

# 100 años de enfermedad de Alzheimer. Alois Alzheimer: su vida y su obra

## Historia de la enfermedad de Alzheimer

Juan José Ruiz Ezquerro

*Jefe de la Sección de Neurología. Complejo Asistencial de Zamora (SACYL). Zamora.*

### Resumen

Semblanza biográfica de Alois Alzheimer (Markbreit 14-06-1864 – Breslau 19-12-1915), tanto en sus aspectos personales y familiares (nacimiento, matrimonio, hijos, etc.) como profesionales (estudios universitarios, actividad profesional, etc.) y sociales en el contexto histórico de la época.

Revisión de su producción científica, conferencias, artículos y publicaciones, especialmente los relacionados con la enfermedad que lleva su nombre.

Revisión de la historia de la enfermedad desde la primera descripción (3-11-1906) y su posterior publicación en 1907, hasta nuestros días, con especial interés en los primeros 25 años: denominación como enfermedad de Alzheimer por Kraepelin (1910), primeros casos clínicos (Perusini, Bonfiglio, Alzheimer, Lafora, Fuller). Asimismo se revisan los principales hitos históricos, tanto en investigación básica como clínico-terapéutica.

(Alzheimer. *Real Invest Demenc.* 2007;35:12-22)

**Palabras clave:** Biografía de Alois Alzheimer, historia de la enfermedad de Alzheimer, historia de la demencia.

### Abstract

*Biographical sketch of Alois Alzheimer (Markbreit 14-06-1864 – Breslau 19-12-1915), in his both personal and familiar (birth, marriage, children...) as well as professional (universitarian studies, professional activity) and social aspects within the historical context of his time.*

*Revision of his scientific production, conferences, articles and publications, specially those related to the disease named after him.*

*Revision of the history of the disease since its first description (3-11-1906) and the later publication in 1907 until nowadays, with special attention to the first 25 years: naming as Alzheimer disease by Kraepelin (1910), first clinical cases (Perusini, Bonfiglio, Alzheimer, Lafora, Fuller). Thus, the main historical goals are being revised both in basic and clinical-therapeutical research.*

(Alzheimer. *Real Invest Demenc.* 2007;35:12-22)

**Keywords:** *Biography of Alois Alzheimer, history of Alzheimer disease, history of dementia.*

Este año se cumple el centenario de la primera descripción científica de lo que conocemos hoy día como enfermedad de Alzheimer. El 3 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer presentaba en la XXXVII Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania, celebrada en

Tubinga, «Sobre un proceso patológico peculiar grave de la corteza cerebral», que constituye la primera referencia científica sobre la enfermedad.

Sin lugar a dudas, Alzheimer es uno de los personajes más mentados de la historia.

Como referencia indirecta, la introducción del término Alzheimer en el buscador de Internet Google ofrece 92.500.000 resultados, de los cuales 2.540.000 son en español (resultados a fecha 28-08-06, que se incrementan diariamente), frente a 62.100.000 resultados

Recibido para su publicación: 15 de julio de 2006.  
Aceptado para su publicación: 2 de agosto de 2006.  
Correspondencia: J.J. Ruiz Ezquerro. E-mail: [jruizi@meditex.es](mailto:jruizi@meditex.es)

para Parkinson (1.230.000 en español) o 87.500 para enfermedad de Addison (79.200 en español).

Desde el punto de vista coloquial, e incluso en los más variados medios de comunicación, se habla de «el alzheimer» como algo cercano, familiar, se hacen chistes («¿Cómo se llama el alemán ese que me ha robado la memoria?»), lo cual, si bien puede traducir un reconocimiento popular a veces rayano en la aceptación abnegada, muchas veces supone una banalización excesiva de una de las enfermedades más terribles y temibles a que puede enfrentarse el hombre. Imposible, por el momento, perderle el miedo, no le perdamos el respeto.

De igual manera, en el mundo científico, Alzheimer, o mejor la enfermedad que lleva su nombre, es uno de los temas que más producción escrita ha generado. La prestigiosa base de datos bibliográfica PubMed recoge en los 10 últimos años 25.102 referencias, frente a 16.836 relativas a Parkinson.

Paradójicamente, la figura de Alois Alzheimer es prácticamente desconocida para la población general e incluso dentro del mundo científico y médico.

Intentaremos en las páginas siguientes realizar una semblanza biográfica, necesariamente breve, y por tanto rápida, de Alzheimer, su obra científica y de la historia de la enfermedad que lleva su nombre.

## Alois Alzheimer: biografía

Alois, Aloysius, Alzheimer (fig. 1) nació el 14 de junio de 1864 en Marktbreit, Alemania.

Su padre, Eduard Alzheimer, notario real en la citada población, se casó con Eva Maria Sabina Busch, con la que tuvo un hijo, Karl Eduard Sebastian. Eva Maria falleció 3 semanas después del parto a causa de fiebres puerperales. Tras el período de luto marcado por las costumbres de la época, Eduard contrajo matrimonio con Barbara Theresia, hermana de su primera esposa.

Fruto de este segundo matrimonio, Alois Alzheimer vería la luz en la fecha anteriormente indicada en la casa situada en el n.º 273 de la Würzburgerstrasse de Marktbreit.



Figura 1. Alois Alzheimer.

