

La enfermedad de Alzheimer. Consideraciones para su diagnóstico clínico¹

Daniel Vasconcelos*

Resumen

En este trabajo se muestran los lineamientos que sirven para identificar con bases clínicas, el complejo sindrómico "demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer". Se incluyen datos que permiten identificarlo en el amplio panorama de los trastornos demenciantes. También se muestran informaciones actuales acerca de las más recientes investigaciones, actualizadas a los cambios histopatológicos característicos, respecto de los procedimientos para su estudio y de cierta propuesta terapéutica.

Palabras clave: *Alzheimer, demencias, clínica neurológica.*

Summary

This paper present features for identifying, on a clinical basis, the syndromatic complex "primary degenerative dementia of Alzheimer's disease type". Data are included which aid in the identification among the broad picture of dementia disorders. Information is presented about the most recent histopathological findings, the study proceedings and therapeutic trends.

Keywords: *Alzheimer's disease, dementia, neurological clinic.*

¹ Rubén Vasconcelos. In memoriam

* Académico numerario

Correspondencia y solicitud de sobretiros. Av. Baja California 180-302, México 06760 D.F. Tel. 564 39 31

Introducción

El abordaje de los aspectos clínicos de la demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer como se le denomina ahora,¹ requiere de quien trate el tema, lo ubique en el dilatado panorama de los síndromes demenciales.

El término demencia implica deterioro gradual de las capacidades intelectivas, consecutivo a las diversas situaciones capaces de afectar al cerebro en el transcurso de la vida.

En lo general, el proceso demenciante se asocia con estados patológicos progresivos, de evolución crónica o subcrónica, que lesionan al cerebro de manera difusa o focalizada, que pueden suceder a cualquier edad y que, conforme ésta aumenta, aquellos pueden aparecer con más frecuencia. Mas el envejecer, diríase el normal, condiciona un declive en todas las funciones del organismo, sólo que la costumbre de relacionar el avance de la edad con el deterioro no sólo físico sino también mental, es común, y por ende discutible. La vejez da lugar a muy diversas expresiones en todos los ámbitos de la historia humana, la social y la artística. Valga presentar, a guisa de ejemplo, una estatuilla antropomorfa de un viejo dios del fuego encontrada en Teotihuacán. Sin lugar a dudas se trata de un anciano, más la plasticidad de la pieza le imparte una expresividad de particular elocuencia y, en modo alguno, sugeriría estar ante un sujeto demenciado. (Figura 1)² Por otro lado, y aun cuando Jorge Manrique hablara de la ancianidad como arrabal de senectud,³ o Shakespeare dijera que un hombre viejo es dos veces niño,⁴ también hay quien opinara de la vejez, no como la época de los fracasos, sino la de las comprobaciones.⁵

De cualquier manera, la ancianidad, aun cuando transcurra de manera -diríase- normal, sí es un período de la vida caracterizado por la declinación gradual de las facultades tanto físicas como mentales. Sin embargo, mientras las primeras sufren a ojos vista desde edades que -incluso consideradas en función de los promedios de expectativa de vida en los diversos grupos sociales- podrían ser calificadas de tempranas, es posible que las funciones intelectivas persistan vigentes hasta más allá de la octava década de vida y su deterioro -aún en condiciones libres de patología cerebral-

tiende a ser lento y desigual. Las diferencias obedecen tanto a factores genotípicos como fenotípicos y, desde luego, a que no todas las modalidades de inteligencia reconocibles en el ser humano se alteran ni al mismo tiempo ni en la misma dimensión. En todo caso, si resulta pertinente tanto hablar de vejez como procurar distinguirla de la senectud. La base para tal diferencia radica en el hecho de que en la última, las actividades mentales se desarticulan, pierden coherencia y terminan por invalidar al sujeto.



