
This is the **published version** of the article:

Negredo i Ballesté, Pol; Costa i Miserachs, David , dir. Dany Cerebral Traumàtic : factor de risc en l'aparició de malalties neurodegeneratives?. 2021. 24 pag. (1485 Grau en Psicologia)

This version is available at <https://ddd.uab.cat/record/250765>

under the terms of the  license

Dany Cerebral Traumàtic: factor de risc en l'aparició de malalties neurodegeneratives?

Agraïments

Abans de començar, voldria donar les gràcies a una persona que va començar sent el meu tutor del TFG i que, indubtablement, ha acabat convertint-se en un dels professors que més han marcat la meua trajectòria acadèmica. David, moltíssimes gràcies per l'inestimable ajut que m'has brindat durant tots aquests mesos, per la infinitud de consells que m'has donat, per les hores que li has dedicat al meu treball, per totes les videotrucades que hem fet aquests mesos (no han estat poques) on m'has ensenyat tantes i tantes coses i, sobretot, pel bon tracte que m'has dedicat des del primer dia. Sens dubte, aquest treball no hauria estat possible sense el teu ajut.

Donar també les gràcies a la meua parella Maria pel seu suport incondicional, per la paciència que té amb mi, especialment durant la realització d'aquest treball, i per ajudar-me tant cada dia, fins i tot en coses de les quals ella no n'és conscient.

Resum

Aquest treball de revisió ha intentat donar resposta a la incògnita de si els danys cerebrals traumàtics (Traumatic Brain Injury en anglès = TBI) suposen o no un factor de risc per a la futura aparició de les malalties neurodegeneratives d'Alzheimer i Parkinson. Per fer-ho, s'ha realitzat una revisió de la literatura científica més recent, de la qual s'ha obtingut tant informació referent a dades epidemiològiques que parlen de la relació entre aquestes dues condicions, com relativa als diferents mecanismes neurals que són engegats pel TBI i que semblen ser els responsables d'aquesta futura neurodegeneració. Finalment, s'ha conclòs que hi ha evidències suficients per afirmar que el dany cerebral traumàtic és un factor de risc molt important en l'adquisició de trastorns neurodegeneratius.

Paraules clau: Dany cerebral traumàtic; factor de risc; Alzheimer; Parkinson; mecanismes neurals; neurodegeneració.

Abstract

This review will try to answer the question about whether or not Traumatic brain injury is supposed to be a risk factor for the onset of Alzheimer and Parkinson's. To do so, a review of scientific literature has been made to obtain information about either epidemiological data related to these two conditions and regarding the biological mechanisms triggered by the TBI, which may be the underlying cause of that future neurodegeneration. Finally, it has been concluded that TBI has to be considered as a major risk factor for the onset of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer and Parkinson's.

Keywords: Traumatic brain injury; risk factor; Alzheimer; Parkinson; biological mechanisms; neurodegeneration.

1. Introducció

1.1. Dany cerebral traumàtic

El dany cerebral traumàtic (Traumatic Brain Injury en anglès = TBI) és tot aquell dany cerebral, causat per un traumatisme, que fa que el funcionament normal del cervell es vegi afectat (Ladak et al., 2019). Els traumatismes que causen els TBI poden ser de molts tipus, ja sigui un cop al cap, una forta sacsejada (un canvi d'acceleració molt brusc) o un objecte que hagi penetrat al cervell (Faul & Coronado, 2015).

Aquestes lesions s'han convertit en una de les causes que més morts i incapacitats provoquen en les societats actuals: es calcula que cada any, uns 69 milions de persones pateixen un dany cerebral traumàtic a tot el món (Dewan et al., 2019). Tot i això, es creu que a conseqüència de diversos factors, com podria ser la dificultat d'accés a la sanitat a diverses parts del món o la "naturallesa silenciosa" d'alguns TBI, aquesta xifra hauria de ser encara més elevada (Hyder et al., 2007).

La simptomatologia de la lesió varia en funció del pacient i depèn de molts factors: severitat, àrees afectades, estat del subjecte previ a la lesió, etc. La combinació d'aquests factors determina com es manifesta la lesió a cada individu, podent anar des de la simple pèrdua de consciència, fins al coma o la mort (Faul & Coronado, 2015). És, doncs, una lesió que pot presentar alteracions molt diverses depenent d'on es trobi la seva localització cerebral, podent afectar funcions com la memòria, el llenguatge, l'atenció, la motricitat, etc. Aquestes són les conseqüències que es poden presentar en el període més proper al TBI i, en funció de la lesió que s'ha patit, podran ser més o menys reversibles.

A més, en funció de la severitat de la lesió, el TBI pot classificar-se en tres categories: lleu, moderat o sever. Aquesta classificació es duu a terme a partir de les puntuacions obtingudes pel pacient en l'Escala de Coma de Glasgow després d'haver patit la lesió, en la qual es fa una primera exploració de quant alterades estan les funcions motrius, verbals i de seguiment ocular. A partir d'aquí, s'obté una puntuació sobre 15 punts, sobre la qual s'ha establert els següents criteris (Ladak et al., 2019): es consideren lesions lleus en aquells pacients que obtinguin entre 13 i 15 punts (aproximadament el 80% dels casos); entre 9 i 12 punts es troben els pacients amb lesions moderades, que constitueixen el 10% de TBI; per últim, en pacients amb puntuacions igual o inferiors a 8, que són el 10% restant de pacients amb TBI, se'ls classifica com a lesions severes.

El TBI no es considera una lesió estàtica, sinó que pot fer que en alguns casos es desencadenin una sèrie de processos neurals que aniran evolucionant i que afectaran l'individu a llarg termini. En serien un exemple la neuroinflamació, l'acumulació de plaques β -amiloide i de proteïnes Tau, l'apoptosi, etc. Totes aquestes alteracions seran iniciades a conseqüència del traumatisme, però les seves repercussions no es manifestaran fins que hagi passat un període de temps considerable. S'ha calculat que només tenint en compte els casos de danys cerebrals traumàtics lleus, el 10-15% dels pacients acaben presentant dèficits a llarg termini (Blennow et al., 2012), de manera que cal esperar que aquest percentatge augmenti notablement en les categories de més severitat.

1.2. Malalties neurodegeneratives

L'existència de diverses malalties neurodegeneratives, les quals presenten diferències tant a nivell fisiopatològic com en la seva manifestació i curs, fa que es puguin trobar dins d'aquesta categoria trastorns molt variats i diferents entre si. És per aquest motiu que s'ha decidit que aquest treball se centri en les dues malalties neurodegeneratives amb una incidència més alta en la població: l'Alzheimer i el Parkinson.

Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer és un trastorn neurodegeneratiu que es caracteritza per una pèrdua progressiva de les funcions cognitives de la memòria i l'aprenentatge (memòria anterògrada) (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009; LoBue et al., 2018). Presenta un inici insidiós i, tot i que les alteracions més freqüents a l'inici són de tipus amnèsic, s'acompanya també d'alteracions conductuals en les fases més primerenques (irritabilitat, impulsivitat, agressivitat, apatia, etc.) (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009). A mesura que la malaltia avança, segueix donant-se un deteriorament progressiu, fent que vagin apareixent dèficits en altres funcions cognitives, com apràxies, agnòsies i afàsies, fet que es relaciona amb el deteriorament del còrtex cerebral (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009). També comença a aparèixer amnèsia retrògrada, que fa que els subjectes vagin oblidant records biogràfics del seu passat. En fases ja molt avançades de la malaltia, els pacients no podran comunicar-se (síntomes afàsics molt agreujats), seran incapaços de reconèixer el seu entorn (síntomes agnòsics) i, finalment, quedaran enllitats (l'agreujament dels síntomes apràxics els impedirà moure) (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009).

Els pacients d'Alzheimer presenten una marcada atrofia cerebral, sent el còrtex la regió més afectada. En concret, la regió de l'hipocamp i el còrtex temporoparietal són les dues àrees cerebrals amb una atrofia més notòria (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009; LoBue et al., 2018). Aquesta malaltia és provocada per un conjunt de processos neurals, com poden ser la formació de plaques senils per l'acumulació del pèptid β -amiloide o la hiperfosforilació de proteïnes Tau, que desencadenaran la mort neuronal i provocaran aquesta marcada atrofia cerebral (Belloch et al., 2009; Jodar, 2013; LoBue et al., 2018).

De mitjana, els pacients amb Alzheimer solen tenir una esperança de vida de deu anys després d'haver estat diagnosticats (American Psychiatric Association [APA], 2013), tot i que això depèn de molts factors, com són l'edat d'aparició de la malaltia (entenent que els pacients més vells tenen una esperança de vida més curta), la comorbiditat amb altres trastorns psicològics, l'estat de salut, etc.

Es tracta d'una malaltia amb uns índexs de prevalença molt elevats, sent el trastorn neurodegeneratiu amb més incidència en la població (més del 60% dels diagnòstics d'una malaltia neurodegenerativa són d'Alzheimer (American Psychiatric Association [APA], 2013)). L'Alzheimer acostuma a sorgir cap a la setena o vuitena dècada de vida, tot i que pot aparèixer en edats més primerenques (forma presenil), i sol ser més freqüent en dones que en homes (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009). La prevalença en la població de persones a la setena dècada de vida oscil·la entre el 5% i el 10%, mentre que en la població amb més de vuitanta anys arriba aproximadament al 25% (American Psychiatric Association [APA], 2013).

