

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA HISTORIA CONCEPTUAL*

Por GERMAN E. BERRIOS**

PALABRAS-CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, demencia, historia.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, dementia, history.

En el Simposio Ciba de 1969 sobre Enfermedad de ALZHEIMER, el profesor McMENEMEY (1970) preguntó: "Hasta dónde está justificado el apartarse de los criterios originalmente abandonados por la persona que describió primero la dolencia?" (p. 6). El fue más adelante al sugerir que las variaciones en la caracterización neuropatológica podían permitirse dado que la historia del caso era típica, y las variaciones sintomáticas (clínicas) podían ser igualmente permisibles cuando la neuropatología fuese típica. McMENEMEY

concluyó que ambos tipos de modificaciones podían haber tenido lugar desde la primera descripción de la enfermedad de ALZHEIMER.

Este artículo subsume los eventos que precedieron, y que siguieron inmediatamente, a la primera descripción de esta enfermedad. Identificar los términos de la descripción original no es materia fácil. Los escritos de ALZHEIMER, FISCHER, FULLER, LAFORA, BONFIGLIO, PERUSINI, ZIVERI, KRAEPELIN, y otros protagonistas de esta historia son engañosamente recientes, y esto induce a una lectura anacronística casi inevitable. Y además, la psiquiatría del final del siglo diecinueve es una región remota: incluso conceptos cruciales como demencia, neurona, neurofibrilla o placa no estaban aún totalmente aclarados y significaban cosas distintas para diferentes personas.

El espejismo causado por la lectura anacronística, sólo puede ser disipado explorando la historia de muchos términos y aspectos que juegan el papel de "grupo de apoyo" de la enfermedad de

* Trabajo reproducido con la autorización del Profesor Elaine Murphy, Editor, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. Traducido por Cecilia Adrianzén, médico residente del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi". UNMSM.

** Consultant and University Lecturer in Psychiatry, University of Cambridge; Director of Medical Studies and Fellow, Robinson College, Cambridge, Honorary Librarian, Royal College of Psychiatrists; Department of Psychiatry, University of Cambridge, Addenbroke's Hospital, Cambridge.

ALZHEIMER: estos incluyen demencia, envejecimiento, teoría neuronal, métodos de visualización de tejido cerebral, psiquiatría académica, sus rivalidades y ramas conexas, psicosis senil y arterioesclerosis cerebral. Esto podría ayudar a reconstruir la percepción que los alienistas de 1910 tenían sobre esta nueva enfermedad.

Otra forma de tratar con lecturas anacrónicas es preguntarse qué problema clínico estaba tratando de resolver el "creador". En este caso, parece ser que ALZHEIMER estaba interesado en el inicio temprano de esta condición, su poco común severidad, sus síntomas focales y la presencia simultánea de placas y ovillos. Si es así, uno debe preguntar por qué fue que estas características, y no la presencia simultánea de cambios arterioescleróticos o de alucinaciones y delusiones, lo incomodaron.

En respuesta a esta pregunta el historiador viene a proponer que en el debate de 1906 no se trató sobre creación de diagnósticos homogéneos. Fue acerca de bloques de construcción de neurobiología: sea que las neuronas fuesen unidades independientes o capaces de realizar movimientos ameboides (BLACK, 1981; BILLINGS, 1971), o qué técnicas de coloración eran confiables y así sucesivamente.

ASPECTOS HISTORIOGRAFICOS

Dos metáforas regulan el estudio de nosología histórica. Una dibuja al clínico, como catalogando una especie en un jardín exótico; la otra lo ve como un escultor que da forma a materia informe, creando "formas clínicas". Esta metamorfosis impone diferentes obligaciones conceptuales. El jardín aproxima la necesidad de explicar por qué los acontecimientos naturales están allí en el primer

lugar; la perspectiva creativa exige una comprensión de la "visión interna" del escultor. Para alcanzar el final, el historiador debe examinar los factores científicos y sociales.

Para los *consumidores* de enfermedades, sin embargo, importa poco cuál alegoría fue escogida: los pacientes llevarán su enfermedad en el más personal de los caminos; los clínicos lo tomarán como asunto de definición de texto que lo considerarán como un reflejo de alguna entidad platónica. Consecuentemente, ellos se verán a sí mismos más como cartógrafos clínicos que como retadores de la putativa inmutabilidad de una enfermedad. Esto fue lo que el Profesor McMENEMEY puntualizó: ¿qué más es permisible agregar a una enfermedad sin trastornar sus límites? Pero, ¿es esto correcto? ¿Podemos inquietarnos por trastornar los límites de alguna enfermedad?

Una premisa para esta pregunta es que la metáfora del jardín crea toda suerte de dificultades. Por ejemplo, los primeros investigadores pudieron encontrar que los casos "originales" de enfermedad de ALZHEIMER, mostraban semejanza limitada con aquellos definidos por criterios comunes, o que no era posible identificar el preciso momento en que la enfermedad era "descubierta". Una salida a esa dificultad pudo ser el asumir que el descubridor no comprendió esto convenientemente, por ejemplo que incluyó algunos síntomas "equivocados". Así, alguien podría reclamar insistiendo en la presencia de alucinaciones y delusiones, o por no considerar cambios arterioescleróticos; ALZHEIMER, FULLER, BONFIGLIO, LAFORA Y PERUSINI lo comprendieron parcialmente "equivocados".

Allí se produjo un desvío tardío hacia la perspectiva creacionista. Basado

en la suposición de que no hay tal cosa como la descripción final de la enfermedad, límites clínicos, contenido sintomático y aun la descripción anatómica constituyen manuscrito tomado provisionalmente de un discurso médico que va hacia adelante. En otras palabras, una enfermedad no sólo es definida por el poder de resolución de la ciencia que avanza, sino además por decisiones secundarias periódicas tomadas por auto-nombrados mandarines.

Así, el médico trata de entender por qué la enfermedad de ALZHEIMER no es llamada, por ejemplo, enfermedad de FISCHER, FULLER o PERUSINI, supuesto que es prudente concebir, ya que las categorías diagnósticas devienen resultantes de la interacción entre lenguaje descriptivo (verbal o numérico) y los procesos biológicos (cambios corporales que emiten señales en forma de síntomas y signos). Debido a que el lenguaje descriptivo también refleja las creencias de sus usuarios, la creación de una enfermedad es además un fenómeno social. Esto explica por qué, por ejemplo, hasta ese entonces, los así llamados, síntomas comportamentales o psiquiátricos de la enfermedad de ALZHEIMER, eran desconocidos (BERRIOS, 1989). Interés reciente en este aspecto (WRAGG & JESTE, 1989) refleja menos un cambio en la presentación de la enfermedad que sesgos en observadores.

