

# TEMAS 62

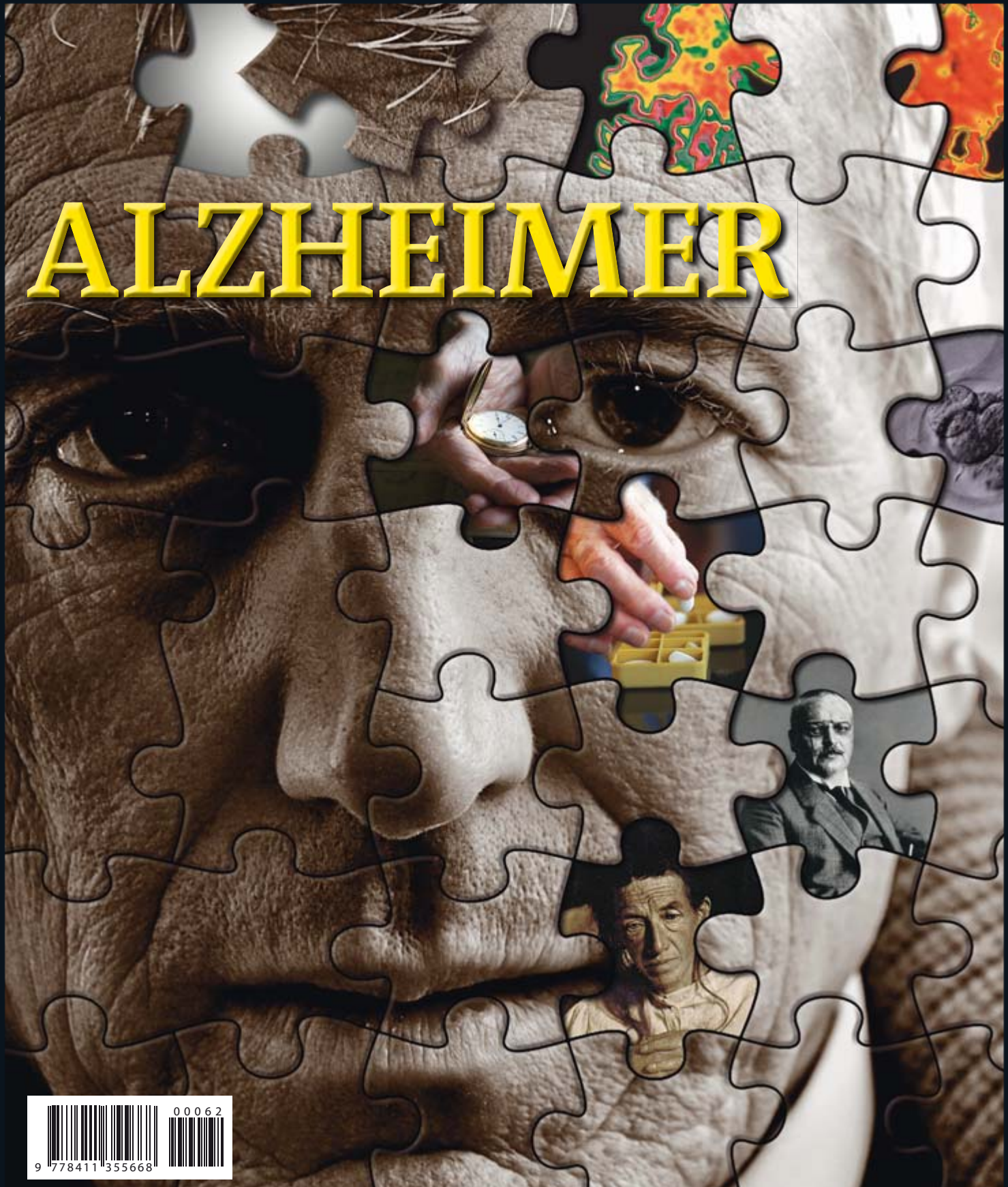
INVESTIGACION  
**Y** CIENCIA

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

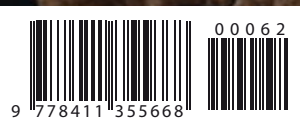
www.investigacionyciencia.es

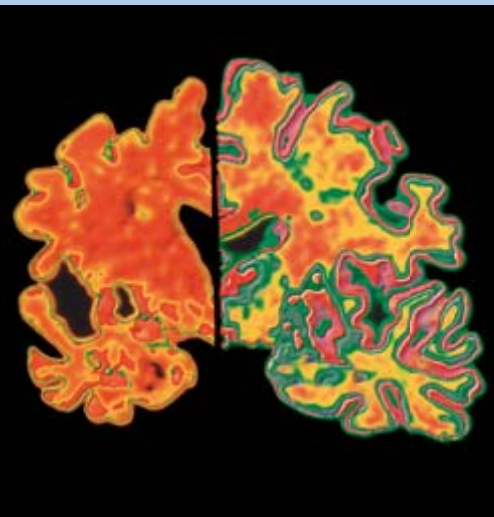
6,50 EUROS

# ALZHEIMER



4º TRIMESTRE 2010





## LOS PRIMEROS PACIENTES

---

### 4 Descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer

*Ralf Dahm*

### 14 El caso de Johann F.

*H.-H. Klünemann, W. Fronhöfer, E. Fuchs y H.W. Wurster*

## NEUROBIOLOGIA

---

### 22 Bases moleculares

*Vernon M. Ingram*

### 32 El cerebro del enfermo

*Roland Brandt y Hartwig Hanser*

### 38 Arte en la enfermedad

*Konrad y Ulrike Maurer*

### 46 Investigación en ratones

*Jürgen Götz*

### 52 Proteína amiloidea

*Dennis J. Selkoe*

## TRATAMIENTO

---

### 62 Estrategias para el tratamiento

*N. Carulla, D. Grillo-Bosch, M. Arimon, L. Sánchez y E. Giral*

### 70 Desactivar la enfermedad

*Michael S. Wolfe*

## PREVENCION

---

### 78 Anticiparse al alzheimer

*Gary Stix*

### 88 Prevención del alzheimer

*Michael Falkenstein*

### 94 Diagnóstico precoz con técnicas de neuroimagen

*Stefan Klöppel*



# Los primeros pacientes

# Descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer

El interés por los sufrimientos de una enferma y la convicción de la existencia de causas anatómicas en los trastornos mentales llevó a un médico alemán al hallazgo de este mal devastador

Ralf Dahm

Por así decirlo, he perdido mi yo...

—Auguste D.

## CONCEPTOS BASICOS

- El caso de Auguste D., tal como fue descrito por Alzheimer, resume con precisión la gama de cambios progresivos que hoy se observan en muchas víctimas del alzheimer.
- El 3 de noviembre de 1906, el investigador presentó bajo el título "Sobre una peculiar enfermedad de la corteza cerebral" su descubrimiento en un congreso de psiquiatría, sin éxito.