Figura 1. El dios del fuego. Estatuilla encontrada en Teotihuacán

Ambas situaciones, la vejez y la senectud son etapas del vivir, sus capítulos finales, que sin ser excluyentes, integran el proceso del envejecer. Son algo inherente a todo ser vivo, pero no existen criterios definidos para fijar cuándo ni cómo empie-

zan. Tan así es, que si para juzgarlos se tomaran los promedios de esperanza de vida vigentes entre los diversos grupos socio-económicos, el caso de cada individuo se les podría adelantar o retrasar. Esto sucede de acuerdo a un sinnúmero de factores personales, circunstancias tales como el código genético, los usos y costumbres de la persona, su hábitat y, sobre todo, el ritmo de su reloj biológico. Entonces, cuando el sujeto supera el límite de su particular condición, es que debe cumplir -fatal, pero naturalmente- con el cierre de su ciclo vital. En cambio, cuando la persona incide ese camino, merced a una situación anormal; una capaz de lesionar al cerebro en su estructura y función, se puede afirmar que allí se gesta un síndrome demencial patológico. El síndrome es, en sí, una entidad sujeta a sus propias reglas y, con el objeto de sistematizar el estudio clínico de los estados demenciales, en lo posible entender el proceso y plantear un diagnóstico, el médico ha de procurar contestar ciertas preguntas básicas:

- ¿Dónde se origina el problema?
- ¿Cómo es que ha lesionado al sistema nervioso?
- ¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas?

Según las respuestas posibles, los síndromes demenciales podrían caer en los siguientes tres grupos:

- I Aquellos en los que el defecto intelectual obedece a trastornos del sistema nervioso, consecutivos a padecimientos en órganos y sistemas ajenos a él, v. gr. alteraciones endocrínicas, nutricionales o cardio-vasculares.
- II Afecciones propias del sistema nervioso central que, además del proceso demencial, provoquen cuadros clínicos con síntomas y signos neurológicos razonablemente distintivos y sugerentes tanto de su naturaleza como de su ubicación, por ejemplo las parasitosis, los procesos infecciosos, los traumáticos o las vasculopatías cerebrales.
- III Situaciones causadas por lesiones intrínsecas del tejido cerebral, cuyo signo cardinal lo constituye la demencia progresiva. De éstas, la enfermedad de Alzheimer es, a la fecha, la de mayor interés.

Enfermedad de Alzheimer.

a. Generalidades.

En el transcurrir de los últimos diez años, conocidos también como la década del cerebro, el volumen de la literatura médica, la científica, e incluso la de difusión popular, que se ocupa del padecimiento, alcanza tamaños ya casi inabundables. Esto es consecuencia de que, cual cuarto jinete del Apocalipsis, el mal se acerca a los tres que por ahora encabezan las estadísticas obituarías: el cáncer, los padecimientos cardiovasculares y las afecciones endócrinometabólicas y amenaza con superarlos numéricamente en poco tiempo.

Las cifras resultan interesantes no sólo por el incremento con que el mal incide en la población mundial, sino porque, contempladas en función de costos, preocupan por igual a médicos, científicos, economistas, sociólogos y hasta a los políticos. Sería ocioso tratar de indagar el por qué, a pesar de haber sido descrita desde principios de siglo en cierta forma, la enfermedad permaneciera más o menos al margen hasta mediados de los años ochenta. Lo importante es ver cómo la convergencia de los avances en las investigaciones cerebrales, con el requerimiento de respuestas que este padecimiento plantea, lo convierte en un centro de atención médico-social. Su problemática abarca desde la validación del diagnóstico clínico, -más aún estando en fases iniciales- pasando por el conocimiento de sus causas y posibilidades terapéuticas aun cuando éstas disten de lo deseable, hasta llegar al punto álgido del enorme costo que implican la atención médica; no sólo para los enfermos sino también para quienes los rodean y deban atenderlos.

b. Viñeta histórica.

