

Breve biografía de Alois Alzheimer

J.M. Pérez-Trullén

Neurología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

RESUMEN

Normalmente conocemos algunos aspectos de la biografía de determinados médicos pero nuestro interés se centra casi siempre en su actividad profesional. Sin embargo, hemos de reconocer que muchas veces en estas biografías se encuentran las claves que han conducido a descubrimientos o hallazgos y si no están en ellas las causas, si al menos el interés por saber aspectos más allá de lo puramente científico y que ayudan a comprender mejor a la persona. Alzheimer es uno de los epónimos más usados en neurología, pero pocas veces nos paramos a pensar quién fue realmente esta persona, cómo fue la descripción de la enfermedad que lleva su nombre y en qué circunstancias se produjo. Este artículo intenta acercarse a estos aspectos.

PALABRAS CLAVE

Alois Alzheimer, biografía, historia, actividad profesional, docencia

Alois Alzheimer nació el 14 de junio de 1864 en el domicilio familiar situado en el nº 273 de la Würzburger Strasse en Marktbreit-am-Main en el seno de una familia profundamente católica. Su padre, Eduardo, se casó tres veces, primero con Eva María Sabina Busch que falleció precozmente, luego con su cuñada Theresia Busch, la madre de Alois, que también falleció precozmente y finalmente con Marta Katharina María Geiger. Fruto de estos tres matrimonios nacieron ocho hijos (Karl Eduard, Aloysius 'Alois', Anna Johanna Barbara Sabina, Eduard Roman, Max Theodor Alexander, Maria Crescentia Elisabeth, Johann Alfred y Eugenia). Inició sus estudios en 1870 en la Escuela Elemental Católica de Marktbreit para continuarlos a partir de 1874 en el Instituto Real Humanístico de Aschaffenburg, donde se graduó en 1883.

En abril de 1894 se casó con Cecilie Simonette Nathalie Geisenheimer, teniendo el matrimonio tres hijos, Gertrud (1895-1980), Hans (1896-1981) y María (1900-1977)¹⁻⁵. La independencia económica que adquirió Alzheimer con este matrimonio le permitió pagar de su propio bolsillo gran parte de sus trabajos y costes que se originaban en su laboratorio⁶. Cecilie falleció prematuramente el 28 de febrero de 1901 a los 41 años y Alzheimer decidió no volverse a casar, volcándose entonces en su trabajo.

Persona corpulenta y ligeramente obesa, sus rasgos faciales estaban marcados por su amplio y cuidado bigote y por una cicatriz sobre la mejilla izquierda, consecuencia

de un accidente durante una competición de esgrima en su juventud. Fue creativo, afable, optimista, cariñoso, divertido y con un humor expansivo, que contrastaba con el carácter obsesivo-compulsivo de su gran amigo y compañero Nissl⁷. A nivel científico era extraordinariamente reflexivo y crítico, primero consigo mismo y después con quienes le rodeaban, buscando con precisión y objetividad la verdad científica en sus descripciones e investigaciones y dando máxima importancia a valores como la honradez, la constancia y la minuciosidad. Cuidadoso observador, escrutaba hasta los mínimos detalles de las preparaciones histológicas, capacidad que complementaba con un gran poder de deducción. Expresó sus opiniones científicas de modo claro y conciso, y siempre tras un período previo de exhaustiva y profunda reflexión, lejos de toda especulación irreal sin base ni argumentación (figura 1).

Fue, en palabras de sus compañeros y de Kraepelin, un obsesivo de su trabajo, que llegó a convertirse casi en una adicción puesto que, posiblemente como mecanismo de huida de la tristeza tras el fallecimiento de su esposa, trabajaba hasta de noche. Nissl lo describe como "enemigo de toda exageración, especulaciones y quimeras fantásticas..."

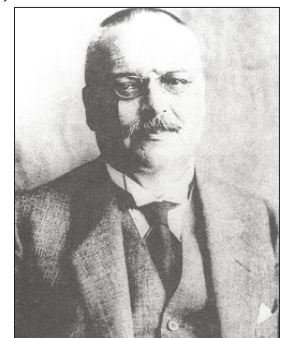


Figura 1.
Alois Alzheimer (1864-1915)

Autor para correspondencia: Dr. J.M. Pérez-Trullén
Hospital Royo Villanova.
Avda. San Gregorio, 30 – 50015, Zaragoza, España

Correo electrónico: jmptrullen@gmail.com

y lleno de ardiente entusiasmo por aquello en lo que creía, él no sólo era defensor de esa línea de investigación, sino también su mejor reclamo⁸. En la nota del obituario realizada por Young años más tarde, en 1935, y publicada en *Archives of Neurology and Psychiatry*, se afirma que “fue un científico de mente lúcida que supo dónde era necesaria la investigación y dónde no era provechosa. La confianza y autocrítica marcaron su trabajo. Quien le conoció percibió su bondad, gentileza y fuerza de espíritu⁹. Su generosidad científica permitió que algunos de sus casos (pacientes de Bonfiglio y Perusini) o estudios (los ovillos neurofibrilares de Fuller) fuesen publicados por discípulos suyos. Bonfiglio con motivo de la necrológica italiana para su maestro afirmó:

Con la muerte del Prof. Alzheimer se apaga uno de los principales artifices de la histopatología de los centros nerviosos, aplicada especialmente a la solución de las múltiples y difíciles interrogantes histopatológicos de las enfermedades mentales... Alemania pierde hoy uno de sus hombres más importantes. Esta pérdida supone más que una batalla perdida. Sin embargo, Alemania no tiene hoy tiempo para considerar cuanto más han servido a la causa de la civilización hombres como Alzheimer en vez de todos sus generales que con violencia, terror y devastación pretenden civilizar el mundo¹⁰.

Sin embargo, también existen zonas oscuras en su biografía como la apología que realizó de la guerra y que ni siquiera por las circunstancias que se vivían en Alemania en ese momento tendría justificación. En este sentido, afirmó al estallar la I Guerra Mundial:

La guerra, si bien causa algunas heridas a los nervios, también puede resultarles de provecho pues estimula la voluntad, la valentía y el espíritu emprendedor del género humano. [...] La patria estaba amenazada por todas partes, éramos perfectamente conscientes de que no podíamos esperar clemencia a menos que ganásemos¹.

En esta línea, es obligado reseñar que fue miembro de la Sociedad Alemana de Higiene Racial (*Deutschen Gesellschaft für Rassen-Hygiene*), sociedad fundada por su compañero y sustituto como jefe clínico en Munich, E. Rüdin, que fue posteriormente asesor de Política Racial del Ministerio del Interior del Reich.

Carrera científica, investigadora y docente

La actividad profesional de Alzheimer cubrió las tres áreas del desarrollo profesional: la clínico-asistencial, la docente y la científico-investigadora, y en todas ellas destacó con alguna aportación significativa.

El 15 de octubre de 1883 comenzó la carrera de medicina, primero en la Universidad Real Friedrich-Wilhelm de Berlín hasta el 15 de marzo de 1884, cuando se trasladó a la Universidad Julius-Maximilian de Würzburg, donde conoció a R. von Kölliker, uno de sus primeros mentores. Permaneció en esta Universidad hasta el 20 de octubre de 1886, para solicitar un nuevo traslado a la Universidad Eberhard-Karl de Tübinga para, finalmente, volver a la Universidad de Würzburg, en la que se licenció y defendió su tesis, *Über die Ohrschmalzdrüsen* (Sobre las glándulas ceruminosas del oído), bajo la dirección de von Kölliker, y obtuvo *summa cum laude* en el examen estatal para la Habilitación Médica¹.