- El respaldo de Kraepelin, quien utilizó por primera vez la denominación "enfermedad de Alzheimer", consiguió el reconocimiento de la comunidad científica de los hallazgos de Alzheimer.

Artículo publicado en:  
*Mente y cerebro*, n.º 44  
septiembre, 2010

Pocas enfermedades son tan devastadoras como la de Alzheimer. La memoria falla continuamente, las tareas complejas se tornan cada vez más difíciles, y situaciones o personas que conocíamos bien se convierten de repente en seres desconocidos o en amenazas. Con los años, las víctimas de este mal pierden prácticamente todas sus facultades y sucumben. No existe todavía curación para el alzheimer, aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento y comprensión de los fallos cerebrales consecuentes a la muerte masiva de sus neuronas. Cierta número de descubrimientos en estos últimos años dan aliento a la esperanza de lograr terapias eficaces. Para llegar hasta lo que hoy se sabe, el camino ha sido largo, emprendido hace más de un siglo.

La historia arranca en el otoño de 1901, en la ciudad alemana de Frankfurt, y se centra en dos personas. La primera es Alois Alzheimer, un médico de 37 años de la institución para enfermos mentales de esa ciudad. La segunda es Auguste D., una mujer de poco más de 50 años, recientemente ingresada en la clínica. Auguste D. había comenzado a acusar trastornos de personalidad a comienzos de aquel año. Al principio se trataba de ocasionales fallos de memoria, pero con los meses se alteró también su conducta. Descuidaba las labores domésticas; cometía errores burdos en la cocina y echaba a perder la comida. Estaba permanentemente inquieta y desazonada, se

ponía a caminar a zancadas por su vivienda sin dirección ni propósito, y escondía objetos sin razón aparente. Cada vez mostraba mayor desconcierto y confusión; su comportamiento se hizo paranoide, atemorizada ante personas a quienes conocía bien. En otoño de 1901, la situación se hizo insostenible y su marido la ingresó en una institución mental de Frankfurt.

