

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XLIV

15 DE MARZO DE 1952

NUMERO 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

### EL CEREBRO EN EL SENIUM NORMAL Y PATHOLÓGICO

Dr. J. SOLÉ SAGARRA.

Hospital de Ntra. Sra. de la Esperanza. Barcelona.  
Clínica de Geriatría. Jefe: (Dr. PAÑELLAS CASAS).

Exponemos en este trabajo el componente somático del encéfalo normal y patológico de las personas de más de sesenta años de edad, enfocando especialmente nuestro estudio desde el punto de vista anatomo-fisiológico aplicado a la psiquiatría. Por lo tanto, no nos ocuparemos de los importantes síndromes neurológicos que condiciona el cerebro senil alterado patológicamente. Tampoco serán objeto de nuestra atención problemas constitucionales, genéticos y terapéuticos directamente relacionados con la parte somática de la geropsiquiatría.

Las neurosis del anciano, como toda neurosis propiamente dicha, carece de verdadera anatomía patológica y de fisiopatología. Todo lo más hay datos aislados en este respecto, de los cuales no puede sacarse ninguna conclusión patogénica valorable. Nos limitaremos, pues, al estudio del cerebro en el senium normal y en las psicosis seniles, entre las cuales incluimos las enfermedades de PICK y de ALZHEIMER. Estas enfermedades suelen llamarse demencias preseniles, por iniciarse frecuentemente entre los cincuenta y sesenta años. Es incorrecto llamarlas psicosis preseniles, bajo cuyo nombre se comprenden síndromes psiquiátricos diversos (melancolia involutiva, delirio presenil de indulto, etcétera), que aparecen con el climaterio y no entran en el estudio del cerebro senil en sentido estricto.

I. Cada persona tiene un ritmo especial de envejecer. Con la edad está relacionada la aparición en el organismo de determinadas alteraciones desintegrativas que conducen a una disminución del valor funcional del órgano en que se observan. Esto es válido sobre todo para el cerebro, en el cual normalmente se producen cambios involutivos hasta cierto punto fisiológicos a medida que avanza la edad del individuo. El fondo esencial de la alteración normal del cerebro de un anciano es el defecuoso cambio metabólico, que conduce como expre-

sión morfológica final al aumento más o menos manifiesto del pigmento adiposo en las células ganglionares del encéfalo. Pero, además, en el cerebro de un anciano normal por encima de los noventa años se encuentran siempre sustancias especiales, poco conocidas químicamente, que se presentan también en las patológicas placas seniles; así como sustancias muy degradadas químicamente en el protoplasma de las células nobles del cerebro, en forma de granulaciones o glebas intracelulares, que se tiñen metacromáticamente, y productos directamente relacionados con alteraciones metabólicas tisulares, tales como cuerpos amiláceos, pseudocalcio, etc. Todas estas alteraciones, signos evidentes de vitalidad cerebral disminuida, se presentan en todo su apogeo y precocidad en los casos de demencia senil y presenil, siendo de todas ellas la degeneración adiposolipoidea (lipofuscina) de las células nerviosas la más común y extendida, tanto en el cerebro viejo normal, como en el correspondiente a las demencias que estudiaremos. La estructura química exacta de la lipofuscina no se conoce; su color gris-amarillento es debido ante todo al contenido en sustancias lipoideas y ferruginosas sobreañadidas, por las cuales tiene especial afinidad dicho pigmento.

En las demencias senil y presenil la patofisiología no puede separarse en ningún momento de la histopatología del cerebro, puesto que las alteraciones anatómicas especiales de estas enfermedades están vinculadas estrechamente a las disfunciones fisiometabólicas propias de los procesos desintegrativos cerebrales; disfunciones bioquímicas que en último término tienen por consecuencia alteraciones morfológicas que describiremos, patognomónicas en muchos aspectos de tales enfermedades. Conocemos bien el estadio final del proceso destructivo del cerebro en las demencias senil y presenil, pero no sus estadios previos desintegrativos, predominantemente dismetabólicos. Podríamos decir que en estas enfermedades nos es dado apreciar bien el cadáver cerebral (las lesiones histopatológicas), pero no el mecanismo patológico que condujo a tales formaciones cadavéricas. Tal mecanismo patológico es probable que consista en alteraciones químico-coloidales del cerebro, a base de deshidrata-

ciones y licuefacciones regresivas, pero no está dicha la última palabra sobre este particular, como vamos a ver en la diversidad de opiniones que se han lanzado por los diversos autores para explicar el mecanismo fisiopatológico que culmina en la cristalización de las lesiones objetivas más genuinas de las demencias senil y presenil: las placas seniles y las lesiones neurofibrilares.

Es por ello que en Geriatría tenemos el mejor ejemplo de rendimiento nosológico de la anatomía patológica aplicada a la psiquiatría. En efecto, gracias al estudio histopatológico, se han establecido las principales unidades nosológicas geropsiquiátricas actuales, procedentes del desmembramiento del vasto grupo de las afecciones de carácter demencial, cuyo único vínculo, sin la anatomía patológica, sería el impreciso factor cronológico de la edad de su manifestación. Este ha sido el caso de las enfermedades de Pick, de Alzheimer, demencia senil y psicosis arterioesclerosas.

En la patología morfológica de las afecciones geropsiquiátricas predominan los procesos degenerativos del parénquima nervioso y las alteraciones vasculares que condicionan procesos isquémicos del cerebro. Por esto el envejecimiento máximo y difuso del cerebro, al compás del envejecimiento orgánico general, caracteriza la demencia senil, en la cual se da en su plenitud el llamado síndrome psicoorgánico. En cambio, en las demencias preseniles de Pick y de Alzheimer existe una especie de envejecimiento parcial del cerebro, cuya consecuencia es el carácter focal y neurológico que en parte tienen estas afecciones.

En el cerebro senil debemos distinguir, en general, dos clases de lesiones anatómicas: por una parte, alteraciones regresivas correspondientes a las lesiones seniles de todo el organismo, y de otra, alteraciones propias, exclusivas de la corteza cerebral humana.

Entre las *alteraciones regresivas generales* de la senectud encontramos *disminución de volumen y peso del cerebro*, con estrechamiento de sus circunvoluciones y ensanchamiento relativo de los surcos intergirales. El fondo anatómico de esto es la *atrofia parenquimatosa cerebral*. Tal atrofia conduce a un ensanchamiento relativo del sistema ventricular, originándose de este modo un hidrocéfalo *ex-vacuo*. Pero el órgano nervioso central no sólo se vuelve pequeño, sino que se palpa más duro que normalmente en la necropsia; esta dureza descansa en una *proliferación difusa de las gliofibrillas*, hecho importante de toda la histopatología geropsiquiátrica.