EL PERSONAJE

El escenario descrito líneas arriba tiende a enfatizar ideas, y esto puede permitir desdeñar a la gente que festeja aquello; los más grandes alienistas tuvieron, sin embargo, provecho en asumir una posición conspicua. No sólo ALZHEIMER, cuya fama fue impuesta por aquellos que lo estimaban o tenían sus propias razones

para hacerlo. Nació el 14 de Junio de 1864 en la pequeña villa germana Marktbreit, a orillas del Main. Se educó en Berlín, en Wurzburg y Tubinga. En 1888 se convirtió en funcionario en el asilo distrital de Frankfurt donde inició su asociación de larga vida con NISSL. KRAEPELIN llamó a NISSL a Heidelberg en 1895 y ALZHEIMER se integró con ellos en 1903. En octubre del mismo año se mudó a Munich, donde KRAEPELIN fue aceptado como Catedrático de Psiquiatría en la Universidad Ludwig-Maximilian. En 1912, ALZHEIMER fue nombrado catedrático de Breslau (actualmente Wroclaw en Polonia) y murió en diciembre de 1915.

ACHÚCARRO, LAFORA, JELLIFFE y muchos otros que trabajaron en su laboratorio lo conocieron como persona humilde y hombre de trabajo fuerte, tal vez mejor investigador que clínico (VALENCIANO, 1977, LEWEY, 1953). KRAEPELIN dice de él: "El poseía escrupulosidad en la investigación que era detenida pero no por algún obstáculo o dificultad, sobre todo por una cruel auto-crítica que no podía ser contaminada y que controlaba todo su pensamiento, y una ilimitada cautela en considerar alguna conclusión..." (YOUNG, 1935). La principal contribución de ALZHEIMER fue en la histología de la parálisis general, y en el campo técnico con métodos de fijación e histología del líquido cefalorraquídeo. Aunque no era un teórico, estaba particularmente interesado en lo que llamó desintegración (*Abbau*) del tejido nervioso y en la hipótesis que, el analizar los productos catabólicos, podría proveer de marcadores biológicos para las psicosis funcionales (ALZHEIMER, 1906). (Para mayores detalles de su vida revisar: HOFF & HIPPIUS, 1989; KREUTZBERG & GUDDEN, 1988; MEYER, 1959).

ANTECEDENTE CONCEPTUAL

Historia de la noción de demencia

Al final del siglo XIX, el término "demencia" era usado para nombrar cualquier estado de ruina psicológica asociada con enfermedad cerebral crónica (GUIRAUD, 1943; BLUMER, 1907). Los tradicionalistas incluyeron en este término a los estados de déficit relacionados a psicosis funcionales, cuando la irreversibilidad no era considerada como criterio (BERRIOS, 1987; MARIE, 1906). Cuando el estado demencial ocurría en la vejez, era llamada "demencia senil", y fue vista como tal desde comienzo de siglo. En esta consideración, sin embargo, debemos recordar que aún en 1900 el término demencia no necesariamente evocaba una asociación con edad madura, y esto tiende a ser así aún hoy en día. Esto porque MOREL en 1860 y KRAEPELIN, 40 años más tarde, no tuvieron dificultad en usar el término "demencia" dentro de "demencia precoz", para referirse al estado de ruina psicológica en gente joven (BERRIOS & HAUSER, 1988).

Al final del siglo XIX este estado de ruina era considerado como resultado de un trastorno primario de la función cognitiva y era definida casi enteramente en términos de declinación de la memoria (BERRIOS, 1990; TOULOUSE & MIGNARD, 1914; D'ALLONES, 1912; JASPERS, 1910). Nuevamente, algunos tradicionalistas a pesar de eso, se adherían a la visión antigua que la incompetencia psicosocial de la demencia no se relacionaba necesariamente a compromiso de memoria. COURBON (1912) se sintió capaz de escribir: "En demencia esta facultad (memoria) está de hecho mucho menos comprometida de lo que parece" (p. 300). El creía

que el problema central de la demencia era el de confusión crónica que impedía el uso adecuado de todas las facultades cognitivas. Esto explica por qué existe poca dificultad en aceptar que remisiones temporales o permanentes pueden ocurrir en el curso de una enfermedad demencial, esto no obstante los esfuerzos hechos desde 1820 para asegurar el concepto de demencia asociado a cambios cerebrales irreversibles (KOWALEWSKI, 1886).

La visión que la demencia era una categoría clínica y neuropatológica fue puesta con pie firme por BAYLE en 1822 (BERRIOS, 1985). Sin embargo, no existía una clara idea sobre *qué tipo de lesión* estaba involucrada o si afectaba la misma *zona del cerebro*. Desde 1860, particularmente desde los trabajos de MARCÉ (1863), los esfuerzos comienzan a dirigirse a identificar una patología cerebral separada para demencia senil en sujetos que no habían padecido anteriormente algún trastorno mental. Investigaciones en este grupo etéreo se tornaron importantes porque evitaron el problema de tener que decidir si las lesiones cerebrales estaban relacionadas con estados primarios de manía o melancolía. Hacia comienzos de nuestro siglo, los esfuerzos fueron dirigidos a: a) medir los síntomas y la severidad de la demencia (JASPERS, 1910; PUILLET & MOREL, 1913; BERRIOS, 1990); b) determinar la importancia de diferenciar la etiología de la demencia senil y la vascular (McGAFFIN, 1910; TREADWAY, 1913); y c) estudiar la prevalencia comparativa de demencia senil en relación con otros trastornos psiquiátricos que afectan en la vejez (PICKETT, 1904; SOUTHARD, 1910; BOLTON, 1903). Estas interrogantes fueron influenciadas por teorías sobre envejecimiento y tejido cerebral (MARINESCO, 1900).

Técnicas histológicas

Hasta la mitad del siglo XIX, cambios cerebrales putativos asociados con enfermedad psiquiátrica fueron descritos en un lenguaje de anatomía gruesa (PARCHAPPE, 1841; WILKS, 1865). Ellos comprendían cambios en el color, consistencia, peso, volumen, proporción relativa de sólidos y fluidos, etc. Estas observaciones, como realmente todas las descripciones de la novel microscopía, fueron dificultosas por las técnicas inadecuadas de conservación, fijación y coloración. La relevancia de artefactos de coloración no puede ser exagerada. Al final del siglo, HARDY, anatomista de Cambridge, escribió: "Este es, yo pienso, uno de los más remarcables hechos en la historia de la ciencia biológica, la urgencia y prioridad de esta cuestión puede ser entendida como tal por sólo pocas mentes. Es notorio que varios de los reactivos de fijación son coagulantes de coloides orgánicos, y que producen precipitaciones las cuales tienen cierta figura o estructura. Puede verse además que las figuras varían, otras permanecen iguales, de acuerdo al reactivo usado" (HUGHES, 1959).