Parkinson

El Parkinson és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada per presentar un quadre clínic on predominen els símptomes motors i dèficits en la capacitat executiva. Els símptomes motors més representatius d'aquest trastorn són la rigidesa muscular, bradicinèsia, tremolors en estat de repòs i inestabilitat postural i de l'equilibri (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009; Delic et al., 2020; Jodar, 2013). D'altra banda, altres símptomes que solen mostrar aquests pacients són una important pèrdua de memòria (implícita i explícita), alteracions en el llenguatge (disàrtria) i en l'escriptura (pobresa en el llenguatge escrit) i alteracions visoespacionals i visoesconstructives (Belloch et al., 2009; Jodar, 2013). Els pacients amb Parkinson també podran presentar alteracions emocionals com angoixa, inquietud, incapacitat per a relaxar-se, etc. (Delic et al., 2020). Com també succeeix en els malalts d'Alzheimer, aquest trastorn anirà afectant el sistema nerviós de manera gradual i progressiva, donant-se un deteriorament cognitiu que lentament anirà empitjorant. Contràriament, en aquest trastorn el deteriorament més important serà a nivell subcortical i, per tant, no apareixerà el quadre clínic d'agnòsies, apràxies i afàsies que caracteritzava l'Alzheimer.

Els malalts de Parkinson presenten una important afectació en els ganglis basals, caracteritzada per una alteració dopaminèrgica en la via negroestriada: es donarà una pèrdua massiva de projeccions dopaminèrgiques des de la substància negra fins als nuclis estriats (Delic et al., 2020). En concret, s'observa la mort neuronal de les neurones dopaminèrgiques situades al nucli A9 de la substància negra (Delic et al., 2020). Tot i això, a mesura que el trastorn vagi progressant, trobarem que la degeneració i l'atròfia cerebral s'anirà propagant, arribant fins i tot a afectar el neocòrtex en les últimes fases de la malaltia (Delic et al., 2020). Tal com succeeix a la malaltia d'Alzheimer, en el Parkinson es troben també una sèrie d'alteracions neurals que són les responsables d'aquesta neurodegeneració, com són l'agregació de la proteïna alfa-sinucleïna (α -syn) i, de nou, la hiperfosforilació de les proteïnes Tau (Belloch et al., 2009; Delic et al., 2020; Jodar, 2013; LoBue et al., 2018).

Quant a la prevalença d'aquest trastorn, es calcula que aproximadament uns 10 milions de persones pateixen Parkinson (Parkinson's Foundation, 2018), situant-se com a la segona malaltia neurodegenerativa més diagnosticada, després de l'Alzheimer. La incidència del trastorn va en augment amb l'edat, trobant que entre els 60 i els 69 anys la prevalença és del 0.5%, mentre que a partir dels 85 anys el percentatge se situa entorn del 3% (American Psychiatric Association [APA], 2013). Pel que fa a la incidència en relació amb el gènere, aquest trastorn sol ser més freqüent en homes que en dones (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009). Cal comentar també que, així com en els pacients amb Alzheimer el fet de desenvolupar una demència és quelcom inevitable, en el cas del Parkinson aquesta no sempre es dona, apareixent només en un 30-60% dels casos (American Psychiatric Association [APA], 2013; Belloch et al., 2009).

1.3. El dany cerebral traumàtic com a patologia crònica

A partir de la segona dècada del segle passat, es van començar a detectar casos de persones que havien patit danys cerebrals traumàtics i que presentaven simptomatologies molt semblants a les d'una persona amb una malaltia neurodegenerativa. Les alteracions motrius com els tremolors o la falta d'equilibri, els problemes relacionats amb la parla, les alteracions cognitives com els dèficits d'atenció i de memòria, i els canvis en la personalitat o els problemes de control emocional, entre d'altres, constituïen els quadres simptomatològics més característics que presentaven a llarg termini algunes persones que havien patit algun o repetits danys cerebrals

traumàtics. A més, amb el pas del temps, es podia veure com l'evolució d'aquests pacients no millorava, sinó que es cronificava i es produïa un empitjorament en els símptomes, tal com succeeix en els trastorns neurodegeneratius. Va ser a partir d'aquestes troballes que es va obrir una nova via d'investigació, on es plantejava si el fet d'haver experimentat un TBI podia ser un factor de risc per a l'aparició de malalties neurodegeneratives.

En un primer estudi realitzat per Harrison Martland l'any 1928, es va descriure el cas d'un boxejador de 23 anys que, després d'haver competit durant set anys, havia hagut de retirar-se prematurament degut a les tremolors que presentava a la seva mà esquerra i a les dificultats que tenia en caminar. Al quadre clínic que presentava el boxejador se'l va anomenar: "Punch drunk syndrome" (Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018; Ramos-Cejudo et al., 2018; Smith et al., 2013; Washington et al., 2016). Tot i haver deixat el ring, la condició del pacient anava empitjorant, fins que a l'edat dels 38 anys, Martland descrivia que els símptomes que presentava eren idèntics als d'una persona amb Parkinson. Després d'aquest cas, l'investigador va descriure fins a cinc casos més d'altres boxejadors que patien símptomes similars (Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018; Ramos-Cejudo et al., 2018).

Poc després, altres investigadors van començar a trobar casos de boxejadors retirats que presentaven símptomes molt semblants als que Martland havia descrit. En veure que era una condició que només havia aparegut en boxejadors, l'any 1937 el trastorn va passar a anomenar-se "Demència Pugilística" (Gardner & Yaffe, 2015; Ramos-Cejudo et al., 2018; Washington et al., 2016). No seria fins a l'any 1959 que la malaltia passaria a ser coneguda com a "Encefalopatia Traumàtica Crònica", ja que van començar a sorgir casos de persones que no eren boxejadores, sinó militars retirats, esportistes d'altres esports de contacte (futbol americà, sobretot), etc. (Gardner & Yaffe, 2015), és a dir, persones exposades repetidament a danys cerebrals traumàtics.

D'aquesta manera, l'Encefalopatia Traumàtica Crònica (CTE: Cronic Traumatic Encephalopathy) es descriu com una malaltia neurodegenerativa que apareix com a conseqüència directa de l'experimentació de repetits danys cerebrals traumàtics (DeKosky & Asken, 2017; Delic et al., 2020; Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018).

Els quadres simptomatològics que solen manifestar els pacients amb CTE està conformat per símptomes neurològics, com problemes en la parla, falta d'equilibri, atàxia, tremolors i lentitud de moviment (Blennow et al., 2012; LoBue et al., 2018); alteracions en el comportament, com labilitat emocional, canvis en la personalitat, agressivitat/irritabilitat, desinhibició, eufòria, ideació suïcida, depressió, etc. (Blennow et al., 2012; LoBue et al., 2018; Smith et al., 2013); i/o símptomes cognitius, com dèficits d'atenció i de memòria (Blennow et al., 2012; Gardner & Yaffe, 2015; Smith et al., 2013). De tots els símptomes exposats, cada pacient presentarà un quadre clínic específic, fent que existeixi molta variabilitat entre casos de CTE, que dependrà de la severitat del dany cerebral, del nombre de TBI que s'hagi patit, de la localització d'aquestes lesions, etc.

Des d'aquell primer cas descrit el 1928 per Martland, només s'han diagnosticat un total de 158 casos de CTE (LoBue et al., 2018; Washington et al., 2016). En tractar-se d'un trastorn que s'ha de diagnosticar neuropatològicament, l'única forma de poder realitzar un diagnòstic és mitjançant una autòpsia post-mortem i, per tant, no hi ha forma de saber quina prevalença hi ha en la població viva (Blennow et al., 2012; Gardner & Yaffe, 2015). És per aquest motiu que es tracta d'un trastorn infrarepresentat, ja que són molts els casos en què es decideix que no es realitzi autòpsia post-mortem (Wilson et al., 2017). A més, es tracta d'una malaltia que ha estat

objecte de moltes controvèrsies i de molts desacords, ja que presenta molts símptomes que també es manifesten en altres malalties neurodegeneratives i, per tant, no té símptomes que siguin específics del trastorn. Això ha fet que no s'hagi arribat mai a establir uns criteris que permetin realitzar un diagnòstic a partir dels signes i símptomes que presenti el pacient. És necessari, doncs, que s'arribi a un acord sobre els criteris clínics del CTE, per tal de poder dur a terme estudis epidemiològics de prevalença i, així, poder veure quina és la incidència que té aquesta malaltia en la societat actual (Gardner & Yaffe, 2015).

Els pacients amb CTE prestaran una atrofia cerebral severa, sent els lòbuls frontal i parietal, l'hipocamp i el cerebel les estructures més afectades per la patologia (Smith et al., 2013; Washington et al., 2016). Una altra alteració macroscòpica típica del CTE és trobar la variant anatòmica del *Cavum Septum Pelucidum (CSP)* (Sartori et al., 2015; Washington et al., 2016). La presència o absència d'aquesta estructura, s'ha relacionat amb alteracions en el desenvolupament del sistema nerviós en infants, i amb l'aparició de trastorns mentals (Sartori et al., 2015). La presència d'aquesta variant anatòmica del Septum Pelucidum, s'ha trobat present en un 65% dels casos de les persones diagnosticades de CTE (Washington et al., 2016). D'altra banda, en pacients amb Encefalopatia traumàtica crònica, és molt freqüent trobar una dilatació del sistema ventricular (Washington et al., 2016).

