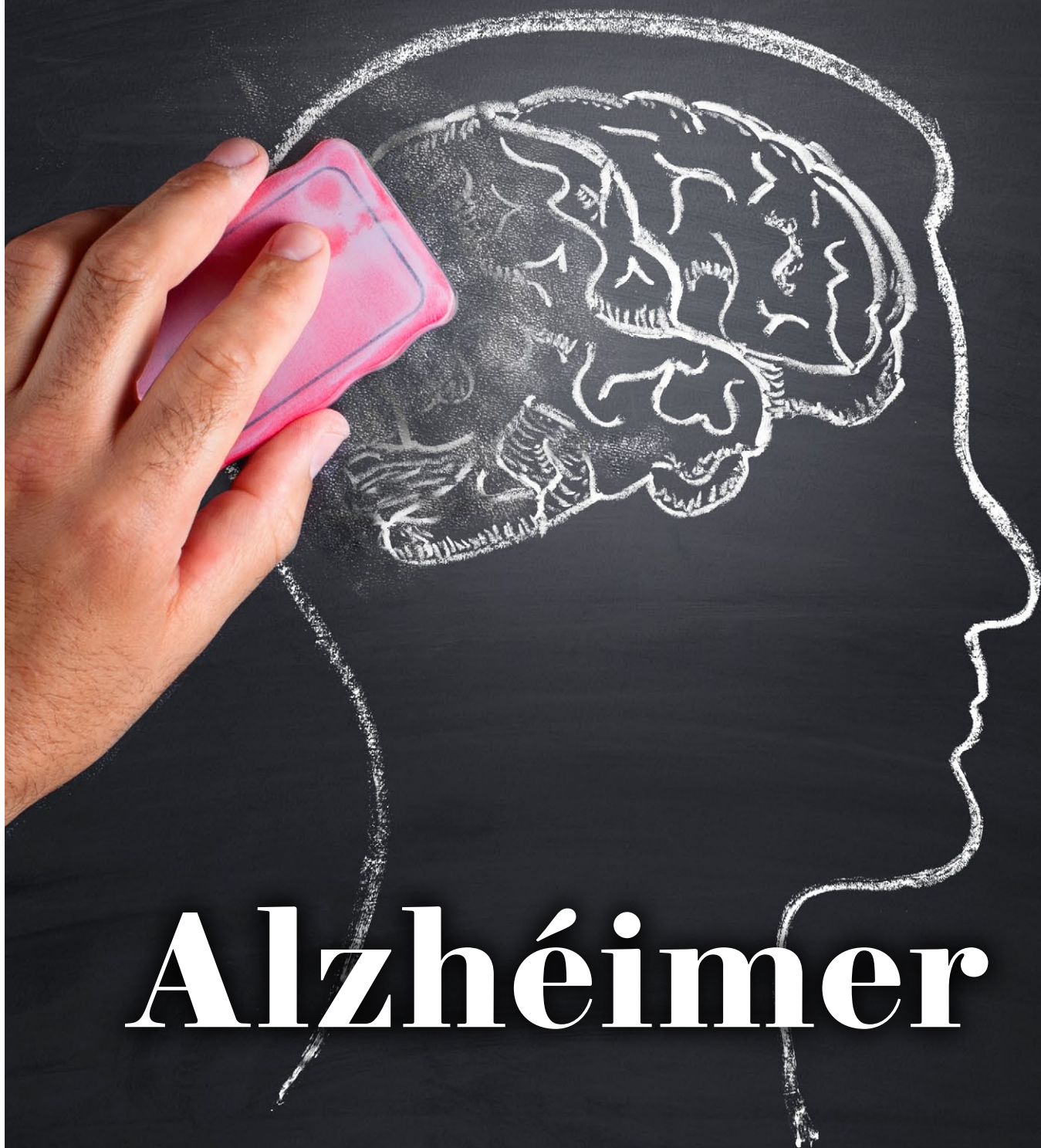


ESPECIAL



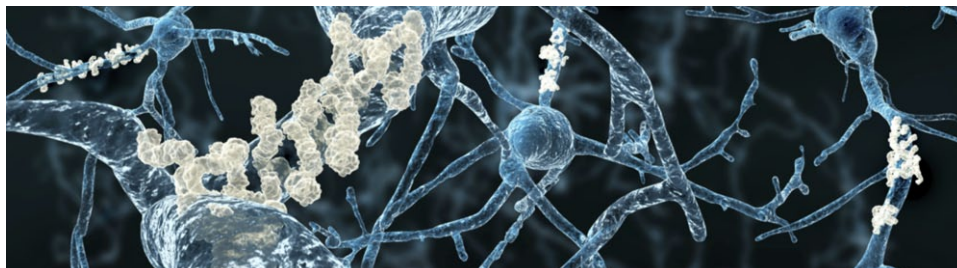
Alzhéimer

SCIENTIFIC
AMERICAN™

INVESTIGACIÓN
Y CIENCIA

ESPECIAL Alzhéimer

CONTENIDO



Una selección de nuestros mejores artículos para ahondar en la ciencia del **alzhéimer**.

El hallazgo de Alzheimer

Anna Von Hopffgarten

Mente y Cerebro, septiembre/octubre 2014

Componentes de la enfermedad de Alzheimer

Investigación y Ciencia, febrero 2001

Peter H. St George-Hyslop

Pérdidas de memoria, normales y patológicas

Gaël Chetelat y Catherine Lalevée

Mente y Cerebro, marzo/abril 2006

Gérmenes de la demencia

Lary C. Walker y Mathias Jucker

Investigación y Ciencia, julio 2013

Romper la barrera cerebral

Jeneen Interlandi

Investigación y Ciencia, agosto 2013

Conjurar la maldición del alzhéimer

Gary Stix

Investigación y Ciencia, julio 2015

Cerebro senescente

Christian Behl

Mente y Cerebro, marzo/abril 2008

Vida tras la muerte celular

Manuel Oropesa Ávila, Alejandro Fernández Vega y José A. Sánchez Alcázar

Investigación y Ciencia, marzo 2015

EDITA

Prensa Científica, S.A.
Muntaner, 339 pral. 1ª, 08021 Barcelona (España)
precisa@investigacionyciencia.es
www.investigacionyciencia.es

Copyright © Prensa Científica, S.A. y Scientific American, una división de Nature America, Inc.