Pero la "visión" además depende de la teoría (FOUCAULT, 1963), por la cuestión que no sólo concuerda en formas y colores, sino además en lo que significa, qué estructuras se asume que estas características representan, en lo que MAULITZ (1987) idóneamente llamó "código del cuerpo". Luego de 1880, sin embargo, las técnicas de coloración mejoraron en calidad, y estudios animales (como los realizados por RAMÓN Y CAJAL (DEFELIPE & JONES, 1988)) permitieron un análisis más cercano al poder de resolución (para mayor detalle revisar CONN, 1933).

El mismo ALZHEIMER contribuyó en el desarrollo de métodos de coloración. Sin embargo, sus descripciones de cambios patológicos, como cualquiera en su tiempo, fueron dificultadas por el hecho que no había acuerdo sobre cómo lucían realmente las "unidades de cambio" (neuronas, glía, etc.). Por ejemplo, Nicolás ACHÚCARRO, el talentoso patólogo español (que murió muy joven), mostró en el propio laboratorio de ALZHEIMER que las células gliales podían dar lugar a formaciones que remedaban pelotones neurofibrilares (MOYA, 1968).

Cuando SPIELMEYER (1911) publicó su clásico trabajo, más de 100 técnicas estaban disponibles, fuera de algo de 15 dedicadas a la visualización de neurofibrillas. Estas incluyen técnicas basadas en el uso de oro desarrolladas por APÁTHY, uso de molibdeno por BETHE, piridina-molibdeno por DONAGGIO, plata por BIESLCHOWSKY & RAMÓN Y CAJAL y toluidina por BETHE & LUGARO (SPIELMEYER, 1911; BERTRAND, 1930).

El debate del concepto de neurona

Entre 1880 y la Gran Guerra, dos opiniones competían por la supremacía: la teoría neuronal consideraba a las neuronas como unidades independientes, nunca se tocaban o se tocaban sólo esporádicamente, y tenía a RAMÓN Y CAJAL como su exponente; el reticularismo, por otro lado, postulaba que las células cerebrales formaban un sincitio, una red de células, y su mentor era GOLGI (RAMÓN Y CAJAL, 1952; CLARKE & JACYNA, 1987). WALDEYER es reconocido como el que acuñó el término "neurona" en 1891, mientras HUGHES (1959) nos dice que el término "neurona" ya había sido usado por B.G. WILDER en 1884.

La primera ronda en el debate fue ganada por los neuronistas, pero rápidamente en el siglo XX, HELD, BETHE Y APÁTHY restauran la versión reticularista. Los dos últimos hombres fueron importantes en el descubrimiento de las neurofibrillas (FULLER, 1907). Estas estructuras, significativas en la última definición de algunas formas de demencia senil, tuvieron una función importante en el debate reticularista. La posición de ALZHEIMER frente a la teoría neuronal no es clara, aunque NISSL, su amigo de toda la vida, era reticularista (FULLER, 1907; RAMÓN Y CAJAL, 1981).

La neuropatología de la demencia antes de Alzheimer

Interrogantes sobre los cambios putativos cerebrales que acompañan a la demencia se iniciaron tempranamente durante el siglo XIX. Como se mencionan líneas arriba, éstas consistieron en descripciones de la apariencia del cerebro de sujetos que murieron en estado demencial (WILKS, 1865). La variedad de cambios y su no-especificidad, impidieron cualquier conclusión significativa. En 1822, BAYLE describió cambios más o menos reconocibles en la aracnoides de sujetos que se pensaba habían sufrido una enfermedad la cual causaba síntomas motores y psiquiátricos (incluyendo demencia). Esto alentó la idea que todas las formas de síntomas psiquiátricos podían ser relacionados con patología cerebral (PARCHAPPE, 1841).

Esfuerzos fueron hechos luego de 1850 para separar del grupo de demencias la subcategoría de las llamadas "demencias vesánicas", que incluían los estados terminales de psicosis funcionales. Con

MARCE (1863), la atrofia cortical, alargamiento de ventrículos y "reblandecimiento" tisular se convirtieron en la marca de "demencia senil". La naturaleza vascular del "reblandecimiento" también fue descubierta (PARROT, 1873), pero la distinción entre factores vasculares y parenquimales tuvo que esperar hasta los comienzos del siglo XX. Luego de 1880 las descripciones microscópicas comenzaron en serio y tres cambios fueron señalados como importantes: muerte celular y desintegración, placas y neurofibrillas. Muy pronto, en 1887, BELJAHOW reportó que "las células parecen haberse arruinado en aglutinaciones sin forma" (p. 262). En 1882 BLOCQ & MARINESCO (gran histólogo rumano) describieron placas en el cerebro de un paciente epiléptico. REDLICH las re-describiría en dos epilépticos ancianos en 1898, y las llamó "esclerosis miliar". Esto fue confirmado por LERY en 1906 (SIMCHOWICZ, 1924).

LA HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las viñetas históricas y advertencias expresadas arriba pueden ayudar a explorar la historia de este cuadro clínico. El relato convencional va a continuación. ALZHEIMER, el 4 de Noviembre de 1906, en un encuentro de psiquiatras del sud-oeste de Alemania, describió el caso de una mujer de 51 años de edad, de Frankfurt, que se presentó con compromiso cognitivo progresivo, síntomas focales relacionados a funciones mentales corticales superiores, alucinaciones, delusiones, y marcada incompetencia psicosocial. En el estudio post-mortem se encontró atrofia cerebral, cambios *arterioescleróticos*, placas seniles y pelotones neurofibrila-

res. El caso fue publicado en 1907 bajo el título "*Über eigenartige Erkrankungen der Hirnrinde*". Con este hecho, ALZHEIMER descubrió una nueva enfermedad que en 1910 fue justamente bautizada con su nombre por KRAEPELIN.

Esta versión invita a comentarios. El primero concierne a la ambigüedad del adjetivo *eigenartig*, el cual tiene varias traducciones al inglés como "peculiar" y "característico". El acuerdo sobre cuál "de los dos ALZHEIMER" actualmente significa, puede traer alguna luz en sus razones para reportar el caso en primer lugar. Con gran predilección, él vuelve a usar el término en su trabajo de 1911, cuando describe un segundo caso, no exactamente análogo al primero: en esta ocasión el titula su trabajo "*Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters*" (ALZHEIMER, 1911).