Per últim, l'Encefalopatia traumàtica crònica és una taupatia, és a dir, un trastorn neurodegeneratiu que es caracteritza per la presència de cabdells neurofibril·lars que han estat formats per una hiperfosforilació de proteïnes Tau (Blennow et al., 2012; DeKosky & Asken, 2017; Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018). L'acumulació d'aquesta proteïna impedirà el correcte transport intracel·lular, fent que no es pugui produir una correcta comunicació entre cèl·lules, resultant en la mort neural. Encara que també es pugui trobar acumulacions d'altres proteïnes que produiran un efecte tòxic en la neurona i que causaran mort neuronal, com és el cas de la formació de plaques senils per l'acumulació de β -amiloide (DeKosky & Asken, 2017; Washington et al., 2016) o de TDP-43 (Blennow et al., 2012; DeKosky & Asken, 2017), es considera que l'agregació de cabdells neurofibril·lars formats per proteïnes Tau en les parts més profundes dels solcs cerebrals, és un senyal patognomònic de l'Encefalopatia traumàtica crònica (Blennow et al., 2012; DeKosky & Asken, 2017; LoBue et al., 2018; Washington et al., 2016).

1.4. Objectius i rellevància

Tal com s'ha pogut veure en els paràgrafs anteriors, els índexs de prevalença tant del TBI com dels trastorns neurodegeneratius són molt elevats en la població general, afectant en aquest darrer cas especialment a les persones d'edats més avançades. Són, doncs, dues condicions que ja de per si constitueixen un greu problema en la societat actual.

A tot això, se li ha d'afegir el fet que cada cop les condicions de vida en les societats modernes són millors, cosa que, juntament amb els avenços científics, comporta un augment en l'esperança de vida de la població, fent que el gruix de persones de més de 65 anys sigui cada vegada major. Com ja s'ha dit anteriorment, les malalties amb més incidència en persones que es troben en aquesta franja d'edat són les malalties neurodegeneratives (American Psychiatric Association [APA], 2013) i, per tant, el fet que en un futur augmentés el nombre de persones grans, també faria augmentar el nombre de persones amb aquests trastorns.

Un altre factor a tenir en compte és el cost econòmic que comporten els diferents aspectes relacionats amb les malalties neurodegeneratives. En un estudi realitzat per Deb i col·laboradors (2017), es va calcular que l'any 2010 als Estats Units es va fer una despesa d'aproximadament

uns 109 bilions de dòlars en costos mèdics relacionats només amb pacients d'Alzheimer. Si a aquestes despeses anuals actuals, se li afegeix que en un futur podrien augmentar el nombre de pacients amb malalties neurodegeneratives, això implicaria destinar encara més recursos econòmics a tractar a aquestes persones alhora que s'hauria de dedicar més espai als hospitals per a tractar aquestes patologies, més cuidadors, més centres especialitzats, etc.

Resulta molt important, doncs, començar a entendre quines són les conseqüències que pot tenir el fet d'haver patit un TBI, així com quins són els factors de risc que afavoreixen l'aparició dels trastorns neurodegeneratius. D'aquesta manera, no només es podran començar a administrar millors tractaments per aquestes malalties, sinó que també es podran iniciar intervencions d'una manera preventiva, quan s'hagin identificat els possibles factors de risc que contribueixen a la seva aparició (Graham & Sharp, 2019; Wilson et al., 2017).

L'objectiu d'aquest treball és, doncs, donar resposta a la qüestió de si els danys cerebrals traumàtics són o no un factor de risc per a l'adquisició a llarg termini de les malalties neurodegeneratives, centrant-se concretament en l'Alzheimer i el Parkinson.

2. Metodologia

La cerca d'articles per a la realització d'aquest treball es va dur a terme mitjançant la base de dades Pubmed. Aquesta recerca es va fer de la manera més específica possible, aplicant una sèrie de filtres que van permetre trobar només aquells articles que aportessin informació sobre el tema que ens ocupa, a la vegada que es va reduir considerablement el nombre de resultats inicials. Primerament, al cercador de Pubmed es van utilitzar les següents paraules clau: **"TBI, Alzheimer"**; **"TBI, CTE"**; i **"TBI, Parkinson"**. D'aquesta manera, es va obtenir una sèrie d'articles que parlaven només de la relació que s'estableix entre el dany cerebral traumàtic i les malalties neurodegeneratives esmentades. El fet d'haver utilitzat aquestes paraules claus i no d'altres, com "TBI, dementia" o "TBI, neurodegenerative diseases", va permetre descartar un nombre molt gran d'articles que no eren tan específics o que analitzaven la relació amb altres malalties neurodegeneratives.

Tot i aquest primer filtratge, els resultats de la cerca encara seguien sent massa grans. El nombre d'articles que apareixien era molt alt i, per aquest motiu, es va aplicar un segon filtre: descartar aquells articles que no tinguessin un Factor d'Impacte que complís uns requisits mínims. Per fer-ho, es va utilitzar l'extensió de Google Chrome "Pubmed Impact Factor", que fa que a la base de dades només apareguin articles que tinguin un Factor d'Impacte superior al que nosaltres establím. En el cas que ens ocupa, basant-nos en les dades proporcionades per la revista SCI JOURNAL (2019), es va establir que s'aplicaria un Factor d'Impacte igual o superior a 3, per tal que només apareguessin aquells articles que haguessin estat publicats pel 20% de revistes millor valorades (Figura 1 a Annexos). D'aquesta manera, es va establir un criteri de qualitat, fent que es descartessin aquells articles que no complissin uns requisits mínims i, a la vegada, es tornava a reduir el nombre de resultats obtinguts.

Per últim, es va decidir aplicar un tercer i últim filtre consistent en buscar només aquells articles que haguessin estat publicats als darrers 10 anys, és a dir, des del 2011 fins a l'actualitat. D'aquesta manera, es va assegurar que la informació que es consultava estava actualitzada i, de nou, es va reduir el nombre de resultats de la cerca.

Un cop ja s'havien aplicat aquests tres mètodes de filtratge diferents, es va veure que el nombre d'articles a escollir s'havia reduït considerablement. A partir d'aquí, els articles es van escollir segons la relació que guardaven el títol i l'*abstract* de l'article consultat amb els diferents temes que es tractaran en aquest treball. D'aquesta manera, es va trobar un total de 15 articles, que van aportar la informació necessària per a la major part del cos d'aquesta revisió. A partir d'aquests primers articles es van poder trobar un munt d'investigacions citades, de les quals s'anaven seleccionant aquelles que més interessaven per tal d'aprofundir o complementar una informació, o exposar els resultats d'un estudi.

Finalment, per a la realització d'aquest treball s'ha consultat un total de 25 fonts d'informació diferents, d'entre les quals es poden trobar articles científics i capítols de llibres.

Per tal de dur un control de totes les referències que s'ha consultat en aquest treball, es va decidir utilitzar el gestor bibliogràfic Mendeley. A mesura que s'anaven trobant articles d'interès dels quals es podia treure informació útil, s'anaven introduint al gestor bibliogràfic per tal que les referències es trobessin incloses a l'apartat de Bibliografia.

3. TBI: factor de risc en l'aparició de trastorns neurodegeneratius?

Un cop introduïdes les diferents condicions/patologies que es tractaran en aquest informe, cal començar a analitzar quina és la relació que s'estableix entre elles.

3.1. Dades epidemiològiques

Es començarà veient què és el que diu la literatura científica actual respecte aquest tema, és a dir, quines evidències aporten els diferents estudis per donar suport al concepte que el TBI és un factor de risc per a l'aparició de neurodegeneració. A partir d'aquell primer cas descrit per Martland l'any 1928, s'han realitzat moltes investigacions per tal d'intentar donar una resposta i, tot i trobar certa variabilitat en els resultats, la literatura actual sembla donar suport al concepte que el TBI és un factor de risc important per al desenvolupament de les malalties neurodegeneratives (Delic et al., 2020; Graham & Sharp, 2019; LoBue et al., 2018; Smith et al., 2013; Washington et al., 2016). De fet, segons Graham i Sharp (2019), el TBI arribaria a ser és el responsable d'entre el 5-15% del total de diagnòstics de malalties neurodegeneratives, fet que fa prendre consciència sobre com són de rellevants aquestes lesions en l'adquisició a llarg termini de patologies neurodegeneratives.

S'ha conclòs que el fet d'haver patit un dany cerebral traumàtic (sigui lleu, moderat o sever) pot desencadenar un seguit d'alteracions neurals que podrien iniciar una neurodegeneració progressiva o accelerar una neurodegeneració subjacent (LoBue et al., 2018), fent que l'individu desenvolupi un trastorn neurodegeneratiu a llarg termini o que l'inici d'aparició d'aquest sigui més primerenc (LoBue et al., 2018; Smith et al., 2013). Tot i això, l'aparició d'una malaltia neurodegenerativa després d'un TBI no és quelcom que es doni sempre, ja que depèn de molts altres factors: nombre de TBI que s'ha patit, severitat del/dels TBI, edat del pacient en el moment de la lesió cerebral, genotip, reserva cognitiva, predisposició prèvia del pacient a adquirir la malaltia, etc. (Graham & Sharp, 2019). Per tant, serà la combinació de tots aquests factors del que dependrà finalment que es desenvolupi o no la neurodegeneració després d'haver experimentat el dany cerebral traumàtic. D'aquesta manera, es pot dir que el TBI actuarà com a un factor de risc més en l'aparició d'aquestes malalties.