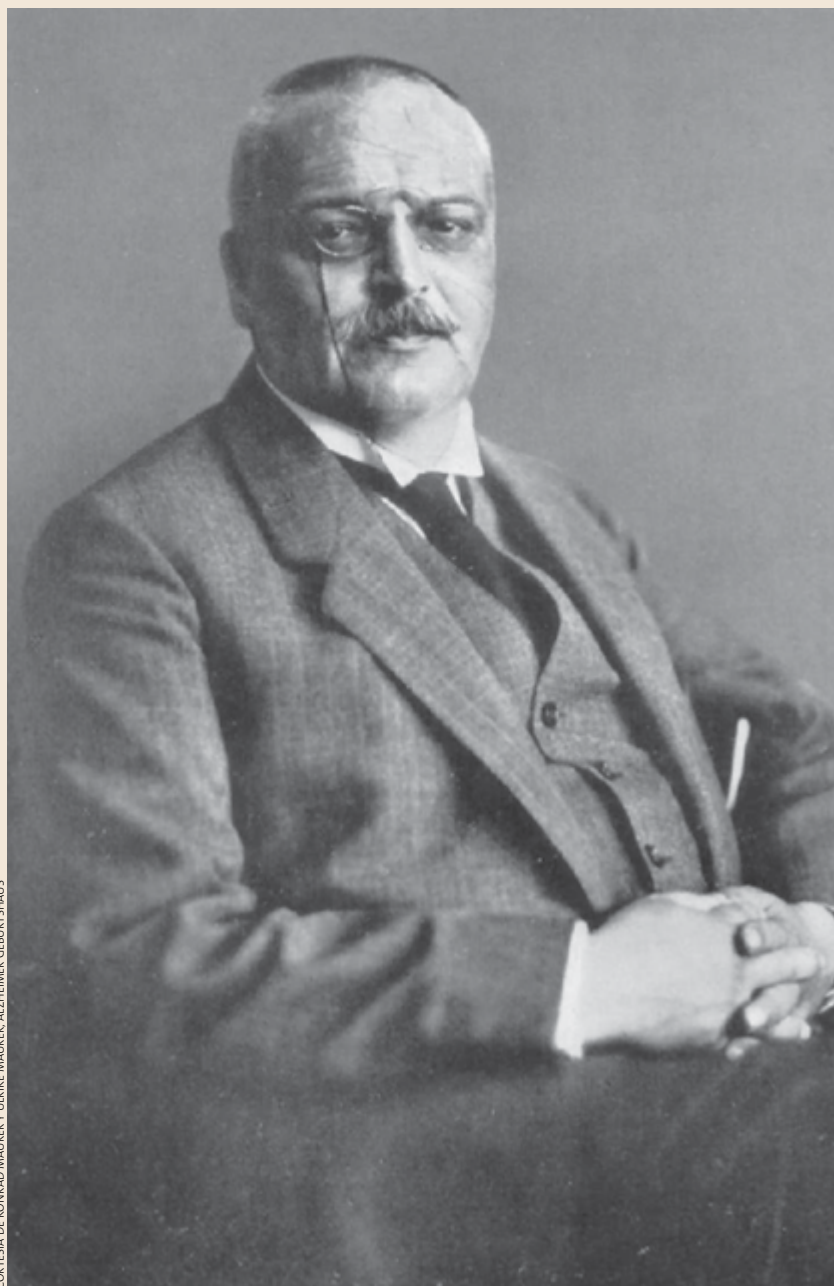
ESPECIAL n.º 15 ISSN: 2385-5657

En portada: iStock/Martin Wimmer (*cerebro*); iStock/serggn (*mano*) | Imagen superior: Thinkstock/Selvanegra

El hallazgo de Alzheimer

El médico y psiquiatra Alois Alzheimer descubrió con su microscopio un nuevo tipo de demencia que aún hoy persiste e incluso ha ido en aumento. Sin embargo, al principio pocos le prestaron atención

ANNA VON HOPFFGARTEN



Alois Alzheimer

- 14.6.1864 Nace en Marktbreit, Wurzburg
- 1884-1888 Estudia medicina en Berlín y Wurzburg
- 1887 Publica la tesis «Las glándulas ceruminosas del oído»
- 1888 Trabaja como médico ayudante en el sanatorio estatal para enfermos mentales y epilépticos de Fráncfort del Meno
- 1895 Contrae matrimonio con Cecilie Geisenheimer, viuda de uno de sus pacientes. Tienen tres hijos: Gertrud, Hans y Maria
- 1901 Muere Cecilie
- 1902 Se traslada a Heidelberg, donde trabaja con el reconocido psiquiatra Emil Kraepelin
- 1903 Se traslada, junto con Kraepelin, a la Clínica Psiquiátrica Imperial de Múnich. Allí trabaja como responsable del laboratorio de anatomía cerebral
- 1904 Presenta su memoria para la habilitación docente «Estudios histológicos para el diagnóstico diferencial de la parálisis progresiva»