Los análisis del contexto y de la semántica de *eigenartig* durante el periodo en cuestión, muestran que ALZHEIMER probablemente dio el significado de "peculiar, raro, o extraño". Así, aquellos que lo tradujeron con el significado de "característico" están haciéndole decir algo con otro significado. El descubrimiento es "característico" cuando puede señalar un grupo, especie o enfermedad; es "raro y peculiar" cuando señala un caso, el cual puede no repetirse más. De hecho, en 1911 (después que KRAEPELIN había nombrado el putativo nuevo trastorno, ALZHEIMER todavía insiste en el hecho que él no piensa que sea una nueva enfermedad, y estaba más interesado en averiguar cómo se relacionaba a casos similares en la vejez. Por esta razón, es además una lástima que un reciente libro *The Early Story of Alzheimer's Disease*, no haya incluido el trabajo de 1911 (BICK *et al.*, 1987).

Hacia 1910 habían sido publicados alrededor de 8 casos; no obstante, al menos dos de ellos fueron descritos dos veces (por ejemplo, el caso original de ALZHEIMER apareció con algunas características cambiadas, como el tercero de PERUSINI). Resumiremos lo que hemos dicho hasta ahora:

1. Alzheimer no estaba particularmente ansioso de ver su "peculiar" forma de demencia descrita como una nueva enfermedad, él de hecho creía que era simplemente una forma atípica de psicosis senil. PERUSINI (1911) también pensaba que ese era el caso.

2. Fue sorprendente los pocos casos descritos después del original y antes que KRAEPELIN decidiera bautizarlo como una enfermedad aparte. Todos, excepto uno, fueron descritos por los hombres que trabajaron en el laboratorio de ALZHEIMER. Además hubo doble reporte, lo cual sorprende por el hecho que estos trabajadores tenían gran posibilidad de disponer de buen número de casos de demencia, además, ninguno de estos casos fue puro clínicamente o patológicamente.

3. Existe poca evidencia (de base puramente científica) para elevar esta "peculiar" forma de demencia a enfermedad, dado que durante este período fueron descritas frecuentemente variaciones clínicas e histopatológicas sobre esta común "enfermedad"

Alzheimer y su enfermedad

ALZHEIMER describió una forma de demencia que ocurría en sujetos menores de 65 años, con delusiones y alucinaciones, con algunos síntomas focales y cuyos cerebros mostraban placas y ovillos, y además cambios *arterioescleróticos*.

¿Qué era lo nuevo en todo esto? Fue su observación de placas, ovillos, edad de comienzo, síntomas "focales", o combinaciones de estos.

La existencia de neurofibrillas era conocida desde hacía varios años (DEFELIPE & JONES, 1988; BARRET, 1911; FULLER, 1907) pero sorpresivamente no se trabajó sobre su valor como marcadores de enfermedad. Aún así, era ya conocido que en demencia senil "la destrucción de neuro-fibrillas parecía ser más extensa que en el cerebro de sujetos paráliticos (BIANCHI, 1906, p. 846). FRAGNITO (1904), describió además daño y pérdida de neurofibrillas en las células corticales de pacientes con demencia senil. Más aún, en junio de 1906, esto es cinco meses antes del reporte de ALZHEIMER, Salomón FULLER (1907) había, específicamente, remarcado la presencia de haces de neurofibrillas en demencia senil (p. 450). Así, en términos de material publicado, el reporte de ALZHEIMER no podía ser considerado como pionero en lo que sostenía (AMADUCCI *et al.*, 1986, p. 1497).

¿Era tal vez, la descripción de ALZHEIMER un nuevo síndrome clínico? Estados persistentes de compromiso cognitivo en la vejez, acompañados de delusiones y alucinaciones, eran bien conocidos (MARCÉ, 1863; KRAFFT-EBING, 1873; CRICHTON BROWNE, 1874; MARIE, 1906). Ya se había descrito casos de sujetos menores de 65 años. De modo que no se puede decir que hubo originalidad en la observación clínica misma. Además, la descripción original de ALZHEIMER estaba lejos de las definiciones operacionales comunes (p.e. DSM-III-R). Ni la descripción de placas en asociación con demencia era novedoso en 1906. BELJAHOW lo había descrito en 1887 y REDLICH & LERI hicieron lo mismo algunos años después

(SIMCHOWICZ, 1924). En Praga, FISCHER produjo un importante trabajo en junio de 1907 señalando que la necrosis miliar podía ser considerada como marcador de demencia senil (FISCHER, 1907). Además, sugirió que los sujetos así afectados mostraban características clínicas similares a aquellas de "presbiofrenia". Este término fue usado originalmente por KAHLBAUM, para referirse a un subtipo de parafrenia en la vejez, fue rescatado por WERNICKE para nombrar una condición similar a la psicosis polineurítica de KORSAKOFF (BERRIOS, 1986). FISCHER usó el término "presbiofrenia" para referirse a un subtipo de demencia senil caracterizado por "confabulaciones, muy severo desorden de memoria... rápida evolución de la enfermedad y especialmente por frecuentes alucinaciones" (p. 18). Para FISCHER las placas eran el producto final de la destrucción de neurofibrillas. Concluyó: "en demencia senil ocurre una peculiar proliferación claviforme de neurofibrillas..." (p. 18). Verdaderamente, algunos autores, confundieron más tarde enfermedad de ALZHEIMER con presbiofrenia (p.e. STODDAR, 1913).

De modo que si ya habían sido descritos pacientes portadores de demencia senil, neurofibrillas patológicas y aumento en la cantidad de placas, ¿dónde estaba la novedad en la descripción de ALZHEIMER? Parece probable que todo lo que él trató de enfatizar en su descripción, fue el hecho que la demencia del tipo senil podía ocurrir en sujetos jóvenes. Esto se confirma por lo que dijo en su trabajo de 1911 y por los comentarios de quienes trabajaron con él. Por ejemplo, PERUSINI (1911) escribió que para ALZHEIMER "estas formas mórbidas no representaban otra cosa que una forma atípica de demencia senil" (p.143).

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER HASTA LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL

Los casos

La Tabla 1 resume los primeros 15 casos, luego de la publicación de ALZHEIMER en 1907. Pero, cosa curiosa es que cuando KRAEPELIN bautizó la enfermedad (es probable que terminara de escribir esta sección del Manual en 1909), sólo cinco casos habían sido reportados. Es además interesante notar que el primer caso de PERUSINI (1904) es de facto el primer caso de ALZHEIMER con algunas características cambiadas (por ejemplo los resultados post-mortem ya no mostraron *cambios arterioescleróticos!*). Asimismo, el cuarto caso de PERUSINI (en el mismo artículo) era uno de BONFIGLIO (1908).

Es un importante cuestionamiento histórico el preguntar por qué estos casos necesitan ser re-descritos. La respuesta es que probablemente había gran presión en el laboratorio para acumular evidencia en favor de la nueva enfermedad.