Consecuencia de la desintegración fisiológica senil del parénquima cerebral, es la existencia en las *células nerviosas* del citado *pigmento amarillo* (degeneración adiposolipoidea de dichas células) de desecho, que se conoce con el nombre de *lipofusciona*, el cual se encuentra ya normalmente, pero en cantidades muy reducidas, hacia los veinte años de edad.

Los tres procesos que caracterizan la regresión senil del cerebro pueden resumirse en el concepto de *degeneración atrófica* del parénquima cerebral. Como este proceso atrófico está más desarrollado en las partes más diferenciadas del encéfalo (corteza cerebral), no es de extrañar la disminución global del rendimiento psíquico en todas las personas de edad avanzada, sobre todo en los dementes seniles. Sin embargo, se discute si existe paralelismo entre la gravedad de los déficit psíquicos y la extensión de las alteraciones anatomofisiológicas. GRÜNTHAL y la mayoría de los autores así lo afirman. LAFORA y otros autores han publicado sen-

dos casos disarmonicos en este sentido. Las alteraciones de los ancianos y de los dementes seniles son, en cambio, idénticas cualitativamente.

Desde el punto de vista histopatológico es imposible separar por completo la demencia senil de las demencias preseniles de Alzheimer y Pick. En este sentido, la demencia senil representa el resumen anatómico de las citadas demencias preseniles. En la enfermedad de Alzheimer dominan el cuadro anatómico las placas seniles y las alteraciones neurofibrilares descritas por este autor; en la enfermedad de Pick, lo esencial es la atrofia del cerebro. Pues bien, las lesiones anatómicas de ambos grupos de lesiones histológicas, o sea atrofia cerebral y presencia de placas seniles, por un lado, y alteraciones fibrilares de Alzheimer por otro, definen la demencia senil.

La *placa senil* y la *alteración fibrilar* que describió ALZHEIMER no son específicas del todo de los cerebros viejos, sean normales o enfermos demenciados; puesto que, excepcionalmente, se han descubierto también en individuos normales de menos de cuarenta años y en parkinsonianos jóvenes. Pero el hecho de no haber podido ser descubiertas tales alteraciones en cerebros de animales viejos, indica que nos hallamos ante hechos propios de patología cerebral humana, que desconocemos en gran parte. Una prueba de lo poco conocida que es la esencia anatomofisiopatológica de las formaciones morfológicas que estudiamos, está en el gran número de nombres que se han empleado para designarlas. En este sentido baten el récord las placas seniles, que se han llamado indistintamente rosetas gliales, placas de Redlich, tubérculos seniles, etc. El estudio acabado de ALZHEIMER sobre esta cuestión sentó definitivamente los nombres de placa senil y lesión fibrilar. Tanto en las placas seniles, como en las lesiones de Alzheimer, se encuentra depositada una sustancia argentófila sobre cuya naturaleza hay las más diversas opiniones. Teniendo en cuenta el defectuoso conocimiento de su naturaleza química, es difícil saber si tal sustancia es idéntica en las placas seniles y en las lesiones fibrilares. Algunos autores (REDLICH, LAFORA) hablan de condensaciones gliales, con desintegración previa del tejido cerebral; otros (ALZHEIMER, SPIELMEYER) creen que se trata de un depósito de productos metabólicos anormales en el tejido cerebral, alrededor del cual se desarrollan luego procesos reactivos de desintegración nerviosa. Es tal la degeneración química de los productos depositados en las placas seniles y en las neurofibrillas de las células ganglionares del cerebro en los casos intensos de las enfermedades que estudiamos, que ningún autor ha podido demostrar de un modo irrefutable la naturaleza química exacta de estas formaciones de la senilidad y presenilidad del cerebro humano. MARINESCO creyó ver preponderancia de fosfatos monoaminados; SCHÖNFELD sobrevaloró la existencia de éteres glicerocoesterínicos; BRAUNMÜHL es el defensor más destacado actualmente de la química coloidal compleja en la explicación de la génesis de las placas seniles y de las alteraciones fibrilares (sineresis).

En conjunto, todos los indicios de las investigaciones actuales sobre el tema de la desintegración senil dan gran porvenir a la bioquímica coloidal; porvenir que puede extenderse a toda la patología cerebral, puesto que los modernos estudios genético-metabólicos y constitucionales van ganando terreno en el proceso de sistematización patogénica de los síndromes neurológicos y psiquiátricos, avanzadilla indispensable en el progreso total de la neuropsiquiatría. En efecto, muchas afecciones neuro-

psiquiátricas antes dispersas en los diversos capítulos de neurología y psiquiatría (corea degenerativa, parálisis agitante, enfermedad de Pick, esclerosis lateral amiotrófica, etc), hoy pueden englobarse, con criterio patogénico, en el vasto grupo de las atrofias sistematizadas, de predominante carácter heredodegenerativo y dismetabólico involutivo. Para comprender el posible mecanismo etiopatogénico de estos cuadros degenerativos se habla de senectud precoz y patológica, a veces electiva de determinadas partes del encéfalo, y cuando se quiere profundizar más en la esencia bioquímica de estos procesos se va a parar a la química coloidal del tejido nervioso. Cabría pensar que en las demencias senil y presenil, y en general en todo proceso involutivo (entre los cuales creemos se debe incluir las atrofias sistematizadas de SPATZ), estamos en presencia de una exacerbación cuanti-

tativa de un proceso normal involutivo ligado fatalmente al desarrollo ontogénico del individuo. Ello justifica que la corea de Huntington se estudie por algún autor (LEONHARD) junto con la demencia senil y las enfermedades de Pick y de Alzheimer con el título de afecciones degenerativas del cerebro.