Sin motivo aparente, dejó su trabajo con von Kölliker para acompañar durante un viaje de cinco meses a una mujer que padecía una enfermedad mental², hecho que pudo influir significativamente para orientar su futuro profesional hacia el estudio y tratamiento de este tipo de enfermedades. Por ello, en diciembre de 1888 se incorporó como médico asistente en el *Städtischen Heilanstalt für Irre und Epileptische* de Frankfurt donde conoció a Emil Sioli y a Frank Nissl. En marzo de 1903 se desplazó a trabajar al Centro Psiquiátrico dirigido por Kraepelin en Heidelberg, pero en octubre de ese mismo año, a raíz de obtener Kraepelin la cátedra de Psiquiatría en la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich, se trasladó al Instituto Psiquiátrico de dicha ciudad donde se incorporó como neuropatólogo y jefe del Laboratorio de Neuroanatomía³.

Finalmente, en agosto de 1912 Alzheimer obtuvo la Cátedra de Psiquiatría y Neurología en la Universidad de Breslau, lo que motivó un nuevo traslado. A raíz de su incorporación a Breslau, presentó un cuadro compatible con amigdalitis que fue mal curada y se complicó posteriormente con una bacteriemia que le ocasionó una endocarditis dejándole una insuficiencia cardíaca⁴. Desde entonces padeció ya de forma continua y progresiva un deterioro de su salud, con frecuentes episodios de angina de pecho y disnea, lo que le obligó a ir reduciendo, especialmente en sus últimos dos años de vida, su actividad profesional. Falleció en Breslau el 19 de diciembre de 1915, tan sólo once días después de la muerte en acto de guerra de su amigo y discípulo Gaetano Perusini, a consecuencia de un fracaso cardíaco y renal⁵.

Actividad investigadora y científica

Aunque se ha considerado a von Kölliker como la primera persona que le animó a dedicarse a la investigación de la patología del córtex cerebral, en realidad fueron Sioli y especialmente Nissl quienes le orientaron en este sentido, dejando este último su impronta en la formación neuropa-

tológica de Alzheimer. No obstante, él siempre remarcó que era no sólo neuropatólogo, sino también un clínico que buscaba, en palabras de Kraepelin, “ayudar a la psiquiatría con el microscopio”⁶, de forma que uno de sus objetivos fue “fomentar el conocimiento científico de la psiquiatría”¹¹, y encontrar una correlación anatomoclínica en las enfermedades mentales. Nissl, además de su mejor amigo, fue también su principal maestro, aprendiendo bajo su tutela e influencia las más novedosas técnicas histopatológicas de la época, con las que inició sus primeras investigaciones sobre las alteraciones microscópicas en las enfermedades mentales. Formaron un tándem científico excepcional, en el que Nissl aportaba la innovación e imaginación y el interés por nuevos problemas experimentales y metodológicos a nivel neuropatológico, mientras que Alzheimer reunía una serie de virtudes que facilitaban y predisponían para el desarrollo científico. Entre estas virtudes, algunas ya citadas con anterioridad, estaban la constancia, la minuciosidad, un agudo sentido de observación y un gran poder de deducción y análisis. La precisión y exactitud de sus descripciones y su destacada habilidad como dibujante anatómico facilitaron también la difusión de sus trabajos científicos.

La etapa clave de Alzheimer fue el período de estancia en Munich con Kraepelin en la cual se pueden diferenciar dos subetapas divididas por el momento clave en la biografía de Alzheimer, la descripción del primer caso con su enfermedad (1906). Su primera comunicación científica data de 1892, *Über einen Fall von spinaler progressiver Muskeltrophie mit hinzutretender Erkrankung bulbärer Kerne und der Rinde* (Sobre un caso de atrofia muscular espinal progresiva asociada a afectación de los núcleos bulbares y del córtex), realizada mientras trabajaba en el Hospital de Frankfurt. En 1903, E. Kraepelin lo convenció para que se trasladase a Heidelberg y escribiese, con objeto de seguir en la carrera académica, su *Habilitationsschrift* (Memoria de habilitación docente) titulada *Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse* (Estudios histológicos sobre el diagnóstico diferencial de la parálisis progresiva)¹² (figura 2). Le llevó unos cuatro años preparar la memoria - de 297 páginas con catorce láminas dibujadas y coloreadas por el propio Alzheimer y numerosas fotografías, en la que expuso los hallazgos postmortem de 170 pacientes

afectos por una parálisis general progresiva, investigados anatomopatológicamente por él durante su estancia en Frankfurt, cuyas descripciones neuropatológicas tienen todavía perfecta vigencia. Esta memoria, realizada bajo la influencia de su amigo W. H. Erb y la dirección de E. Kraepelin, marcó el inicio de su auténtica carrera investigadora, aunque había escrito con anterioridad varios trabajos sobre este mismo proceso: *Die Frühform der progressiven Paralyse* (La parálisis general progresiva en su forma temprana), presentado en la LXVI Reunión de Científicos Alemanes (Viena, 24-30 de septiembre de 1895); *Über die anatomische Ausbreitung des paralytischen Degenerationsprozesses* (Sobre la diseminación anatómica de los procesos degenerativos en la parálisis), presentado en la LXVII Reunión de Científicos y Médicos Alemanes (Frankfurt, 1896) y *Ein Fall vonluetischer Meningomyelitis und Encephalitis* (Un caso de meningomielitis y encefalitis luética) (1897). Este tema siguió apasionándole y fue posiblemente sobre el que más publicó: *Progressive paralyse und endarteriitische Lues des Gehirns* (Parálisis progresiva y endarteritis luética cerebral) (1905), *Zur pathologischen Anatomie der Paralyse und der paralyseähnlichen Erkrankungen* (Sobre la anatomía patológica de la parálisis y enfermedades tipo parálisis) (1906), *Die stationäre Paralyse* (La parálisis estacionaria) (1907), *Die Frage der stationären Paralyse der Irren* (La cuestión de la parálisis estacionaria en los dementes) (1907), *Die syphilitischen Geistesstörungen* (Los trastornos mentales sifilíticos) (1909), etc.

En Breslau, Alzheimer siguió con su proyecto docente y de investigación pero sobre todo se volcó en la búsqueda de la organicidad de los procesos mentales para lo cual inició una recopilación, finalmente inconclusa, sobre hallazgos neuropatológicos en las psicosis endógenas, a las que atribuía como origen una degeneración cerebral^{13,14}. Estaba convencido de que las enfermedades psíquicas eran enfermedades cerebrales específicas, resultado de cambios neuronales⁹. Por eso, siempre sostuvo, al igual que defendió Kraepelin en su libro *Dementia praecox und Paraphrenia* (1919), que aquellas tenían un origen orgánico, especialmente la *Dementia praecox* (esquizofrenia)^{15,16}. Respecto a la esquizofrenia se esforzó en la búsqueda de una organicidad y de unos hallazgos neuropatológicos describiendo bandas gliales, cambios pigmentarios regresivos, degeneración del cuerpo neuronal y pérdida

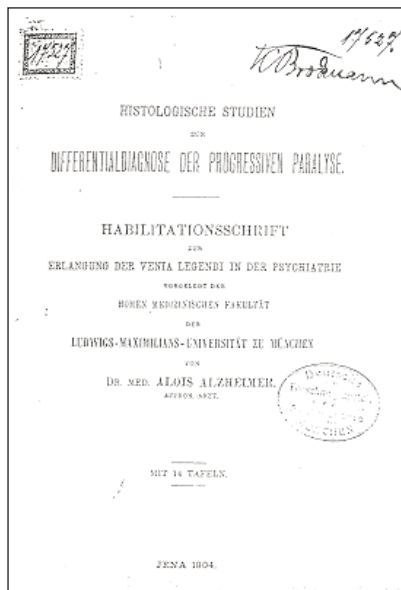


Figura 2. Habilitación docente de Alzheimer

neuronal en diversos estratos corticales⁹. En esta línea, uno de sus últimos objetivos docentes fue escribir un tratado de neuropatología (*Die Anatomie der Geisteskrankheiten*).