- 1912 Es nombrado catedrático de psiquiatría en la Universidad silesiana Friedrich Wilhelm de Breslau
- 19.12.1915 Muere por insuficiencia renal

«¿Cómo se llama usted?»

«Auguste.»

«¿Cuáles son sus apellidos?»

«Auguste.»

«¿Cómo se llama su marido?»

«Creo que Auguste.»

«¿Su marido?»

«Ah, mi marido...»

Cuando Alois Alzheimer leyó este diálogo en la historia clínica de una nueva paciente, le despertó una enorme curiosidad. El jefe clínico no se había enfrentado todavía a este tipo de síntomas tan enigmáticos. Auguste D., una mujer de 51 años, se había encaminado el 26 de noviembre de 1901, acompañada de su marido, al sanatorio estatal para enfermos mentales y epilépticos de Fráncfort del Meno. Según el esposo, la mujer sufría celos patológicos y manifestaba olvidos sorprendentes. El médico ayudante de Alzheimer efectuó la anamnesis siguiendo un protocolo minucioso.

«¿Cómo se llama usted?»

«¡Sra. D. Auguste!»

«¿Cuándo nació?»

«Mil ochocientos...»

«En qué año nació?»

«Este año no, el pasado.»

«¿Cuándo nació?»

«Mil ochocientos, no recuerdo...»

«¿Qué le he preguntado?»

«Vaya, D. Auguste...»