En todos los cerebros con demencia senil tienen las placas descriptas, aunque éstos son la mayoría. Dichas placas se encuentran sobre todo en la corteza cerebral y en menor escala y más reducido número en el putamen y núcleo caudado. El tamaño de las mismas es de 20 a 60 micras; su forma es esférica y redondeada al corte por alguno de sus meridianos. Es muy frecuente encontrar las placas de mayor tamaño en los campos corticales que limitan con el hipocampo (área limitante olfatoria y área presubicular granulosa). Algunos cerebros contienen placas seniles en todos los grados de desarrollo; desde pequeñas formaciones hialinas esféricas, pegadas a la pared capilar, hasta las formas completamente desarrolladas que hemos descrito, con su núcleo, el espacio vacío y la corona de neurofibrillas. En los preparados por el método de Río Hortega para la microglia, pueden verse muchas cé-

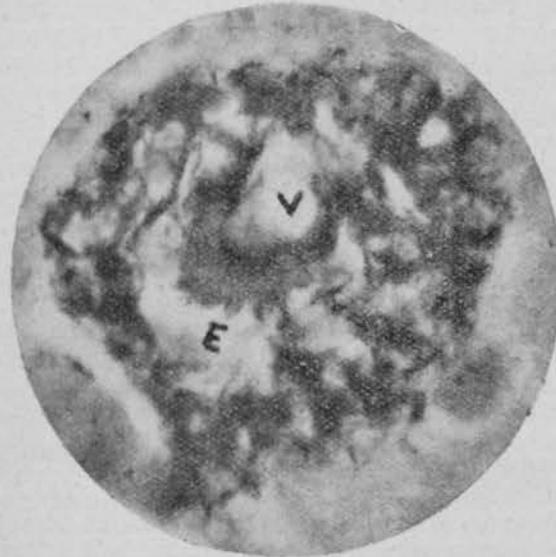


Fig. 1.—Placa senil a gran aumento, cuyo núcleo es perivascular. V, vaso sanguíneo; E, espacio vacío perivasicular.  
Mét. de Bielschowsky. Objetivo de inmersión.



Fig. 2.—Demencia senil. "Torpedo" en el cerebelo. Método de Bielschowsky. Objetivo de inmersión.

tativa y cualitativa de un proceso normal involutivo ligado fatalmente al desarrollo ontogénico del individuo. Ello justifica que la corea de Huntington se estudie por algún autor (LEONHARD) junto con la demencia senil y las enfermedades de Pick y de Alzheimer con el título de afecciones degenerativas del cerebro.

Las alteraciones fibrilares de Alzheimer consisten en engrosamiento y retramiento de las neurofibrillas, que pueden adoptar imágenes caprichosas en ovillo, huso, etc. Esta alteración de las neurofibrillas es característica de la demencia senil y de la demencia presenil de Alzheimer. Dichas lesiones neurofibrilares se encuentran por toda la corteza cerebral y más raramente en los ganglios basales; en cambio, en la médula espinal nunca pueden descubrirse.

En las placas seniles lo esencial es la degeneración coloidal de la sustancia fundamental del tejido nervioso; por ello estos conglomerados coloidales y de neurofibrillas degeneradas que son las placas seniles se encuentran siempre entre las células ganglionares del cerebro. A gran aumento, distinguimos en las placas seniles un "núcleo" radial, un espacio vacío perinuclear y una especie de corona, formada por detritos en forma retorcida o en maza de las neurofibrillas degeneradas y englobadas en esta especie de aglutinación patológica del sistema nervioso que representa la placa senil (fig. 1). No

lulas microgliales englobadas en la placa senil; menos frecuente es encontrar en la misma, células hipertrófiadas de macroglia.

En muchos pacientes de demencia senil es fácil encontrar en la zona granulosa del cerebelo lo que se ha convenido en llamar *torpedos*, que no son más que partes hinchadas de los cilindroejes de las células de Purkinje, que penetran a modo de bala disparada o torpedo (esta es la impresión que da la imagen microscópica) en la zona molecular del cerebelo (fig. 2). Esta lesión de las neuritas de las células nobles del cerebelo recuerda algo la idiocia familiar amaurotica, sin ser tan acusada y constante en esta última enfermedad.

Las dos alteraciones características de la demencia senil que nos dan los métodos colorantes argénicos, o sean las alteraciones neurofibrilares de Alzheimer y las placas seniles, suelen presentarse conjuntamente en un mismo cerebro; son igualmente propias de la demencia senil, que de la presenil de Alzheimer. Ya hemos dicho anteriormente que estas alteraciones no sólo se encuentran en los cerebros de ancianos dementes, sino también en los de ancianos normales pero de edad muy avanzada. HALLERVORDEN no hace mucho que incluso ha descubierto la alteración fibrilar de Alzheimer en parkinsonianos jóvenes. Por lo tanto, estas alteraciones no deben considerarse como específicas seniles del todo, como se venía haciendo.

En la *enfermedad de Pick* la *atrofia localizada* en diferentes lóbulos cerebrales es el carácter anatómico más destacado. Dicha atrofia puede llegar a grados muy acentuados. Según la localización de la misma, distinguimos dos formas de esta enfermedad: la atrofia del lóbulo frontal o *Pick frontal* y la atrofia del lóbulo temporal o *Pick temporal*. Ambas formas pueden combinarse en un mismo cerebro. A gran aumento, se ve que el fondo histológico de dicha atrofia está en la desaparición enorme de células ganglionares, sobre todo de las capas superiores de la corteza cerebral; capas que tienen particular importancia para el rendimiento de las funciones psíquicas más elevadas. El hecho de afectarse en la enfermedad de Pick las partes de la corteza cerebral que más sufren también de preferencia en la parálisis general progresiva, le da cierto parentesco anatómico con esta enfermedad luética; en este sentido, un enfermo de Pick puede considerarse clínicamente como un paralítico general con serología persistentemente negativa. Pero los modernos estudios de SPATZ sobre las atrofias sistematizadas del sistema nervioso central y las *heredodegeneraciones* nerviosas, señalan a la enfermedad de Pick como el puente de transición entre los procesos regresivos seniles y ciertas enfermedades nerviosas hereditarias. De este modo, la enfermedad de Pick, de un lado, puede equipararse con las demencias en general (seniles y de la parálisis progresiva, sobre todo) y por otra parte tiene puntos de contacto con el grupo moderno de las *atrofias sistematizadas*, en el cual se incluye la corea de Huntington, entre otras de las afecciones psiquiátricas en las cuales encontramos también atrofias más o menos acentuadas de las regiones frontales del cerebro. La coincidencia de sistematización de todas estas enfermedades, así como la de afectar con preferencia a las zonas cerebrales más jóvenes filogenéticamente, pero más diferenciadas psíquicamente (las zonas "mudas" frontales de la neurología de antaño), junto con el substrato glioso común de las afecciones sistematizadas, de las involutivas y de las hereditarias, hace entrever futuras posibilidades de simplificación anatomo-clínica en esta parte de la complicada patología cerebral.