Los dos primeros años de esta nueva etapa en Breslau fueron quizá los más productivos desde el punto de vista científico, probablemente ilusionado por la nueva cátedra y la independencia de criterio que le proporcionaba. En el año 1911, entre comunicaciones a congresos y publicaciones, realizó once trabajos científicos. A lo largo de su vida publicó más de 70 artículos científicos entre los que destacaría, además de sus estudios sobre la demencia y la neurosífilis, los dedicados a la anatomía patológica de la corea de Huntington (*Über die anatomische Grundlage der Huntingtonschen Chorea und der choreatischen Bewegungen überhaupt*), la epilepsia (describió la pérdida de neuronas en el hipocampo, la esclerosis de Ammon en un grupo de epilépticos) (*Über rückschreitende Amnesie bei der Epilepsie, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Epilepsie y Die Gruppierung der Epilepsie*), la psiquiatría forense (*Ein geborener Verbrecher*), la psiquiatría epidemiológica, el control de natalidad en mujeres con enfermedades mentales (*Über die Indikationen für eine künstliche Schwangerschaftsunterbrechung bei Geisteskranken*), la neuroglía (*Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihre Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe*), la regeneración del sistema nervioso periférico (*Über die Degeneration und Regeneration an der peripheren Nervenfasern*), sobre técnicas diagnósticas (*Einige Methoden zur Fixierung der zelligen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit*), las dificultades diagnósticas en psiquiatría (*Die diagnostischen Schwierigkeiten in der Psychiatrie*), la enseñanza de la neurología (*Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von der Epilepsie*), el alcoholismo (*Das Delirium alcoholicum febrile Magnan's, Faelle von Methylalkoholvergiftung*), la oligofrenia (*Einiges über die anatomischen Grundlagen der Idiotie*), la histeria (*Über einen Fall von hysterischer Bulbarparalyse, Die hysterischen Geistesstörungen*), la esquizofrenia (*Beiträge zur pathologischen Anatomie der Dementia praecox*), la correlación entre anatomía patológica y enfermedad mental (*Haben wir bei den verschiedenen Geisteskrankheiten mit anatomischem Befund einen histologisch annähernd gleichen Krankheitsprozess voraussetzen?, Einiges zur pathologischen Anatomie der chronischen Geistesstörungen, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Seelenstörungen des Greisenalters, Ergebnisse auf dem Gebiete der pathologischen Histologie der Geistesstörungen*), el delirio (*Das Delirium acutum*), la gestión sanitaria en psiquiatría (*Ist die Einrichtung einer*

psychiatrischen Abteilung im Reichsgesundheitsamt erstrebenswert?), la guerra y las enfermedades neurológicas y psiquiátricas (*Tödliche Auswirkungen des Krieges auf Nervensystem und Psyche, Der Krieg und die Nerven*).

La actividad docente

Desde el punto de vista docente, una de las grandes pasiones de Alzheimer, podemos diferenciar tres grandes etapas en su actividad profesional. La previa a su Habilitación Docente en 1904, la segunda entre la Habilitación Docente y la obtención de la Cátedra en Breslau (1904-1912) y finalmente entre la obtención de la Cátedra de Breslau y su fallecimiento (1912-1915) en la cual el empeoramiento de su salud fue limitando significativamente su actividad docente y científica.

El 23 de julio de 1904 expuso su Lección Magistral sobre el tema *Die hysterischen Geistesstörungen* (Las demencias histéricas), siendo nombrado profesor de la Facultad de Medicina de la Real Universidad Ludwig-Maximilian de Munich el 10 de agosto de 1904, *ausserordentlicher*. El 30 de diciembre de 1909 la Universidad de Munich le nombró Catedrático Extraordinario y el 16 de julio de 1912 Catedrático de Neurología y Psiquiatría de la Universidad Friedrich-Wilhelm en Breslau (actualmente Wrocław en Polonia) y Director del Hospital Clínico de Psiquiatría y Enfermedades Nerviosas de dicha ciudad, por lo que dejó Munich, siendo sustituido como jefe del laboratorio de neuropatología por W. Spielmeyer. Cuando se trasladó a Breslau el 15 de agosto de 1912 le acompañó su discípulo F. Lewy.

Su afán divulgador no se limitó a la publicación de artículos y comunicaciones a reuniones científicas, sino que en 1909 fue cofundador con Max Lewandowsky, redactor y más tarde director, con el apoyo y deseo de Kraepelin, de la revista médica *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, donde Alzheimer se encargaba de la parte psiquiátrica y Lewandowsky de la neurológica⁴ (figura 3). En esta revista publicó gran parte de sus estudios neuropatológicos. Además, junto con Nissl editó el *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde* en seis tomos¹⁷, publicados entre 1904 y 1918, cuyo objetivo era mostrar la existencia de unos hallazgos neuropatológicos específicos en los diferentes procesos mentales que demostrasen la existencia de un origen orgánico de los mismos (figura 4).

Su importante labor docente no se restringió únicamente al ámbito universitario, sino que también la desempeñó a través de la realización y dirección de un curso anual de postgrado en el Hospital de Munich sobre neuropatología de unos

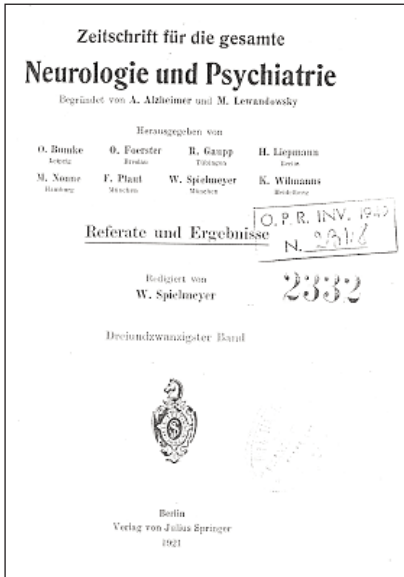


Figura 3. Portada de la revista *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, fundada por Alzheimer y Lewandowsky

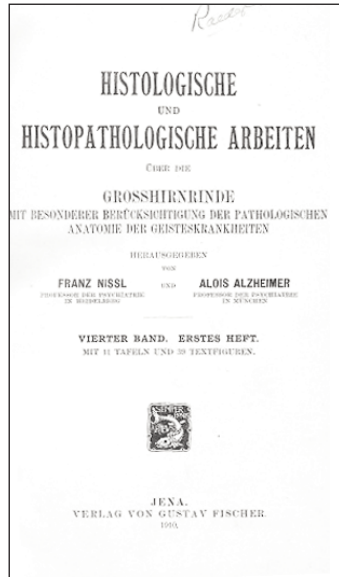


Figura 4. Revista publicada con Nissl y que perteneció a su compañero Raeckerr

veinte días de duración (cien horas teóricas y prácticas) cuyo objetivo era la actualización clínica y anatomopatológica de las enfermedades mentales, abierto a científicos de todos los países interesados en las neurociencias. Este curso facilitó el contacto entre científicos de diversas escuelas neurológicas y permitió la difusión de los hallazgos y observaciones neuropatológicas de Alzheimer, así como la de sus técnicas neurohistológicas. Además, hay que señalar su contribución a la formación de numerosos y destacados especialistas que acudían a su laboratorio desde distintos lugares del mundo para aprender directamente con él sus diversas técnicas y procedimientos diagnósticos neuropatológicos.



Figura 5. Foto de Alzheimer⁷ con sus principales discípulos: Lotmar¹, Sra. Grombach² (primera asistente técnica), Rosenthal³, Cerletti⁴, Allers⁵, Bonfiglio⁶, Achúcarro⁸, Perusini⁹, Lewy¹⁰. La figura entre Lotmar y Rosenthal podría ser su ayudante de laboratorio Karl G.

Su prestigio anatomoclínico hizo que muchos neurólogos y neuropatólogos solicitasen trabajar en su laboratorio de Munich, de modo que los veinte asientos de que disponía su laboratorio estaban permanentemente ocupados, destacando entre sus discípulos los alemanes C. von Hoesslin, F. H. Lewy, K. Kleist, H. G. Creutzfeldt y A. M. Jakob; el rumano C. von Eónomo; los italianos F. Bonfiglio, G. Perusini, U. Cerletti y F. Fulci; los polacos T. Simchowicz y St. Rosenthal; los rusos B. Doinikow, A. Farworsky y L. Omorokow; los americanos S. Fuller, L. Casamajor, C. Farrar, H. A. Cotton y S. E. Jelliffe; los suizos F. Lothmar y G. Biondi; el noruego H. Evensen; el inglés M. C. Campbell; el francés A. Debau; el argentino L. Merzbacher, etc. (figura 5). Entre sus discípulos hay que destacar a los españoles N. Achúcarro y G. R. Lafora¹⁸. Precisamente N. Achúcarro fue el primero que describió un caso de enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos mientras

trabajaba en Washington¹⁹ (figura 6).