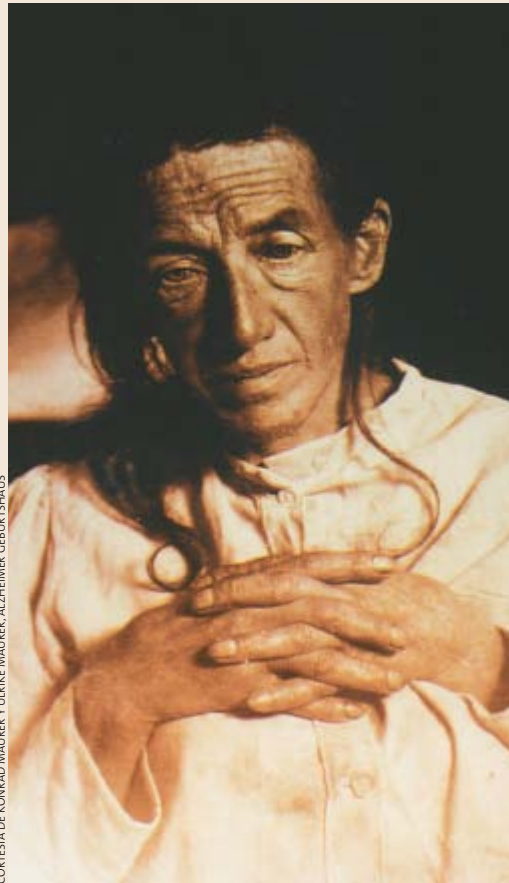
Durante varios días, el propio Alzheimer interrogó a su paciente: le pidió que sumara mentalmente cifras, que recitara el alfabeto y que nombrara objetos. La mujer se confundía de forma sistemática o se olvidaba de la tarea que le habían encomendado. Cuando empezaba a escribir su nombre, interrumpía la acción tras apuntar la abreviatura «Sra.»; no recordaba qué esperaban de ella.

La conducta de esta paciente se asemejaba a otros casos de demencia que Alzheimer había detectado con frecuencia. Sin embargo, las personas afectadas tenían una edad más avanzada. Para referirse a ella, los médicos habían acuñado el término de «ateromatosis», es decir, engrosamiento de los vasos cerebrales. Según su concepción, las alteraciones patológicas de los vasos causaban una contracción cerebral senil. Este mismo diagnóstico fue el que anotó Alzheimer en la hoja de ingreso de Auguste D., aunque entre signos de interrogación.

Este psiquiatra, proveniente de Franconia, llevaba cerca de 13 años trabajando en el sanatorio de Fráncfort. Era su primer puesto de trabajo después de cursar medicina en Würzburgo. Una vez finalizado el bachillerato en Aschaffenburg, a Alzheimer no le costó decidir su futuro profesional. Le interesaban las ciencias naturales; por otro lado, buscaba el contacto con las personas y deseaba ayudarlas. No albergaba dudas: quería ejercer de médico.

Aunque este joven de 19 años se sentía muy unido a la familia, su padre le insistió en que cursara sus estudios en el apartado Berlín. En la capital prusiana pululaba la élite de la medicina: Rudolf Virchow, Robert Koch y Paul Ehrlich eran solo algunos de los representantes más prominentes. Sin embargo, a Alzheimer no le agradó la vida en la gran ciudad. Tras solo un semestre, abandonó Berlín y continuó sus estudios en Würzburgo, donde en 1887 redactó su tesis sobre las glándulas ceruminosas del oído.

Empezó a trabajar en Fráncfort como médico ayudante de Emil Sioli, quien había sustituido a Heinrich Hoffmann como director del hospital. En la actualidad se conoce a este último sobre



CORTESÍA DE KONRAD MAURER Y ULRIKE MAURER, ALZHEIMER GEBURTSHAUS

PACIENTE FAMOSA

Auguste D. acudió en 1901 al hospital de Fráncfort del Meno, donde trabajaba Alois Alzheimer. Tras la muerte de la paciente, el médico descubrió por primera vez los depósitos de proteína que se acumulan en el cerebro y resultan característicos de la enfermedad de Alzheimer.

todo por las historias del personaje infantil Pedro, El desgreñado (*Struwwelpeter*), aunque su obra más destacada fue el hospital de Fráncfort: fue el fundador de dicha institución psiquiátrica, extremadamente moderna para la época.