Així ho demostrarien estudis com el realitzat per Li i col·laboradors (2017), que van dur a terme una meta-anàlisi en què es recopilava informació de més de 32 estudis de cas-control, els quals recollien dades de més de dos milions de persones, on es va concloure que aquells pacients que tenien un historial de TBI presentaven 1'6 punts més de risc de patir neurodegeneració que aquells que no havien patit mai un dany cerebral traumàtic (Li et al., 2017). Una altra investigació duta a terme per Lee i col·laboradors l'any 2013. Després de realitzar controls sobre l'edat, el gènere, l'estatus econòmic i l'estat de salut, es va dur a terme un estudi de cohorts en el que es realitzava un seguiment de gairebé un milió de participants durant un període de cinc anys, per tal de veure quin era el nombre de persones que havia desenvolupat un trastorn neurodegeneratiu durant aquell temps. A partir de les dades que es van obtenir, es va analitzar quantes d'aquestes persones presentava un historial previ de TBI (o l'havia experimentat durant el transcurs d'aquells 5 anys) i es feia una comparació amb el grup control. Finalment, es va concloure que el risc d'aparició d'un trastorn neurodegeneratiu era 3'26 punts superior en aquelles persones que haguessin experimentat un TBI respecte al grup de persones que no l'havien experimentat (Lee et al., 2013).

Resulten destacables també els resultats trobats per la investigació realitzada per Gardner i col·laboradors (2014) en la que es va analitzar una mostra de 160.000 persones de més de 55 anys, formada per dos grups: el primer estava compost per persones que haguessin patit un dany cerebral traumàtic, mentre que el segon grup el formaven persones amb una fractura en alguna extremitat (grup control). L'objectiu de l'estudi era comparar quin era el risc d'adquirir un trastorn neurodegeneratiu en funció de la lesió que s'havia patit, intentant controlar la variable d'haver experimentat algun tipus de traumatisme. Després de realitzar un seguiment dels participants durant un període de 7 anys, es va trobar que el fet d'haver patit un TBI incrementava el risc un 22-26% més respecte al grup control, però només en aquelles persones que tinguessin més de 65 anys en el moment del TBI (Gardner et al., 2014). Per tant, el fet d'haver patit un TBI a una edat més primerenca serà un factor de resiliència a adquirir un trastorn neurodegeneratiu o a desenvolupar-lo més tard, en comparació amb haver patit el dany en edats més avançades (Gardner et al., 2014).

Un altre estudi a tenir en compte per l'impacte que va causar en el moment de ser publicat, és el que van realitzar Plassman i col·laboradors l'any 2000, en el que es va agafar una mostra d'aproximadament uns 1770 ex-Marins dels Estats Units que havien combatut en la 2a Guerra mundial i, com en l'estudi comentat anteriorment, es van crear dos grups fent una distinció entre aquelles persones que haguessin patit un TBI (grup amb 548 participants) i aquelles que haguessin patit un altre tipus de ferida, que no fos al cap, durant la guerra (1228 persones) (Plassman et al., 2000). D'aquesta manera, es va poder comparar 50 anys després d'haver combatut en la 2a Guerra mundial, quin era el grup que presentava més casos de trastorns neurodegeneratius. Es va trobar que el risc d'haver patit una lesió cerebral, fos moderada o severa, augmentava el risc de presentar a llarg termini una malaltia neurodegenerativa (Plassman et al., 2000). Concretament, els resultats que s'obtenen de la investigació parlen d'un augment del risc de 2'32 punts en el cas d'haver patit un TBI moderat i de 4'51 punts en els casos que fos sever, respecte del grup control (Plassman et al., 2000).

Un altre dels objectius d'aquestes investigacions és descobrir de quina manera els TBI afecten cadascuna de les diferents malalties neurodegeneratives, és a dir, s'intenta veure quines diferències i quines similituds poden trobar-se entre els diferents trastorns neurodegeneratius després d'haver experimentat un dany cerebral traumàtic. En aquesta revisió, encara que s'hagin trobat evidències que relacionen el TBI amb trastorns neurodegeneratius com l'Esclerosi Lateral Amiotròfica (Delic et al., 2020; Gardner & Yaffe, 2015; Washington et al., 2016), la demència Frontotemporal (DeKosky & Asken, 2017; Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018; Washington et al., 2016) o la demència per Cossos de Lewy (Blennow et al., 2012; DeKosky & Asken, 2017), s'ha decidit centrar la cerca d'informació a les dues malalties amb més incidència en la població: l'Alzheimer i el Parkinson.

Quant a la malaltia d'Alzheimer, la literatura científica aporta moltes evidències que donen suport al fet que el TBI és un factor de risc important per a l'adquisició del trastorn o per a l'aparició primerenca d'aquest. Així ho demostraria un estudi de cohorts realitzat per Schneider i col·laboradors aquest mateix any 2021, el qual ha tingut en compte les variables de sexe, de raça i el nombre de TBI que s'han patit, en relació amb l'aparició de la demència d'Alzheimer. En aquest estudi, que ha comptat amb una mostra de 14.376 participants (on el 56% són dones i el 27% participants de raça negra), s'ha pogut veure que per totes les diferents condicions analitzades el risc general de desenvolupar una demència és 1'44 vegades superior en els casos en els quals s'ha patit un TBI (Schneider et al., 2021). A més, un cop analitzades les diferències entre les categories de cada variable, s'ha comprovat que les dones presenten més risc de patir demència d'Alzheimer després de TBI que els homes, trobant unes puntuacions de risc de 1'69 en el sexe femení i de 1'15 en el masculí (Schneider et al., 2021). Respecte a la variable de la raça, s'ha trobat que la gent de raça negra presenta un risc inferior a adquirir el trastorn respecte a la gent de raça blanca, amb unes puntuacions de risc de 1'22 i de 1'55 respectivament (Schneider et al., 2021).

Aquest estudi ha analitzat també el risc d'adquirir la demència en funció del nombre de TBI que s'hagi patit, establint una diferenciació entre aquelles persones que hagin experimentat un únic TBI i les persones que n'hagin experimentat 2 o més al llarg de la seva vida. Els resultats, que poden visualitzar-se gràficament a la Figura 2, han demostrat que el risc de desenvolupar Alzheimer a llarg termini és molt superior en el cas de les persones que han experimentat dos o més danys cerebrals traumàtics, respecte d'aquelles amb historial d'una sola lesió. Concretament, el risc de demència per a les persones amb només un TBI és 1'25 vegades superior a aquelles persones que no n'han experimentat cap, mentre que aquest valor augmenta fins als 2'14 punts en el cas dels participants amb 2 o més TBI (Schneider et al., 2021).

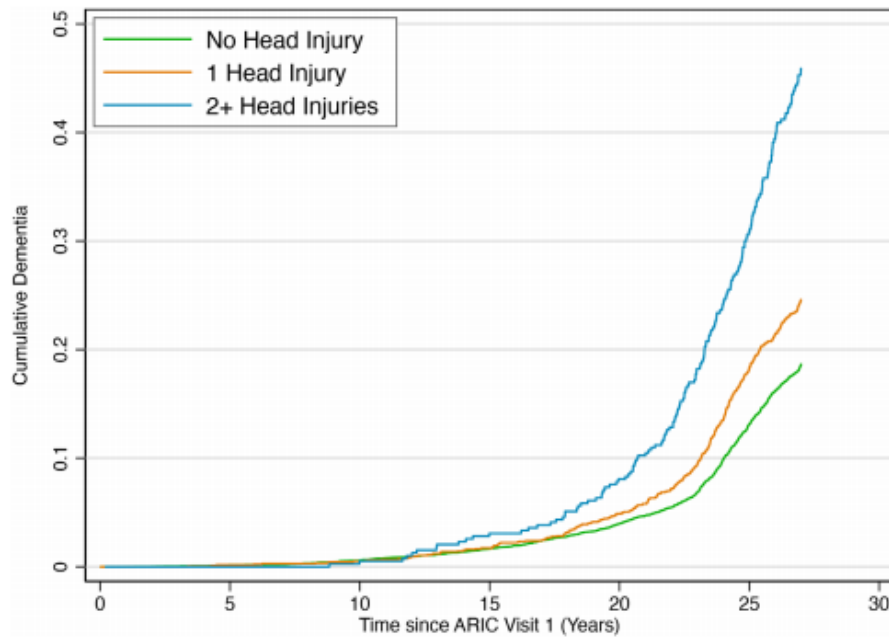


Figura 1: Corba de Kaplan-Meier on es mostra la incidència acumulada de demència en funció del nombre de TBI. Recuperat de l'article "Head injury and 25-year risk of dementia", de Scheider, A., 2021, *Alzheimer & Dementia*.

Una altra investigació que analitza la relació entre el TBI i l'Alzheimer és una meta-anàlisi elaborada per Mortimer i col·laboradors l'any 1991, on es va poder veure com la variable de l'edat en què s'havia patit el dany cerebral traumàtic tenia un pes important a l'hora de desenvolupar aquest trastorn (Washington et al., 2016). Aquesta meta-anàlisi va trobar que el risc que podia atribuir-se a un TBI variava en funció del període de temps que passava fins a l'aparició de la malaltia. És a dir, en aquells casos en els quals l'Alzheimer apareixia 10 anys després d'haver patit el TBI, el risc relatiu que es podia atribuir a la lesió era de 1'63 punts (Washington et al., 2016). D'altra banda, en els casos en què l'Alzheimer apareixia en un període inferior als 10 anys, aquest risc augmentava fins als 5'33 punts (Washington et al., 2016). Aquest efecte de l'edat es troba molt relacionat amb l'article comentat anteriorment de Gardner i col·laboradors (2014), on aquelles persones que havien patit un TBI amb més de 65 anys presentaven un increment del risc d'aparició d'un trastorn neurodegeneratiu.

