

Alzheimer, lo scienziato che non si può dimenticare

■ Cesare Catananti

Cent'anni fa moriva il medico che ha dato il nome a una delle malattie più drammatiche del nuovo millennio. Un problema che riguarda famiglie, studiosi e responsabili di politiche sociali. Una storia lunga, segnata da oblio e riscoperte (talvolta strumentali).

«L'oblio è solo una forma della memoria, il suo luogo sotterraneo», scriveva Jorge Louis Borges. Il paradosso del poeta argentino richiama quasi inevitabilmente la malattia di Alzheimer. Un nome che evoca ansia, timori e, non di rado, disperazione. Un vero flagello sociale a leggere le stime delle Nazioni Unite. La previsione è che i 25,5 milioni di malati del 2000 saliranno a 63 milioni nel 2030 fino a raggiungere i 114 milioni nel 2050. Una

progressione davvero impressionante. E preoccupante, a tal punto che per la prima volta i leader mondiali del G8, nell'incontro di Londra del 2013, l'hanno messa al centro del loro dibattito. «Non importa dove voi viviate», ha detto il primo ministro britannico David Cameron, «la demenza ruba le vite e distrugge le famiglie. È per questo che noi siamo qui riuniti e siamo determinati a sconfiggerla. Abbiamo combattuto la malaria, il cancro, l'Aids e ora voglio che questo giorno sia ricordato come quello in cui è iniziata la lotta mondiale alla demenza».

Una lotta che, in effetti, ha avuto i suoi esordi nelle decadi a cavallo tra fine Ottocento e inizi del Novecento, quando le neuroscienze muovevano i primi incerti passi negli impervi territori delle "demenze", di cui non si conoscevano le cause e per le quali non si trovavano adeguate terapie.

Cesare Catananti, medico, già direttore generale del Policlinico "A. Gemelli" di Roma e docente di Storia della medicina, è autore di numerose pubblicazioni, la maggior parte a carattere monografico, orientate alle tematiche dell'organizzazione sanitaria e della riflessione storica. Tra i volumi si ricordano il *Trattato di Igiene e Tecnica Ospedaliera* (1990) e, con Vita e Pensiero, il saggio *Medicina, valori e interessi (dichiarati e nascosti)* (2002).

Alois Alzheimer, di cui a dicembre 2015 ricorre il centenario della morte, fu uno dei pionieri che in quel tempo intravide qualcosa di “nuovo”. Un “nuovo” a cui Emil Kraepelin, uno dei padri fondatori della psichiatria, nella ottava edizione del suo *Compendio* (1910) attribuirà il nome di “malattia di Alzheimer”.

Ma se oggi questa malattia è una delle più note, in quegli inizi di Novecento non fu così. La “scoperta” passò abbastanza sotto silenzio. In molti, infatti, ritenevano che quel quadro clinico e istologico non meritasse la qualificazione di malattia a sé stante. Si trattava, secondo i critici del tempo, di una demenza senile, atipica per insorgenza, ma niente di più. Niente che ne giustificasse la specificità nosologica indicata da Kraepelin. E, in effetti, anche negli anni che seguirono non ci fu assolutamente quel clamore o interesse, scientifico e sociale, che da metà degli anni Settanta in avanti venne invece riservato alla “malattia di Alzheimer”.

■ Quando tutto ebbe inizio

È il pomeriggio del 3 novembre del 1906. A Tubinga si sta svolgendo la 37ª riunione degli psichiatri del Sud-Ovest della Germania. Alois Alzheimer, collaboratore di Kraepelin presso l'Istituto di Psichiatria di Monaco, viene invitato sul podio. Il presidente della sessione è Alfred Hoche di Friburgo. Konrad e Ulrike Maurer nel loro libro *Alzheimer, la vita di un medico, la carriera di una malattia* (2012) descrivono dettagliatamente quei momenti. «Il Sig. Dott. Alzheimer di Monaco, ora riferirà su “Un singolare grave processo patologico della corteccia cerebrale”. Signor collega Alzheimer a lei la parola».

Alzheimer è una figura già conosciuta. Ha 42 anni e una carriera di clinico e di ricercatore ben consolidata tra Francoforte, Heidelberg e Monaco. Nel campo delle demenze, che è il settore di suo specifico interesse, ha già pubblicato nel 1898 un'approfondita revisione della relativa letteratura.