El 26 de noviembre de 1901, al día siguiente de su admisión, Alzheimer se reunió con Auguste D. por primera vez. Cuando entró en su habitación, ella se sentó en la cama, con una expresión que Alzheimer describió en sus notas como "desvalida". Para ir la conociendo y comprender mejor su aflicción, Alzheimer le fue haciendo preguntas. Anotó el diálogo en su historial:

¿Cómo se llama?

*Auguste.*

¿Se apellida...?

*Auguste.*

¿Cómo se llama su marido?

*Auguste, creo.*

¿Su marido?

*Ya veo, mi marido...*

¿Está usted casada?

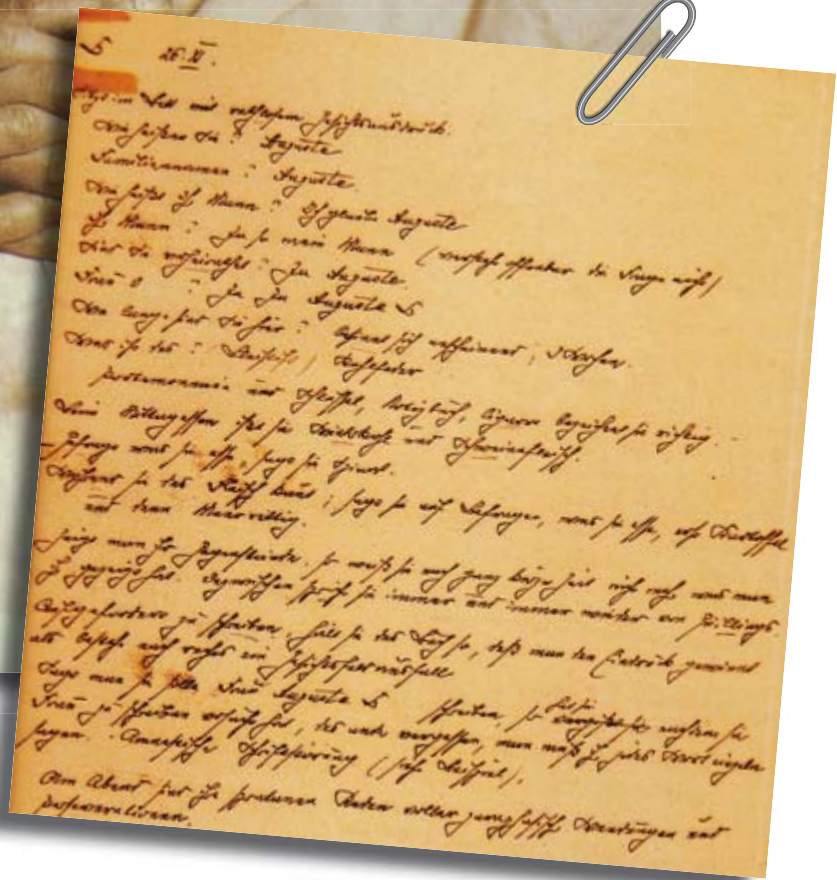
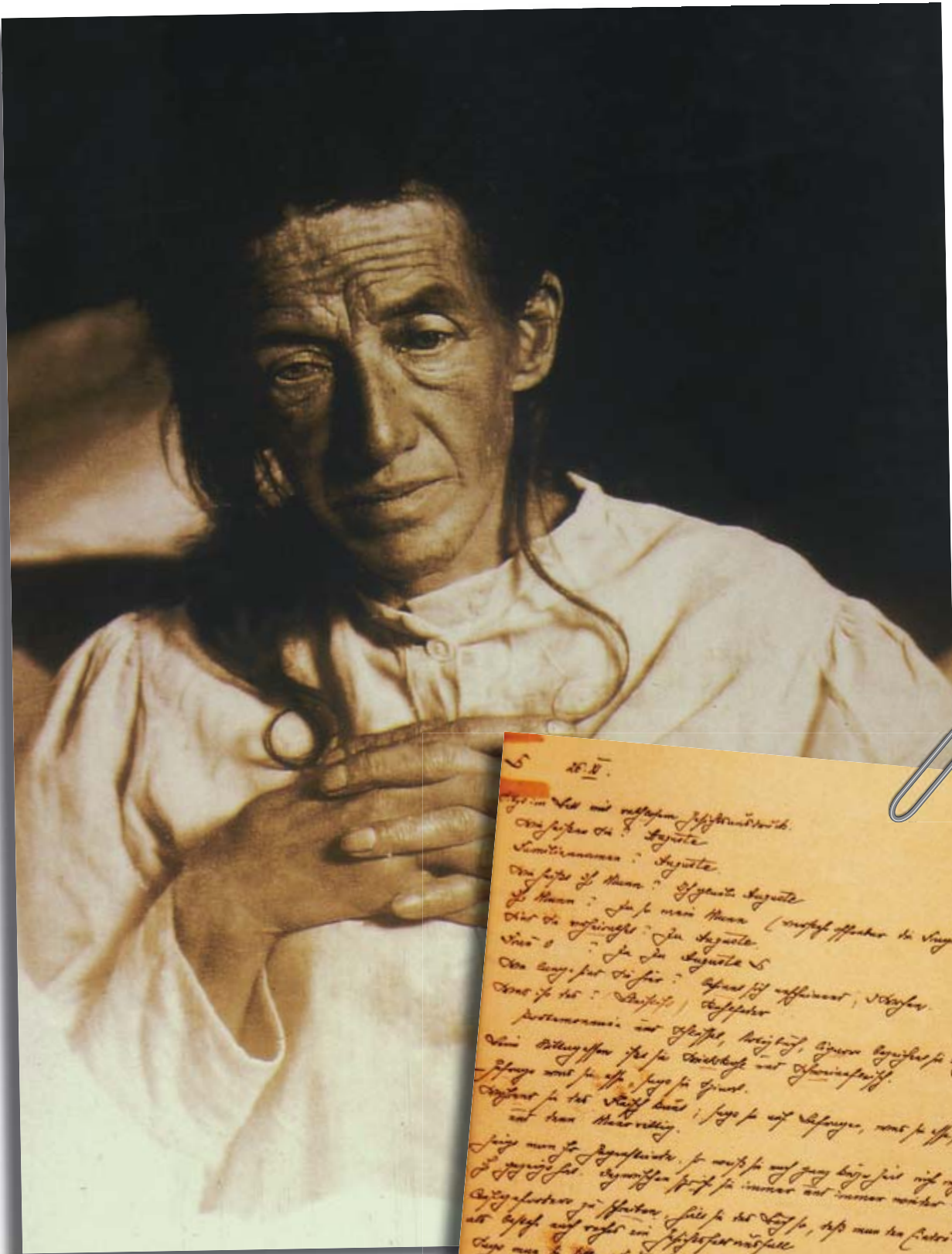
*Con Auguste.*