Fue bautizado, según el rito católico, el 3 de julio de 1864 en la parroquia San Luis de Marktbreit, en cuyo libro de registro (hoy en el Archivo Episcopal de Würzburg) figura como Aloysius. Siguiendo una costumbre también muy generalizada en la época, se le impuso el nombre de su padrino Alois Alzheimer (seguramente tío de su padre), capellán de la Catedral de Sulzfeld.

Poco sabemos de la infancia de Alois. Hasta 1874 vivió en Marktbreit, donde realizó los estudios de enseñanza primaria, entre 1870 y 1874, en la escuela católica en compañía de sus hermanos. Durante este período la familia se vio incrementada con el nacimiento de Johanna (1865), Eduard (1867), Alexander (1870) y Elisabeth (1872), a los que posteriormente se añadiría Alfred (1875).

En 1874, a los 10 años, Alois Alzheimer es enviado por su padre a Aschaffenburg, para realizar los estu-

dios de bachillerato en el Instituto Real Humanístico (el mismo en que estudiara Goethe, nacido en dicha ciudad).

Cuatro años después, en 1878, la familia Alzheimer se traslada a Aschaffenburg.

Entre 1874 y 1883 Alois realiza los nueve cursos del bachillerato humanístico. El 14 de julio de 1883 aprueba el examen global con buenas calificaciones: sobresaliente en lengua y religión; notable en historia, latín, matemáticas y física; aprobado en francés y griego. Durante el bachillerato, por motivos que desconocemos, Alois estuvo exento de la asignatura de gimnasia.

Durante ese tiempo, Alois Alzheimer fue miembro de la asociación estudiantil «Abituria», y participó en la organización de las actividades sociales del Instituto.

En 1882 falleció su madre, y poco después su padre contrae nuevas nupcias con Martha Katharina Maria Geiger. De este tercer matrimonio nacería en 1884 Eugenia, la última de los hermanos de Alois.

Tras superar el bachillerato, Alois, por motivos que desconocemos, decide estudiar medicina. Entre sus antecesores se registran varios clérigos, maestros y funcionarios públicos, pero ningún médico.

A pesar de la insistencia de su hermano mayor Karl, a la sazón estudiante en Würzburg, para que le acompañara, Alois se matricula el primer semestre (del 15 de octubre de 1883 al 15 de marzo de 1884) en la Real Universidad Friedrich-Wilhelm de Berlín.

Si bien desconocemos las motivaciones de Alzheimer para estudiar medicina, podemos presuponer las que le movieron a elegir Berlín para iniciar sus estudios. Al atractivo de la gran ciudad y la independencia, para alguien que ha vivido en una pequeña ciudad y en el seno de una familia numerosa, se une el hecho de constituir Berlín la meca de la medicina, con figuras emblemáticas como Wirchow, Koch, Waldeyer, Westphal, etc.

Durante este primer semestre muestra especial interés por las clases de anatomía de Waldeyer y de psiquiatría de Westphal.

En abril de 1884, Alzheimer se matricula en la Facultad de Medicina de Würzburg para realizar el segundo semestre. Al poco tiempo de llegar a la facultad, se integra en la corporación estudiantil «Corps

Franconia», en la que militaba su hermano Karl, y se dedica fundamentalmente a actividades sociales relacionadas con la hermandad en detrimento de sus estudios. No obstante, asiste a las clases de Von Kölliker, que despiertan en él la pasión por la microscopía.

En Würzburg cursaría los siguientes semestres académicos y realizaría el «Physikum» o examen global preclínico y, una vez aprobado éste, el primer semestre académico de las asignaturas clínicas propiamente dichas.

Por motivos desconocidos, Alois abandona Würzburg y se matricula en Tubinga en noviembre de 1886 para realizar el séptimo semestre de su carrera, para volver el siguiente semestre de nuevo a Würzburg hasta el final de sus estudios.

En 1887 realiza la tesis doctoral, siguiendo las indicaciones de Von Kölliker y Stöhr, titulada «Sobre las glándulas ceruminosas del oído», trabajo de 17 páginas con láminas histológicas realizadas por el propio Alzheimer en las que ya se anuncia su precisión metodológica y su extraordinaria capacidad para el dibujo.

Sorprende que en su currículo académico clínico no figure ninguna asignatura sobre psiquiatría.

El 12 de mayo de 1888 se somete a examen ante el tribunal médico de Würzburg y obtiene la calificación de sobresaliente. Poco después, el 4 de junio, el Real Ministerio Bávaro del Interior, Asuntos eclesiásticos y Educación expide a su nombre el título de habilitación para ejercer la medicina en el imperio alemán.

En total han sido cuatro años de licenciatura, repartidos en ocho semestres académicos, la realización de dos exámenes: el «Physikum» y la «Habilitación», y la realización de la tesis doctoral.

Durante los meses siguientes a la obtención de la «Habilitación», Alzheimer ejerce como médico particular de una dama enferma mental (datos del curriculum vitae personal de Alzheimer), sin que conozcamos otra información al respecto.

El 19 de diciembre de 1888, Alzheimer empieza a trabajar de manera inmediata en la Institución para Enfermos Mentales y Epilépticos de Frankfurt, tras ser aceptada su solicitud remitida 5 días antes.