Alzheimer, guadagnato il podio, prende la parola anticipando subito che parlerà di un «quadro così differente che non si poteva inserire in nessuna delle malattie conosciute». Con questo esordio Alzheimer è convinto di catturare da subito l'attenzione del pubblico. Dopo aver ringraziato il professor Franz Sioli, suo ex direttore a Francoforte per avergli concesso il cervello della paziente Augusta D. su cui ha effet-

tuato le ricerche istologiche, entra nel vivo del caso. In maniera estremamente accurata riferisce sull'esordio clinico e sulla sua evoluzione. «Uno dei primi sintomi di una donna di 51 anni fu un forte sentimento di gelosia verso suo marito. Molto presto mostrò perdite di memoria in rapido aumento; non si orientava in casa sua, spostava oggetti da una parte all'altra, si nascondeva, a volte pensava che qualcuno volesse ucciderla e cominciava ad urlare...». Alzheimer passa allora a presentare le fotografie dei preparati istologici. Precisa che i preparati sono stati prodotti con il metodo dell'argento di Bielschowsky e ne illustra le caratteristiche patologiche.

Sulla base di queste evidenze, non nasconde la convinzione che ci si trovi di fronte a «un processo patologico particolare» che non rientra per caratteristiche cliniche (l'esordio precoce) e istologiche (le alterazioni delle neurofibrille) nei quadri di demenza noti. Alzheimer si aspetta un dibattito acceso. Che invece non ci sarà. Ma il disinteresse non fu solo limitato al momento congressuale. Si estese, infatti, anche alla trascrizione degli atti. La relazione non fu riportata e come scrive Bruno Lucci nel libro *La memoria ritrovata, Gaetano Perusini e Alois Alzheimer* (2012) «in ordine alla undicesima comunicazione, dopo il nome dell'autore e il titolo, compare l'enigmatica frase *Zu kurzen referat nicht geeignet* (per una breve relazione non adatta/opportuna)».

Che stava succedendo? Solo veleni tra scuole (Monaco vs Friburgo) o giustificata indifferenza per una comunicazione che, di fatto, non aggiungeva niente di nuovo alle conoscenze del tempo? E qui è indispensabile fare un passo indietro per capire il clima della psichiatria di quegli anni.

■ Dal romanticismo al positivismo: un passo indietro

Sono gli anni in cui il romanticismo cede il passo al positivismo. E anche il sapere medico partecipa pienamente a questi cambiamenti. Si abbandonano gli approcci speculativi e naturalisti e si assumono i principi e i metodi della scienza sperimentale. Servono dati oggettivi, misurabili e quantificabili. I laboratori di analisi, i gabinetti di radiologia, le sale settorie e di microscopia sono le sedi in cui la cultura del materialismo scientifico scrive il nuovo "vangelo" della medicina. Sembra oramai possibile rispondere, in via definitiva, alla domanda *Ubi est morbus?*

Localizzare, pertanto, le malattie e poi classificarle è lo sforzo della medicina del tempo. Bisogna individuare i caratteri comuni, clinici e anatomopatologici, delle forme morbose per classificarle, poi, in gruppi e sottogruppi. Solo in tal modo, riconducendo, appunto, i singoli casi individuali nell'ambito di definiti principi generali, di specifiche categorie nosografiche, è possibile giungere a diagnosi corrette e, talvolta, anche a terapie più mirate.

Questo approccio, però, sta stretto alla psichiatria, il cui oggetto di studio, la mente, sfugge a quelle semplificazioni. Ma non può sottrarsi. Pena perdere il crisma della scientificità. Rischio assolutamente da evitare per una disciplina che ambiva a quella consacrazione. E quindi doveva adeguarsi al modello "anatomico" che dettava legge nel campo medico. Tutto però era dannatamente complicato e l'operazione si presentava difficile, con polemiche che sarebbero diventate quanto mai accese con l'avvento della psicoanalisi. Che contestava tutto e tutti sostenendo la totale inutilità dell'anatomia del cervello e delle classificazioni. È l'inconscio il terreno su cui indagare. Che evidentemente non poteva essere studiato con il microscopio. E così tutto un nuovo mondo di presupposti e di percorsi diagnostici e terapeutici si andava delineando in totale contrapposizione alla psichiatria classica.