¿Es usted la Sra. D.?

*Sí, Auguste D.*

¿Cuánto tiempo lleva usted aquí?

*Tres semanas.*



### 1. SEGUIMIENTO DE UN CASO CONCRETO

La investigación que llevó al Dr. Alois Alzheimer a descubrir la enfermedad que hoy lleva su nombre empezó con una cuidadosa observación de una paciente llamada Auguste D. La fotografía data de 1902, un año después de haber sido ingresada en una residencia para enfermos mentales de Frankfurt, en la que Alzheimer trabajaba. La foto de Auguste D. y las notas de Alzheimer referentes a sus observaciones fueron redescubiertas en Alemania hace quince años.

Alzheimer le mostró a Auguste D. diversos objetos, entre ellos un lápiz, una pluma, una llave y un cigarro. La paciente supo nombrarlos todos. Pero cuando, un poco después, le preguntó qué cosas le había mostrado, ella no podía acordarse, clara señal de sus dificultades para formar recuerdos de corta duración. Alzheimer había encontrado, varios años antes, enfermos con síntomas similares, e incluso había publicado un artículo sobre la demencia senil en 1898. Pero estas personas tenían mucha más edad que Auguste D., quien parecía ser un caso aparte. A pesar de su brevedad, este encuentro habría de pasar a la historia,



## 2. UNA FORMACION IDONEA PARA EL DESCUBRIMIENTO

Alzheimer se encontraba especialmente preparado para descubrir la enfermedad, progresiva y devastadora, que lleva su nombre (la fotografía no está fechada). En efecto, por una parte abrazó una escuela de pensamiento que propugnaba que muchas enfermedades mentales podían ser consecuencia de anomalías cerebrales. Y por otra, poseía una sólida formación en histología y microscopía, conocimientos fundamentales para el análisis de anomalías anatómicas en los cerebros enfermos.

pues señala el comienzo de la investigación científica en lo que ahora conocemos como enfermedad de Alzheimer.