A comienzos del siglo XX persistía la idea, incluso entre la profesión médica, de que los trastornos psíquicos surgían como consecuencia de una conducta pecaminosa; también se sostenía que se trataba de males incurables. A fin de impedir que causaran más daño, se encerraron a muchas personas con patologías psiquiátricas. Pocos facultativos defendían que las enfermedades mentales podían obedecer a causas somáticas que se podían tratar; entre ellos, Heinrich Hoffmann.

Práctica psiquiátrica moderna

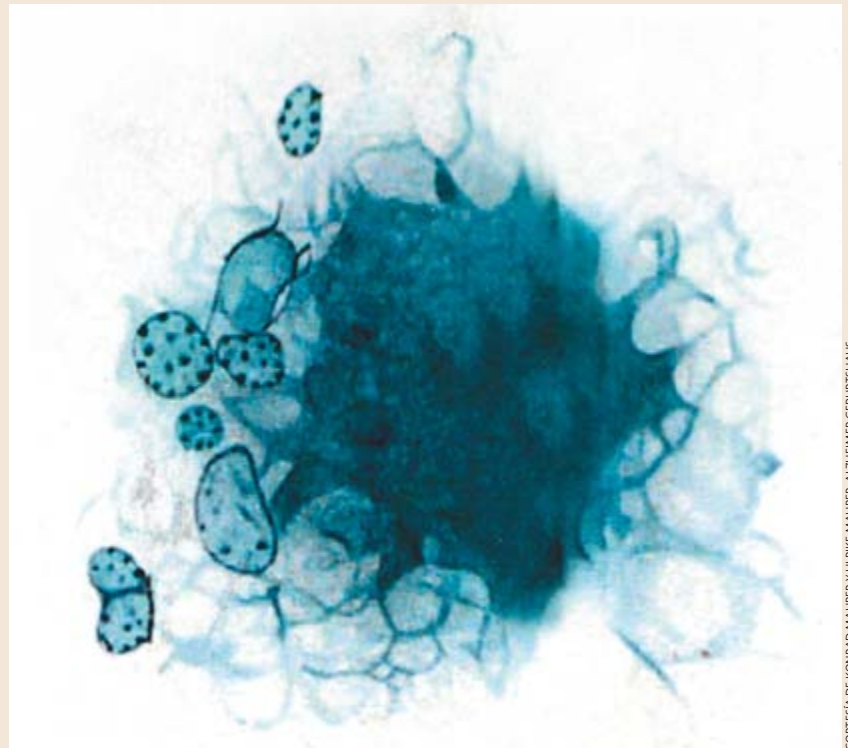
La nueva psiquiatría surgió sin camisas de fuerza ni celdas de aislamiento. Incluso ofrecía las primeras modalidades de psicoterapia y ergoterapia. A los pacientes frenéticos no se les ataba, sino que se les calmaba con baños o al aire libre. La característica principal, sin embargo, era el trabajo concienzudo de los médicos con sus pacientes.

Sioli, el sucesor de Hoffmann, continuó esa línea junto con Alzheimer y Franz Nissl. Este último, neurólogo, se le relaciona hoy por hoy con la tinción de Nissl. Gracias a esta técnica histológica pueden marcarse los somas de las neuronas con el objetivo de visualizarlos con el microscopio óptico. De esta manera se examinaron por primera vez preparaciones histológicas del cerebro de pacientes que habían fallecido.

El hospital de Fráncfort ofrecía, en suma, una combinación singular de medidas innovadoras, entre ellas, la búsqueda de las posibles causas orgánicas de los trastornos psíquicos y una amplia oferta de terapias mediante baños curativos y conversación.

De poco sirvieron esos avances a la paciente de Alzheimer Auguste D.: su estado empeoró rápidamente. Cada vez se encontraba más confundida, vagaba sin rumbo de un lado a otro y, en ocasiones, se pasaba horas y horas gritando. Cada día le costaba más hablar.

Alzheimer dedicaba toda su energía al trabajo. Durante el día entrevistaba y exploraba a sus pacientes; por la noche se sentaba, con frecuencia durante largas horas, ante el microscopio. De esta manera procuraba alejar sus pensamientos de la muerte prematura de su querida esposa Cecilie,



CORTESÍA DE KONRAD MAURER Y ULRIKE MAURER, ALZHEIMER GEBURTSJAHR

fallecida de forma repentina el mismo año en el que ingresó Auguste D.