En la *enfermedad de Alzheimer*, llamada impropiamente *senium precox* por algún autor, lo esencial en el diagnóstico anatómico son las acentuadas y extensas *alteraciones* que nos proporcionan los *preparados* coloreados con *sales de plata*. Incluso puede faltar la atrofia cerebral; pero, en casos de larga evolución del proceso, existe atrofia ligera y generalizada por todo el cerebro. Esta atrofia cerebral difusa, junto con la ausencia de lesiones importantes de las zonas cerebrales más jóvenes filogenéticamente y más diferenciadas psíquicamente (lóbulo frontal), explica bien el hecho clínico de no afectarse con tanta intensidad el núcleo caracterológico de la personalidad, como ocurre en la enfermedad de Pick, que ya dijimos tiene cierto parecido clínico con la parálisis general progresiva. La forma presbiofrénica de la demencia senil se parece mucho clínicamente al comienzo de la enfermedad de Alzheimer, pero en ella no encontramos las alteraciones anatómicas características de esta última enfermedad. Por lo tanto, anatómicamente no se justifica la unión de ambas enfermedades en una unidad patológica, como hace E. BLEUER, que las agrupa bajo el nombre común de enfermedad de Alzheimer.

La *lesión histológica específica* de la enfermedad presenil que estudiamos es la citada *alteración neurofibrilar de Alzheimer*. Pero también es frecuente

la presencia de placas seniles en los enfermos de Alzheimer. Por lo tanto, anatómicamente la única diferencia que separa a la demencia senil de la enfermedad de Alzheimer es la carencia de atrofia cerebral en esta última, por presentarse la enfermedad en época presenil, antes de la involución del cerebro.

La presencia de las placas seniles y de las alteraciones fibrilares de Alzheimer en las enfermedades que nos ocupan podría inducir a ensayos patogénicos directamente relacionados con las mismas. Sería demasiado ingenuo creer que tales alteraciones son la causa de las psicosis involutivas; mucho más, cuando sabemos que estas alteraciones se encuentran también en el cerebro viejo normal. En cambio, es más verosímil que el proceso regresivo ocasionante de la formación de las mismas sea, a lo menos en parte, también el responsable de las demencias senil y presenil. Sea lo que fuere, en la práctica fisiopatológica psiquiátrica, como asimismo en histopatología, caracterizaremos los procesos regresivos seniles y preseniles por la presencia de las formaciones mitad morfológicas y mitad metabólicas, que conocemos con los nombres de placa senil y alteración neurofibrilar.

No se crea por lo que llevamos expuesto que las alteraciones cerebrales en las demencias senil y presenil se limitan a los síntomas anatomofisiológicos expuestos. Precisamente las placas seniles tienden a ser perivasculares y es también alrededor de los vasos intracerebrales que la degeneración mielínica (lipoides) de las fibras nerviosas es más intensa. Pero aun con todo esto la lesión vascular es secundaria en estas enfermedades, sobre todo si las comparamos con la enfermedad arterioesclerosa del cerebro, en la cual la lesión vascular es el hecho preponderante de su patogenia, como vamos a ver seguidamente.

**II. Arterioesclerosis cerebral.**—La arterioesclerosis de los vasos de la base cerebral es el hallazgo más frecuente en la necropsia de los enfermos mentales. Pero también en personas sanas del cerebro que fallecen más allá de los cincuenta años es frecuente encontrar esclerosis más o menos marcada de dichos vasos. De modo que sólo cuando dicha esclerosis es pronunciada tiene valor etiopatológico, sobre todo si concuerda con el cuadro adscrito al enfermo en cuestión. Al psiquiatra le interesa más que esta arterioesclerosis basal, gruesa y manifiesta, la fina arterioesclerosis encefálica, que afecta ante todo a la corteza del cerebro y produce sintomatología leve neurasteniforme a menudo, delatando clínicamente el comienzo de la arterioesclerosis cerebral. En estos casos sólo el microscopio puede descubrir las finas lesiones histopatológicas de las células ganglionares, que se encuentran como apartadas de los pequeños vasos intracorticales afectados y con todos los signos de la degeneración desintegrativa, con el correspondiente cortejo de cambios catabólicos que terminan en necrobiosis celular. Esta lesión corresponde a la imagen cadavérica de la inflamación serosa que hubo en vida. Consecuencia morfológica de ello es la atrofia parénquimatosa cerebral, con proliferación sustitutiva de la neuroglia, o sea esclerosis gliosa concomitante; en resumen, esclerosis atrófica cerebral. He aquí a grandes rasgos lo que sucede en el parénquima nervioso en los casos de arterioesclerosis cerebral propiamente dicha, o sea en el estadio escleroso simple. ¿Causas? La anorexia cerebral y los disturbios en el sistema celulo-capilar (inflamación serosa de RÖSSLE y EPPINGER), por la cada vez más deficiente aportación sanguínea a través de los va-

sos esclerosados y por tanto poco aptos para su cometido de adaptación a las nuevas exigencias del sistema circulatorio.

Supongamos que el proceso arterioescleroso progresó. Entonces puede presentarse otra posibilidad clínica, que nos interesa desde el punto de vista anatomo-fisiopatológico: el foco de reblandecimiento cerebral. Aquí los cambios metabólicos desintegradores son mucho más intensos y extensos, dándose un activo acarreo de sustancia de desecho desde el foco necrótico al torrente circulatorio; sustancias que son transportadas principalmente por las llamadas células granulosas o en rejilla y por la microglia de Hortega. Estas células, que con su actividad fagocitaria limpian los focos necróticos encefálicos, sean o no de origen vascular, aparecen al microscopio cargadas de sustancias lipoideas, que las contienen almacenadas en forma de gotitas. Los mecanismos fisiometabólicos que tienen lugar en la metamorfosis de estas células para poder llegar a esta admirable diferenciación celular, que a modo de policía protege el sistema nervioso central, son escasamente conocidos; ello no es de extrañar si se tiene en cuenta que el origen seguro de las células de microglia es incierto aún, pues mientras unos autores (RIO HORTEGA, CAJAL) las asimilan el mesodermo, por sus cualidades fagocitarias, no pocos autores las incluyen en el ectodermo, como pertenece el resto de los elementos histológicos del sistema nervioso. El día que puedan conocerse bien los complejos mecanismos bioquímicos que comportan un cambio de función orgánica tan importante como se da en los elementos descritos, se habrá dado un gran paso en el conocimiento, no sólo de la anatomo-fisiopatología de la arterioesclerosis del cerebro, sino de la patología general en sentido amplio.