La designación de la enfermedad

En vista de las múltiples descripciones de la enfermedad, se plantea el problema de ¿por qué enfermedad de ALZHEIMER, y no enfermedad de FULLER o FISCHER? KRAEPELIN (1910) la bautizó así en la octava edición de su Manual. La sección de demencia presenil se ocupó, en su mayor parte, de discutir la relación entre depresión y estupor crónico y demencia. Los hallazgos de ALZHEIMER los menciona solamente al final de la sección de "demencia senil": "la autopsia revela, de acuerdo a la descripción de ALZHEIMER,

cambios que representan la más severa forma de demencia senil... son muy numerosos los *drusen* y cerca de la tercera parte de las células corticales han muerto. En su lugar, en cambio, encontramos peculiares paquetes fibrilares intensamente coloreados, estrechamente ligados entre ellos, y semejan residuos de cuerpos celulares degenerados...". Entonces concluye: "La interpretación clínica de la enfermedad de ALZHEIMER es aún confusa. Mientras que los hallazgos anatómicos sugieren que estamos tratando con una particular forma de demencia senil severa, el hecho que esta enfermedad a veces comience alrededor de los 40 años, no permite esta suposición. En tales casos, podemos al final asumir una "senilidad precoz", y si no, tal vez una más o menos independencia de la edad en este proceso mórbido singular.

Para KRAEPELIN esta era la más rígida alternativa conceptual: él prosiguió haciendo otras distinciones pero la tendencia principal de su visión era que se había encontrado una nueva enfermedad. Verdaderamente, sus seguidores lo interpretaron por el mismo camino: "KRAEPELIN demostró claramente que estas formas mórbidas descritas por ALZHEIMER no podían ser, consideradas como formas de demencia senil" (PERUSINI, 1911, p. 142). Hasta donde es conocido, KRAEPELIN nunca demostró la independencia de la enfermedad en el sentido de ofrecer evidencia científica adicional, lo que él hizo fue usar su considerable poder académico en relación con una o dos interpretaciones de ALZHEIMER que él mismo había formulado.

Algo de lo más curioso (y no explicable como recato académico), es la sorpresa mostrada por ALZHEIMER (1911) por la interpretación de KRAEPELIN.

Tabla 1. Casos de enfermedad de Alzheimer hasta 1912.

| Autor | Edad | Sexo | Memoria | Focalización | Delusiones | Alucinaciones | Placas | Ovillos | Arterioesclerosis | Otros |
|------------------------|---|------|---------|--------------|------------|---------------|--------|---------|-------------------|---------------------------------|
| 1. Alzheimer (1907) | 51 | F | + | + | + | + | + | + | ++ | — |
| 2. Bortoglio (1908) | 60 | M | + | — | + | + | + | + | — | Neurofilis? Depresión severa |
| 3. Santeschi (1909) | 67 | F | — | — | — | — | + | + | — | — |
| Perusini (1909) | (Caso 1 con algunos detalles cambiados) | | | | | | | | | |
| 4. Perusini (1909) | 45 | M | + | — | — | + | + | + | — | — |
| 5. Perusini (1909) | 65 | F | + | — | — | — | + | + | — | Mixedema? |
| Perusini (1909) | (Caso 2 con detalles cambiados) | | | | | | | | | |
| 6. Barret (1910) | 48 | M | + | — | — | — | + | ? | — | Estenosis mitral |
| 7. Alzheimer (1911) | 56 | M | + | + | — | — | + | — | — | — |
| 8. Fuller (1911)* | 56 | M | + | + | — | — | — | + | + | — |
| 9. Bielschowsky (1911) | 58 | F | + | — | — | — | + | + | — | — |
| 10. Lafora (1911) | 58 | M | + | — | + | — | + | + | — | R/TL atrofia |
| 11. Betts (1911)* | 55 | F | + | — | — | — | + | + | — | Tremor marcado |
| 12. Schmitzler (1911) | 34 | F | + | — | — | — | + | + | — | Mixedema |
| 13. Jansens (1911)* | 55 | F | + | + | — | — | + | + | + | — |
| 14. Fuller (1912) | 56 | F | + | + | + | + | + | — | — | Daño cerebral |
| 15. Ziveri (1912) | 65 | F | + | — | + | + | + | + | + | Enfermedad vascular |

* Tomado de Fuller (1912).

† En una descripción posterior de Perusini dice: "sin arterioesclerosis significativa".

+ Este caso fue descrito por Barret en 1911.

Deterioro: + presente, ? dudoso, — ausente.

ALZHEIMER se refirió a ella como *Erkrankungen* (lo cual en lenguaje médico de 1900 era más leve que *Krankheit*), mientras KRAEPELIN la había llamado *Alzheimersche Krankheit* (p. 356).

Desde el principio, las dudas fueron expresadas en torno a si las demencias de inicio precoz (incluso si muestran características clínicas severas) justifican la creación de una nueva enfermedad. FULLER (1912), cuya contribución en este campo ha sido negada, preguntó "por qué una designación clínica especial—enfermedad de ALZHEIMER— puesto que después de todo, era parte de un trastorno general" (p. 26). HAKKÉBOUSCH & GEIER (1912), en Rusia observaron el cuadro como una variedad de psicosis involutiva. SIMCHOWICZ (1911) en su monumental monografía sobre histología de la demencia senil consideró que la enfermedad de ALZHEIMER era sólo una forma severa. ZIEHEN (1911), en su extraordinaria revisión de las demencias seniles ni mencionó el caso de ALZHEIMER de 1906.

En una reunión de la Sociedad Neurológica de Nueva York, en 1916, Ramsay HUNT atacó la presentación del caso de enfermedad de ALZHEIMER, con la petición "me gustaría entender claramente si el reporte hecho presenta alguna distinción entre enfermedad de ALZHEIMER y demencia senil, en otra cosa que... su severidad y edad de inicio". LAMBERT tuvo que estar de acuerdo y sugirió que hasta en lo concerniente a mecanismos patológicos subyacentes eran los mismos (LAMBERT, 1916).