Su historia natural corre al parejo con el siglo desde que Alois Alzheimer la describió de manera íntegra en 1906. La clínica neurológica vivía momentos de un desarrollo muy lúcido y, si se le juzga en función de los recursos disponibles, sus alcances resultan sorprendentes. Así también, la coincidencia en tiempos y lugares de ciertas personalidades fue, de alguna manera, factor decisivo

para su progreso. Tal ocurrió con las observaciones de Alzheimer, Kraepelin y Nissl cuyos trabajos favorecieron la meticulosidad clínica y el detalle histopatológico aplicados por el primero, logrando plasmar el cuadro clínico en un estudio ya clásico, de una mujer en quien la sintomatología propia de la enfermedad se manifestara a los 51 años de edad. El eponímico de la enfermedad obedece a una moción de Kraepelin propuesta después de fallecido Alzheimer.^{8,9}

c. Manifestaciones clínicas.

Las décadas quinta o sexta de la vida serían el momento característico para el inicio de la sintomatología. Sin embargo, existen casos en que el comienzo es más temprano, sobre todo cuando hay un factor familiar y más tardíos, hecho que plantea dificultades diagnóstico-diferenciales con otros tipos de demencias, por ejemplo la senil o la debida a los trastornos vasculopáticos.

El cuadro clínico se instala de manera más bien sutil e insidiosa y, característicamente, con alteraciones mnésicas. Al principio parecen tan solo olvidos circunstanciales, distracciones o lagunas mentales, casi siempre respecto a hechos recientes, v.gr. nombres de personas recién conocidas, citas próximas o fechas significativas. Esta situación, si bien es posible de observar en prácticamente cualquier persona, más aún entre ancianos -de donde el uso popular del "estar chocheando", no siempre justificado- o en quienes sufren cualquier otro padecimiento demenciante, adquiere significado porque aparece a una edad en la que no se le esperaría encontrar, o porque al parecer, de momento, el individuo no registra el hecho, y cuando lo hace, busca minimizarlo por cualquier medio, por inverosímil que parezca y porque la problemática tiende a evolucionar con cierta rapidez y a condicionar que la persona decaiga en su capacidad de relación personal, productividad laboral y suficiencia de vida, mucho antes de lo que esto suele ocurrir.

Dado que el substrato anatómico de la enfermedad es una destrucción progresiva del tejido cerebral, pero que de acuerdo con estudios histopatológicos recientes no sucede al azar, sino bajo cierto orden,¹⁰ así también la sintomatología progresa a partir del quebrantamiento de la memoria

hacia la paulatina destrucción intelectual, emocional y física del sujeto, alterando no sólo los recuerdos recientes, también los antiguos y poco a poco, el enfermo aparecerá más y más incapaz para coordinar imágenes con vivencias, personas con nombres, en suma, lo cotidiano.

De manera concomitante, el lenguaje decae: primero se empieza a no encontrar la palabra o la expresión deseadas, después aparecen frases inconexas, pararrpuestas, en el mejor de los casos, palabras substitutas y luego las inventadas o sin sentido, fenómeno que conlleva un mutismo obstinado, a veces inquebrantable, la distancia y el aislamiento.

Por momentos se incurre en soliloquios perseverantes con expresiones que si bien al principio parecen razonadas, pronto se convierten en palabras aisladas que se repiten ante cualquier intento de comunicación verbal, y que sin duda, han de terminar en "borucas" ininteligibles y la total incomunicación.

Al mismo tiempo se van generando problemas de conducta condicionados por la misma incapacidad del enfermo para entender, explicar o acordarse de sus actos. Paulatinamente él se convierte en un ser imprevisible tanto para sí mismo como para quienes lo rodean.

En las etapas iniciales, el paciente registra los errores, incluso tiende a bagatelizarlos, aunque también se puede inquietar y en función de que todavía conserva ciertas percepciones de sí mismo y del mundo, llega a tener noción de que algo está sucediendo con él, con su cuerpo y aunque no sepa qué, ni cómo, siente algo. Sin embargo, debido a los roles que para elaborar juicios y realizar la autocrítica juegan las zonas del cerebro que se van destruyendo, las capacidades de asociación e integración intelectivas se resquebrajan hasta llegar a su completa desarticulación.

La expresión gesticular, indicativa de la presencia y alerta mental, sufre con el deterioro y refleja el proceso degenerativo cerebral. El paciente adquiere una mirada cada vez más sugestiva del desvalimiento, que sin él darse cuenta, va progresando, una imagen del vacío creciente en su cerebro y la extrañeza ante lo que le sucede. Pasando el tiempo, la situación pierde significado para él y el enfermo pervive sin darse cuenta de lo que ocurre en derredor suyo.