La arterioesclerosis cerebral es bien conocida desde los fundamentales trabajos de ALZHEIMER a últimos del siglo pasado, pero en los últimos años se ha enriquecido considerablemente la histopatología de las demencias arterioescleróticas, sobre todo gracias a los trabajos de H. SPATZ, quien ha fijado con detalle las interesantes relaciones entre los síndromes de la atrofia granulosa cortical y el de Winiwarter-Bürgier.

Las lesiones arterioesclerosas en las paredes de los vasos del cerebro y de la médula espinal son las mismas que encontramos en el resto del organismo. La esencia del proceso arterioescleroso es la degeneración grasiante de las paredes arteriales, con depósitos de sustancias lipoideas en las porciones más profundas de la íntima y neoformación conjuntiva en las capas que rodean el endotelio, hasta llegar a la adventicia. En los vasos finos, en lugar de la típica degeneración grasiante ateromatosa, suele presentarse degeneración hialina.

En los casos con *ligera arterioesclerosis cerebral* es frecuente observar, sobre todo en la corteza cerebral, la importante lesión antes mencionada, o sea que las células ganglionares están como apartadas de los vasos arterioescleróticos, de modo que alrededor de los mismos se produce un espacio libre de células nerviosas propiamente dichas. Este espacio sin neuronas es pronto invadido por las células macróglidas, que producen abundantes gliofibrillas, originándose esclerosis giosa perivascular discreta (fig. 3). Por lo general, en estos casos de arterioesclerosis cerebral tampoco son normales las células ganglionares, especialmente las más próximas a los vasos enfermos. Encontramos en dichas células todos los grados de la degeneración celular crónica, desde la típica degeneración lipoidea, a los

distintos grados de esclerosis y lesiones isquémicas celulares. En estos casos leves de esclerosis cerebral abundan los focos atróficos corticales de tamaño muy pequeño.

En los casos de *grave arterioesclerosis cerebral*, las células ganglionares pueden llegar a desaparecer del todo en las zonas donde los vasos enfermos son tan abundantes, que se encuentran próximos uno al otro. Entonces, las células ganglionares son reemplazadas por la neuroglia, sobre todo por los astrocitos y sus fibrillas. En estos casos se produce la esclerosis (gliosis) típica, propia de los procesos de

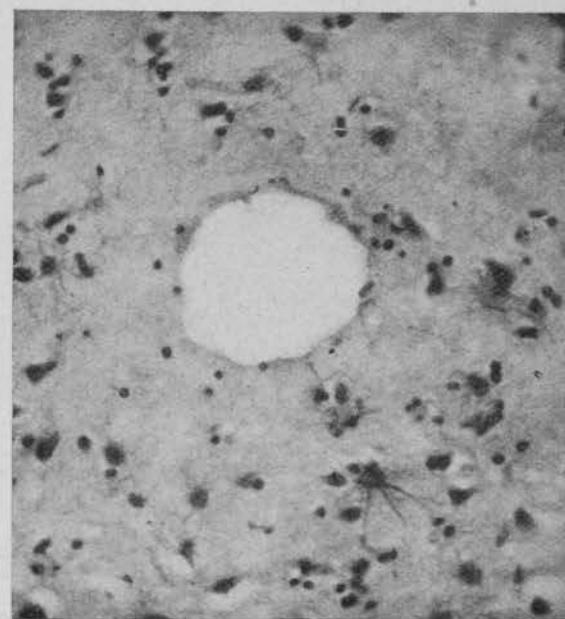


Fig. 3.—Comienzo de esclerosis perivascular (gliosis). Método de Holzer. 60 aumentos.

generativos y regresivos atróficos del cerebro. Si dicha gliosis es acentuada, sobreviene la *cicatriz giosa*.

Si el anterior proceso degenerativo se produce de un modo agudo, se forman en poco tiempo grandes cantidades de productos de desintegración cerebral; residuos que son englobados por la microglia, que con su magnífica movilización de defensa orgánica paga su tributo, enfermando y sufriendo las transformaciones que culminan en las células granulosas, de forma globulosa y con activas capacidades fagocitarias. Estas células son típicas del foco de reblandecimiento que vamos a describir a continuación, en el cual realizan verdadera labor de limpieza de los detritus producidos por el infarto isquémico y demás productos del reblandecimiento cerebral arterioescleroso.

La expresión más frecuente del trastorno nutritivo cerebral a consecuencia de arterioesclerosis es el *foco de reblandecimiento*, causado por la anoxenia que comporta el paro de irrigación sanguínea. Al sobrevenir una obstrucción de una rama importante de las arterias del cerebro, se origina el gran foco clásico de reblandecimiento, con sus tres fases: necrosis, licuefacción y proliferación final neurológica, que forma la cicatriz giosa correspondiente. Aparte estos grandes focos de reblandecimiento, repartidos sobre todo en la zona de irrigación de la arteria cerebral media del hemisferio izquierdo, son frecuentes también los *pequeños y múltiples focos*, desparramados especialmente por los ganglios basales. Esto explica la frecuencia de los

síntomas extrapiramidales en los esclerosos cerebrales.

En algún cerebro encontramos también *focos de reblandecimiento pequeños y múltiples en la corteza cerebral* (fig. 4), con la particularidad de que, por la pequeñez de estos focos, en lugar de la formación de cavidades quísticas en el estadio final de la lesión, se presenta *cicatriz gliosa*, que produce *retracciones en la superficie del cerebro*. De este modo se origina en la zona afectada un aspecto gra-

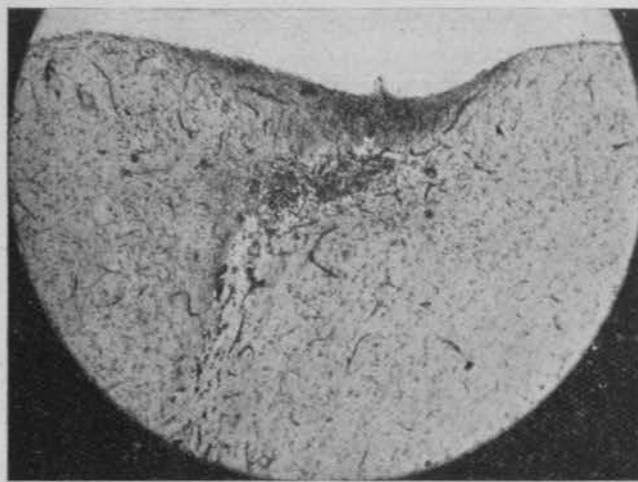


Fig. 4.—Pequeño foco de reblandecimiento en corteza cerebral por tromboangitis obliterante. Método de Holzer. 20 aumentos.

nuloso de las circunvoluciones, que ha dado lugar al nombre de *atrofia granulosa* con que se conoce el conjunto de esta interesante lesión histopatológica (fig. 5). Es típica la localización de los múltiples focos esclerosos de retracción cortical en la zona de interferencia entre dos determinados campos arteriales del cerebro, y es sobre todo frecuente observar macroscópicamente una franja de pequeñas retracciones en la parte cerebral que separa las zonas de irrigación de la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Esta es la lesión fundamental de la forma central de la tromboangiitis obliterante o enfermedad de Winiwarter-Buerger.