LUGARO (1916), en su gran trabajo *La psichiatria tedesca...*, escribió: "Por un tiempo, él creyó que algunos trastornos con aglutinación de neurofibrillas podía ser considerado como el principal marcador (*contrassegno*) de una forma

presenil [de demencia senil], que fue apresuradamente bautizada (*fretta battezzate*) como enfermedad de ALZHEIMER (p. 378). El fue más enfático al decir que este estado era sólo una variedad de demencia senil. SIMCHOWICZ (1924), quien había trabajado con ALZHEIMER, escribió: "ALZHEIMER Y PERUSINI NO CONOCIERON en ese tiempo que las placas eran típicas de demencia senil y creyeron que estaban descubriendo una nueva enfermedad" (p. 221). Finalmente, en su monumental trabajo sobre enfermedad de PICK, VAN MANSVELT (1954) resumió bien el asunto: "A comienzos de este siglo, el estado de cosas era tal que el trabajo histopatológico de ALZHEIMER y otros, llamó la atención por la posibilidad de arribar a una diferenciación más exacta... dentro del gran grupo de las demencias seniles... Nosotros vemos por tanto que la llamada, enfermedad de Alzheimer y la atrofia lobar de Pick no pueden ser contrapuestos como dos enfermedades separadas" (pp. 9-10).

La opinión arriba descrita pertenece a un hombre que vivió en el tiempo de ALZHEIMER y KRAEPELIN y en muchos aspectos los conoció bien, de modo que debemos tomarlo muy en serio. Desde que ALZHEIMER compartió esta opinión, habría sido imprudente descartarlo como rival envidioso. Hubiese sido igualmente fatuo justificar la acción de KRAEPELIN en base a lo que se conoce actualmente sobre la enfermedad. Si la cuestión es en términos de lo que ellos conocían en ese tiempo, es razonable concluir que una nueva enfermedad estaba siendo descubierta. La historia encuentra difícil asegurar si fue así. Es posible pensar que razones diferentes a las científicas fueron tomadas en cuenta para el apresurado bautizo de la enfermedad.

Las hipótesis históricas

Dos hipótesis históricas han sido propuestas para explicar la prisa con que KRAEPELIN creó el nuevo epónimo, con lo cual dió lugar a una larga y duradera separación entre formas preseniles y seniles de demencia. Una sostiene que lo hizo por razones científicas, y que creía genuinamente que ALZHEIMER había descubierto una nueva enfermedad (BEACH, 1987). La otra visión sugiere que lo hizo por: a) quería resolver a su favor la rivalidad existente entre su departamento y el de PICK en Praga (que incluía al gran patólogo FISCHER) (AMADUCCI *et al.*, 1986); o b) necesitaba demostrar (*vis-a-vis* con FREUD) que los desórdenes mentales tenían base orgánica (TORACK, 1979); o c) necesitaba justificar la creación de un costoso laboratorio de patología en Munich (THOMAS & ISAAC, 1987).

Desafortunadamente, las hipótesis concernientes a las motivaciones (de KRAEPELIN) son notoriamente difíciles de probar y requieren evidencia en forma de confidencias privadas —a condición que la persona involucrada tenga "insight" en sus reales motivos. Para tratar las razones no científicas primero, se puede decir que parece no existir evidencia que sostenga (a) —de líneas arriba—: hasta donde es conocido, en ninguna parte KRAEPELIN declaró que él había acuñado el epónimo de enfermedad de ALZHEIMER por razones "estratégicas". AMADUCCI *et al.*, (1986) sugirieron sin mucha evidencia, que la "competencia entre universidades fue probablemente uno de los determinantes subyacentes" (p. 1499). Con respecto a (b), TORACK (1979) ha especulado sobre la teórica rivalidad entre KRAEPELIN y FREUD. Sin embargo, el gran abismo teórico que separa a estos dos

grandes hombres, puede protegerlos de eso. De hecho, aparte de algunos hechos insignificantes, sus mundos raramente se tocaron (DECKER, 1977). Más aún, el descubrimiento de un enfermedad como la de ALZHEIMER tuvo poca importancia para la visión de FREUD, ya que en principio había aceptado una base orgánica para la demencia. Finalmente, THOMAS & ISAAC (1987) parecen sugerir que (c) era de cierta relevancia. Sin embargo, no está claro si KRAEPELIN estaba en ese momento bajo alguna presión para justificar la existencia del laboratorio; después de todo, poco dinero público estuvo involucrado en esta carrera y "ALZHEIMER se vio forzado a cubrir los costos del laboratorio él mismo" (KREUTZBERG & GUDDEN, 1988).

Pues bien, ahora nos quedan las hipótesis científicas. BEACH ha reclamado (1987) que KRAEPELIN tuvo algunas: "razones objetivas para sostener esta entidad" (p. 338), entre las cuales, sugiere que tuvo que ver su severidad y rareza (p. 338). Al final, continúa BEACH, KRAEPELIN interrumpió su dictamen y nunca resolvió esta cuestión. Por supuesto, con el inicio de la primera guerra mundial tuvo otras preocupaciones en su mente. Parece más probable, sin embargo, que su silencio refleje el hecho que la evidencia definitiva que deseaba nunca se materializó.

Finalmente, se puede decir que KRAEPELIN fue un clínico lo suficientemente bueno como para creer él mismo en argumentos tales como los que esgrimió en favor de su visión "independiente". La sorpresa mostrada por el propio ALZHEIMER y por los que trabajaban con él, y la opinión expresada por LUGARO y otros indican además que hubo poca justificación para crear una nueva enfermedad. Pero a pesar de todo, lo hizo.

CONCLUSIONES

Este artículo trata sobre un período específico de la historia de la nosología psiquiátrica: la creación de la enfermedad de ALZHEIMER. Podemos concluir que:

1. En 1906, ALZHEIMER describió un caso clínico que por razones que aún permanecen oscuras fue prontamente considerado por KRAEPELIN como argumento de una nueva enfermedad. Sus características incluyen el inicio temprano de un severo compromiso de memoria y deterioro cognitivo, síntomas focales que incluyen afasia, apraxia, etc., delusiones, alucinaciones y marcada incompetencia psicosocial. Muerte neuronal, gran cantidad de placas, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos fueron hallazgos *post-mortem* comunes.

2. Es históricamente difícil sostener que ALZHEIMER decía algo nuevo al referirse tanto al cuadro clínico o a la presencia de placas u ovillos. El estuvo diciendo algo nuevo, sin embargo, cuando consideró la combinación de todas estas características con la edad del caso presentado.

3. ALZHEIMER no pensó en sugerir que esta combinación constituía una *nueva* enfermedad ni hizo mucho durante el período en que lo pensó.

4. KRAEPELIN por razones propias, y con un trabajo histórico hasta aquí no profundizado, decidió presentarla como una nueva enfermedad. Como todas las creaciones apresuradas, dejó límites imprecisos. La renuencia a este descubri-

miento y la inhabilidad del auspiciador para llevar a cabo las investigaciones clínico-patológicas requeridas, dejaron a la enfermedad al garete. Aquellos que lo siguieron pusieron lo mejor de sí, pero las marcadas diferencias entre los casos que manejaban al ser descritos, mostraban su confusión (como se muestra en la Tabla 1).