Intrigado por el inusitado comportamiento de Auguste D., Alzheimer prosiguió con sus observaciones. La enferma parecía angustiada y muy confusa. En la comida de mediodía, le habían servido cerdo con coliflor. Al preguntarle qué estaba comiendo, replicó que espinacas, patatas y rábanos. Algo más tarde, ese mismo día, Alzheimer observó que Auguste D. cometía errores poco corrientes al escribir. Omitía, por ejemplo, sílabas en las palabras, y en otras ocasiones las repetía varias veces. O se detenía bruscamente en mitad de una frase o de una palabra. Por ejemplo, cuando Alzheimer le pidió que anotase su nombre en un papelito, ella no escribió su nombre completo, *Señora Auguste D.*, sino que se detuvo después de *Señora*. Sólo logró completar la tarea cuando se le pidió que escribiese cada palabra individualmente. Estos síntomas eran tan insólitos que Alzheimer decidió seguir su caso más de cerca.

El 29 de noviembre de 1901, volvió a entrevistar a Auguste D., anotando diligentemente sus respuestas:

¿Cómo se encuentra?

*Es siempre uno como el otro. ¿Quién me ha traído aquí?*

¿Dónde está usted?

*Por el momento; yo he temporalmente, como he dicho, yo no tengo medios. Una sencillamente tiene que... No me conozco a mí misma... En realidad no sé... pobre de mí, ¿qué entonces es para?*

¿Cómo se llama?

*Señora Auguste D.*

¿Cuándo nació?

*En mil ochocientos y...*

¿En qué año nació usted?

*En este año, no, el año pasado.*

¿Cuándo nació usted?

*En mil ochocientos — No lo sé...*

¿Qué le he preguntado?

*¡Ay, D. Auguste!*

Era patente que Auguste D. tenía gran dificultad para comunicarse. Alzheimer continuó verificando sus otras capacidades cognitivas. Ella lograba realizar cálculos sencillos, muchas veces de manera correcta. Pero una y otra vez perdía la ilación, o se cortaba en mitad de una frase e incluso de una palabra. Su comportamiento era, asimismo, desconcertante. A menudo mostraba gran desorientación, sin que al parecer comprendiera situaciones en las que se encontraba. En ocasiones le tocaba la cara a otros pacientes, o les echaba agua por encima,



animándoles a que le pegasen. Cuando se le preguntaba por qué hacía eso, se disculpaba y replicaba que estaba tratando “de limpiar”.

### Esforzarse en comprender

La metodología de Alzheimer al examinar a Auguste D. no era la típica de aquellos tiempos. En una época en la que los enfermos mentales eran recluidos sin más, Alzheimer y sus colegas de Frankfurt se esforzaban en comprender sus aficciones y ayudarles. Observaban cuidadosamente a sus pacientes y hablaban con ellos, tratando de aliviar sus síntomas lo mejor que podían. En lugar de inmovilizar a los pacientes inquietos, les animaban a hacer ejercicio al aire libre y procuraban tranquilizarlos con baños calientes o masajes. Sólo cuando estas medidas fallaban se recurría a fármacos. Ateniéndose a esta metodología, ya desde los primeros momentos Alzheimer visitaba con frecuencia a Auguste D. para observarla.

Con el tiempo, el lenguaje de Auguste D. se tornó ininteligible. Acabó dejando por completo de hablar; todo lo más, tarareaba o gritaba desgañitándose, a veces durante horas. En su último año, su cuerpo se debilitó. Comía solamente a intervalos irregulares, a menudo era necesario alimentarla. Pasaba casi todo el tiempo en la cama, hecha un ovillo, apática. Finalmente, a primeros de 1906, Auguste D. contrajo una pulmonía. El 8 de abril de ese año, a punto de cumplir 56 años, falleció.