Hasta ahora la mayoría de los casos de enfermedad de Winiwarter-Buerger han sido sólo diagnosticados *post mortem*. Por esto es casi nulo el conocimiento de esta enfermedad en países como el nuestro, en que la necropsia del enfermo mental es una rareza; mientras se conoce mucho mejor en donde se realiza sistemáticamente la necropsia de la caja craneana en las clínicas psiquiátricas (Alemania, Estados Unidos, Inglaterra, etc.). Nosotros hemos publicado un caso típico de esta afección, que descubrimos casualmente en un cerebro del Laboratorio Histopatológico de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Heidelberg. El enfermo había sido diagnosticado clínicamente de demencia senil, pero la cuidadosa anamnesis retrospectiva demostraba palpablemente un largo proceso, en el cual alternaban fases de latencia con brotes fugaces de jaqueca, trastornos visuales, parestesias, afasias, síncope, etc.; síntomas todos que habrían sido tomados por funcionales o neuróticos por más de un psiquiatra, dado su poliformismo y la remisión a corto plazo. Esta enfermedad nos demuestra, pues, una vez más, la importancia de la comprobación objetiva necrópsica del casi siempre discutible diagnóstico clínico en psiquiatría; demostración que desgraciadamente sólo es posible en muchos casos mediante el examen anatomo-patológico del sistema

nervioso central. En la enfermedad de Winiwarter-Buerger tenemos, por último, un ejemplo de cómo a partir de la anatomía patológica se puede llegar fácilmente al desarrollo de una nueva entidad clínica; cosa frecuente en la historia de la medicina. En los cerebros de enfermos que padecieron muchos años *hipertensión arterial genuina* puede encontrarse un cuadro parecido a la atrofia granulosa, aunque muy atípico; aparte las lesiones escleróticas que puedan hallarse en los grandes vasos cerebrales, que suelen causar hemorragias masivas apopléticas.

La consecuencia del estrechamiento o endurecimiento progresivo de los vasos cerebrales, o sea la *anoxemia cerebral*, es la responsable de las alteraciones anatomo-fisiológicas más importantes que concurren en la patogenia de la arterioesclerosis del encéfalo. La anoxemia no es síntoma fisiopatológico exclusivo de la esclerosis cerebral, sino que la observamos en otros síndromes psiquiátricos, en los cuales juega muchas veces también un papel patogénico fundamental. Sobre todo, en la esquizofrenia y en el mecanismo fisiopatológico de los modernos tratamientos biológicos de la psiquiatría, adquiere cada día más interés el factor anoxémico del encéfalo.

Obvia decir que en las psicosis exógenas de origen circulatorio (descompensados cardiovasculares, tromboangiitis obliterante cerebral, etc.) la anoxemia del sistema nervioso central es la condición *sine qua non* en su etiopatogenia. No se necesitan grandes demostraciones experimentales para comprender que la disminución del aporte sanguíneo o simplemente el déficit en oxígeno sean capaces de producir profundas reacciones químicas patológicas en la contextura tisular del cerebro, que perturban

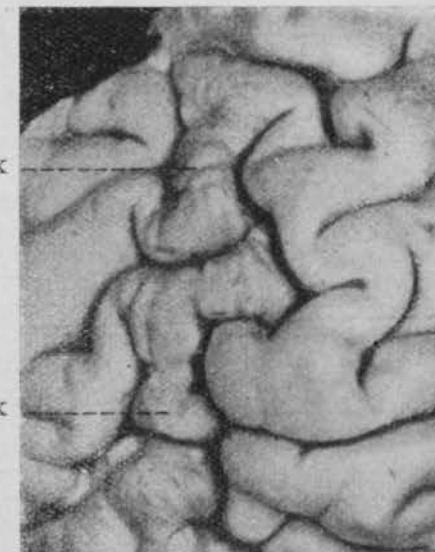


Fig. 5.—Atrofia granulosa cortical en la enfermedad de Winiwarter-Buerger. X ..... X, zona de confluencia de los campos de las arterias cerebral anterior y media.

gravemente su función, apareciendo estados psicopatológicos diversos. Por este camino, el mecanismo patogénico de la esclerosis cerebral es evidente. Pero la determinación de la relación precisa entre las diversas funciones cerebrales y el aporte de oxígeno, junto con las reacciones químicas que de él dependen, necesita un estudio bioquímico más profundo; a él se dedica gran atención actualmente, sobre todo por parte de los autores anglosajones. Especialmente se investiga en esta dirección fisiopatológica (LENNOX) la relación de la pérdida

da del conocimiento con el déficit de oxígeno cerebral en personas que sufren síncope espontáneos o provocados, viéndose que la saturación de oxígeno en la sangre de la vena yugular interna que se requiere para producir el síncope es menor del treinta por ciento.

III. El *envejecer* es un proceso biológico complicado; no una simple cuestión orgánica de naturaleza físico-química. Pero la biología, hasta ahora, sólo puede aclararnos el cómo y no el porqué del envejecer. En este concepto restringido del mecanismo y no de la causa primera, nos atenemos a estudiar el problema del envejecimiento, sobre el cual existen numerosas hipótesis; a él han dedicado valiosos trabajos DRIESCH, MARITAIN, ROUX, LOEB, CARREL y varios autores modernos. Las teorías biológicas sobre el envejecimiento pueden reducirse a dos: la mecanicista del desgaste orgánico y la concepción filosófica neovitalista. Esta última, defendida principalmente por DRIESCH, acepta el envejecimiento y la muerte como fenómenos finales del principio vital (la entelequia aristotélica en realidad) que anima las estructuras materiales. En el fondo, empero, un desgaste de dichas estructuras materiales. O sea que vamos a parar orgánicamente a la *teoría del desgaste*, de la cual nos ocupamos a continuación.