A la Institución acaba de incorporarse como director Emil Sioli, el 1 de noviembre de ese año, en susti-

tución de Hoffman, recién jubilado, al igual que su ayudante Lotz, mientras que Knoblauch (el tercer médico del hospital) está a punto de trasladarse. No debe sorprendernos por tanto la inmediata aceptación de la solicitud de Alzheimer. La Institución se encontraba sobrecargada, con 254 pacientes hospitalizados a cargo de un único médico y estaba inmersa en un proceso de reforma funcional y estructural.

Afortunadamente, el 18 de marzo de 1889 se incorpora como jefe clínico Franz Nissl, con lo cual la plantilla médica del hospital vuelve a estar completa.

Franz Nissl se convertiría en la persona más relevante en la vida de Alois Alzheimer, tanto en el plano profesional, papel que compartiría con Sioli y posteriormente Kraepelin, como en el personal, ya que se mantuvieron siempre unidos por una intensa amistad y familiaridad.

En 1892 Alzheimer, que tras varios años de intenso y fructífero trabajo ha logrado un prestigio reconocido por sus compañeros, es llamado por Wilhelm Erb para acudir a Argelia a hacerse cargo de su paciente Otto Geisenheimer afectado de parálisis progresiva.

Alzheimer emprende con el paciente y su familia (su esposa Cecilie Simonette Nathalie y su hija Marion de 5 años) el regreso a Alemania, pero el paciente fallece en el sur de Francia.

La relación con la familia Geisenheimer se prolonga más allá de la muerte de Otto, trasciende el plano profesional, se convierte en amistad y acaba con el matrimonio de Alois y Cecilie.

El 15 de abril de 1894 contraen matrimonio en el Registro Civil de Frankfurt, ceremonia en la que actuó como testigo Franz Nissl. Tras la conversión de Cecilie, de origen judío, al cristianismo, se celebra el matrimonio religioso el 14 de febrero de 1895 en la iglesia de las Franciscanas de Frankfurt.

Un mes después, el 10 de marzo de 1895, nace Gertrud, que sería apadrinada por Nissl.

Ese mismo año, Nissl se traslada a Heidelberg para hacerse cargo del laboratorio en el Hospital Clínico Psiquiátrico de la Universidad, bajo la dirección de Emil Kraepelin. Alzheimer pasa a ocupar la plaza de jefe clínico que su amigo ha dejado vacante.

El 23 de julio de 1896 nace Hans, segundo hijo del matrimonio, mientras que el tercero y último, Marie, nacería en agosto de 1900.

El año 1901 fue especialmente significativo en la vida de Alzheimer, tanto en lo personal como en lo profesional, aunque este último aspecto sería la Historia la encargada de mostrarlo.

El 28 de febrero fallece Cecilie. Alzheimer no volverá a casarse. Solicita la ayuda de su hermana Elisabeth para atender a sus hijos y su casa, y se dedica cada vez con mayor intensidad a su trabajo.

En 1902 Kraepelin pide a Alzheimer que se incorpore a su equipo en Heidelberg, y éste acepta. En su decisión tuvo un papel importante, sin duda, la presencia en el grupo liderado por Kraepelin de su amigo Franz Nissl.

Poco duró la estancia en Heidelberg. En junio de 1903 Kraepelin obtiene la Cátedra de Múnich y en octubre del mismo año Alzheimer le sigue.

En el Real Hospital Clínico Psiquiátrico de Múnich, Alzheimer dirige el laboratorio y sustituye a su jefe en sus ausencias. Dado que no existía plaza vacante para Alzheimer, Kraepelin crea para él la figura de «ayudante investigador», sin remuneración, que desempeñó durante toda su estancia con un paréntesis, entre septiembre de 1906 y marzo de 1909, en que ocupó la plaza de jefe clínico dejada vacante por Gaupp.

Poco después de llegar a Múnich, presenta su Memoria de Habilitación Docente y solicita la *venia legendi* para la especialidad de Psiquiatría. La memoria versaba sobre «Estudios histológicos sobre la parálisis progresiva» y constaba de 297 páginas con 14 láminas dibujadas y coloreadas por el propio Alzheimer, así como numerosas fotografías. En julio de 1904 imparte la Lección Magistral sobre «Las demencias histéricas», y en agosto del mismo año es nombrado profesor universitario.

El laboratorio dirigido por Alzheimer recibe a numerosos investigadores nacionales y extranjeros, entre ellos a los españoles Nicolás Achucarro y Gonzalo Rodríguez Lafora, Lewy, Cerleti, Bonfiglio, Perusini, Creutzfeldt, Jacob, Merzbacher, y otros muchos que comparten experiencias en un clima propicio a la investigación, envidiable.

Durante los años de estancia en Múnich, Alzheimer sigue investigando y participando en numerosos congresos y reuniones científicas.

En 1912 obtiene la Cátedra de Breslau (Wroclaw, Polonia) que desempeñaba Bonhoeffer, frente a prestigiosos psiquiatras como Bleuler, Schöder o Bumke.

La permanencia de Alzheimer en Breslau duró 3 años. Enfermo ya a su llegada, falleció el 19 de diciembre (el mismo día en que se incorporó en Frankfurt) de 1915 tras 27 años de trabajo e investigación. El 23 del mismo mes fue enterrado junto a su esposa Cecilie en el cementerio de Frankfurt (fig. 2).