Es necessari també exposar els resultats de l'estudi publicat per Schaffert i col·laboradors (2018) on es va voler veure a partir d'una mostra formada per 2.133 persones que tinguessin un diagnòstic d'Alzheimer confirmat per autòpsia, quantes d'aquestes persones havien patit un TBI per tal de trobar si s'establí algun tipus de relació entre aquestes lesions i l'edat d'aparició de la malaltia. Es va trobar que, de mitjana, els pacients amb Alzheimer que haguessin experimentat un TBI previ, mostraven els primers símptomes uns 2'34 anys abans que les persones amb Alzheimer que sense TBI (Schaffert et al., 2018). Es va poder comprovar, a més, que el diagnòstic del trastorn es feia uns 3'6 anys abans en el grup amb TBI, en comparació amb el grup sense lesions cerebrals (Schaffert et al., 2018).

En referència a la relació que s'estableix entre el TBI i el Parkinson, s'han trobat també evidències que recolzen el fet que el dany cerebral traumàtic és un factor de risc important en l'aparició d'aquest trastorn, com les que s'aporten en la meta-anàlisi feta per Jafari i col·laboradors (2013), on es van recollir les dades de 22 estudis de cas-control en el qual es mirava quin era el risc d'aparició del Parkinson després d'haver experimentat TBI. Els resultats van mostrar que en aquelles persones amb historial de dany cerebral traumàtic, el risc de desenvolupar Parkinson es veia incrementat un 56% (Washington et al., 2016). Curiosament, en una altra publicació, en aquest cas un estudi de cohorts, realitzada per Gardner i col·laboradors l'any 2018, on es va analitzar una mostra de 325.870 militars veterans, es va trobar que els TBI també augmentaven en un 56% el risc d'aparició de Parkinson (Delic et al., 2020).

Per últim, recuperant la investigació realitzada per Gardner i col·laboradors (2014), on s'intentava relacionar quin tipus de lesió presentava un risc més elevat de desenvolupar un trastorn neurodegeneratiu, es va trobar que per la malaltia de Parkinson existia un 44% més de risc en els pacients que haguessin experimentat un TBI, respecte d'aquells pacients que haguessin patit una fractura en alguna extremitat (Gardner et al., 2014).

3.2. Correlats neurobiològics

Tal com s'ha pogut veure en l'apartat anterior, la literatura aporta evidències suficients per dir que, efectivament, el TBI és un factor de risc molt important per al desenvolupament de trastorns neurodegeneratius, sent les malalties d'Alzheimer i de Parkinson aquelles que presenten un risc més elevat d'aparició després d'haver patit lesions cerebrals (Gardner & Yaffe, 2015; Graham & Sharp, 2019). Tot i això, encara ens falta saber quines conseqüències del TBI són les responsables de fer que augmenti del risc d'aparició d'una malaltia neurodegenerativa. En aquest últim apartat, doncs, es mostra com els danys cerebrals traumàtics poden engegar una sèrie de processos neurals que expliquen l'increment del risc per a l'aparició d'Alzheimer i de Parkinson, en ser mecanismes que es troben també alterats en aquestes dues patologies.

En una persona que ha experimentat un TBI es poden diferenciar diverses fases. Una fase aguda, en la que es troba un dany cerebral primari que és la conseqüència directa de la compressió o la ruptura dels teixits cerebrals produïts per la lesió (Delic et al., 2020; Ladak et al., 2019). En aquesta fase pot donar-se la mort d'aquelles neurones que hagin estat més exposades a la lesió i, normalment, es presenta una neuroinflamació (Delic et al., 2020). Passat un temps, s'entra en la fase post-aguda que es caracteritza per un decrement de la neuroinflamació i una mort neuronal secundària deguda al dany axonal difús (Diffuse Axonal Injury = DAI) (Delic et al., 2020; Ladak et al., 2019). Tot i això, en alguns casos aquesta neuroinflamació no arribarà mai als nivells basals previs, podent fins i tot arribar a cronificar-se. En aquestes circumstàncies es donarà la tercera i última fase: la patologia crònica, on es poden trobar pacients amb un ventall molt ampli de conseqüències, sent les més importants la neuroinflamació crònica, l'acumulació anormal de proteïnes (β -amiloide, TAU) i una important neurodegeneració (Delic et al., 2020; Ladak et al., 2019). El fet d'haver desenvolupat un d'aquests processos neurals o un altre dependrà de molts factors i tindrà unes conseqüències a llarg termini que variaran molt en funció de cada cas, anant des d'una recuperació completa, fins al desenvolupament d'un trastorn neurodegeneratiu (Delic et al., 2020).

Així doncs, els danys cerebrals traumàtics no han de ser entesos com a una simple lesió estàtica, sinó com a quelcom que pot fer que es desencadenin una sèrie de processos neurals dinàmics que contribuïran en el desenvolupament d'una neurodegeneració o que acceleraran l'aparició

de trastorns neurodegeneratius ja subjacents (Graham & Sharp, 2019; LoBue et al., 2018). A partir de la interacció que es dona entre aquestes alteracions neurals (conseqüents del TBI) amb altres factors (edat del subjecte, genotip, càrrega cognitiva, etc.), es va formant una càrrega patològica (LoBue et al., 2018) que predisposa a aquell subjecte a presentar una patologia crònica que, conseqüentment, condueix a una neurodegeneració.

A continuació, es mostraran quins són dels processos dinàmics que són engegats pel TBI i que incrementen el risc d'adquirir la malaltia d'Alzheimer i de Parkinson, en ser mecanismes neurals que es troben també alterats en aquests trastorns.

Dany Axonal Difús

El dany axonal difús és una de les conseqüències més freqüents d'haver patit un TBI (Smith et al., 2013). Acostuma a aparèixer poc després de la lesió (hores) (Blennow et al., 2012; Smith et al., 2013) i és causada per les acceleracions/desacceleracions que s'ha patit a conseqüència del TBI (Blennow et al., 2012; Graham & Sharp, 2019; Smith et al., 2013; Wilson et al., 2017) i que produeixen una sèrie d'alteracions a l'axó de la neurona, com poden ser l'acumulació anòmla de proteïnes, la desmielinització o la desestructuració del citoesquelet, que pot fer que el correcte funcionament del transport d'informació es vegi alterat i, conseqüentment, es produeixi una mort neuronal. És molt important tenir en compte aquest tipus de dany axonal, ja que s'ha comprovat que en el trencament d'aquesta estructura hi intervé el procés d'acumulació de proteïnes TAU i β -amiloide (Graham & Sharp, 2019; Smith et al., 2013) que tindran un paper clau en la futura aparició de malalties com el CTE, l'Alzheimer o el Parkinson.

Neuroinflamació

El fet que la barrera hematoencefàlica s'hagi vist compromesa pel dany cerebral que s'ha produït, farà que es produeixi una resposta neuroinflamatòria immediata al moment de la lesió (Delic et al., 2020; Graham & Sharp, 2019; Smith et al., 2013; Wilson et al., 2017). Aquesta neuroinflamació, que entre altres processos farà que s'activi la microglia i els astròcits (Graham & Sharp, 2019; Smith et al., 2013), s'espera que vagi disminuint progressivament a mesura que va passant el temps, podent passar setmanes o mesos fins a recuperar l'estat basal. Tot i això, es donaran casos en els quals la neuroinflamació esdevindrà crònica, fins al punt de trobar persones que seguiran presentant neuroinflamació 17 anys després del traumatisme (DeKosky & Asken, 2017; Smith et al., 2013). És per això, que s'ha arribat a conceptualitzar la neuroinflamació com a un procés crònic causat per un esdeveniment agut (Delic et al., 2020).

La presència d'aquests processos neuroinflamatoris posteriors a un dany cerebral traumàtic també contribuirà en l'adquisició futura de malalties neurodegeneratives, en tant que aquests provocaran que no es puguin eliminar de forma correcta les proteïnes que s'estan acumulant a conseqüència del DAI (DeKosky & Asken, 2017).

Acumulació de proteïnes

L'acumulació de certes proteïnes és una de les característiques fisiopatològiques més importants que es poden trobar en els pacients amb malalties neurodegeneratives i, a més, és una de les conseqüències del dany cerebral traumàtic. Nombrosos estudis han establert que l'experimentació d'una lesió cerebral traumàtica és capaç de produir l'agrupació de proteïnes com la β -amiloide (molt relacionada amb la malaltia d'Alzheimer), la proteïna TAU (relacionada

amb el CTE, l'Alzheimer i el Parkinson) o la TDP-43 (vinculada també a les malalties d'Alzheimer i de Parkinson) (DeKosky & Asken, 2017; Delic et al., 2020; Washington et al., 2016).

En condicions normals, el cervell té una sèrie de mecanismes que permeten l'eliminació i la degradació d'aquestes proteïnes, per tal que no s'acumulin en les neurones. El fet que aquests mecanismes es vegin alterats, a conseqüència del DAI i la neuroinflamació, farà que aquestes proteïnes no siguin eliminades i comencin a acumular-se (DeKosky & Asken, 2017). Aquestes agregacions de proteïnes tindran un efecte neurotòxic i contribuïran en la pèrdua neuronal que es donarà després del TBI (Graham & Sharp, 2019).