Cronista eccezionale di quel clima è Gaetano Perusini, giovane scienziato friulano che collaborò in maniera fondamentale alle ricerche di Alzheimer. E su cui ritorneremo. Vale la pena dargli direttamente la parola, riportando l'incipit del suo lavoro *L'anatomia patologica in psichiatria. Suoi fini, suoi mezzi* pubblicato nel 1909 sulla «Rivista sperimentale di freniatria». «A Zurigo – quando io stavo colà nel 1906 – i cultori della Neurologia e della Psichiatria si riunivano un paio di volte al mese, alla sera. Erano riunioni alla buona: erano quelle, interessanti serate. Ciò che le rendeva più che mai attraenti era l'urto di due scuole opposte di due opposti indirizzi scientifici, l'indirizzo anatomico – il Von Monakov ed i suoi; l'indirizzo psicologico – quelli del manicomio di Burghoelzli-il Bleurer ed i suoi, lo Jung in prima fila. Il sorriso paterno e finemente ironico di Von Monakov temperava quell'urto di opposte tendenze, quell'urto di inconciliabili indirizzi scientifici. Lo Jung non aveva ancora pubblicato il suo volumetto sulla psicologia del demente precoce e l'Iserlin non aveva ancora condensato nella sua fiera risposta le obiezioni che – con la scuola del Kraepelin tutta – egli muove allo Jung e a Freud. Le scuole diverse non erano ancora scese

in campo, spietate l'una contro l'altra...». Ed è in questo clima, quanto mai turbolento, che arriva Alois Alzheimer. Ma chi era? E quale percorso professionale e scientifico aveva seguito per arrivare alla corte di Kraepelin?

■ Alois Alzheimer: fra scoperte e fallimenti

Alzheimer nasce a Marktbreit, nell'attuale Baviera, il 14 giugno del 1864. L'annuncio del felice evento lo fa il padre Eduard, notaio regio, nella rubrica "Annunci privati" del «Settimanale» della cittadina bavarese. Di famiglia cattolica e borghese, il giovane Alois, dopo avere frequentato il Regio Ginnasio Umanistico di Aschaffenburg, si iscrive a Medicina a Berlino. Ma già il semestre successivo si sposta a Wurzburg, poi a Tubinga e ancora a Wurzburg dove si laurea nel 1887. Sul fronte degli studi dimostra particolare predilezione per la ricerca anatomica, con spiccato interesse alle tecniche istologiche e all'uso del microscopio. La vita privata è soprattutto segnata dal matrimonio nel 1894 con una ricca vedova. Le disponibilità finanziarie gli consentiranno non solo una vita agiata e piena di relazioni sociali ma anche di potersi dedicare alla ricerca, libero da pressioni economiche. Sul fronte professionale è l'incontro con Emil Sioli e Franz Nissl a Francoforte che dà l'avvio alla sua carriera. Sioli è il direttore della Clinica per dementi ed epilettici che lo assume nel dicembre del 1888. Nissl che arriverà da Monaco l'anno successivo sarà il primario. Tra Alzheimer e Nissl nasce non solo una forte amicizia ma anche una perfetta intesa professionale. Con Sioli, che utilizza al meglio le competenze di entrambi, l'Istituto di Francoforte diventa così un ospedale modello per la cura dei dementi.

Alzheimer divide il suo tempo con pari passione al laboratorio e alle attività di reparto. "Il medico dei pazzi con il microscopio" lo chiameranno i suoi contemporanei. Intensa è, poi, l'attività scientifica e congressuale, che ha nello studio delle demenze uno dei settori di maggiore interesse, a cui si dedica con talento, disciplina e metodo.

Tutto sembra andare per il meglio ma la morte della moglie, nel 1901, sconvolge la vita di Alzheimer. E lo fa a tal punto che pensa a una decisione drastica: mollare tutto, lasciare Francoforte e ritirarsi a una vita più tranquilla. L'idea è quella di dirigere una casa di cura privata. Ma i suoi tentativi falliscono. Fortunatamente, dirà Kraepelin

che, conoscendo la fama e le capacità di Alzheimer, lo vuole con sé ad Heidelberg. E di fronte a questa allettante richiesta Alzheimer ripensa le sue scelte, accetta la proposta e parte per Heidelberg dove sa di ritrovare l'amico Nissl.