Alzheimer llevaba casado seis años con Cecilie. Se habían conocido en Argelia, en circunstancias inusuales: el neurólogo Wilhelm Erb había invitado a Alzheimer al norte de África con el fin de que tratara a uno de sus pacientes, a saber, Otto Geisenheimer, un comerciante de diamantes aquejado de una parálisis progresiva. Alzheimer era un especialista afamado de esa enfermedad conocida popularmente como «reblandecimiento del cerebro». Pero no pudo hacer nada por el afectado, quien falleció poco después. El psiquiatra se enamoró de la viuda, Cecilie. Juntos regresaron a Fráncfort, donde se casaron un año después.

Tras la muerte de su esposa, para Alzheimer solo parecía existir el trabajo. A pesar de las condiciones favorables en el sanatorio de Fráncfort, en 1902 se trasladó a Heidelberg con el prestigioso psiquiatra Emil Kraepelin, a quien después seguiría hasta la Clínica Psiquiátrica Imperial de Múnich. Alzheimer confiaba en que al lado de este acreditado médico podría consagrarse aún con mayor intensidad a las ciencias.

No se olvidó de Auguste D.: le rogó a Sioli que le informara periódicamente de la evolución de la paciente. De este modo supo de primera mano que la enferma se iba recluyendo cada vez más en su propio universo. En noviembre de 1905

BOCETO ARTÍSTICO

Mediante este tipo de esquemas coloreados confeccionados a partir de preparaciones histológicas, Alzheimer dio a conocer sus observaciones al microscopio de las «placas seniles».

leyó en una de las notas sobre la evolución de la mujer: «Acurrucada en la cama, gruñe sonidos ininteligibles y responde a las preguntas con palabras sin sentido».

Auguste D. murió el 8 de abril de 1906, poco antes de cumplir los 56 años. Sin embargo, el interés de Alzheimer por su paciente no se apagó, ni mucho menos. ¿Qué desencadenaba aquellos síntomas misteriosos? De inmediato resolvió que Sioli le enviara el cerebro de la fallecida. Un primer examen confirmó su sospecha: el órgano presentaba un tamaño reducido. Sin duda, el mal se debía a una causa orgánica, pero ¿cuál? Alzheimer preparó en seguida cortes histológicos a fin de examinarlos bajo el microscopio. Constató que numerosas regiones cerebrales presentaban una destrucción completa de las células nerviosas.

Hallazgo de una nueva enfermedad

Cuando contempló las neuronas deterioradas con mayor resolución, se fijó en otro detalle: las áreas en las que habían muerto células nerviosas se hallaban ahora ocupadas por fascículos gruesos y tortuosos de neurofibrillas. Por lo común, dichas estructuras filamentosas recorren, en forma de vías largas, los cuerpos celulares. El psiquiatra descubrió asimismo los depósitos de una sustancia desconocida por entonces y que se repartía por toda la corteza cerebral. Hoy sabemos que se trataba de las placas amiloideas.

Alzheimer estaba convencido de que se hallaba ante una enfermedad novedosa. Jamás hasta entonces se habían documentado esas alteraciones neuronales; por otro lado, el comienzo temprano y la evolución fulminante de los síntomas diferían del cuadro de la demencia senil común, pues esta solía comenzar a partir de los 70 u 80 años.

En otoño de 1906, presentó entusiasmado el caso de Auguste D. ante la asamblea anual de psiquiatras del sudoeste de Alemania congregados en Tubinga. La reacción de sus colegas le causó gran desilusión: no hubo preguntas dignas de interés ni se suscitó ningún debate. Los organizadores se negaron a imprimir e incluir la conferencia de Alzheimer en el informe de la sesión. La única referencia a su intervención rezaba: «Sr. Alzheimer (Múnich): acerca de un proceso patológico grave y peculiar de la corteza cerebral (no precisa resumen)».

A los asistentes al congreso, entre los que se encontraban científicos renombrados, les interesaba

mucho más el devenir de una nueva disciplina científica: el psicoanálisis. Carl Gustav Jung, entonces colaborador estrecho de Sigmund Freud, era uno de los asistentes. La información de Alzheimer sobre neurofibrillas y placas debía resultar extraordinariamente aburrida en comparación con las escandalosas teorías de Freud.