La entrega de Alzheimer hacia sus discípulos fue siempre muy desinteresada y generosa. En este sentido, podemos poner el ejemplo de permitir que Fuller²⁰, bajo su dirección, describiese los ovillos neurofibrilares unos meses antes que el propio Alzheimer lo hiciese en el Congreso de Tubinga y facilitó también a Bonfiglio²¹ y a Perusini²² el material necesario para el análisis de los casos de Enfermedad de Alzheimer que estos autores publicaron. Este espíritu docente le acompañó toda su vida e hizo que uno de sus últimos objetivos, la realización de un tratado de anatomía patológica de las enfermedades mentales (*Die Anatomie der Geisteskrankheiten*), inconcluso, fuese concebido como libro de texto de psiquiatría. Finalmente, Alzheimer dejó dos importantes consejos a sus discípulos: tener constancia y una mente abierta, sin dogmatismos.

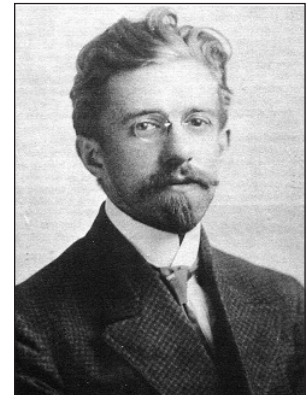


Figura 6. N. Achúcarro

Actividad clínico-asistencial

Esta actividad la llevó a cabo en sus dos vertientes fundamentales: la clínica y la neuropatológica ya que, como dijo Kraepelin, fue un científico que “quería ayudar a la

psiquiatría con el microscopio²³ y de por sí, Alzheimer se incorporó al Instituto de Kraepelin en calidad de neuropatólogo. Sin embargo, y aunque siempre cultivó ambas actividades, fue sobre todo un clínico interesado en las enfermedades mentales de origen cerebral, tanto las puramente psiquiátricas como las propiamente neurológicas. Aunque ha pasado a la historia por sus trabajos sobre la enfermedad que lleva su nombre, también mostró un especial interés por otras enfermedades, como la epilepsia, la parálisis general, el ictus, etc.

Durante el período de estancia en Frankfurt fue compañero, entre otros, de Lilienstein, J. Raecke, K. Brodmann, A. Friedländer, M. Sander, F. Resch y sobre todo, de Franz Nissl, quien permaneció en Frankfurt hasta octubre de 1895, en que se trasladó a Heidelberg. A raíz de este traslado, Alzheimer se presentó a la plaza de Jefe Clínico en este Centro de Frankfurt el 6 de octubre de 1895, tomando posesión de dicho cargo el 21 de julio de 1896 y permaneciendo en él 15 años, hasta el 1 de marzo de 1903. Nissl y Alzheimer se volvieron a juntar cuando Kraepelin, influido por Nissl, le llamó para trabajar con él en Heidelberg. El 25 de octubre de 1906, nueve días antes del Congreso de Tubinga, Alzheimer fue nombrado, a propuesta de Kraepelin, vicedirector con cargo de Jefe Clínico del Hospital Psiquiátrico de Munich y debido a la confianza que había depositado en él desempeñaba también el papel responsable clínico y administrativo del Hospital en ausencia de Kraepelin^{5,24,25}.

Sin embargo, tres años más tarde, el 22 de febrero de 1909 presentó voluntariamente su cese a la plaza de Jefe Clínico, que pasó a Rüdín, argumentando que era para dedicar más tiempo a la docencia e investigación¹. En agosto de 1912 se incorporó a la Universidad de Breslau como catedrático de Neurología y Psiquiatría y Director del Hospital Clínico de Psiquiatría y Enfermedades Nerviosas de dicha ciudad.

Desde el punto de vista clínico, las personas que más influyeron sobre Alzheimer fueron Sioli, Nissl, Binswanger y Kraepelin, con quienes mantuvo no sólo una relación de discípulo-maestro, sino también una profunda amistad, especialmente con Nissl, que fue testigo de su boda y padrino de una de sus hijas. Cada uno

de los autores antes citados contribuyó a la formación médica y científica de Alzheimer en un área concreta. E. Sioli estimuló en Alzheimer el interés clínico por los procesos con deterioro cognoscitivo y las enfermedades mentales, siendo además la primera persona que formó a Alzheimer en la patología neuropsiquiátrica; F. Nissl enseñó a Alzheimer las técnicas microscópicas neurohistológicas, despertando su interés por los estudios microscópicos de los procesos mentales y la búsqueda de una correlación anatomoclínica; la relación entre ambos fue tan estrecha que es difícil saber quién de ellos influyó más sobre el otro²⁶⁻²⁸; O. Binswanger le animó a estudiar los procesos cerebrovasculares y E. Kraepelin a buscar e investigar la organicidad en las enfermedades mentales²⁹. Sin duda, fue Kraepelin quien más contribuyó a determinar la trayectoria profesional de Alzheimer y el que definitivamente marcó su importancia en la historia de la Medicina a partir de la introducción en su *Tratado de Psiquiatría* en la edición de 1910 (*Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*) del epónimo Enfermedad de Alzheimer (figuras 7 y 8).

Kraepelin, influido por la corriente biologista, intentaba localizar la topografía de las funciones cerebrales y establecer una correlación clínico-patológica en las enfermedades mentales. Desde su pequeño laboratorio en el tercer piso del Instituto en Munich, Alzheimer dio un impulso notable, tanto desde el punto de vista anatomopatológico como clínico, al estudio de las demencias, al introducir nuevas técnicas histológicas¹⁷ para analizar detalladamente las alteraciones de las estructuras cerebrales y describir, finalmente, la enfermedad que lleva

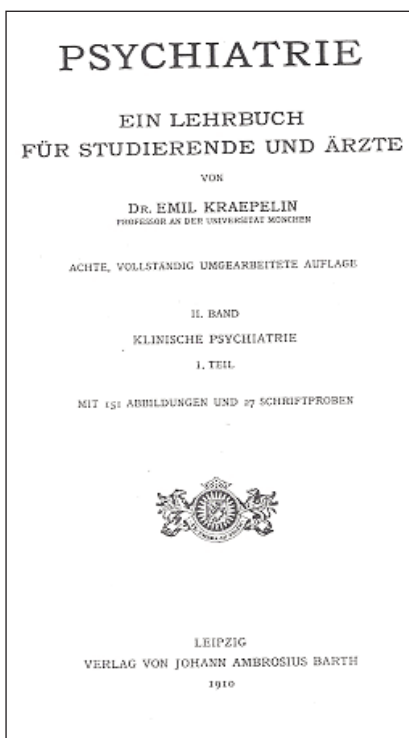


Figura 7. Edición de 1910 del *Tratado de Psiquiatría* de E. Kraepelin donde se nombra por primera vez la Enfermedad de Alzheimer

Figura 8. Sumario del *Tratado de Psiquiatría* de E. Kraepelin donde se nombra por primera vez la enfermedad de Alzheimer

II. Das senile und präsenile Irresein	538
A. Das präsenile Irresein	534
Melancholie, Angstzustände, Spätkatatonien, depressiver Wahnsinn, ängstliche Wahnbildungen mit Ausgang in Verblödung, Depressionszustände mit schwerer Verblödung, Erregungszustände mit Verblödung, paranoide Formen (präseniler Beeinträchtigungswahn).	
B. Das arteriosklerotische Irresein	554
Arteriosklerotische Schwächezustände, arteriosklerotische Verblödung, Depressionszustände, Erregungszustände, Spätleptopis, apoplektischer Schwachsinn, Verlauf (progressive Formen), Leichenbefund (perivaskuläre Gliose, subkortikale Encephalitis), Ursachen (Lebensalter, Geschlecht, Alkohol, Lues, Adrenalin, Lebenskämpfe), Erkennung (spätere Arteriosklerose), Vorbeugung und Behandlung.	
C. Der Altersblödsinn	593
Allgemeines Krankheitsbild, Depressionszustände, Stuporzustände, seniles Delirium, Freshyphrenie, Verblödung mit Arteriosklerose, seniler Verfolgungswahn, Verlauf, Endzustände, Leichenbefund (Atrophie, Veränderungen der Zellen und Fibrillen, Drüsen), senile Hirnverblödung, Alzheimers Krankheit, Ursachen (Lebensalter, Alkohol, Geschlecht, Erblichkeit), Abgrenzung, Behandlung.	

su nombre. Por todo ello, ha sido considerado como el fundador de la neuropatología de las enfermedades mentales¹⁴.