Cuando se quieren relacionar las alteraciones psíquicas de la senectud con una causa corporal, el factor vascular es de los que cobran más categoría patogénica. La isquemia cerebral progresiva propia de la senectud es natural que intervenga activamente en el declive psíquico del anciano. Cuando esta isquemia es precoz o más intensa de lo corriente, se presentan las enfermedades neuropsiquiátricas preseniles, que, llámense arterioesclerosis cerebral, enfermedad de Pick o de Alzheimer o parálisis agitante, representan verosimilmente una senectud o fallo precoz de una parte importante del encéfalo. Este mismo carácter de senilidad parcial anticipada tienen las neurodegeneraciones, que, desde el punto de vista anatómico, podemos englobar en el concepto de las atrofias sistematizadas de Spatz. Entonces, senectud precoz y heredodegeneración nerviosa se aproximan nosológicamente, y se pueden estudiar bajo el mismo prisma de la involución enfermedades tan diferentes como la enfermedad de Pick y la corea de Huntington, para citar dos ejemplos representativos.

Si bien el envejecimiento no es en sí un estado patológico, representa una predisposición creciente a la enfermedad. Desde el punto de vista fisiopatológico, ya hemos visto que la senescencia se caracteriza por una serie de fenómenos tróficos que alcanzan a las células de los tejidos, depositando en ellas sustancias destinadas a la eliminación, restando agua, gelificando coloides, provocando degeneraciones de variada condición, introduciendo modificaciones atróficas e hipertróficas en la morfología; hechos tróficos todos en el fondo, imputables al sistema de las glándulas de secreción interna receptoras del metabolismo, sobre las cuales el consorcio funcional hipofisario-subtalámico adquiere un relieve fundamental. Por lo que al tejido encefálico se refiere, podemos suscribir este concepto fisiopatológico de la senescencia, ya que las lesiones fundamentales anatomo-fisiopatológicas del cerebro senil enfermo podemos reducirlas a la atrofia degenerativa del parénquima encefálico, desecación gradual y retardo en las divisiones celulares y acumulaciones pigmentarias (productos metabólicos de desecho) intracelulares.

Sabemos que en el curso de la vida, los tejidos

sufren alteraciones importantes. Pierden mucha agua. Están sobrecargados de elementos muertos y de fibras conjuntivas, que no son elásticas, ni extensibles. Los órganos adquieren mayor rigidez. Las arterias se endurecen. La circulación es menos activa. En la estructura de las diversas glándulas tienen lugar también profundas modificaciones. Por otra parte, las células epiteliales pierden poco a poco sus cualidades; se regeneran más despacio o no se regeneran; sus secreciones son menos ricas. Dichos cambios se producen con mayor o menor rapidez, según los órganos. Algunos de éstos envejecen más de prisa que otros. Pero no conocemos aún la razón de este fenómeno. Este envejecimiento local puede atacar las arterias, el corazón, el cerebro, los riñones o cualquier otro órgano. El envejecimiento de un solo sistema de tejidos siempre es peligroso y la longevidad es mayor cuando los elementos del cuerpo envejecen de modo uniforme. En parte, la senilidad depende quizás de las glándulas de secreción interna, dirigidas o no por un centro diencefálico, como consecuencia de un fenómeno pluriglandular, neurohormonal, con una jerarquía hipofiso-hipotalámica. Pero los experimentos de los biólogos sobre este tema (injertos glandulares de VORONOFF y STEINACH) no han podido demostrar la reversibilidad a partir del incremento endocrino provocado, aún parcial, del proceso involutivo. Y es que la máquina humana, sometida a trabajo constante, sufre deterioro progresivo. Ni los diversos mecanismos naturales autorreguladores y defensivos del organismo (homeostasia, suplencias funcionales, etc.) consiguen conservar las enormes capacidades de reserva de la juventud, pues la vejez vendría a ser, en parte, la reducción de la capacidad homeostática del organismo.

Desgaste y *desintegración senil* son conceptos paralelos. Pero la desintegración del tejido nervioso no es lo opuesto a su integración o crecimiento. Se trata de resultantes de actividades diversas de los tejidos. Vimos ya cómo todos los indicios de las investigaciones actuales sobre el tema de la desintegración senil dan gran porvenir a la química coloidal del tejido nervioso. Dijimos pensar que en las demencias senil y presenil, y en general en todo proceso involutivo, entre los cuales debemos incluir las atrofias sistematizadas, estamos en presencia de una exageración cuantitativa y cualitativa de un proceso normal, ligado fatalmente al desarrollo ontogénico del individuo. En la interpretación coloidal del proceso de desintegración senil, aparte de las ideas expuestas de BRAUNMÜHL y otros autores, merecen citarse las opiniones similares de MARINESCO y su escuela, según las cuales en el envejecimiento cerebral se va produciendo una condensación de las partículas coloidales o micelas, que se hacen más voluminosas, reduciéndose su fase de dispersión. El envejecimiento cerebral avanzaría paralelamente a la condensación de las micelas coloidales (*histeresis protoplasmática* de RUSICK), lo que coincidiría con una reducción del metabolismo celular, especialmente de sus procesos de oxidación. Las investigaciones bioquímicas coloidales aportan también valiosos datos al envejecimiento senil patológico, empezándose a interpretar gracias a ellas las lesiones más conocidas del cerebro senil, o sea las placas seniles corticales, los cestos fibrilares intra y pericelulares de Alzheimer y la sustancia amiloide de la capa media vascular, descrita por SCHOLZ. El centro de las placas seniles estaría constituido por un esferocristal, con las reacciones histoquímicas de la sustancia amiloide y caracteres birrefringentes, que yace dentro de una magma de

apariencia hialina. Las placas seniles poseen, pues, naturaleza hialino-amiloide, hecho que coincide con lo que se observa en las restantes degeneraciones amiloides del organismo.

También la degeneración fibrilar de Alzheimer resulta ser la expresión de una impregnación periférica de la célula nerviosa por una sustancia amiloide, que tiende a recubrir la superficie externa celular, ahogándola en una masa cada vez más espesa. Este hecho, que no se opone a la noción de una degeneración intrínseca de la red fibrilar, sería condicionado por quedar recubierta con la sustancia amiloide dicha condensación fibrilar, por su tendencia a adherirse a la superficie de los elementos tisulares que invade. Igualmente la degeneración citada de SCHOLZ, observada por este autor en la capa media de los vasos medianos en un 12 por 100 de los cerebros seniles sin seleccionar, presenta las reacciones histoquímicas de la mencionada sustancia amiloide argentófila.