Figura 2. Tumba de Cecilie y Alois Alzheimer en el cementerio de Frankfurt.

## Alois Alzheimer: su obra

Durante los 27 años de actividad profesional, Alzheimer pronunció numerosas conferencias, participó en casi todos los congresos y reuniones científicas celebrados en Alemania, y publicó 57 artículos.

Es imposible reseñar adecuadamente todos los trabajos de Alzheimer en tan corto espacio, por lo que nos limitaremos a analizarlos de manera general remitiendo al lector interesado en profundizar sobre ellos a las referencias bibliográficas finales.

Con la excepción de casos puntuales y de algunos artículos «fuera de línea» que comentaremos, no debe sorprendernos que el grueso de las investigaciones de

Alzheimer se centrara en la arteriosclerosis, la parálisis general progresiva, la epilepsia, el alcoholismo y las «demencias» y «psicosis» en general, puesto que constituían las causas más frecuentes de ingreso en las instituciones de la época.

Su primera publicación científica corresponde a la tesis doctoral «Sobre las glándulas ceruminosas del oído», presentada en 1887 y publicada en Würzburg un año después.

No sería, sin embargo, hasta 1891, tras 2 años de trabajo en Frankfurt, cuando publicaría sus primeras experiencias clínicas «Sobre un caso de atrofia muscular progresiva con afectación de núcleos bulbares y corteza», correlacionando la clínica con los hallazgos histopatológicos en lo que sería prácticamente una constante en toda su trayectoria: la búsqueda de las bases anatómicas e histológicas de las enfermedades mentales.

En 1894 Alzheimer pronunció sendas conferencias sobre «La atrofia arteriosclerótica del cerebro» y «La parálisis progresiva del adolescente», que posteriormente publicaría bajo el mismo título. En la primera de ellas, basado en el estudio de 12 casos, analiza las diferencias entre arteriosclerosis y parálisis general y sienta las bases anatómicas de lo que posteriormente conoceríamos con demencia multifarcto.

En 1896 vuelve a publicar sobre los mismos temas: «La diseminación anatómica de los procesos degenerativos en la parálisis» y «Cinco casos en los que coincide importante arteriosclerosis de los vasos y focos diseminados en la corteza y sustancia blanca profunda».

A partir de 1897 aparecen sus publicaciones dedicadas al alcoholismo, al delirio y a las psicosis. Ese año publica, entre otros artículos, «El delirio agudo», «Contribución a la anatomía patológica de la corteza cerebral y a las bases anatómicas de algunas psicosis» y «Sobre la amnesia retrógrada en la epilepsia».

El año siguiente continúa publicando sobre los mismos temas: «Últimos estudios sobre la demencia senil y enfermedades cerebrales causadas por enfermedad vascular ateromatosa» y «Contribución a la anatomía patológica de la epilepsia» son sus trabajos más representativos de 1898.

En el período 1899-1993, se aprecia una disminución en la producción científica de Alzheimer, con sólo dos artículos publicados. Son años difíciles y complicados para el investigador: a la muerte de su esposa debemos unir el traslado a Heidelberg y poco después a Múnich, así como la preparación de su Memoria de Habilitación Docente.

En 1899 publica «Contribución a la anatomía patológica de los trastornos mentales en la vejez», y al año siguiente: «Sobre la anatomía patológica de los trastornos mentales crónicos».

Durante 1902 ven la luz sendos trabajos sobre los temas predilectos de Alzheimer, arteriosclerosis y parálisis: «Alteraciones mentales causadas por arteriosclerosis» y «Sobre parálisis atípicas».

En 1904 aparece publicada la Memoria de Habilitación Docente, con el título: «Estudios histológicos sobre el diagnóstico diferencial de la parálisis progresiva». Es, sin duda, el mejor y más extenso trabajo de investigación realizado por Alzheimer. En él se recogen los resultados de sus investigaciones sobre 320 pacientes estudiados en Frankfurt en una memoria de 297 páginas con 14 láminas histológicas dibujadas y coloreadas por él mismo (fig. 3).

Ese mismo año vuelve sobre el tema del alcoholismo y publica «Delirium alcoholicum febrile de Magnan» y continúa con el estudio de las bases ana-

tómicas de las enfermedades mentales: «Algunos resultados sobre las bases anatómicas de la idiocia».

Como comentamos con anterioridad, el principal objetivo de Alzheimer en sus investigaciones consistía en encontrar las bases anatómicas de las enfermedades mentales. Un exponente de este objetivo es el artículo aparecido en 1905: «¿Puede postularse mediante los resultados anatómicos un proceso histopatológico similar en diferentes enfermedades mentales?».

También ese año publica «Parálisis progresiva y endarteritis luética cerebral».

Dos son los artículos que Alzheimer publica en 1906: «Sobre la degradación del tejido nervioso» y «Sobre la anatomía patológica de la parálisis y enfermedades parálisis-like».

A finales de 1906, el 3 de noviembre, Alzheimer presenta en la XXXVII Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania, celebrada en Tubinga, la comunicación «Sobre un proceso patológico peculiar grave de la corteza cerebral», que publicaría el año siguiente. El devenir histórico convertiría esta presentación en un hito en la historia de la medicina al constituir la primera descripción científica de lo que hoy conocemos bajo el epónimo de enfermedad de Alzheimer y cuyo centenario celebramos.