Desde el punto de vista clínico-asistencial se pueden establecer cuatro periodos en su obra, todos ellos marcados por un nexo común, el ya mencionado interés por la patología mental. El primer período (1888-1903) abarca su estancia en Frankfurt, durante la cual escribió más de 20 artículos relevantes. En este período se inicia, bajo la orientación de Sioli y Nissl, en el estudio de la patología mental e, influido por Binswanger y por la corriente vascular de Notzli, realiza varios estudios sobre la demencia vascular. En esta línea podemos destacar en este período su trabajo *Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns* (La atrofia arteriosclerótica del cerebro), presentado en la Reunión de la Asociación de Psiquiatras Alemanes (Dresde, 20 de septiembre de 1894) y publicado al año siguiente, en donde analizaba los factores clínicos y neuropatológicos de la demencia vascular en 12 pacientes y establecía las diferencias respecto de la parálisis general progresiva³⁰. Este trabajo se siguió de otros sobre la demencia vascular, realizados en 1895, 1898, 1899 y 1902, de forma que fue uno de los primeros autores alemanes, junto con Binswanger, que estudió en detalle la atrofia cerebral arteriosclerótica; reconoció el mérito de Klippel en el análisis de este proceso y consideró que se debería llamar más apropiadamente enfermedad de Klippel.

Por otra parte, y especialmente en sus artículos de 1898 y 1902, dividió los procesos cerebrales asociados a arteriosclerosis en cuatro tipos: la encefalopatía subcortical crónica progresiva de Binswanger (atrofia arteriosclerótica de la sustancia blanca), la atrofia cortical senil (demencia vascular de pequeño vaso, que consideró se asociaba frecuentemente a la demencia senil), la gliosis neuronal perivascular (forma de demencia asociada a arteriosclerosis y estrechamiento severo de grandes vasos que ocasionaba una isquemia crónica) y la demencia postapoplejía²⁷. En 1902 realizó una exhaustiva descripción microscópica de la enfermedad descrita por Binswanger (encefalopatía subcortical crónica progresiva), confirmando la existencia de esta entidad patológica y considerando que este proceso, al que Alzheimer asocia el epónimo Binswanger, correspondía a una “particular forma de atrofia subcortical debida a aterosclerosis de las arterias cerebrales, la cual difiere de otras atrofas cerebrales arterioscleróticas” y que se debía a una arteriosclerosis de los vasos de la sustancia blanca; “estaba causada por una especial forma de arteriosclerosis severa de los

vasos largos de la sustancia blanca profunda con intensa atrofia de la materia blanca de los hemisferios cerebrales”³¹, dato sugerido ya en 1894 por el propio Binswanger y confirmado en 1920 por Nissl³².

En 1898 planteó por primera vez la posibilidad de que la demencia senil fuese un proceso primario de atrofia cerebral independiente de la existencia de alteraciones arterioscleróticas, afirmando:

En el pasado yo pensaba que esta opinión (la causa vascular de la demencia senil) era la correcta. Sin embargo, ahora he examinado un caso que se podría caracterizar como demencia presenil y donde existía una severa atrofia de las células nerviosas pero sólo mínimas alteraciones ateromatosas de los vasos. Este caso apoya la hipótesis que una hereditaria debilidad del sistema nervioso central podría resultar en una atrofia precoz de las células nerviosas³³

Este caso de 1898 pudo ser el primer paciente, de la posteriormente conocida como enfermedad de Alzheimer, que viese Alzheimer y anticiparse casi ocho años al que actualmente conocemos como primer caso de esta enfermedad. Posiblemente no fue suficientemente consciente de la importancia de su observación pero pudo tenerla en su mente cuando analizó el caso de 1906, que también tenía escasas alteraciones cerebrovasculares, y darse cuenta que no era algo casual sino que posiblemente subyacía la existencia de un proceso diferente de los hasta entonces considerados, tal y como afirma en las conclusiones del caso de 1906.

En esta época publicó destacados artículos sobre la neurosífilis, por lo que fue reconocido como uno de los principales expertos en parálisis general progresiva³⁴. La demostración de la existencia de alteraciones anatomopatológicas en las enfermedades con deterioro cognoscitivo hizo que Alzheimer tomase también posturas críticas respecto a las corrientes psiquiátricas puras como eran la de Lombroso (Italia) y Freud (Austria) aunque se mostraba ocasionalmente defensor de las de Morel (Francia).

El segundo período (1903-1912) comprende su estancia en Heidelberg y Munich y consta de dos etapas bien diferenciadas. En la primera etapa, aunque siguió trabajando sobre la patología cerebrovascular, se centró especialmente en la parálisis general y escribió su ya mencionado estudio *Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse* (1904). Alzheimer intentó establecer una correlación entre los síntomas y los hallazgos anatomopatológicos en las diversas fases de la parálisis general progresiva. Prueba de este interés y de la permanente actualización

sobre dicho proceso es que el 11 de junio de 1913 informa al secretario de la Universidad del descubrimiento del germen de la sífilis en la parálisis general progresiva y de la existencia de un procedimiento diagnóstico serológico por lo que solicita financiación¹, que es concedida con fecha de 21 de julio de 1913. En una segunda etapa, el período más fecundo e importante de su vida, se interesó por la demencia senil y en especial por sus alteraciones anatomopatológicas, ampliando sus estudios iniciales de 1894 y 1898. Dio a conocer el caso que le ha proporcionado el mayor reconocimiento en su comunicación *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*, en la que describe las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares. En este período también abordó los posibles cambios histopatológicos en la depresión y en la enfermedad maniaco-depresiva², la descripción de los cuerpos de Pick y de las neuronas balonadas de la enfermedad de Pick³⁵ y en 1911 publicó uno de los primeros estudios neuropatológicos sobre la Corea de Huntington¹⁷.

Finalmente, en el tercer período (1912-1915), transcurrido en Breslau, continuó sus trabajos sobre la demencia senil, centrados en la búsqueda de la organicidad de las psicosis y acerca de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, con la ayuda de su discípulo Friedrich H. Lewy, que hizo la primera descripción, en pacientes con enfermedad de Parkinson, de los cuerpos que llevan su nombre, mientras trabajaba en Munich en el laboratorio de neuropatología de Alzheimer, supervisado por éste³⁶. El año 1913 fue para Alzheimer posiblemente el más productivo científicamente de toda su vida profesional dado que llegó a publicar y enviar a congresos once trabajos.