β -amiloide

L'acumulació de plaques β -amiloide és un dels mecanismes neurals més comuns que poden presentar-se en pacients que han experimentat recentment un TBI (Blennow et al., 2012; Washington et al., 2016). De fet, s'ha calculat que aproximadament el 30% de les persones que experimenten un TBI presentaran a llarg termini acumulacions d'aquesta proteïna (DeKosky & Asken, 2017; Washington et al., 2016). Tot i això, cal recalcar que aquests resultats es trobaran subjectes a la variable de l'edat, i que només es trobarà en un 20% dels casos en subjectes de menys de 50 anys, mentre que en persones amb edats compreses entre els 51 i els 60 anys, la incidència augmentarà fins a un 60% (DeKosky & Asken, 2017; Washington et al., 2016). A partir dels 60 anys, la presència d'acumulació d'aquesta proteïna serà molt elevada tant en el grup de TBI com en el grup control i, per tant, els estudis no són conclusius (Washington et al., 2016).

La formació d'aquestes plaques β -amiloide després d'un TBI es dona a conseqüència del DAI. Al llarg dels axons que hagin estat lesionats, es podrà veure com s'anirà acumulant grans quantitats de la proteïna precursora amiloide (APP) (Blennow et al., 2012), fet que provocarà que incrementi el risc d'acabar formant plaques senils, tal com succeeix en la malaltia d'Alzheimer.

Un altre factor que s'ha relacionat molt amb l'acumulació de proteïna β -amiloide després del TBI és el fet de ser portador del polimorfisme APOE4 (Blennow et al., 2012; Washington et al., 2016). El gen de l'Apolipoproteïna (APOE) és l'encarregat de sintetitzar les proteïnes que duren a terme la degradació i l'eliminació de la proteïna β -amiloide, però la condició de presentar el polimorfisme APOE4 no permetrà realitzar aquesta funció de manera correcta. Així doncs, un cop experimentat el TBI, on es trobarà un excés de proteïna β -amiloide a causa del DAI, aquelles persones que siguin APOE4 presentaran un risc més elevat d'acumulació d'aquestes proteïnes. D'aquesta manera, si el fet de tenir aquest polimorfisme per si sol fa que el risc de partir Alzheimer sigui dues vegades superior en comparació amb el risc que presenta ser portador dels altres possibles polimorfismes d'aquest gen (APOE1, APOE2 i APOE3) (DeKosky & Asken, 2017), s'ha trobat que si es dona la combinació entre la presència de l'APOE4 amb el fet d'haver experimentat un dany cerebral traumàtic, el risc d'aparició d'Alzheimer augmenta deu vegades més (DeKosky & Asken, 2017).

TAU

A més d'estar presents en les malalties d'Alzheimer, Parkinson i CTE, la presència de proteïnes TAU hiperfosforilades en forma de cabdells neurofibril·lars és també una de les característiques més destacables que solen presentar molts pacients amb historial de TBI (Blennow et al., 2012; Delic et al., 2020; Washington et al., 2016). En un estudi realitzat per Johnson i col·laboradors (2018) es va veure com, en una mostra amb pacients amb menys de 60 anys que haguessin experimentat algun TBI, el 34% d'aquestes persones presentava una taupatia, en comparació amb el 9% dels participants del grup control (Washington et al., 2016). A més, es va poder

comprovar com en el grup de pacients amb TBI, la taupatia s'estenia per gairebé totes les regions del cervell, mentre que en aquells pacients del grup control que també en presentaven, aquesta patologia es localitzava només en el còrtex entorrinal i a l'hipocamp (Washington et al., 2016).

La majoria de casos en els quals s'ha desenvolupat una taupatia ha estat a conseqüència d'haver experimentat repetits TBI, fet que ens indica que l'exposició repetida a danys cerebrals pot ser un factor de risc molt important per al desenvolupament d'aquesta patologia (Blennow et al., 2012; Washington et al., 2016). Aquests resultats concorden amb el fet que l'acumulació de les proteïnes TAU sigui el principal tret fisiopatològic present en persones amb CTE, en ser un trastorn que es desenvolupa a conseqüència de l'exposició repetida de TBI.

Atròfia cerebral

Totes aquestes alteracions neurals esmentades acabaran provocant una atrofia cerebral, que serà un dels indicadors més notoris sobre que s'està produint una neurodegeneració. El fet de mesurar quin grau d'atrofia presenta el pacient serà clau a l'hora de veure com evoluciona la neurodegeneració, podent realitzar comparacions entre el cervell del pacient a mesura que envelleix. Així doncs, en pacients de TBI que desenvolupen una neurodegeneració, es podrà observar com es produeix una pèrdua de massa cerebral d'un 1,5% anualment (Graham & Sharp, 2019).

La presència d'atrofia cerebral, doncs, és el correlat neurològic concloent que evidencia la relació entre el dany cerebral traumàtic com a factor de risc per a l'aparició de les malalties neurodegeneratives.

4. Conclusions

Tal com s'ha pogut veure en aquests darrers apartats, no només es poden trobar dades epidemiològiques que confirmen la relació entre el TBI i els dos trastorns neurodegeneratius tractats sinó que, a més, s'ha trobat l'existència d'una sèrie d'alteracions neurals que són engegades pel dany cerebral traumàtic (com serien el DAI, la neuroinflamació o l'acumulació de certes proteïnes anòmales) i que serien les responsables d'acabar causant a llarg termini una neurodegeneració. Aquests correlats neurals interaccionaran amb altres factors, ja siguin interns (edat del subjecte, genotip, càrrega cognitiva, etc.) o del mateix TBI (severitat, nombre, localització de la lesió, etc.), formant una càrrega patològica que predisposarà al subjecte a presentar una neurodegeneració. Així doncs, a partir de les evidències aportades al llarg d'aquest treball es pot finalment donar una resposta a la pregunta que es porta plantejant des de l'inici d'aquest: el dany cerebral traumàtic sí és un factor de risc per a l'aparició de l'Alzheimer i del Parkinson.

És convenient que se segueixin duent a terme investigacions en aquesta línia de recerca per tal d'acabar esvaint les diferents incògnites que queden per resoldre i per trobar consens entre les diferents discrepàncies que presenten algunes investigacions.

D'altra banda, a partir de les conclusions a les quals s'ha arribat en aquest treball i, tenint en compte que les malalties neurodegeneratives són aquelles que tenen una incidència més elevada dins del grup poblacional de gent gran, es considera indispensable que la recerca científica comenci a dirigir-se cap a intervencions que s'apliquin de forma preventiva en aquelles persones que presentin factors de risc que la facin vulnerable a patir un trastorn

neurodegeneratiu. Incidint de forma preventiva en l'adquisició d'aquestes patologies, enrederint o, fins i tot evitant la seva aparició, es podrà reduir l'elevat impacte que tenen les malalties neurodegeneratives en la societat actual.

A conseqüència del límit d'extensió al que es troba subjecte aquest treball, s'ha detectat una sèrie de punts febles que podrien ser considerats en futures revisions. En són un exemple, el fet que s'hagi hagut de limitar la cerca d'informació només als trastorns d'Alzheimer i de Parkinson, els quals van ser escollits per la seva elevada prevalença en la població. Encara que entre les diferents malalties neurodegeneratives es puguin detectar moltes diferències, totes (o gairebé totes) presenten una sèrie de correlats fisiopatològics comuns que ens porta a pensar que el TBI pot ser també un factor de risc per altres trastorns neurodegeneratius, com podria ser per la demència Frontotemporal (DeKosky & Asken, 2017; Gardner & Yaffe, 2015; LoBue et al., 2018; Washington et al., 2016) o per la demència amb Cossos de Lewy (Blennow et al., 2012; DeKosky & Asken, 2017). Un altre punt feble que es presenta és que dins de l'apartat de "Correlats neurobiològics" s'ha hagut de posar només allò que s'ha considerat com a més rellevant i igual no s'ha pogut aprofundir més en certs aspectes. En seria un exemple, les diferències neuroanatòmiques que hi ha entre la neurodegeneració causada per un TBI i la neurodegeneració produïda per l'Alzheimer o el Parkinson.

Per finalitzar, com a punts forts del treball, es considera que la metodologia que s'ha seguit per a la realització d'aquest és replicable i que la informació que s'ha anat consultant és recent i de qualitat, gràcies al filtratge i als criteris de recerca que es van decidir aplicar. Un altre punt fort d'aquest treball és que es considera que el tema tractat és d'una important rellevància a la societat actual. A partir de les conclusions a les que s'ha arribat, s'ha posat de manifest la necessitat de dirigir l'enfocament de les futures investigacions cap a una altra línia d'estudi: les intervencions preventives que aconseguixin enrederir i evitar el desenvolupament de les malalties neurodegeneratives.