5. La enfermedad de ALZHEIMER es una buena ilustración del principio creacionista en nosología.

6. Ni siquiera los primeros casos encajaban bien con la descripción original. Las interpretaciones más comunes de aquellos que vivieron y escribieron contemporáneamente a ALZHEIMER, eran que la "nueva" enfermedad simplemente nombraba casos de inicio temprano, marcada severidad y síntomas focales. A medida que el paradigma cognitivo se consolidó, pudo detectarse un claro movimiento dirigido a reducir el síndrome por medio de, por ejemplo, descartar la presencia de delusiones y alucinaciones. Así mismo, la arterioesclerosis fue calladamente abandonada y se convirtió en criterio de exclusión.

7. Es probable que las investigaciones actuales en biología molecular de ovillos puedan, no obstante, proporcionar razones para singularizar la forma prenil de este desorden. Desafortunadamente, esto *no* tiene valor retrospectivo, y no puede ayudar al historiador para explicar por qué KRAEPELIN los separó. Evidencia sobre esto, vendrá sólo de futuras investigaciones históricas.

BIBLIOGRAFIA

- Alzheimer, A. (1906) Über den Abbau des Nervengewebes. *Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie* 29, 526-528.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeits. psychiat. Psychisch-Gerichtlich Med.* 64, 146-148 (trans. R. H. Wilkins and I. A. Brody, *Arch. Neurol.* 21: 109-110, 1969).
- Alzheimer, A. (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeits. gesamte Neurol. Psychiat.* 4, 356-385.
- Amaducci, L. A., Rocca, W. A. and Schoenberg, B. S. (1986). Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia. *Neurology* 36, 1497-1499.
- APA (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Barrett, A. M. (1911) Degenerations of intracellular neurofibrils with miliary gliosis in psychoses of the senile period. *Am. J. Insan.* 62, 503-516.
- Beach, T. G. (1987) The history of Alzheimer's disease. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 42, 327-349.
- Beljahow, S. (1887) Pathological changes in the brain in dementia senilis (reported in *J. Ment. Sci.* 1889, 35: 261-262).
- Berrios, G. E. (1985) Pseudodementia or melancholic dementia: A nineteenth century view. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 48, 393-400.
- Berrios, G. E. (1986) Presbyophrenia: The rise and fall of a concept. *Psychol. Med.* 16, 267-275.
- Berrios, G. E. (1987) Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: A conceptual history. *Psychol. Med.* 17, 829-837.
- Berrios, G. E. (1989) Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. *Brit. J. Psychiatr.* 154 (Suppl.), 11-16.
- Berrios, G. E. (1990) Memory and the cognitive paradigm of dementia during the 19th century: A conceptual history. In *Lectures in the History of Psychiatry* (T. Turner and R. Murray, Eds). Gaskell, London, pp. 194-211.
- Berrios, G. E. and Hauser, R. (1988) The early development of Kraepelin's ideas on classification: A conceptual history. *Psychol. Med.* 18, 813-821.
- Bertrand, I. (1930) *Techniques Histologiques de Neuropathologie*. Masson, Paris.
- Bianchi, L. (1906) *A Textbook of Psychiatry* (trans. J. H. MacDonald). Baillière, Tindall and Cox, London.
- Bick, K., Amaducci, L. and Pepeu, G. (Eds) (1987) *The Early Story of Alzheimer's Disease*. Liviana Press, New York.
- Bielschowsky, M. (1911) Zur Kenntnis der Alzheimerschen Krankheit (präsenilen Demenz mit Herdsymptomen). *J. Psychol. Psychiatr.* 18, 273-292.
- Billings, S. M. (1971) Concepts of nerve fiber development 1839-1930. *J. Hist. Biol.* 4, 275-305.
- Black, S. A. (1981) Pseudopods and synapses: The amoecoid theories of neuronal mobility and the early formulation of the synapse concept, 1894-1900. *Bull. Hist. Med.* 55, 34-58.
- Blumer, A. (1907) The history and use of the term dementia. *Am. J. Insan.* 43, 337-347.
- Bolton, J. S. (1903) The histological basis of amnesia and dementia. *Arch. Neurol.* 2, 424-612.
- Bonfiglio, F. (1908) Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. *Riv. Sper. Freniatria.* 34, 196-206.
- Clarke, E. and Jacyna, L. S. (1987) *Nineteenth-Century Origins of Neuroscientific Concepts*. University of California Press, Berkeley.
- Conn, H. J. (Ed.) (1933) *The History of Staining*. Biological Stain Commission, Geneva.
- Courbon (D'Amiens) (1912) Intégrité de la mémoire et démence. *Rev. Psychiatr.* 16, 448-455.
- Crichton Browne, J. (1874) Senile dementia. *Brit. Med. J.* i, 601-603; 640-643.
- D'Allones, G. R. (1912) L'affaiblissement intellectuel chez les déments. Etude clinique par la méthode d'observation expérimentale. Thèse de Médecine Mentale, Faculté de Paris.
- Decker, H. S. (1977) *Freud in Germany. Revolution and Reaction in Science 1893-1907*. International Universities Press, New York.
- DeFelipe, J. and Jones, E. G. (Eds) (1988) *Cajal on the Cerebral Cortex*. An annotated translation of the complete writings. Oxford University Press, Oxford.
- Fischer, O. (1907) Miliare Nekrosen mit drüsigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veranderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* 22, 361-372.
- Foucault, M. (1963) *Naissance de la Clinique*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Fragnto, O. (1904) Sur quelques altérations de l'appareil neurofibrillaire des cellules corticales dans la démence sénile. *Ann. Neurol.* 22, 130-137.

