, E., DAVIDSSON, J., NG, K.C., LU, J., GYORGY, A., WALKER, J., WINGO, D., PLANTMAN, S., BELLANDER, B-M., AGOSTON, D.V., RISLING, M., A model for mild traumatic brain injury that induces limited transient memory impairment and increased levels of axon related serum biomarkers. *Front Neurol* 2012; 3:115. doi: 10.3389/fneur.2012.00115.
- [40] GEDDES, D.M., LAPLACA, M.C., CARGILL, R.S. 2nd., Susceptibility of hippocampal neurons to mechanically induced injury. *Exp Neurol* 2003; 184:420-7.
- [41] COLICOS, M.A., DIXON, C.E., DASH, P.K., Delayed, selective neuronal death following experimental cortical impact injury in rats: Possible role in memory deficits. *Brain Res* 1996; 739:111-9.
- [42] BRAMLETT, H.M., KRAYDIEH, S., GREEN, E.J., et al., 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.
- [43] DIXON, C.E., KOCHANEK, P.M., YAN, H.Q., 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.
- [44] SMITH, DH, CHEN, XH, PIERCE, JE, et al., Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma* 1997; 14:715-27.
- [45] SIVANANDAM, T.M., THAKUR, M.K., Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36, 1376-1381. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.02.013.
- [46] GAVETT, B.E., STERN, R.A., CANTU, R.C., NOWINSKI, C.J., MCKEE, A.C., Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther* 2010 Jun 25; 2(3):18. doi: 10.1186/alzrt42.

- [47] BREUNIG, J.J., GUILLOT-SESTIER, M-V., TOWN, T., Brain injury, neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2013 Jul 11; 5:26. doi: 10.3389/fnagi.2013.00026. eCollection 2013.
- [48] MAXWELL, W.L., MACKINNON, M.A., STEWART, J.E., GRAHAM, D.I., Stereology of cerebral cortex after traumatic brain injury matched to the Glasgow outcome score. *Brain* 2010; 133(Pt 1):139-60.
- [49] SMITH, D.H., CHEN, X.H., PIERCE, J.E., WOLF, J.A., TROJANOWSKI, J.Q., GRAHAM, D.I., MCINTOSH, T.K., Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma* 1997; 14:715-27.
- [50] NAGAMOTO-COMBS, K., MCNEAL, D.W., MORECRAFT, R.J., COMBS, C.K., Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:1719-42.
- [51] 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.
- [52] GEHRMANN, J., BANATI, R.B., WIESSNER, C., HOSSMANN, K.A., KREUTZBERG, G.W., Reactive microglia in cerebral ischaemia: an early mediator of tissue damage? *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21:277-89.
- [53] GEHRMANN, J., MATSUMOTO, Y., KREUTZBERG, G.W., Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Res Rev* 1995;20:269-87.
- [54] TOWN, T., NIKOLIC, V., TAN, J., The microglial 'activation' continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation* 2005 Oct 31; 2:24.
- [55] FERNANDEZ, E., LOLIS, E., Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:469-99.
- [56] DAVIDSSON, J., RISLING, M., A new model to produce sagittal plane rotational induced diffuse axonal injuries. *Front Neurol* 2011 Jun 17; 2:41. doi: 10.3389/fneur.2011.00041. Collection 2011.
- [57] RISLING, M., PLANTMAN, S., ANGERIA, M., ROSTAMI, E., BELLANDER, B.M., KIRKEGAARD, M., ARBORELIUS, U., DAVIDSSON, J., Mechanisms of blast induced brain injuries, experimental studies in rats. *Neuroimage* 2011; 54(Suppl 1):S89-97.
- [58] SZCZYGIELSKI, J., STEUDEL, M.A., BAYER, F.P., WIRTHS, O., Traumatic brain injury: cause or risk of Alzheimer's disease? A review of experimental studies. *J Neural Transm* 2005; 112:1547-64.
- [59] CORSELLIS, J.A., BRIERLEY, J.B., Observations on the pathology of insidious dementia following head injury. *J Ment Sci* 1959; 105:714-20.

- [60] RUDELLI, R., STROM, J.O., WELCH, P.T., et al., Posttraumatic premature Alzheimer's disease. Neuropathologic findings and pathogenetic considerations. *Arch Neurol* 1982;39:570-5.