La permanenza ad Heidelberg sarà però di breve durata. Kraepelin si sposta a Monaco e Alzheimer lo segue. Oramai è lanciato nel grande giro della ricerca psichiatrica, fa parte degli allievi del grande maestro e, probabilmente, inizia a immaginare per sé anche un futuro accademico. In quegli anni Monaco è una delle sedi più ricercate per specializzarsi e coltivare lo studio delle malattie mentali. Da tutto il mondo è un correre verso l'Istituto di Kraepelin. La presenza italiana è quanto mai nutrita, con gente del calibro di Francesco Bonfiglio, Ugo Cerletti, Gaetano Perusini, Ugo Sarteschi e tanti altri. E Alzheimer è a suo agio in questo contesto internazionale. Studenti e stagisti lo ricordano girare da un banco all'altro del laboratorio, con il sigaro sempre in bocca, a spiegare, discutere, trasferire con generosità la sua esperienza.

È il forte impegno nella ricerca che segna quegli anni. E Alzheimer investe di proprio. All'inizio, infatti, frequenta Monaco senza stipendio perché il posto in organico non c'è. Ma Alzheimer non ha problemi economici, contribuendo con risorse personali anche al finanziamento del laboratorio di istologia. E i risultati non mancheranno. Risultati scientifici che gli garantiranno nel 1904 la libera docenza. Non tutto, però, è sereno. A pesare erano da una parte i successi che stava raccogliendo la psicoanalisi, che mettevano in crisi, anche di immagine, la psichiatria tradizionale. Dall'altra, le crescenti difficoltà di carattere economico in cui versava l'Istituto. E le due cose erano correlate. Perché la psicoanalisi non solo guadagnava attenzione e interesse, ma anche finanziamenti pubblici e privati a scapito dei fondi destinati all'Istituto di Kraepelin.

Per Kraepelin (e per la stessa psichiatria classica) era allora indispensabile qualche colpo d'ala che ne rilanciasse l'immagine. E quel particolare "processo patologico", quell'alterazione della psiche, che Alzheimer aveva presentato a Tubinga correlandola a concreti, "visibili" danni cellulari, poteva essere l'occasione buona. Buona anche per mettere alle corde le teorie sull'inconscio, alle cui oscure dinamiche Freud attribuiva un ruolo fondamentale nella genesi dei disturbi mentali.

Certo l'esordio non era stato dei migliori con quel disinteresse dell'auditorio, ma Alzheimer crede, almeno in quel momento, di essersi imbattuto, con il caso di Augusta D., in qualcosa di nuovo. E va avanti con una precisa strategia che passa per il ricercatore italiano Gaetano Perusini. Al medico friulano non solo affida il compito di rivedere il dossier di Augusta D., ma lo incarica anche di arricchire la casistica.

■ Il ruolo dello scienziato italiano Gaetano Perusini

E Perusini, che con Bonfiglio già da qualche mese era stato coinvolto in quello studio, inizia con meticolosità e passione a lavorare su quella idea. La ricerca, datata 1908, riguarderà quattro casi, compreso quello di Augusta D., e sarà pubblicata nel 1909 nella collana diretta da Alzheimer e Nissl "Lavori istologici e istopatologici sulla corteccia cerebrale con particolare riguardo all'anatomia patologica delle malattie cerebrali". Il lavoro, che è a esclusiva firma di Perusini, avrà come titolo *Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters* (Sugli aspetti clinici ed istologici di una particolare malattia psichica dell'età avanzata).

Si tratta, come osserva Lucci, di un ponderoso lavoro di 56 pagine corredato da 7 figure istologiche fotografate al microscopio e 7 tavole in litografia a colori fuori testo che riproducono le lesioni cellulari più significative. Accanto alla minuziosa descrizione dei sintomi clinici e del loro decorso, Perusini mette in evidenza, oltre all'atrofia cerebrale, gli elementi chiave del quadro microscopico: le alterazioni delle neurofibrille, la presenza delle placche e di un materiale ancora sconosciuto (amiloide) che amalgama le fibrille delle cellule nervose. La conclusione, secca e inequivocabile, di Perusini è che «siano necessarie future ricerche per definire più accuratamente con l'accumularsi dei casi il complesso sintomatologico di questa forma patologica e inoltre per determinare se esiste un rapporto eziologico con l'involuzione senile». Perusini, quindi, non si sbilancia né a favore né contro l'ipotesi di una nuova forma morbosa. Nutre dei dubbi che di fatto non mancavano anche allo stesso Alzheimer che in un articolo del 1911, pubblicato su «*Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatric*», quasi contrapponendosi al suo mentore Kraepelin, a proposito di quel "particolare processo patologico" scriverà: «Allora si impone la domanda,

se questi casi da me considerati singolari mostrino ancora segni caratteristici sotto l'aspetto clinico e istologico che li distinguano dalla demenza senile, oppure se li si debba attribuire ad essa...».