Las investigaciones anatomopatológicas que le proporcionaron mayor fama fueron, al margen de su descripción clínico-patológica de la parálisis general (1904)¹² y del caso que ahora lleva su nombre (1906)³⁷, sus estudios sobre las placas seniles³⁸ y los ovillos neurofibrilares³⁹. Según Alzheimer, las placas seniles eran un fenómeno que acompañaba necesariamente a la involución del SNC y se podrían considerar por lo tanto como un rasgo histológico esencial de la demencia senil, estando constituidas por dos partes diferenciadas, una parte central homogénea o núcleo (*Kern*) debida a fenómenos reactivos secundarios al depósito cortical de una sustancia desconocida y una parte periférica fibrilar o halo (*Hof*) causada por alteraciones degenerativas y proliferativas de los cilindros. De acuerdo al halo y al núcleo, Alzheimer (1911) dividió las placas seniles en placa senil *Hof ohne Kern* (halo sin núcleo) o primitiva que no presentan daño

neuronal ni alteración fibrilar ni amilode; placa senil *Höfe mit Kern* (halo con núcleo), típica o clásica y finalmente placa senil *Kerne ohne Höfe* (núcleo sin halo) o compacta. Alzheimer demostró la independencia etiológica de las placas seniles respecto a los factores vasculares y consideró que no eran la causa de la demencia senil sino sólo una manifestación de la involución cerebral senil. Por otra parte, Alzheimer fue también el primer autor que las describió a nivel extracerebral, en la médula dorsal.

Con relación a los ovillos neurofibrilares, existe la controversia sobre quién realizó la primera descripción que inicialmente fue atribuida a Alzheimer cuando publicó su caso de 1906, utilizando la técnica de Bielschowsky³⁹. Sin embargo, unos meses antes, su discípulo S. Fuller²⁰ había presentado en la Reunión de la Asociación Médico-Psicológica Americana (Boston, junio de 1906) un estudio, dirigido por el propio Alzheimer, sobre las alteraciones de las neurofibrillas en la demencia senil, anticipando el valor de las mismas en el diagnóstico de este proceso mental. No obstante, el mérito de este rasgo anatomopatológico ha sido mercedamente otorgado a Alzheimer como demuestra que ya desde las primeras descripciones de los ovillos neurofibrilares, otros anatomopatólogos de la época le añadiesen el epónimo 'Alzheimer' cuando describían estos hallazgos en sus trabajos: *Alterazione di Alzheimer* (Ziveri, 1912; Lugaro, 1916); *Alzheimer's degeneration of intracellular neurofibrils* (Fuller, 1912); *Alzheimer's intracellular neurofibril alteration* (Tiffany, 1913), etc., incluso todavía se añade este epónimo en algunos trabajos como en el de Harada (1988)⁴⁰ que habla de *Alzheimer's tangles*.

Finalmente, no se debe olvidar la contribución de Alzheimer respecto a otras demencias degenerativas primarias, como son la enfermedad de Pick y la enfermedad de cuerpos de Lewy, esta última sobre todo por medio de su discípulo Lewy. También hay que recordar que algunos de sus discípulos realizaron importantes contribuciones y hallazgos en el área de la neuropatología y neurología clínica.

El epónimo Alzheimer se ha dado también a otras alteraciones anatomopatológicas como son: cestas u ovillos neurofibrilares de Alzheimer, endoarteritis luética de Alzheimer, gliosis perivascular de Alzheimer y gliosis pericelular de Alzheimer, devastación cortical de Alzheimer, esclerosis de Alzheimer, método de tinción de Alzheimer (método de tinción usado en la detección de los cuerpos de Negri en la rabia), incrustación de los neurosomas de Alzheimer, células muriformes de

Alzheimer, células en bastón (*Stabchenzellen*) de Alzheimer y astrocitos tipo I y II de Alzheimer, descritos en 1912 en colaboración con C. von Hoesslin.

La descripción de la enfermedad de Alzheimer

En la tarde del sábado 3 de noviembre de 1906, Alzheimer presentó su comunicación titulada *Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde* (Sobre una enfermedad peculiar grave del córtex cerebral), en la XXXVII Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania (37. *Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte*) celebrada en Tübingen, en una sesión presidida por Alfred Hoche de Friburgo. El trabajo se publicó al año siguiente en las actas de dicho Congreso, con sutiles cambios en el título, en la revista *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie* y la comunicación en la *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*³⁷. En esta comunicación describió la enfermedad que actualmente lleva su nombre. En el acta aparece anotado 'inapropiado para una ponencia breve'. Es decir, los propios miembros del Comité Científico del Congreso no consideraban adecuada para una ponencia breve una de las que años más tarde va a estar entre los artículos más frecuentemente citados y más relevantes en el ámbito de la neurología. En este encuentro de neuropsiquiatras alemanes estaban también presentes los siguientes profesionales de la neurología, psiquiatría y neuropatología: Binswanger, Bürker, Romberg, Fleischer, Nissl, Merzbacher, Bumke, Curschmann, Döderlein, Gaupp, Bezzola, Wollenberg-Strassburg, Hoche, Jung, etc. (figuras 9 y 10).

La carpeta que contenía la historia clínica original de esta paciente, Auguste D. (Auguste Deter), que incluía 32 páginas y cuatro fotografías¹¹, fue descubierta en 1995 por Maurer^{11,41} en el sótano del Hospital Clínico de Frankfurt, archivada erróneamente entre la documentación del año 1920. En 1998, Möller⁴² encontró en Munich las preparaciones histológicas del cerebro de esta paciente. Resulta casi milagroso cómo la historia clínica y las preparaciones originales pudieron superar dos terribles guerras mundiales que tan intensamente asolaron a Alemania. La paciente había ingresado con 51 años en el Hospital de Enfermedades Nerviosas de Frankfurt el 25 de noviembre de 1901 y falleció de una neumonía basal bilateral con septicemia el 8 de abril de 1906. En la autopsia se observó una importante atrofia cortical, hidrocefalia, discretas alteraciones cerebrovasculares y la existencia de alteraciones neurofibrilares y placas seniles. La enferma había sido vista clínicamente por Nitsche, Alzheimer y Friedländer en Frankfurt y tras su fallecimiento, Alzheimer, que estaba en Munich, pidió a Sioli que le enviase el cerebro para estudiarlo: consta su entrada el 28 de abril de 1906 en el laboratorio¹¹, tan sólo veinte días después del fallecimiento, lo que sugiere un gran interés de Alzheimer hacia este caso. El estudio anatomopatológico fue llevado a cabo por Bonfiglio y Perusini bajo la supervisión de Alzheimer⁴³. Debido a la importancia de Perusini, tanto en la descripción inicial como por ser el autor de la primera revisión de esta enfermedad²², en Italia se la conoce también como enfermedad de Alzheimer-Perusini⁴⁴. Antes de disponerse de la historia

Figura 8. Artículo original del primer caso de Alzheimer.

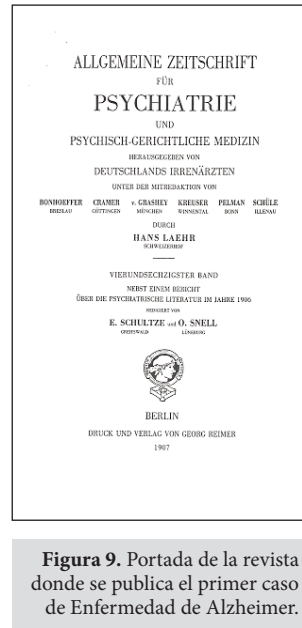
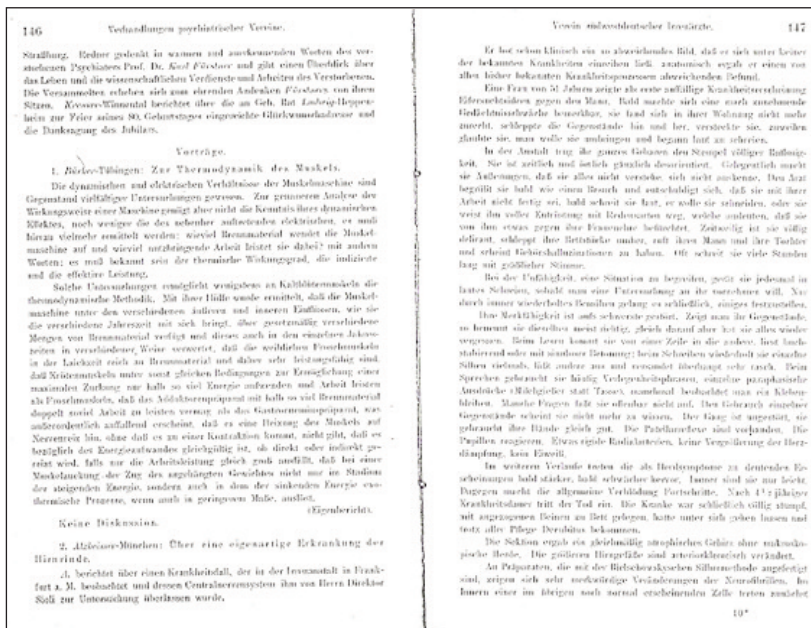