La capacidad auditiva plantea, sobre todo en las épocas tempranas, otra incógnita, pues por las actitudes que se van asumiendo parecería que la persona no oyera. Sin embargo, lo cierto es que no escucha, poco a poco pierde la aptitud para codificar los sonidos que capta. Una valoración audiométrica permite demostrar que los estímulos sonoros sí generan la respuesta específica en el órgano receptor, pero, en virtud de las características funcionales de las áreas cerebrales que se van dañando, aquellos no alcanzan los sitios de integración y su significado se pierde. Así, el enfermo queda cada vez más incomunicado, más alejado de su entorno y, a la vez, más dependiente.

La movilidad corporal sufre limitaciones progresivas en todos los segmentos. En el tronco y las extremidades comienzan a mandar los músculos flexores, al tiempo de que en todos surge una rigidez que va en aumento. En consecuencia, cuando está parado, el individuo se mantiene encorvado, con la cabeza discretamente inclinada hacia adelante, los brazos un tanto doblados sobre el abdomen y las piernas medio flexionadas. Al comenzar a moverse, la marcha se caracteriza por una creciente inseguridad, pasos cortos, torpes y con la base de sustentación cada vez más amplia, pero distinta de la festinante del parkinsoniano o la dispráctica del hidrocefálico. La exploración neurológica demuestra persistencia, simetría y viveza de los reflejos osteotendinosos y de la fuerza, mientras que el tono muscular aumenta. Pero en todo caso, la disfunción motora es también reflejo de una situación definitiva que avanza sin remedio, un espejo más de la desarticulación intelectual. Ese algo percibido por el paciente al principio de su mal, progresa sin freno alguno y al tiempo, le impide saber cómo es su cuerpo, deja de controlar sus funciones básicas, vestirse o comer se tornan un imposible y con frecuencia, al caminar emite un pujido, una especie de lamento, algo que él manifiesta con cada paso, algo que no tiene razón, ni explicación; en consecuencia, mientras todavía puede, avanza a "pujitos".

El carácter inevitablemente progresivo de esta problemática, acentúa tanto limitaciones como dificultades cotidianas, cada día más difíciles de superar y propicia los trastornos sistémicos que, en última instancia, han de condicionar el desenlace. Por desgracia no se trata de un proceso

rápido y el final tarda de cinco a diez o más años en llegar.

d. Cambios histológicos

Las características de los cambios tisulares, lo que se podría denominar el signo formal de la enfermedad, fueron descritos de manera completa por Alzheimer. Tal vez por eso sus observaciones originales permanecieron cual hecho establecido durante varios decenios. Ahora bien, es dable pensar que el coincidental incremento en la incidencia del padecimiento -un fenómeno mundial- con los avances de las técnicas histoquímicas, inmunológicas y las de microscopía, fueran los factores determinantes para que, a partir de los ochenta, el cúmulo de información acerca de los factores subyacentes y posiblemente responsables de la neuropatología característica y responsable de la enfermedad de Alzheimer, creciera de manera vertiginosa.

Existe una serie de publicaciones recientes, trabajos de punta, que corroboran los hallazgos iniciales y, además de aportar observaciones propias, incluyen numerosas referencias selectas de la literatura mundial.¹⁰⁻¹³ Al utilizar los recursos de la histoquímica, la inmunología y los de la microscopía electrónica y confocal, los autores no sólo reconocen en las marañas neurofibrilares, las placas seniles y los filamentos de neuropilo, los cambios distintivos de los trastornos celulares del tejido cerebral, sin duda relacionables con las manifestaciones clínicas, si no logran asimismo, establecer una relación de temporalidad entre la histopatología del sistema nervioso central y la secuencia evolutiva de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad.¹⁰ En otra parte, refieren resultados significativos que permiten diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en el cerebro de personas que en vida, no llegaron a la expresión clínica del padecimiento.¹¹ La determinación de lo que ellos denominan "una subpoblación de elementos de degeneración subvacuolar", que si bien no es exclusiva para la enfermedad de Alzheimer (pues también se la encuentra en estudios *post mortem*, tanto de sujetos que en vida no manifestaron signos demenciales, como en quienes padecieron otros tipos de enfermedades demenciales), sí aportan elementos para distin-