5. Bibliografia

- American Psychiatric Association [APA]. (2013). Neurocognitive Disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm17>
- Belloch, A., Sandín, B., & Ramos, F. (2009). 23. Demencias. In *Manual de psicopatología: Volumen II*.
- Blennow, K., Hardy, J., & Zetterberg, H. (2012). The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron*, 76(5). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.021>
- DeKosky, S. T., & Asken, B. M. (2017). Injury cascades in TBI-related neurodegeneration. *Brain Injury*, 31(9), 1177–1182. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1312528>
- Delic, V., Beck, K. D., Pang, K. C. H., & Citron, B. A. (2020). Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00924-7>
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y.-C., Punchak, M., Agrawal, A., Adeleye, A. O., Shrivastava, M. G., Rubiano, A. M., Rosenfeld, J. V., & Park, K. B. (2019). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 130(4), 1080–1097. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
- Faul, M., & Coronado, V. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 127). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5>
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia Risk After Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma. *JAMA Neurology*, 71(12), 1490. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2668>
- Gardner, R. C., & Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.001>
- Graham, N. S. N., & Sharp, D. J. (2019). Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: From mechanisms to clinical trials in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 90(11), 1221–1233. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317557>
- Hyder, A. A., Wunderlich, C. A., Puvanachandra, P., Gururaj, G., & Kobusingye, O. C. (2007). The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation*, 22(5), 341–353. <https://doi.org/10.3233/nre-2007-22502>
- Jodar, M. (2013). Capítulo IX: La neuropsicología de las demencias. In *Neuropsicología* (pp. 407–445).
- Ladak, A. A., Enam, S. A., & Ibrahim, M. T. (2019). A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, 131, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>
- Lee, Y.-K., Hou, S.-W., Lee, C.-C., Hsu, C.-Y., Huang, Y.-S., & Su, Y.-C. (2013). Increased Risk of Dementia in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: A Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE*, 8(5), e62422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062422>

- Li, Y., Li, Y., Li, X., Zhang, S., Zhao, J., Zhu, X., & Tian, G. (2017). Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PLOS ONE*, 12(1), e0169650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169650>
- LoBue, C., Cullum, C. M., Didehbani, N., Yeatman, K., Jones, B., Kraut, M. A., & Hart, J. (2018). Neurodegenerative Dementias After Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 30(1), 7–13. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17070145>
- Parkinson's Foundation. (2018). *Understanding Parkinson: Statistics*. <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>
- Plassman, B. L., Havlik, R. J., Steffens, D. C., Helms, M. J., Newman, T. N., Drosdick, D., Phillips, C., Gau, B. A., Welsh-Bohmer, K. A., Burke, J. R., Guralnik, J. M., & Breitner, J. C. S. (2000). Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, 55(8), 1158–1166. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.8.1158>
- Ramos-Cejudo, J., Wisniewski, T., Marmar, C., Zetterberg, H., Blennow, K., de Leon, M. J., & Fossati, S. (2018). Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine*, 28, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.021>
- Sartori, P., Anaya, V., Montenegro, Y., Cayo, M., & Barba, G. (2015). Variantes anatómicas del septum pellucidum. *Revista Argentina de Radiología*, 79(2), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2014.11.007>
- Schaffert, J., LoBue, C., White, C. L., Chiang, H.-S., Didehbani, N., Lacritz, L., Rossetti, H., Dieppa, M., Hart, J., & Cullum, C. M. (2018). Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 32(4), 410–416. <https://doi.org/10.1037/neu0000423>
- Schneider, A. L. C., Selvin, E., Latour, L., Turtzo, L. C., Coresh, J., Mosley, T., Ling, G., & Gottesman, R. F. (2021). Head injury and 25-year risk of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, alz.12315. <https://doi.org/10.1002/alz.12315>
- SCI JOURNAL. (2019). What's a Good Impact Factor & Why It Matters (with 2018/2019 Impact Factor Ranking in 27 Categories). *SCI JOURNAL*. <https://www.scijournal.org/articles/good-impact-factor>
- Smith, D. H., Johnson, V. E., & Stewart, W. (2013). Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 211–221. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.29>
- Washington, P. M., Villapol, S., & Burns, M. P. (2016). Polypathology and dementia after brain trauma: Does brain injury trigger distinct neurodegenerative diseases, or should they be classified together as traumatic encephalopathy? *Experimental Neurology*, 275, 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.06.015>
- Wilson, L., Stewart, W., Dams-O'Connor, K., Diaz-Arrastia, R., Horton, L., Menon, D. K., & Polinder, S. (2017). The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 16(10), 813–825. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30279-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30279-X)

6. Annexes

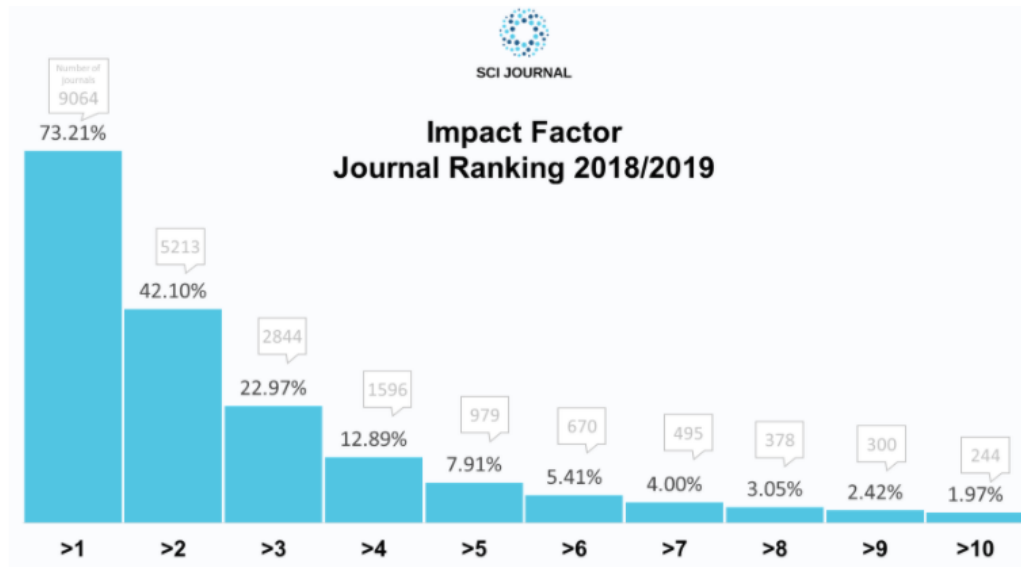


Figura 2: Percentatge acumulatiu del nombre de revistes en funció del Factor d'Impacte.
Recuperat del Web "<https://www.scijournal.org/articles/good-impact-factor>", 2019, SCI JOURNAL

Dany Cerebral Traumàtic: factor de risc en l'aparició de malalties neurodegeneratives?

Agents clau

Aquest resum executiu està dirigit als següents agents clau:

- Als diferents grups de recerca que investiguen aspectes relacionats amb les malalties neurodegeneratives, per tal que dirigeixin el focus dels seus estudis a l'ample conjunt de factors de risc que presenten aquests trastorns i a intentar desenvolupar tractaments que actuïn de forma preventiva a la seva aparició, perquè un cop hagin estat detectats aquests factors de risc, es pugui endarrerir o, fins i tot, evitar el desenvolupament de neurodegeneració.
- A les diferents institucions/entitats, ja siguin públiques (com el "Ministerio de ciencia e innovación" o el "Ministerio de Salud") o privades, encarregades d'atorgar beques a grups de recerca, per tal que es destinin més subvencions a aquesta línia d'investigació en tractar-se d'un tema que és de vital rellevància, donada l'elevada incidència que tenen aquestes malalties en la societat actual.
- Al conjunt de treballadors sanitaris que tracten amb pacients de danys cerebrals traumàtics per tal que estiguin informats respecte de les greus repercussions a llarg termini que pot suposar haver-ne experimentat algun (en especial si és sever o si se n'ha patit més d'un al llarg de la vida), i que es comencin a aplicar tractaments de forma preventiva en aquells pacients que presentin algun símptoma indicador de l'inici del desenvolupament d'una malaltia neurodegenerativa (petites pèrdues de memòria, tremolors, alteracions conductuals, etc.).
- Per últim, al col·lectiu de persones que han patit un dany cerebral traumàtic, sigui als mateixos afectats o als familiars, per tal que puguin entendre com d'important i necessari és seguir amb un tractament de per vida encara que la simptomatologia aguda del dany cerebral hagi disminuït.

Introducció

El **dany cerebral traumàtic** (Traumatic Brain Injury = TBI) és tot aquell dany cerebral, causat per un traumatisme, que fa que el funcionament normal del cervell es vegi afectat. Aquestes lesions s'han convertit en una de les causes que més morts i incapacitats provoquen en les societats actuals, trobant que **anualment uns 69 milions de persones arreu del món en pateixen un**.

A més de la variada simptomatologia que poden presentar els pacients de TBI en el període més proper al traumatisme, s'ha de tenir en compte que els danys cerebrals traumàtics poden fer que es desencadenin una **sèrie de processos neurals que aniran evolucionant i afectaran l'individu a llarg termini**. Estem parlant, més concretament, d'unes alteracions cerebrals que conduiran a la persona afectada a acabar desenvolupant una **neurodegeneració**. Es podran trobar casos, doncs, en els que es passarà d'una condició aguda, com és el dany cerebral traumàtic, a una condició crònica, com són les **malalties neurodegeneratives**.

Així doncs, el fet d'haver patit un **dany cerebral traumàtic esdevé un factor de risc per a l'aparició de les malalties neurodegeneratives**. Aquesta serà la premissa entorn de la qual es regirà aquest treball; en trobar evidències i dades que donin suport o desmenteixin la hipòtesi que els TBI són un factor de risc per a les **malalties d'Alzheimer i de Parkinson**, trastorns sobre els quals s'ha decidit centrar aquesta revisió.