Figura 9. Portada de la revista donde se publica el primer caso de Enfermedad de Alzheimer.

clínica original, y sobre todo de las preparaciones histopatológicas, se comentó que este caso podría ser una leucodistrofia metacromática, una enfermedad de Cuerpos de Lewy. Ciertamente, existen algunas discrepancias entre la historia clínica presentada por Alzheimer en 1906 y la que presentó años más tarde Perusini, que corresponde al mismo caso, aunque está más completa desde el punto de vista clínico y anatomopatológico, e incluye microfotografías que sorprendentemente no aparecieron en la carpeta original. Con esta descripción, Alzheimer se enfrentó a la concepción arteriosclerótica de la demencia senil y a los conceptos de demencia presbiofrénica y demencia senil propiamente dicha⁴⁵, así como a la previa correlación de las demencias involutivas con el período senil, dado que esta paciente no correspondía a este período sino que era claramente presenil.

Fue E. Kraepelin quien usó por primera vez el nombre de Enfermedad de Alzheimer en la edición de 1910 de su libro de texto *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*⁴⁶. Curiosamente Nissl, probablemente su mejor amigo y compañero neuropatólogo, no utilizó nunca el epónimo enfermedad de Alzheimer y Kraepelin, a quien como ya hemos dicho se le debe dicho epónimo, sólo lo usó en su libro de texto¹. Según los testimonios de los discípulos que rodearon a Alzheimer en el período de Munich, Alzheimer consideraba inicialmente que se trataba tan sólo de una forma atípica o peculiar (*eigenartige*) de demencia senil, una idea en la que persistió, ya que mantuvo este adjetivo en la descripción en 1911 de su segundo caso³⁵. Se podría deducir que Alzheimer sospechaba claramente que se trataba de una nueva entidad cuando al final de la su comunicación del primer caso concluye diciendo:

Todo ello configura un proceso patológico peculiar. Esta evidencia hace que no podamos preocuparnos solamente de clasificar los casos clínicos según los síndromes conocidos. Hay sin duda muchas más enfermedades mentales que las citadas en nuestros libros de texto^{48,49}.

Este segundo caso era un hombre de 56 años (Johann F.) con demencia que ingresó el 12 de septiembre de 1907 en la Clínica de Munich y falleció de una neumonía el 3 de octubre de 1910. Su estudio se realizó con mucha premura dado que fue enviado para su publicación en enero de 1911. Este sería realmente el primer caso clasificado ya inicialmente como Enfermedad de Alzheimer, lo que sabemos, gracias al hallazgo en 1997 de los estudios anatomopatológicos de este paciente, ya que en el registro de la necropsia consta de puño y letra de Alzheimer que se trata de una enfermedad de Alzheimer

(la sospecha clínica inicial había sido de demencia arteriosclerótica)⁴².

Ciertamente esta enfermedad existía antes de que Alzheimer la describiera, pero fue él quien nos abrió los ojos, mostrándola a la ciencia médica. Por ello, quiero concluir con las palabras de Piazza de 1911 para rebatir a la comunidad científica de su época que se negaba a aceptar la enfermedad de Alzheimer como una entidad definida

No se podrá negar que el mérito de Alzheimer ha estado sobre todo, no en dar vida a una nueva entidad morbosa, sino en separar un grupo de casos que antes eran confundidos con la demencia senil o con una mezcla de demencia senil y arteriosclerótica⁴⁷.

Traducción del primer caso de Alois Alzheimer (JM Pérez-Trullén)

Alzheimer-Munich. Acerca de una enfermedad peculiar del córtex cerebral.

Alzheimer informa sobre un caso clínico que fue observado en el Psiquiátrico de Frankfurt y cuyo cerebro le fue remitido por el Director del Departamento Sr. Sioli. El caso mostraba un cuadro clínico tan peculiar que no podía ser catalogado en ninguna de las enfermedades conocidas; anatómicamente se encontraron hallazgos completamente diferentes a todos los procesos conocidos hasta entonces. Una mujer de 51 años presentó como primer síntoma llamativo de la enfermedad ideas de celos contra su marido. Muy pronto se produjo un rápido y creciente deterioro de la memoria; ya no se encontraba en su casa a gusto, arrastraba los objetos de un lado a otro, los escondía, a veces creía que la querían asesinar y empezaba a chillar. En el hospital su conducta fue de completa perplejidad. Ella está completamente desorientada temporal y espacialmente. En ocasiones parece no entender nada, ni siquiera reconocerse a sí misma. Tan pronto saluda al médico como a una visita y se disculpa por no haber terminado su trabajo, como grita que la quiere acuchillar o lo echa completamente indignada con expresiones que indican su temor a que el médico dañe su honra. A veces, está completamente delirante, arrastra sus sábanas de un lado a otro, llama a su marido y a su hija y parece tener alucinaciones auditivas. A menudo profiere alaridos durante largas horas con una voz espantosa.

Por su incapacidad para asimilar nuevas situaciones, tan pronto como se planteaba una nueva exploración, recurría a dar grandes gritos. Sólo

después de grandes esfuerzos se conseguía al final obtener algún resultado.

Su capacidad de atención es lo más gravemente alterado. Se le muestran sus pertenencias y a la mayoría las denomina correctamente pero al poco tiempo lo ha olvidado todo. Cuando lee se pasa de una línea a otra, lo hace deletreando o con una entonación sin sentido; escribiendo repite la misma sílaba muchas veces, suprime otras y generalmente abandona la tarea enseguida. Hablando usa frecuentemente frases confusas, especialmente expresiones parafásicas (molde de leche en lugar de taza), a veces se observa un quedar pegada. Algunas preguntas no las comprende. Parece no reconocer la utilidad de determinados objetos. La marcha no está alterada, usa sus manos adecuadamente. Los reflejos rotulianos son normales. Las pupilas reaccionan. Las arterias radiales algo rígidas, no presenta aumento de la matidez cardíaca ni de la albúmina.

En la evolución posterior aparecen con mayor o menor intensidad las manifestaciones consideradas como síntomas guía. En ocasiones son solo ligeras. Por contra, la demencia general sigue progresando. Después de 4 1/2 años de duración de la enfermedad fallece. La enferma al final estaba completamente apática, postrada en cama con las piernas retraídas, había que hacerle todo y a pesar de todos los cuidados desarrolló escaras por decúbito. La autopsia mostró una atrofia general y uniforme del cerebro sin focos macroscópicos. Los vasos cerebrales presentan cambios arterioscleróticos.

Los preparados, elaborados según el método de plata de Bielschowsky, muestran importantes cambios en las neurofibrillas. En el interior de algunas células, por lo demás aparentemente normales, resaltan una o varias fibrillas por su especial espesor y capacidad de impregnarse. Posteriormente aparecen muchas fibrillas unas junto a otras, modificadas de idéntica manera. Luego se juntan en densos haces que progresivamente alcanzan la superficie de la célula. Finalmente desintegran el núcleo y la célula y solamente un ovillo de fibrillas indica el lugar donde previamente ha existido una neurona.

Dado que estas fibrillas se tiñen con otros colorantes que las neurofibrillas normales, tiene que haber tenido lugar una transformación química en la sustancia de las fibrillas. Esta podría ser la causa de que las fibrillas sobreviviesen a la destrucción celular. La transformación de las fibrillas parece acompañarse del depósito en las neuronas de un producto patológico todavía no investigado. Casi 1/4 a 1/3 de todas las neuronas de la corteza cerebral muestran estos cambios. Un gran número de neuronas, especialmente en las capas celulares superiores, han desaparecido totalmente.