En 1907, además de publicarse la ponencia referida, aparecen: «Algunos métodos de fijación de los elementos celulares del líquido cefalorraquídeo», «La categorización de la epilepsia», y dos nuevos artículos sobre la parálisis: «La parálisis estacionaria» y «La cuestión de la parálisis estacionaria en los dementes».

En los años 1908 y 1909 asistimos de nuevo a un período de baja producción científica de Alzheimer, probablemente motivado por la sobrecarga asistencial al tener que sustituir a Kraepelin en la jefatura. Sólo conocemos de esa época el trabajo: «Los trastornos mentales sífilíticos».

El año siguiente, además de dos pequeños artículos: «Sobre la degeneración y regeneración de las fibras ner-



Figura 3. La sala de microscopía del Real Hospital Clínico de Múnich.

viosas periféricas» y «Las dificultades diagnósticas en Psiquiatría», publicó un extenso trabajo titulado «Contribuciones al conocimiento de la patología de la neuroglía y sus vínculos con el proceso de degradación de los tejidos neuronales».

En 1911 publicó «Sobre las bases anatómicas de la corea de Huntington y los movimientos coreicos en general», un artículo de política sanitaria: «¿Es deseable crear un departamento psiquiátrico en el Servicio de Salud Imperial?». También este año apareció el segundo trabajo personal de Alzheimer sobre la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre: «Sobre casos patológicos peculiares en edad avanzada».

En 1912 Alzheimer publicó tres trabajos: «Contribución a la clínica y anatomía patológica de la seudo-esclerosis de Westphal-Struempel» (único trabajo, que conocemos, en el que Alzheimer figura como coautor), «Resultados en el campo de la histopatología de los trastornos mentales» y «La importancia de los complejos de síntomas en psiquiatría, especialmente en relación con los trastornos maníaco-depresivos».

A pesar de su situación física (desde 1912 empezó a presentar manifestaciones de la enfermedad que le llevaría a la muerte tres años después), Alzheimer sigue trabajando, investigando y publicando. En 1913 publica «Sobre trastornos parálisis-like de origen poco conocido», «Sobre los procesos de degradación del sistema nervioso», «Contribuciones a la anatomía patológica de la *dementia praecox*» y «Sobre dos tipos de malformaciones del desarrollo cerebral», y participa en el homenaje a Emil Sioli con un extenso artículo sobre «25 años de psiquiatría. Un recorrido panorámico».

Durante 1914 aparecen: «Un caso de poliomiélitis de bulbo y cerebelo», «Un caso de parálisis bulbar histérica» y «Sobre la situación actual de la enseñanza en epilepsia».

De 1915 sólo conocemos un pequeño trabajo de Alzheimer, el último que escribiera, titulado «Casos de intoxicación por alcohol metílico».

Con carácter póstumo apareció en 1916, editado por Spielmeyer, un trabajo que Alzheimer escribió en 1912 titulado «Sobre una enfermedad peculiar del sistema nervioso central con síntomas bulbares y contracciones espasmódicas en las extremidades».

Una faceta poco conocida de Alzheimer es su actividad como psiquiatra forense. Algunos artículos ilustran su dedicación a este campo: «Un criminal nato» (1896) y «Sobre la indicación del aborto inducido en pacientes mentales» (1907).

Alzheimer, además, fue codirector, junto a su amigo Franz Nissl, de la revista *Trabajos histológicos sobre la corteza cerebral con especial atención a la anatomía patológica de las enfermedades mentales*, título que encierra una declaración de intenciones y objetivos, en la que se publicaron numerosos trabajos de investigación pioneros.

## La enfermedad de Alzheimer

En 1995, en los archivos del Hospital Clínico de Frankfurt, Maurer y colaboradores localizaron la documentación clínica original correspondiente al historial de Auguste D., Auguste Detter, con referencias manuscritas del propio Alzheimer y varias fotografías de la enferma. Posteriormente, en 1997, Graeber localizó las preparaciones histológicas correspondientes a la paciente y también las correspondientes a Johan F., el segundo paciente estudiado personalmente por Alzheimer y cuyo caso fue publicado en 1911.

El 25 de noviembre de 1901 ingresó en la Institución para Enfermos Mentales y Epilépticos de Frankfurt una paciente de 51 años, Auguste D., a la que Alzheimer interroga y explora al día siguiente y en varias ocasiones durante los días posteriores. Los resultados de dichas exploraciones son sobradamente conocidos y figuran, manuscritos por Alzheimer, en la documentación referida, hasta junio de 1902 (fig. 4).

El 8 de abril de 1906, tras poco más de 5 años de evolución, fallece Auguste en Frankfurt. Emil Sioli comunica inmediatamente la muerte a Alzheimer, a la sazón en Múnich desde 1903, y le remite el cerebro para su estudio.

El resumen del historial clínico realizado por Alzheimer, menos conocido que el resto de la documentación, refiere de forma sucinta el cuadro clínico y evolución: «Cambios desde hace medio año (a su ingreso). Delirio celotípico. Disminución de la memo-



Figura 4. Auguste D.

ria, muchas veces al preparar la comida. Trajina por la casa sin sentido. Miedo a personas muy conocidas. Esconde todo tipo de objetos que luego no es capaz de encontrar. Parece totalmente perdida. Comportamiento de absoluta desorientación durante el ingreso. Temporal y espacialmente desorientada por completo, opone mucha resistencia.