quir, histológicamente, los unos de los otros.¹² De cualquier manera, al integrar los nuevos hallazgos con el conocimiento más reciente de las alteraciones histoquímicas, demuestra cómo la destrucción tisular va ascendiendo desde las prolongaciones dendríticas hasta alcanzar el cuerpo neuronal, ajustándose a un esquema degenerativo protéico cada vez mejor identificado, provocando la formación de los marafás y la desintegración celular.¹³ Así, es posible razonar de manera integral acerca de los mecanismos intrínsecos causales, de la enfermedad. De esta manera, es factible esperar que se abran caminos para entender el desarrollo de los síndromes demenciales, que contribuyan a identificarlos, a reconocer sus etiologías, sus factores genéticos y, en tiempos quizás no lejanos, a disponer de elementos con valor preventivo y terapéutico efectivos.

e. Estudios de gabinete neurológico

Las innovaciones técnicas en los recursos del gabinete neurológico parecían prometer varios apoyos de gran significado para el quehacer diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. De entre todos ellos, hoy se puede afirmar que -por lo pronto- el electroencefalográfico (EEG) no ofrece ayuda alguna.¹⁰ Por el contrario, la imagenología, ya sea en la modalidad de tomografía craneal computada (TCC) o resonancia magnética (RM), resulta de lo más útil. Ambos procedimientos permiten reconocer con fidelidad la magnitud del daño cerebral, la atrofia, la hidrocefalia y la ubicación de todo tipo de alteraciones morfológicas del encéfalo. Sin embargo, es necesario apuntar que si bien, las imágenes demuestran las características tróficas, éstas no siempre corresponden con la severidad de la disfunción cerebral. En consecuencia, es necesario realizar juicios con bases clínicas para diferenciar cuándo y cómo el aspecto del cerebro, cabría en el marco de un proceso de envejecimiento "normal" o más bien, en uno "patológico".

La Figura 2 presenta las imágenes de un caso de enfermedad de Alzheimer (a) y la de una anciana sin manifestaciones demenciales (b). En la primera, se aprecia una marcada dilatación de las cavidades ventriculares. Llama en especial la atención la del III ventrículo, que aparece abomba-

do de una manera peculiar. En cambio, aunque en el estudio de la anciana no demenciada, la consunción del parénquima cerebral parece ser más severa, el perfil de las cavidades ventriculares -y en particular el del III- está mejor conservado. Esta observación encuentra apoyo en un estudio recientemente reportado, que indica los cambios de densidad en el tejido cerebral periventricular, consecutivo a la magnitud del destroz tisular propio de la enfermedad de Alzheimer.¹⁵ Esta cuantificación, de momento, sólo se realiza en sitios fuera de nuestro medio. En cambio, combinando recursos asequibles para valorar las variaciones morfológicas en RM y su relación con la clínica, se logra fundamentar un estudio prospectivo actualmente en proceso (comunicación personal con el doctor Bernardo Boleaga, Resonancia Magnética, Clínica Londres, México D.F.) quién proporcionó las imágenes de la Figura 2.

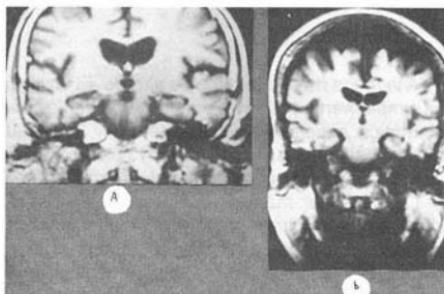


Figura 2. Resonancia magnética de (a) paciente con enfermedad de Alzheimer; (b) anciana sin signos clínicos demenciales. En ambos hay evidencia de atrofia cortico-subcortical, incluso más marcada en (b), pero la diferencia fundamental radica en el aspecto abombado del III ventrículo en (a). Cortesía del doctor Bernardo Boleaga.