Es tracta d'un tema de gran rellevància, ja que les malalties neurodegeneratives són aquelles que tenen uns índexs de prevalença més elevats en el grup poblacional de gent gran. És molt important, doncs, començar a entendre quines són les conseqüències que pot tenir el fet d'haver patit un TBI, així com quins són els factors de risc que afavoreixen l'aparició dels trastorns neurodegeneratius. D'aquesta manera, no només es podran començar a administrar millors tractaments per aquestes malalties, sinó que també es podran iniciar intervencions d'una manera preventiva quan s'hagin identificat els possibles factors de risc que contribueixin a la seva aparició.

Metodologia

Per a la realització d'aquest treball, el qual és una revisió sistemàtica, s'ha consultat un total de **25 fonts documentals** que s'han obtingut a través de la base de dades Pubmed. A l'hora de realitzar la cerca d'articles s'han aplicat els següents filtres:

- Cercar només aquells articles que pertanyin a revistes amb **factors d'impacte iguals o superiors a 3**. Això ha permès descartar tots els articles amb factors d'impacte inferiors a aquest valor, assegurant que només s'utilitzen aquells que pertanyen al 20% de revistes "de més qualitat".
- Cercar només aquells articles que hagin estat **publicats en els darrers 10 anys**. D'aquesta manera, es pot assegurar que tota la informació que es reculli estigui tan actualitzada com sigui possible.

Una vegada establerts aquests dos filtres, les paraules clau que s'ha utilitzat a la base de dades de Pubmed per cercar els articles han estat: **"TBI; Alzheimer"** i **"TBI; Parkinson"**. A partir d'aquí, les fonts documentals s'han escollit segons la relació que guarden el títol i l'*abstract* de l'article consultat amb els diferents temes que s'ha tractat en aquest treball.

S'ha utilitzat aquests mètodes de filtratge per tal que la metodologia del treball i els resultats de cerca que s'ha trobat **siguin el més replicables possible**.

Evidències

A través de la cerca realitzada, s'ha obtingut un seguit d'evidències respecte de la relació existent entre els TBI i les malalties neurodegeneratives d'Alzheimer i de Parkinson. Aquestes poden classificar-se en funció de si les investigacions consultades són referents a **dades epidemiològiques** o si fan referència a les diferents **alteracions neurals iniciades pel TBI** que mostren aquests pacients.

Quant a les dades epidemiològiques, s'ha obtingut evidències que demostren que existeix una relació entre el fet d'haver patit un TBI i la futura aparició d'una malaltia neurodegenerativa, arribant a trobar investigacions, fins i tot, que assenyalen que el **fet d'haver patit un dany cerebral traumàtic pot incrementar un 25% el risc d'acabar patint una neurodegeneració**.

Altres evidències posen de manifest la importància de molts altres factors com, per exemple, **l'edat a la qual s'ha patit el traumatisme** (a major edat, més risc de patir neurodegeneració) o **el nombre de TBI que s'hagi patit al llarg de la vida** (a major nombre, més risc). Per últim, i per acabar de posar de manifest com rellevants són aquests danys a l'hora de desenvolupar un trastorn neurodegeneratiu, s'ha trobat que els **TBI serien els responsables d'aproximadament el 5-15% del total de diagnòstics d'aquestes malalties**.

D'altra banda, s'ha observat l'existència d'una sèrie d'alteracions neurals engegades pel TBI que expliquen l'increment del risc per a l'aparició d'Alzheimer i de Parkinson, en ser mecanismes que es troben també alterats en aquestes dues patologies. Alguns dels mecanismes neurals que s'inicien a conseqüència del TBI, que van evolucionant durant anys i que incrementen aquest risc són:

- El **dany axonal difús** és una de les conseqüències més freqüents després d'un TBI i un dels mecanismes més relacionats amb l'acumulació anòmla de proteïnes, alteració clau en l'aparició de l'Alzheimer i el Parkinson.
- La **neuroinflamació**, podent trobar casos en els quals aquesta alteració perdura fins 17 anys després del traumatisme.
- **L'acumulació anòmla de proteïnes:**
 - **Proteïna Beta-amiloide:** molt relacionada amb l'Alzheimer.
 - **Hiperfosforilació de proteïnes TAU:** molt relacionada amb l'Alzheimer i el Parkinson.
- **Atròfia cerebral:** alguns pacients de TBI presenten anualment una pèrdua de massa cerebral d'un 1'5%, confirmant la progressiva neurodegeneració irreversible que es produeix en aquestes malalties.

Conclusions

En aquest treball, doncs, no només s'han pogut trobar dades epidemiològiques que confirmen la relació entre el TBI i els dos trastorns neurodegeneratius tractats sinó que, a més, s'ha trobat l'existència d'una sèrie d'alteracions neurals que són engegades pel dany cerebral traumàtic i que serien les responsables d'acabar causant a llarg termini una neurodegeneració. Aquestes, interaccionant amb altres factors, formaran una càrrega patològica que predisposarà al subjecte a presentar una neurodegeneració. Així doncs, a partir de les evidències que s'han aportat, s'ha pogut confirmar com, efectivament, **el dany cerebral traumàtic és un factor de risc per a l'aparició de l'Alzheimer i del Parkinson**.

A partir de les conclusions a les quals s'ha arribat en aquest treball, es creu convenient que se segueixin duent a terme investigacions en aquesta línia de recerca per tal d'acabar esvaint les diferents incògnites que queden per resoldre i per tal de trobar consens entre les diferents discrepàncies que presenten algunes investigacions. També es considera indispensable que la recerca científica comenci a dirigir les seves investigacions a desenvolupar intervencions i tractaments que s'apliquin de forma preventiva en aquelles persones que presentin factors de risc que la facin vulnerable a patir un trastorn neurodegeneratiu. Incidint de forma preventiva en l'adquisició d'aquestes patologies, enrederint o, fins i tot, evitant la seva aparició, es podrà reduir l'elevat impacte que tenen les malalties neurodegeneratives en la societat actual.

Pot detectar-se preventivament l'aparició de malalties neurodegeneratives?

El fet d'haver experimentat un traumatisme cranioencefàlic augmenta el risc per a desenvolupar a llarg termini malalties com l'Alzheimer o el Parkinson.

La detecció, la prevenció i la cura de les malalties neurodegeneratives són alguns dels reptes més importants als que han de fer front actualment les investigacions científiques. Trastorns com l'Alzheimer o el Parkinson, dels quals encara queden molts aspectes per estudiar, són aquells que tenen una incidència més elevada en la població major de 65 anys i són, indubtablement, una de les causes més severes d'incapacitació en aquest grup poblacional.

"Entre un 5-10% de les persones majors de 70 anys desenvoluparà Alzheimer." ¹

(APA, 2013)

Però, i si fóssim capaços de detectar l'aparició d'un important percentatge d'aquests trastorns de forma preventiva? I si el fet d'haver experimentat un traumatisme cranioencefàlic ens advertís que aquella persona es troba en risc de desenvolupar malalties com l'Alzheimer o el Parkinson?

Aquestes són les hipòtesis que s'han plantejat en el treball de final de grau d'un estudiant de la Universitat Autònoma de Barcelona en el qual, mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura científica vigent, s'ha pogut comprovar com, efectivament, els traumatismes cranioencefàlics són un important factor de risc que predisposa a desenvolupar malalties neurodegeneratives a llarg termini.

"Els traumatismes cranioencefàlics serien els responsables d'entre el 5-15% del total de diagnòstics de malalties neurodegeneratives." ²

(Graham i Sharp, 2019)

"Pacients amb historial de lesions cerebrals presenten 1'6 punts més de risc de patir neurodegeneració que la població general." ³

(Li et al., 2017)

A més, a partir d'evidències extretes de 25 fonts documentals diferents, no només s'ha pogut veure a partir de dades epidemiològiques com existeix una relació entre aquestes lesions i els trastorns neurodegeneratius sinó que també s'ha trobat l'existència d'una sèrie d'alteracions neurals que són engegades pel traumatisme cranioencefàlic i que serien les responsables d'acabar causant a llarg termini malalties com l'Alzheimer o el Parkinson, en ser els mecanismes que es troben alterats també en aquests trastorns.

“La presència de processos neurals alterats com la neuroinflamació o l’acumulació anòmla de proteïnes després d’una lesió cerebral, en relació amb altres factors, formarà una càrrega patològica que predisposarà al subjecte a presentar una neurodegeneració.”

Així doncs, tenint en compte la rellevància que té el tema de les malalties neurodegeneratives en la societat actual, les conclusions a les quals s’ha arribat poden ser de vital importància, en tant que poden ajudar en la detecció preventiva d’aquestes malalties, així com instar a la recerca científica a dirigir el focus de les investigacions a trobar tractaments que s’apliquin de forma preventiva en aquelles persones que presentin factors de risc que la facin vulnerable a patir els trastorns esmentats.

Incidint de forma preventiva en l’adquisició d’aquestes patologies, enrederint o, fins i tot evitant la seva aparició, es podrà reduir l’elevat impacte que tenen les malalties neurodegeneratives en la societat actual.

¹ American Psychiatric Association [APA]. (2013). Neurocognitive Disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm17>

² Graham, N. S. N., & Sharp, D. J. (2019). Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: From mechanisms to clinical trials in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 90(11), 1221–1233. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317557>

³ Li, Y., Li, Y., Li, X., Zhang, S., Zhao, J., Zhu, X., & Tian, G. (2017). Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PLOS ONE*, 12(1), e0169650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169650>