[...] Hablando de manera espontánea emplea algunas expresiones parafásicas y palifrasias. Al escribir omite letras y sílabas. Es evidente que no comprende algunas preguntas que se le formulan, a otras responde con frases que muestran que sí ha comprendido el sentido. Parece sufrir alucinaciones.

A veces, como en un delirio ocupacional, lleva sábanas de un lado a otro, quiere ordenarlo todo [...] En el último año permanece acurrucada en la cama, lo rechaza todo, habla de manera absolutamente incomprensible. Muere tras 4 (sic) años de enfermedad en el hos-

pital por complicaciones de la úlcera de decúbito. Atrofia cerebral».

El informe de la necropsia remitido por Sioli incluye un resumen más amplio de la evolución y el diagnóstico anatomopatológico a falta del estudio histológico del cerebro: «Causa de la muerte: septicemia por decúbito. Sepsis por úlcera de decúbito. Diagnóstico anatómico: leve hidrocefalia externa e interna, hidropepsia en los ventrículos cerebrales externos e internos. Atrofia cerebral. ¿Arteriosclerosis de los vasos cerebrales pequeños? Neumonía de los dos lóbulos pulmonares inferiores, pulmonía. Nefritis, inflamación del riñón».

El estudio histopatológico del cerebro es realizado por sus colaboradores Perusini y Bonfiglio, bajo la supervisión directa del propio Alzheimer. Los resultados mostraron «una atrofia de la corteza con citólisis generalizada, una patología extraña de las neurofibrillas, fuertes excrecencias de la neuroglia fibrosa y numerosas células gliales con forma de varilla, además de sedimentos de productos metabólicos en forma de placas en toda la corteza cerebral, con signos leves de neovascularización. Las alteraciones descritas de las neurofibrillas son mucho más pronunciadas que las encontradas en pacientes de edad mucho más avanzada» (figs. 5a-b).

El 3 de noviembre de 1906, en la XXXVII Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania, celebrada en

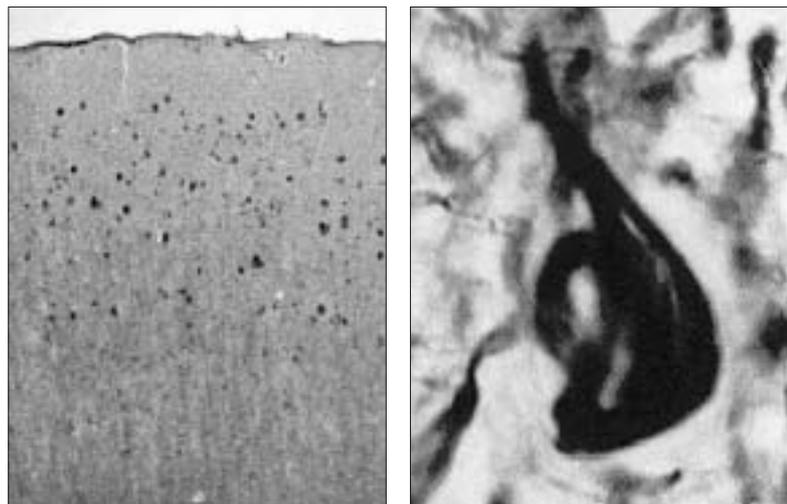


Figura 5a-b. Preparaciones histológicas correspondientes a Auguste D.

Tubinga, Alzheimer expone los resultados clinicopatológicos del caso en una conferencia titulada «Sobre un proceso patológico peculiar grave de la corteza cerebral». La conferencia de Alzheimer pasó prácticamente desapercibida, no suscitó ningún debate y en las actas de la Reunión figura como «inapropiada para una ponencia breve».

En 1907, en la *Revista General de Psiquiatría y Medicina Psiquiátrico-forense*, se publica el contenido íntegro de la ponencia.

Tanto la conferencia como su posterior publicación constituyen la primera referencia histórica científica de lo que posteriormente se convertiría en uno de los problemas sociosanitarios más importantes del mundo, la enfermedad que hoy conocemos bajo el epónimo de enfermedad de Alzheimer.

En 1909 Perusini publica cuatro casos de demencia en edades tempranas, uno de ellos el de Auguste D.

Con tan escaso «cuerpo de doctrina», Emil Kraepelin acuña el término «enfermedad de Alzheimer». En 1910 se publica el segundo volumen de la reedición del *Manual de Psiquiatría para médicos y estudiantes* dedicado a la psiquiatría clínica. En el capítulo VII, dedicado a la afrenia senil y presenil, concretamente en la página 624, aparece como título «La enfermedad de Alzheimer», al igual que en el índice, tras el concepto de atrofia cerebral senil.

Tanto la descripción clínica como la histopatológica que Kraepelin hace de la enfermedad son verdaderamente brillantes y siguen plenamente vigentes en la actualidad.