A diferencia del aspecto estático de la imagenología hasta aquí mencionada, aparece la posibilidad del rastreo scintigráfico de radiofármacos aplicados intravenoso (SPECT), método que proporciona una imagen funcional activa de la vigencia del tejido estudiado. Es un procedimiento que identifica, con bases fisiológicas, las alteraciones regionales relacionadas con los trastornos del

metabolismo cerebral, que combinados con la imagenología y la clínica, permitiría no sólo juicios de valor diagnóstico, sino también pronóstico.^{16,17} (Comunicación personal con la doctora María Servín, Imagenología, Hospital Angeles, México D.F.).

Otros métodos de gran interés diagnóstico que manejados correctamente, sin duda informan del grado de disfunción intelectual, son los de índole psicológica y psicométrica. Una prueba novedosa, harto sencilla de aplicar y entender, consiste en hacer que el paciente dibuje la carátula de un reloj marcando las 2:45 hs. Antes de hacerse muy notorio el proceso demencial, la imagen aún aparece correcta, pero conforme el trastorno trófico cerebral avanza y el cuadro clínico se acentúa, la carátula se va descomponiendo hasta perder todo contenido.¹⁸ Esta distorsión pictográfica refleja, de manera práctica y objetiva, el progreso de la enfermedad y sus efectos sobre la desintegración de las funciones cerebrales.

f. Tratamiento.

A la fecha no existe remedio alguno. El manejo es simplemente paliativo, dirigido a mitigar la problemática cotidiana, la del enfermo y la de su familia, así como a facilitar el apoyo para quienes se van integrando al cuidado del enfermo.

De cualquier manera, la farmacología busca contribuir en la solución de los problemas de salud, y a la fecha, ofrece una sustancia, la tacrina, cuyo efecto al menos sugiere aplazamiento de la sintomatología.¹⁹ (Comunicación personal con el doctor Germán Novoa, Director Médico de los Laboratorios *Parke Davis*, México).²⁰ El fármaco y sus aplicaciones ya fueron aceptados por la Oficina Reguladora de Medicamentos en Estados Unidos, pero ni en México ni en otros países está disponible. De cualquier manera, se puede decir que de los reportes disponibles se concluye que el fármaco no pretende actuar sobre la etiología del padecimiento, sino aplazar su evolución y la severidad de los síntomas.

g. Conclusiones

Hoy se puede decir que la demencia degenerativa tipo Alzheimer sí se puede reconocer clíni-

camente, aun en etapas tempranas y distinguirla de otros síndromes demenciales; sin embargo, para alcanzar este propósito se requiere:

- Que un médico especialista, de preferencia neurólogo, recabe la historia clínica.
- Realizar la exploración clínica general y la neurológica.
- Integrar estudios de gabinete neurológico: TCC y/o RM y SPECT.
- Valorar el aspecto psicométrico.
- Emitir resultados con base en el trabajo de equipo.

El diagnóstico, el efectivo y el diferencial, requiere de la cooperación multidisciplinaria de los diversos especialistas en neurociencias.

En este momento corresponde hacer patente que la biopsia cerebral no es un procedimiento adecuado para fines diagnósticos pues, si bien atiende a la ubicación de las lesiones, es comprensible que las complicaciones del procedimiento pudieran resultar más graves que el mal mismo, empeorar el cuadro clínico y arrojar resultados de dudoso valor diagnóstico.

Cierto es que, si al ocurrir la defunción se practicara la necropsia cerebral bajo las condiciones ya establecidas en los países en donde se cuenta con el sistema de "Banco de cerebros", se propiciaría la obtención del invaluable material para la investigación neurológica.