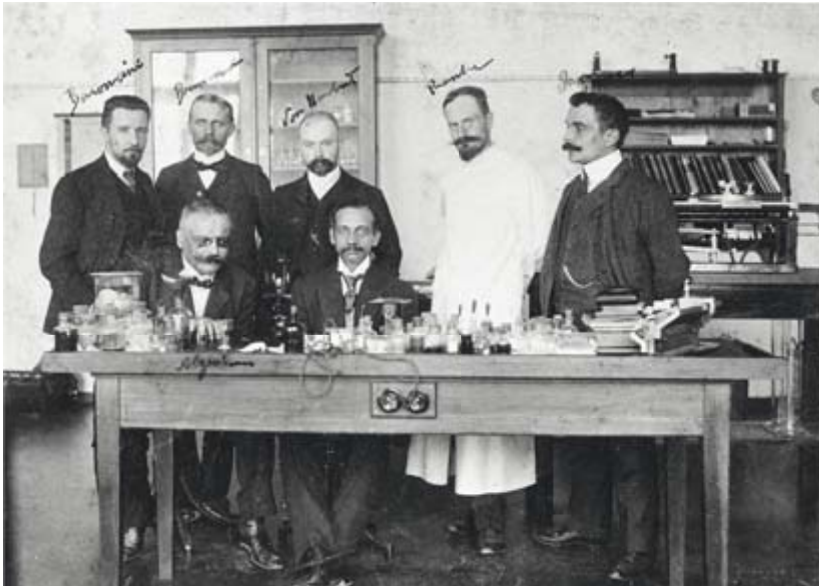
El caso de Auguste D., tal como fue descrito por Alzheimer, resume con precisión

la gama de cambios progresivos que hoy se observan en muchas víctimas del Alzheimer: su deterioro de la memoria, en especial su incapacidad para recordar sucesos recientes; su desorientación; su decreciente capacidad para hablar coherentemente; sus dificultades para comprender y juzgar situaciones, y su conducta inquieta y errática. En una ocasión, al tratar de escribir su nombre, sin conseguirlo, Auguste D. observó, “Por así decirlo, he perdido mi yo...”. Esta sencilla declaración constituye una descripción exacta de cómo experimentan su mal quienes sufren la enfermedad de Alzheimer.

### En el lugar adecuado, en el momento preciso

Alzheimer ya no trabajaba en Frankfurt cuando falleció Auguste D. En 1903, tras 14 años en la institución para enfermos mentales, había aceptado un puesto de ayudante científico de Emil Kraepelin en Heidelberg. Ello supuso una oportunidad fantástica. Kraepelin era uno de los psiquiatras más eminentes de su tiempo. Entre otras importantes aportaciones suyas, se contaba su convicción de que las enfermedades psiquiátricas tienen una base biológica, idea que en sus tiempos era ya ampliamente aceptada para muchas enfermedades del cuerpo, pero no para las mentales. Kraepelin, al introducir métodos experimentales en el estudio de las aficciones mentales, contribuyó a transformar la psiquiatría en una ciencia empírica. Desarrolló un innovador sistema de clasificación de los desórdenes de la mente, en el que no solamente

3. UN PALACIO PARA LOS ENFERMOS MENTALES  
Médico joven, Alzheimer trató a enfermos e investigó en el hospital mental de Frankfurt. La institución era famosa a finales del siglo XIX por la humanidad con la que en ella se atendía a los pacientes. El edificio, de estilo neogótico alemán, fue construido en 1864, auspiciado por el famoso psiquiatra germano Heinrich Hoffmann. Contaba con varios patios, jardines, e incluso con una gran sala de baile. Algunos habitantes de Frankfurt la llamaban “el palacio de los locos”.



#### 4. ALZHEIMER EN MUNICH

En la imagen, Alzheimer, sentado a la izquierda del psiquiatra Solomon C. Fuller, residente en EE.UU., trabajaba en Múnich cuando falleció Auguste D., pues había aceptado un puesto de ayudante con el eminente psiquiatra Emil Kraepelin, quien acuñó el término "enfermedad de Alzheimer". En esta fotografía, Alzheimer y Fuller aparecen con otros psiquiatras en la Universidad de Múnich; en 1904 o 1905. Solamente resultan legibles los nombres de algunos de los otros médicos: Baroncini, von Nobert y Ranke.

se tenía en cuenta la sintomatología en un determinado estadio, sino también su evolución en el tiempo. El sistema de Kraepelin logró tanto éxito que hoy la clasificación de los desórdenes psiquiátricos se sigue basando mayoritariamente en él. Alzheimer sabía que al trabajar con Kraepelin se le abrirían posibilidades con las que apenas podía soñar en Frankfurt. Además, Franz Nissl, colega e íntimo amigo de Alzheimer en Frankfurt, también se había trasladado a Heidelberg. Alzheimer alentaba la esperanza de que entre ambos pudieran lograr progresos importantes en sus estudios sobre las causas anatómicas de los desórdenes mentales.