El motivo por el que Kraepelin, padre de la nosología psiquiátrica, incorporó la «nueva enfermedad» a su manual y lo hizo bajo el epónimo de enfermedad de Alzheimer, ha suscitado numerosas controversias. Además de la rivalidad existente entre su escuela de Múnich y la de Praga, sin duda tuvo un papel importante el reconocimiento de Kraepelin a su colaborador ya anunciado en el prólogo del *Manual*.

El propio Alzheimer publicaría en 1911 otro caso, el de Johan F., de 59 años, con una clínica y resultados histopatológicos similares a los de Auguste D. En esta publicación, Alzheimer se cuestiona la relación entre la demencia presenil (*senium praecox*) y la

demencia senil: «Es inevitable preguntarse si estos casos que he denominado peculiares presentan características clínicas e histológicas que los diferencian de la demencia senil o si, por el contrario, los relacionan con ésta», adelantándose en el tiempo al señalar que la única diferencia entre ambas demencias, senil y presenil, es la edad de aparición y algunos aspectos evolutivos.

Alzheimer, por tanto, sólo publicó personalmente dos casos de la enfermedad que la Historia conocería con su nombre. Algunos investigadores han planteado dudas sobre si dichos casos corresponderían, con los criterios anatomoclínicos actuales, al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Se ha planteado la posibilidad de diagnósticos como demencia multifarcto e incluso leucodistrofia metacromática para el caso de Auguste D. La recuperación de las preparaciones histológicas y el reanálisis de los casos por el profesor Graeber han resuelto cualquier tipo de duda. Tanto Auguste como Johan cumplen criterios actuales de enfermedad de Alzheimer. Se determinó el genotipo APOE en ambos casos y resultó homocigoto para E3.

El epónimo pronto fue aceptado, especialmente y como no podía ser menos, entre el círculo de colaboradores y discípulos de Alzheimer.

En 1911 el histopatólogo español Gonzalo Rodríguez Lafora remite a Alzheimer para su publicación el estudio de William C. F., de 58 años, en el que, al igual que en otras publicaciones sobre el tema, ya utiliza dicho epónimo: «Contribución al conocimiento de la enfermedad de Alzheimer o demencia presenil con síntomas focales».

En 1912, en el ámbito norteamericano, Fuller revisó los casos publicados y añadió alguno nuevo. El epónimo había cruzado el Atlántico de la mano de uno de los discípulos menos conocidos de Alzheimer.

Diez años después, Stertz, yerno de Alzheimer, revisó la enfermedad basándose en 22 casos clínicos procedentes de Múnich y Breslau.

En 1925, Grünthal publicó un trabajo sobre 14 casos clínicos, concluyendo que no es posible diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la demencia senil desde el punto de vista histopatológico, como ya anunciara el propio Alzheimer.

Schottky, en 1932, es el primero en plantearse el papel de la herencia en la enfermedad de Alzheimer, en el caso de su paciente Eugenie D., y constata el fenómeno de anticipación generacional.

Hasta la década de 1960 prácticamente no vuelve a reaparecer en el panorama médico la enfermedad de Alzheimer. En 1964 Albert concluyó definitivamente que enfermedad de Alzheimer y la demencia senil eran una misma enfermedad («demencia senil y enfermedad de Alzheimer como manifestaciones de una misma patología»).

En 1967 se celebró en Lausana el primer simposio monográfico sobre el tema: «Demencia senil: aspectos clínicos y terapéuticos». Ese mismo año, la Casa Blanca organizó una conferencia sobre envejecimiento que condujo a la creación en 1975 del National Institute on Aging.

A finales de la década de 1960, ven la luz los trabajos de Tomlinson, Blessed y Roth (1968-1970), que confirmaron los resultados previos de Corsellis y Evans (1965) y acabaron con el mito que relacionaba la arteriosclerosis y la demencia senil, estableciendo que la enfermedad de Alzheimer era la responsable de casi el 60 % de las demencias, mientras que el resto se debía a alteraciones vasculares y otras causas, con un porcentaje no desdeñable de casos mixtos y dando paso a otro de los conceptos fundamentales en la historia de las demencias: la demencia vascular o multiinfarto, desarrollado a partir de 1974 por Hachinski.

Los trabajos pioneros de Kidd y Terry (1963) sobre la ultraestructura de las placas y ovillos sentaron las bases para la investigación molecular de la enfermedad. En 1984 Glenner y Wong aclaran la secuencia de aminoácidos del betaamiloide, y posteriormente (1985) Masters y Beyreuther confirman la presencia de betaamiloide en las placas neuríticas. Grunbdke-Iqbal, Nukina y Kosik descubren en 1986 que la proteína tau es el principal componente de los ovillos neurofibrilares.

A partir de 1976, los trabajos de Bowen, el matrimonio Perry y Davies confirmaron el déficit colinérgico en la enfermedad de Alzheimer y sentaron la base para los primeros intentos terapéuticos con precursores de acetilcolina y, posteriormente, con anticolinés-

terásicos. En 1986 se publicaron los primeros resultados con tacrina —si bien no sería aprobado por la Food and Drug Administration hasta 1993—, a los que seguirían donepezilo en 1996, rivastigmina en 1998 y galantamina en 2000. A ellos se uniría en 2002 el modulador glutamatérgico memantina.

Los trabajos de Kang y Tanzi en 1987 caracterizan la proteína precursora del amiloide (APP), clonan el gen productor y lo sitúan en el cromosoma 21. En 1991 se encuentra la primera mutación del gen *APP*.