A guisa de conclusión es posible afirmar que el papel de la clínica neurológica, razonada, orientada y acorde con los conceptos clásicos del quehacer médico, será fundamental para integrar los conocimientos actuales con los futuros. De otra manera, las palabras de Huxley en su novela póstuma, *La Isla*: "...se olvida prestar atención a lo que está ocurriendo. Y eso es tanto como no estar aquí, ni ahora..." serían metáfora válida, tanto para el enfermo, como para quien lo estudiara, desentendiéndose del adelanto conceptual de las neurociencias, pues ellos, los médicos y los pacientes, aunque en realidad todos quienes transiten por la vida sin atender mucho al tiempo ni a la memoria, podrían resultar en el erial con el que Dalí representó el desastre del deterioro mental en su cuadro "*La persistencia de la memoria*".

Referencias

1. **DSM-III. R.** Manual diagnóstico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson S.A., 1988:119-199.
2. **Séjourne L.** El lenguaje de las formas en Teotihuacán. México D.F.: Gabriel Mancera 65, apdo.post. 27-506, México 12, D.F., 1966. Lám. 66.
3. **Manrique J.** (En): Encyclopedia of the Arts. Great Britain: Thames and Hudson Ltd., 1966:594.
4. **Shakespeare W.** (En): The New Dictionary of Thoughts. New York: Standard Book Company, 1955:14-15.
5. **Vasconcelos R.** Gerontorama de un médico. México D.F. Francisco Méndez Oteo, 1976.
6. **Der Spiegel.** Titelgeschichte: Alzheimer -das unaufhaltsame Leiden. Hamburg, 1989; 25:156-163.
7. **Newsweek.** All About Alzheimer's. Dec.18, 1989:54-58.
8. **Alzheimer A.** Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Cbl für Nervhkd und Psych, 1907; 26:177-179.
9. **Hoff P, Hippus H.** Alois Alzheimer 1864-1915. Ein Ueberblick über Leben und Werk anlässlich seines 125. Geburtstages. Nervenarzt, 1989; 60:332-337.
10. **Mena R, Wischik C, Novak M, Milstein C, Cuello C.** A Progressive Deposition of Paired Helical Filaments (PHF) in the Brain Characterizes the Evolution of Dementia in Alzheimer's Disease. J Neuropathol Exp Neurol, 1991;50:474-490.
11. **Mena R, Robitaille Y, Cuello AC, Wischik CM.** Immunohistochemical Stage of Alzheimer's Disease. Neurofibrillary Pathology Using the Antibody 6.423, Which Recognizes C-Terminally Truncated TAU-Protein. Neurobiol Ageing 1993 (en prensa).
12. **Mena R, Robitaille Y, Cuello C.** New Patterns of Intraneuronal Accumulation of the Microtubular Binding Domain of tau in Granulovacuolar Degeneration. J Geriatr Psychiatry, 1992; 5: 132-140.
13. **Mena R, Rivera Rosas H.** La enfermedad de Alzheimer. Avance y Prospectiva. México D.F. CINVESTAV IPN, 1993; 12:323-342.
14. **EIIPS, Costa DC.** The role of nuclear medicine in neurology and psychiatry. (En): Current Opinion in Neurology and Neurosurgery. London: Current Science Ltd, 1992; 6:863-869.
15. **Lehéricy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B y cols.** Amigdalohippocampal MR Volume Measurements in the Early Stages of Alzheimer Disease. AJNR Am J Neuroradiol 1994; 15:927-937.
16. **Clinical Applications of Ceretec/SPECT Cerebral Blood Flow Imaging -an abstract collection.** Amersham International Plc., 1993.
17. **Hohman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvallo PA, Stalin A.** The Scintigraphic Appearance of Alzheimer's Disease: A Prospective Study Using Technetium-99m-HMPAD SPECT. J Nucl Med 1992;33:181-185.
18. **Sunderland T, Hill JL, Mellow AM Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA y cols.** Clock Drawing in Alzheimer's Disease. A Novel Measure of Dementia Severity. JAGS 1989; 37:725-729.
19. **Muy interesante.** Nuevos y esperanzadores tratamientos para los enfermos de Alzheimer. México D.F., Año XI, No. 4, 1994.
20. **Cognex® (Tacrine Hydrochloride) -Alzheimer's Disease.** Parke-Davis Pharmaceutical Research Division. Sept. 1991.