Diseminados en toda la corteza, especialmente abundantes en las capas superiores, se encuentran pequeños focos miliares los cuales están producidos por el depósito de una sustancia peculiar en la corteza cerebral. Este material puede reconocerse sin tinción, siendo además muy refractario a ellas.

La glía ha producido abundantes fibras, además muchas de las células gliales muestran grandes cúmulos de grasa.

Falta completamente una infiltración de los vasos. Por contra, se ve en el endotelio signos de proliferación, esporádicamente también neovangiogénesis.

Todo ello configura un proceso patológico peculiar. Tales procesos se han puesto de manifiesto en los últimos años en mayor número. Esta observación hace que no debamos quedar conformes con clasificar sin esfuerzo los casos clínicos poco claros según los síndromes conocidos. Hay sin duda muchas más enfermedades psíquicas que las citadas en nuestros libros de estudio. En algunos de tales casos un posterior examen histológico permitirá averiguar las peculiaridades de cada caso. Luego ya iremos poco a poco separando enfermedades aisladas de los grandes grupos de enfermedades de nuestros libros de texto y fijando los límites de cada una.^{48,49}

Bibliografía

1. Maurer K, Maurer U. Alzheimer. La vida de un médico, la historia de una enfermedad. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
2. Hoff P, Hippus H. Alois Alzheimer 1864-1915. Ein Überblick über Leben und Werk anlässlich seines 125. Geburtstages. Nervenarzt. 1989; 60: 332-7.
3. Hippus H, Peters G, Ploog D. Emil Kraepelin memoirs. Berlin: Springer Verlag; 1987.
4. Sonntag M. Alois Alzheimer, eine Würdigung seiner wissenschaftlichen Tätigkeit und sein Einflub auf die heutige Demenzforzforschung. Z Ärztl Fortbild. 1989;83:645-9.
5. Kreutzberg G, Gudden W. Alois Alzheimer. TINS. 1988;11:256-7.
6. Weber M. Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. J Psychiat Res. 1997;31:635-43.
7. Shorter E. A history of Psychiatry. New York: J. Wiley; 1997.
8. Nissl F. Kleinere mitteilungen zum andenken an Alois Alzheimer. Allg Z f Psychiat u Psych Medizin. 1916;73:96-107.
9. Young A. Franz Nissl (1860-1918). Alois Alzheimer (1864-1915). Arch Neurol Psychiatry. 1935;33:847-52.
10. Bonfiglio F. Alois Alzheimer. Necrologie. Riv Sperimentale di Freniatria. 1915;41:644.
11. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D. The history of Alois Alzheimers first case. En: Whitehouse P, Maurer K, Ballenger J, editores. Concepts of Alzheimer Disease. Baltimore: J. Hopkins University Press; 2000. p. 5-29.

12. Alzheimer A. Histologische Studien zur differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histologische und Histopathologische Arbeiten. Jena. 1904;1:17-314.
13. Thomas M, Isaac M. Alois Alzheimer: a memoir. TINS. 1987;10:306-7.
14. Jelliffe S. Obituaries. Alois Alzheimer y Gaetano Perusini. J Nerv Ment Dis. 1916;44:475-8.
15. Black D, Yates W, Andreasen N. Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastornos delirantes (paranoides). En: Talbott J, Hales R., Yudofsky S, editores. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ancora; 1989. p. 355-400.
16. Southard E. A study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or scleroses in particular brain-regions. Am J Insan. 1910-11; 67:119-76.
17. McHenry L. Garrison's history of neurology. Springfield: Ch. C. Thomas; 1969.
18. Pérez-Trullen JM. La contribución española de N. Achúcarro y G.R. Lafora a la diferenciación nosológica de la Enfermedad de Alzheimer. En: Martín Araguz A, coordinador. Historia de la neurología en España. Madrid: Saned; 2002. p. 247-61.
19. García-Albea E, Pérez-Trullen JM. The Spanish school of neurology and the first American cases of Alzheimer's disease. J Hist of Neurosciences. 2003;12:437-45.
20. Fuller S. A study of the neurofibrils in dementia paralytica, dementia senilis, Chronic alcoholism, cerebral lues and microcephalic idiocy. Sixty-second Annual Meeting of the American Medico-Psychological Association. June 1906; Boston.
21. Bonfiglio F. Di speciali riperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. Riv Sperimentale di Freniatria. 1908;34:196-206.
22. Perusini G. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. Histologische und Histopathologische Arbeiten. Jena. 1910;3:297-358.
23. Kraepelin E. Aloys Alzheimer, 1864-1915. En: Kirchoff T, editor. Deutsche Irrenärzte. Einzelbilder ihres Lebens und Wirkens. Berlin: Springer. 1924. p. 299-307.
24. Burns A, Byrne E, Maurer K. Eponym. Alzheimer's disease. Lancet. 2002;360:163-5.
25. Graeber M, Kösel S, Egensperger R et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. Neurogenetics. 1997;1:73-80.
26. Boler F, Forbes M. History of dementia and dementia in history: an overview. J Neurol Sci. 1998;158:125-33.
27. Mast H, Tatemichi T, Mohr J. Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. J Neurological Sci. 1995;132:4-10.
28. Graeber M. No man alone: the rediscovery of Alois Alzheimer's original cases. Brain Pathol. 1999;9:237-40.
29. Schneider R, Wiczorek V. Otto Binswanger (1852-1929). J Neurol Sci. 1991;103:61-4.
30. Alzheimer A. Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. Allg Z Psychiatr. 1895;51:809-11.
31. Alzheimer A. Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. Allg Z Psychiatr. 1902;59:695-711.
32. Nissl F. Zur kasuistik der arteriosklerotischen Demenz (ein Fall von sog. «encephalitis subcorticalis»). Z Gesamte Neurol. 1920;19:438
33. Alzheimer A. Neuere Arbeiten über die Dementia Senilis und die auf atheromathösen Gefässerkrankung basierenden Gehirnkrankheiten. Monatsschr f Psychiat u Neurol. 1898;3:101-15.
34. Pearce JM. Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:348.
35. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Z Gesamte Neurol Psychiatr. 1911;4:356-85.
36. Förstl H, Levy R. Lewy on Lewy bodies, Parkinsonism and dementia. Intern. J Geriat Psychiat. 1991;6:757-66.
37. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiatr. 1907;64:146-8.
38. Pérez-Trullen JM. The controversy of Plaque Senile in the Alzheimer's disease. Physis. 1997;34:615-25.1}
39. Pérez-Trullen JM. La descripción de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Patol. 2007;40:60-5.
40. Harada K, Kricke W, Mancardi J et al. Alzheimer's tangles in sudanophilic leukodystrophy. Neurology. 1988;38:55-9.
41. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. Lancet. 1997;349:1546-9.
42. Möller HJ, Graeber M, Johann F. The historical relevance of the case for the concept of Alzheimer Disease. En: Whitehouse P, Maurer K, Ballenger J, editores. Concepts of Alzheimer Disease. Baltimore: J. Hopkins University Press; 2000. p. 30-46.
43. Ruiz Ezquerro JJ. 100 años de enfermedad de Alzheimer. Alois Alzheimer: su vida y su obra. Alzheimer Real Invest Demenc. 2007;35:4-11.
44. Bonfiglio F. Sulla demenza senile atipica di Alzheimer-Perusini. Seduta R. Acc. Med. di Roma. 22 diciembre 1918.
45. Pérez-Trullen JM. La Demencia Presbiofrénica. Arch Neurobiol. 1996;59:99-107.
46. Kraepelin E. Das senile und präsenile Irresein. En: Kraepelin E, editor. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1910. p. 593-632.
47. Piazza A. La malattia di Alzheimer. G Psichiat Clin Tec Manicomiale. 1911;39:448-64.
48. Pérez-Trullen JM, Lafuente JV. La Reunión Neurológica de 1906 en Tübingen y el primer caso de enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 1996; 24: 1283-9.
49. Bick KL. The early story of Alzheimer disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, eds. Alzheimer disease. New York: Raven Press, 1994: 1-8.