Perikac-Vance, Roses y colaboradores demuestran en 1991 que la enfermedad de Alzheimer se relaciona con un gen situado en el cromosoma 19, pero no sería hasta 1993 cuando descubriesen que el factor genético de susceptibilidad para la enfermedad es el alelo E4 del gen *APOE* del citado cromosoma.

En 1995 se descubren mutaciones en los genes de presenilina 1 y presenilina 2, causa de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, en los cromosomas 14 y 1, respectivamente.

A la espera del hito que marque el final de la historia de la enfermedad de Alzheimer, el momento en el que dispongamos de un tratamiento efectivo para ella e incluso de unas posibilidades de prevención eficaces, concluimos este rápido recorrido histórico, en el que no hemos pretendido ser exhaustivos y somos conscientes de que no se recogen todos los momentos históricos ni todos los personajes que por su trabajo y dedicación ocupan un lugar importante en la historia de la enfermedad de Alzheimer.

#### Agradecimientos

Al profesor M.B. Graeber por su autorización para reproducir las fotografías que sirven de complemento gráfico a este artículo.

#### Bibliografía

- Alzheimer A. About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1987;1(1):3-8.
- Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschr ges Neurol Psych*. 1911;4:356-85.
- Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr*. 1907;64:146-8.

- Amaducci L, Sorbi S, Piacentini S, Bick KL. The first Alzheimer disease case: A metachromatic leukodystrophy? *Dev Neurosci*. 1991;13:186-7.
- Barret AM. A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nerv Ment Dis*. 1913;40:361-74.
- Berrios GE. Alzheimer's disease: a conceptual history. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1990;5(6):355-65.
- Bick K, Amaducci L. Alois Alzheimer and Gaetano Perusini: Alzheimer's first case rediscovered. Padova: Liviana Press; 1989.
- Bick K, Amaducci L, Pepeu G, editores. The early story of Alzheimer's disease. New York: Liviana Press; 1987.
- Boller F, Forbes M. History of dementia and dementia in history: an overview. *J Neurol Sci*. 1998;158(2):125-33.
- Bonfiglio F. Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. *Riv Sper Freniatria*. 1908;34:196-206.
- Fox P. Alzheimer's disease: an historical overview. *Am J Alzheimer's Care Related Dis Fall*. 1986;1(4):18-24.
- Fuller SC. Alzheimer's disease (*Senium Praecox*). The report of a case and review of published cases. *J Nerv Mental Dis*. 1912;36:440-55 y 536-57.
- Fuller SC, Klopp HI. Further observations on Alzheimer's disease. *Am J Insanity*. 1912;69:17-29.
- García-Albea E. Lafora disease and the two first cases of Alzheimer's disease published in Spain. *Rev Neurolog*. 1998;27(157):515-9.
- Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*. 1997;1:73-80.
- Graeber MB, Kösel S, Grasbon-Frodl E, Möller HJ, Mehraein P. Histopatología and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. *Neurogenetics*. 1998;1: 223-8.
- Grünthal E. Über die Alzheimersche Krankheit. Eine histopathologische-klinische Studie. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1926;101:129-57.
- Kaplan M, Henderson A. Solomon Carter Fuller, M.D. (1872-1953): American pioneer in Alzheimer's disease research. *J History Neurosci*. 2000;9(3):250-61.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Verlag v. Johann Ambrosius Barth, 1910.
- Lucci B. The contribution of Gaetano Perusini to the definition of Alzheimer's disease. *Italian J Neurol Sci*. 1998; 19(1):49-52.
- Maurer K, Maurer U. Alzheimer. La vida de un médico. La historia de una enfermedad. (ed. esp. de Ruiz JJ). Madrid: Díaz de Santos; 2005.
- Pérez-Trullen JM, Lafuente JV. The 1906 neurological meeting in Tübingen and the first Alzheimer disease case: a critical study. *Rev Neurol*. 1996;24(134):1283-9.
- Perusini G. Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristiche per la senilità. *Riv Ital Neuropatol Psychiatr Elettrotroter*. 1911;4:193-213.
- Perusini G. Über klinische und histologische eigenartigen, psychische Erkrankungen der späteren Lebensalters. *Nissls-Alzheimers Histol Histopatol Arb*. 1909;3:297-351.
- Rocca W, Amaducci L. Alzheimer article and translation. *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1988;2(1):56-7.
- Sarteschi E. All'istologia patologica della presbiefrenia. *Riv Sper Freniatr*. 1909;35:464-71.
- Simchowicz T. Histologische Studien über die senile demenz. *Histol Histopatol Arb Grosshirnr*. 1911;4:267-444.
- Simchowicz T. La maladie d'Alzheimer et son rapport avec la démence senile. *Encephale*. 1914;9:218-31.
- Simchowicz T. Sur la signification des plaques seniles et sur la formule senile de l'écorce cerebrale. *Rev Neurol*. 1924; 31:221-7.
- Schorer C. Historical essay: Kraepelin's description of Alzheimer's disease. *Int J Aging Human Dev*. 1985;21(3): 235-8.
- Ziveri A. Su di un caso annoverabile nella cosiddetta «malattia di Alzheimer». *Riv Patol Nerv Ment*. 1912;17:137-48.