Resulta difícil señalar con exactitud en qué momento sintió Alzheimer tan claramente la necesidad de ampliar el conocimiento científico de las enfermedades neurológicas. Durante toda la secundaria, en Franconia, había sido un estudiante entusiasta de las ciencias naturales. Después estudió medicina en Berlín, Würzburgo y Tübinga, centros importantes de las ciencias médicas y biológicas de la época. Durante sus estudios tuvo dos experiencias que, sin duda, influyeron en su posterior carrera en psiquiatría. Mientras estudiaba en Berlín, Alzheimer entró en contacto con las nuevas ideas sobre la posible correlación entre las enfermedades mentales y las alteraciones físicas en el cerebro. Además, Alzheimer, en Würzburgo, estudió con Albert von Kölliker. Von Kölliker, histólogo preeminente y uno de los pioneros de la anatomía microscópica, introdujo a Alzheimer en el mundo de la microscopía. La sólida formación en anatomía microscópica que recibió de manos de von Kölliker proveyó a Alzheimer de las pericias que más adelante necesitaría para analizar los cerebros de enfermos como Auguste D. No

obstante, su tesis de graduación no se centró en ninguna enfermedad cerebral, sino en la histología de las glándulas secretoras de cerumen en los oídos.

En 1888, tras concluir sus estudios de medicina con excelentes calificaciones y recibir su licencia para ejercer, Alzheimer se empleó como médico privado de una dama mentalmente enferma, con la cual viajó durante cinco meses. Al poco de finalizar aquella tarea, respondió a un anuncio que ofrecía un puesto de médico ayudante en la institución mental de Frankfurt, una oportunidad que ya había considerado antes de aceptar su primer empleo, pero a la que no había respondido. El director de la institución, Emil Sioli, se hallaba sumamente apremiado para encontrar profesionales que le ayudasen a atender a los 254 pacientes internos en la clínica. Al día siguiente de recibir la solicitud de Alzheimer, Sioli le telegrafió ofreciéndole el puesto. Alzheimer empezó a trabajar allí en diciembre de 1888. Pocos meses después, Franz Nissl se les unió, con el cargo de médico senior. Nissl sigue siendo famoso en nuestros días por el descubrimiento de técnicas de tinción histológica que mejoraron la posibilidad de observación de neuronas y tejidos en el cerebro humano. Es famoso también por el descubrimiento de los orgánulos neuronales, hoy llamados sustancia de Nissl, que son sitios de síntesis de proteínas.

Estos tres hombres eran sumamente compatibles entre sí. Sioli, el director, era persona abierta al progreso y a las nuevas ideas, y otorgaba a sus dos médicos tiempo para sus investigaciones. Nissl y Alzheimer compartían una misma pasión por la histología y la neuropatología. Se valieron de microscopios para examinar de cerca los tejidos y comprender mejor cuáles eran las alteraciones histológicas que guardaban relación con cada enfermedad mental concreta. Animados por ese ambiente de trabajo, estos hombres llegaron a ser íntimos colaboradores y amigos.

#### Instrumental óptico

Aunque Alzheimer se marchó de Frankfurt para trabajar con Kraepelin, Sioli le mantuvo informado sobre la evolución de la salud de Auguste D. Al fallecer ésta, Sioli le envió su cerebro a Alzheimer, quien por entonces residía en Múnich, pues Kraepelin había sido elegido para dirigir la Real Clínica Psiquiátrica. Alzheimer estaba al frente del gran laboratorio anatómico de la clínica, y había puesto a punto unas instalaciones modélicas de análisis histopatológico, que rápidamente atrajeron a buen número de estudiantes y científicos de talento. Entre ellos estaban Hans-Gerhard Creutzfeld y