Hubo de pasar un año entero hasta que Alzheimer publicó el caso de Auguste D. en una revista especializada. En el hospital múnichés fallecieron otros tres pacientes con síntomas similares; sus respectivos cerebros presentaban, bajo el microscopio, alteraciones parecidas a las de Auguste D. Estas similitudes convencieron al jefe de Alzheimer, Kraepelin, que debía tratarse de una patología con entidad propia.

Por aquel entonces, Kraepelin estaba escribiendo una nueva edición de su tratado de psiquiatría, en aquellos tiempos el manual de referencia para los médicos de todo el mundo. En el capítulo sobre «demencia senil y presenil» citó por primera vez el trastorno, al que bautizó con el apellido de su descubridor: enfermedad de Alzheimer.

Solo entonces se reconoció el mérito de Alois Alzheimer como psiquiatra y científico. En 1912, el emperador Guillermo II lo nombró catedrático y director del hospital psiquiátrico de la Universidad silesiana Friedrich Wilhelm de Breslau. Sin embargo, cuando se trasladó a la región del Odra, enfermó de gravedad. Nunca se llegaría a recuperar por completo. El 19 de diciembre de 1915, con tan solo 51 años, moría a causa de una insuficiencia renal.

Aunque este médico destacó en diversos ámbitos de la psiquiatría, en la actualidad su nombre se encuentra estrechamente ligado a la «enfermedad del olvido». El discreto científico apenas podía sospechar la gran repercusión de su descubrimiento. Poco más de un siglo después de su muerte, la esperanza media de vida de las personas casi se ha duplicado, crecimiento que se ha visto acompañado de un incremento espectacular de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.



Anna von Hopffgarten es bióloga y redactora de *Gehirn und Geist*, versión alemana de *Mente y cerebro*.

Para saber más

Auguste D. and Alzheimer's disease. K. Maurer et al. en *The Lancet*, vol. 349, págs. 1546-1549, 1997.

Alzheimer. Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit. K. Maurer y U. Maurer. Piper, Múnich, 2000.

Alzheimer's discovery. R. Dahm en *Current Biology*, vol. 16, págs. R906-R 910, 2006

En nuestro archivo

Descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer. Ralf Dahm en *MyC* n.º 44, 2010.

El caso Johann F. H. -H. Klünermann, W. Fronhöfer, E. Fuchs y H. W. Würster en *Alzheimer*, colección *Temas de IyC* n.º 62, 2010.

Componentes de la enfermedad de Alzheimer

El rompecabezas bioquímico, asombrosamente complejo, que subyace bajo esta enfermedad incapacitante, sigue aún incompleto, aunque empiezan a encajar las piezas y se ven posibilidades de tratamiento

Peter H. St George-Hyslop

Muchas familias soportan la pesada carga de cuidar al padre, la madre o el abuelo profundamente incapacitados que, sólo unos años antes, eran personas activas y llenas de vitalidad. El proceso comienza con distracciones que se dirían inocentes, con preguntas repetidas dos o tres veces. Encuentra luego dificultad en seguir una conversación de cierta complejidad o pierde la capacidad de participar en algún pasatiempo que requiere cierta atención. Al principio, la familia suele atribuir estos problemas menores a la edad o a la fatiga. Pero el abuelo se torna cada vez más olvidadizo, incapaz de encontrar el camino de vuelta a casa desde la tienda de la esquina o de reconocer las caras de los seres queridos. Por último, ya no puede valerse por sí solo en la ejecución de tareas cotidianas, como bañarse o vestirse, comer o salir a dar un paseo.

En esa pincelada general aparecen retratadas varias demencias, enfermedades en las que dejan de funcionar zonas del cerebro y se producen alteraciones de la memoria, juicio, razonamiento y estabilidad emocional. Las demencias no constituyen ninguna novedad. Abundan relatos elocuentes sobre las mismas en la literatura clásica griega y en la medieval. Ocurren con mayor frecuencia en personas de edad. Y como la esperanza de vida se ha alargado de una forma notable, estas enfermedades comienzan a ser una seria preocupación sanitaria. Aproximadamente el 15 por ciento de las personas de más de 65 años desarrollan al-

1. LA RUINA física producida por la enfermedad de Alzheimer afecta a millones de personas y a sus familiares. La incidencia de esta demencia neurodegenerativa aumenta con el envejecimiento de la población mundial.