En resumen, las alteraciones del medio coloidal del cerebro desempeñan un papel importantísimo en el envejecimiento del cerebro y condicionan en gran parte el cuadro histológico de la senilidad cerebral, tanto normal, como patológica. Vemos, pues, que la histoquímica tiene gran porvenir en la investigación de los productos de desintegración senil, que constituyen el dato objetivo esencial del envejecimiento del tejido nervioso.

Desde el punto de vista electroencefalográfico, la senilidad no tiene un cuadro típico. Incluso en personas de ochenta y cinco años el *electroencefalograma* es con frecuencia normal en frecuencia y amplitud. En general, en las personas de más de cincuenta años predominan los ritmos lentos y de bajo voltaje, especialmente el ritmo beta (GOZZANO-SPANTACO). En la arterioesclerosis cerebral suelen encontrarse potenciales bajos y trazados irregulares (VILA-BADÓ y SAMSÓ).

## BIBLIOGRAFIA

- ALZHEIMER.—*Histologische Arbeiten*, Heidelberg, 1912. Z. Neurol., 4, 1911.  
 BELTRÁN BÁGUENA.—*Lecciones de Geriatría*. Valencia, 1948.  
 BLANCO SOLER.—*Dos ensayos sobre la vejez y su tratamiento*. Madrid, 1944.  
 BLEULER, E.—*Lehrbuch der Psychiatrie*, 6º Aufl. Berlin, 1937.  
 BRAUNMÜHL.—Z. Neurol., 150, 1934.  
 CAJAL.—*Manual de Anatomía Patológica*. Barcelona, 1942.  
 CARREL.—*La incógnita del hombre*. Barcelona, 1937.  
 DIVY, P.-J. belge Neur. et Psych., 1948.  
 DRISCH.—Z. f. Altersforschung, 3, 1942.  
 GOZZANO-SPANTACO.—*Elettroencefalografia clinica*. Turin, 1951.  
 GRÜNHLE, H. W.—Klin. Wschr., 1, 1932.  
 GRÜNTHAL.—*Pathologische Anatomie der senilen Demenz etc.*, en el *Handbuch der Geisteskrankh.* (Bumke), II, 1930; Monatsh. Psych. u. Neur., 101, 18, 1939.  
 HEILBRONNER.—Amer. Journ. Insanity, 5, 1913.  
 KAPLAN.—*Mental disorders in Later life*. 1945.  
 KEHRER.—Z. Neurol., 167, 1939.  
 LAFORA.—Z. Neurol., 135, 1912; *Involución senil del cerebro*. Madrid, 1950.  
 LENNOX.—Brain, I, 1935.  
 LIBARONA.—*La lucha contra la vejez*. Buenos Aires, 1945.  
 LHERMITTE.—Schw. med. Wschr., oct. 1946.  
 LÓPEZ IBOR.—Actas Luso-Esp. Neur. y Psiq., 2, 1948.  
 LORAND.—*Das Altern*. Berlin, 1926.  
 MARBURG.—*Confinia neurol.*, VII, 5, 1946-47.  
 MARAÑÓN.—*Siete conferencias de Geriatría*. Madrid, 1946.  
 MARINESCO.—Bull. Soc. Române Neur.-Psych., 4, 62, 1933.  
 MAYER-GROSS.—*Journal mental science*, 378, 1944.  
 METSCHNIKOFF.—*Essais optimistes*. Paris, 1913.  
 MONTEYS.—*Medic. Clin.*, XVII, 1, 1951.  
 MOYANO.—Arch. Argen. Neurol., 7, 1932.  
 MUTRUX.—Monatsch. für Psych. und Neurol., 2, 1947.  
 PASELLA CASAS-MONTEYS.—Ponencia al I Congreso Español de Geriatría. Barcelona, 1950.  
 PALMER, H. D.—*Geriatrics*, I, 1946.  
 RÍO HORTA.—Arch. Neurobiol., I, 1920.  
 SCHNEIDER, K.—Z. Neurol., 144, 606, 1932.  
 SOLE SAGARRA.—*El substrato anatómico de las enfermedades mentales*, Ed. Salvat. Barcelona, 1932; Actas Luso-Esp. de Neur. y Psiq., VII, 3, 1939; *Fisiopatología psiquiátrica*. Ed. Janés. Barcelona, 1941.  
 SPATZ.—Arch. Psych., 108, 1938.  
 SPIELMEYER.—*Psychosen des rückbildungs und Greisenalters*, en el *Handbuch der Psychiatrie de Aschaffenburg*, 1922.  
 VERNON-MCKINLAY.—Jour. of Neur., Neurosurg. and Psych., IX, 3, 1946.  
 VORONOFF.—*Fuentes renovadoras de la vida*. Barcelona, 1946.  
 VILA BADÓ-SAMSÓ.—Comunic. al Congreso de Geriatría. Barcelona, 1950.

## ORIGINALS

### LA PROCEDENCIA ARTERIAL DE LA SUSTANCIA HIPERTENSORA

P. DE LA BARREDA, A. F. MOLINA, R. ALCALÁ y C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Madrid.

Recientemente TAYLOR, PAGE y CORCORAN han repetido algunas de nuestras experiencias, y establecido algunas nuevas, sobre la sustancia hipertensora descrita por nosotros que se libera a la circulación al excitar el cabo central del vago cortado en el cuello. Estos autores confirman nuestros hallazgos en el sentido de demostrar dicha sustancia que puede hacer hipertenso a otro perro en circulación cruzada. Consideran el hecho de gran importancia pero le dan una interpretación distinta de la nues-

tra. Nosotros desde la primera publicación<sup>2</sup> hasta la última<sup>3</sup> hemos sostenido que se trata de una verdadera secreción interna de la pared arterial, promovida por la llegada a la pared del estímulo simpático. TAYLOR y cols. piensan que la excitación vagal promueve la secreción de esta sustancia en el cerebro que actuaría como una glándula de secreción interna. La disyuntiva está, pues, situada entre una secreción interna arterial, según nosotros, o cerebral, según ellos.

La publicación aludida ha aumentado el interés general por el problema, tanto por lo que significa aceptar una función endocrina presor-reguladora por el cerebro, como por el horizonte que estos estudios pueden abrir a un mejor conocimiento futuro del mecanismo de la hipertensión arterial. Los fundamentos de la hipótesis de un origen cerebral, serían: 1.—Si se irriga una cabeza de perro circulatoriamente aisla-