- Fuller, S. C. (1907) A study of the neurofibrils in dementia paralytica, dementia senilis, chronic alcoholism, cerebral lues and microcéphalic idiocy. *Am. J. Isan.* 63, 415-468.
- Fuller, S. C. (1912) Alzheimer's disease (senium præcox): The report of a case and review of published cases. *J. Nerv. Ment. Dis.* 39, 440-455; 536-557.
- Guiraud, P. (1943) Evolution de l'idée de démence. *Ann. Méd.-Psychol.* 101, 186-199.
- Hakkébousch, B. M. and Geier, T. A. (1913) De la maladie d'Alzheimer. *Ann. Méd.-Psychol.* 71, 358.
- Hoff, P. and Hippus, H. (1989) Alois Alzheimer 1864-1915. *Nervenarzt* 60, 332-337.
- Hughes, A. (1959) *A History of Cytology*. Abelard-Schuman, London.
- Jaspers, K. (1910) Die Methoden der Intelligenzprüfung und der Begriff der Demenz. *Zeits. gesamte Neurol. Psychiatr. (Referate und Ergebnisse)* 1, 402-454.
- Kowalewski, P. J. (1886) Sur la curabilité de la démence. *Ann. Méd.-Psychol.* 44, 40-53.
- Kraepelin, E. (1910) *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, Leipzig, pp. 533-554; 593-632.
- Kraepelin, E. (1987) *Memoirs* (trans. C. Wooding-Deane). Springer, Berlin.
- Krafft-Ebing, R. (1873) De la démence sénile. *Ann. Méd.-Psychol.* 34, 306-307.
- Kreutzberg, G. W. and Gudden, W. (1988) Alois Alzheimer. *Trends Neurosci.* 11, 256-257.
- Lafora, G. R. (1911) Beitrag zur Kenntnis der Alzheimerschen Krankheit oder präsenilen Demenz mit Herdsymptomen. *Zeits. gesamte Neurol. Psychiatr.* 6, 15-20.
- Lambert, C. I. (1916) The clinical and anatomical features of Alzheimer's disease. *J. Ment. Nerv. Dis.* 44, 169-170.
- Lewey, F. H. (1953) Alois Alzheimer (1864-1915). In *The Founders of Neurology* (W. Haymaker and F. Schiller, Eds). C. C. Thomas, Illinois, pp. 315-318.
- Lugaro, E. (1916) La psichiatria tedesca nella storia e nell'attualità. *Riv. Patol. Nerv. Mentale* 21, 337-386.
- McGaffin, C. G. (1910) An anatomical analysis of seventy cases of senile dementia. *Am. J. Insan.* 61, 649-656.
- McMenemey, W. H. (1970) Alois Alzheimer and his disease. En *Alzheimer's Disease and Related Conditions*. (G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, Eds). Churchill, London, pp. 5-9.
- Mansvelt, J. van (1954) *Pick's Disease*. Loeff, Utrecht.
- Marcé, L. V. (1863) Recherches cliniques et anatomopathologiques sur la démence senile et sur les différences qui la separent de la paralysie générale. *Gaz. Méd. Paris* 34, 433-435; 467-469; 497-502; 631-632; 761-764; 797-798; 831-833; 855-858.
- Marie, A. (1906) *La Démence*. Doin, Paris.
- Marinesco, G. (1900) Mécanisme de la sénilité et de la mort des cellules nerveuses. *CR Hebdomad. Seances Acad. Sci.* 130, 1136-1139.
- Maulitz, R. C. (1987) Morbid appearances. *The Anatomy of Pathology in the Early 19th Century*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Meyer, J. E. (1959) Alois Alzheimer. In *Grosse Nervenarzte*, Vol. 2 (K. Kolle, Ed.). Thième, Stuttgart, pp. 32-38.
- Moya, G. (Ed.) (1968) *Nicolás Achúcarro*. Taurus Ediciones, Madrid.
- Moya, G. (1986) *Gonzalo R. Lafora. Medicina y Cultura en una España en Crisis*. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.
- Parchappe, M. (1841) *Traité Théoretique et Pratique de la Folie*. Béchet Jeune et Labé, Paris.
- Parrot, J. (1873) Cerveau. VIII Ramollissement. In *Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Medicales*, Vol. 14 (A. Dechambre and L. Lereboullet, Eds). Mason and Asselin, Paris, pp. 400-431.
- Perusini, G. (1909) Über klinische und histologische eigenartigen, psychische Erkrankungen der späteren Lebensalters. *Nissls-Alzheimers Histol. histopatol. Arb.* 3, 297-351.
- Perusini, G. (1911) Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristiche per la senilità. *Riv. Ital. Neuropatol. Psychiatr. Elettroter.* 4, 193-213.
- Pickett, W. (1904) Senile dementia: A clinical study of two hundred cases with particular regard to types of the disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* 31, 81-88.
- Puillet, P. and Morel, L. (1913) De la méthode des connaissances usuelles dans l'étude des démences. *J. Psychol. Norm. Pathol.* 10, 25-36; 111-133.
- Ramón y Cajal, S. (1952) *Neuronismo o Reticularismo?* CSIC, Madrid.
- Ramón y Cajal, S. (1981) *Recuerdos de mi Vida: Historia de mi Labor Científica*. Alianza Editorial, Madrid.
- Sarteschi, E. (1909) All'istologia patologica della presbifrenia. *Riv. Sper. Freniatr.* 35, 464-471.
- Schnitzler, J. G. (1911) Zur Abgrenzung der sog. Alzheimerschen Krankheit. *Zeits. ges. Neurol. Psychiatr.* 7, 34-57.

- Simchowicz, T. (1911) Histologische Studien über die Senile Demenz. *Histol. histopathol. Arb. Grosshirnr.* 4, 267-444.
- Simchowicz, T. (1924) Sur la signification des plaques séniles et sur la formule sénile de l'écorce cérébrale. *Rev. Neurol.* 31, 221-227.
- Southard, E. E. (1910) Anatomical findings in 'senile dementia': A diagnostic study bearing especially on the group of cerebral atrophies. *Am. J. Insan.* 61, 673-708.
- Spielmeyer, W. (1911) *Technik der Mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems.* Springer, Berlin.
- Stoddart, W. H. B. (1913) Case of presbyophrenia (Alzheimer's disease). *Proc. Roy. Soc. Med.* 6, 13-15.
- Thomas, M. and Isaac, M. (1987) Alois Alzheimer: A memoir. *Trends Neurosci.* 10, 306-307.
- Torak, R. M. (1979) Adult dementia: History, biopsy, pathology. *Neurosurgery* 4, 432-434.
- Toulouse, E. and Mignard, M. (1914) Comment caractériser et définir la démence. *Ann. Méd-Psychol.* 72, 443-461.
- Treadway, W. L. (1913) The presenile psychoses. *J. Nerv. Ment. Dis.* 40, 375-387.
- Valenciano Gayá, L. (1977) *El Doctor Lafora y su Época.* Morata, Madrid.
- Wilks, S. (1865) Clinical notes on atrophy of the brain. *J. Ment. Sci.* 10, 381-392.
- Wragg, R. E. and Jeste, D. V. (1989) Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatr.* 146, 577-587.
- Young, A. W. (1935) Frank Nissl (1860) and Alois Alzheimer (1864-1915). *Arch. Neurol. Psychiatr.* 33, 847-852.
- Ziehen, T. (1911) Les démences. In *Triaté International de Psychologie Pathologique*, Vol. 2 (A. Marie, Ed.) Alcan, Paris, pp. 280-312.
- Ziveri, A. (1912) Su di un caso annoverabile nella cosiddetta 'malattia di Alzheimer'. *Riv. patol. nerv. ment.* 17, 137-148.