Ma è ancora Perusini, nello stesso anno, a tornare sull'argomento con il lavoro *Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità* pubblicato sulla «Rivista italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia». Dopo aver ripercorso gli studi sulle placche, che, come precisa, non mancano mai nel cervello dei dementi senili e la cui diffusione è un indice della gravità del processo involutivo, affronta il significato delle alterazioni delle neurofibrille che costituiscono la vera novità della scoperta di «quelle forme atipiche della demenza senile individualizzate da Alzheimer». Vale la pena di sottolineare come nell'espressione «individualizzate da Alzheimer» c'è tutto il rispetto dell'allievo per il maestro nel riconoscergli la primigenia titolarità della osservazione. Ma ancora una volta, segnala Lucci, Perusini «non trae definitive conclusioni». Di fatto non corrobora la tesi di Kraepelin della distinzione tra demenza senile e “malattia di Alzheimer”. Ha bisogno di più casi, di più tempo. Ed è quanto mai esplicito nel dire che «alla soluzione di questo problema spero portare fra breve ulteriori contributi». Che, purtroppo, non arriveranno mai. Perusini morirà l'8 dicembre del 1915 (stesso anno e stesso mese di Alzheimer) a soli 35 anni, volontario al fronte, per le ferite riportate nello scoppio di una granata austriaca nei pressi di Cormons.

E Alzheimer? Non metterà più al centro dei suoi interessi le demenze, spaziando su altri campi. Nel 1912 ottiene la cattedra di Psichiatria di Breslavia come meritato coronamento della carriera. A Breslavia continuerà il suo impegno di clinico, ricercatore e docente. Con successo e fama. Ma comincia a non stare bene. Alzheimer morirà il 19 dicembre del 1915 per una probabile sepsi da endocardite.

La partecipazione al lutto fu straordinaria ma sorprendentemente, osservano ancora Konrad e Ulrike Maier, in quasi tutti i necrologi non si fece cenno della malattia che da lui prese il nome. Non ne fecero parola né Kraepelin, né Nissl, né Max Lewandowsky, coeditore con Alzheimer della «Rivista generale di Neurologia e Psichiatria». È come se iniziasse a calare una sorta di oblio su una “scoperta” in cui alla fine sembrava che, forse, nemmeno gli stessi protagonisti credessero più di tanto.

E così nel decennio successivo e poi in quelli a seguire, progressi-

vamente, della “malattia di Alzheimer” se ne parlerà sempre meno. E anzi non saranno in pochi a dichiarare apertamente di non coglierne la specificità come scriverà, nel 1926, Ernst Grunthal della Clinica Psichiatrica di Wurzburg sulla rivista «Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie»: «Attualmente, per lo meno con i nostri metodi, dal solo quadro istopatologico non si può stabilire la diagnosi differenziale tra la demenza senile e la malattia di Alzheimer».

■ Nella seconda metà del Novecento

Ma qualcosa, all'improvviso, accade a metà degli anni Settanta. Una specie di ritorno di fiamma per la malattia di Alzheimer che, impetuosa, sale agli onori della cronaca, non solo scientifica, quasi in forma epidemica, cancellando o comunque riducendo fortemente il significato della demenza per aterosclerosi che sino a quegli anni aveva rubato le scene. Cosa stava succedendo?

Niente di più che il semplice convergere di più elementi. Ma con una regia accorta e interessata. Innanzitutto un dato di fatto oggettivo: l'aumento, nella seconda metà del XX secolo, dell'aspettativa di vita e quindi un maggior numero di anziani. Con il conseguente, proporzionale aumento delle demenze senili. Poi il ritorno di un approccio fortemente biomedico allo studio delle malattie mentali. Con le nuove tecnologie disponibili per le indagini sul cervello, si erano infatti aperti nuovi orizzonti alla comprensione dei meccanismi biochimici delle funzioni cerebrali. E quindi anche per le demenze si riteneva che la ricerca su quel versante fosse una strada obbligata. Ma con un problema. E non secondario. Ci volevano soldi, tanti soldi, per l'esplorazione di queste nuove frontiere. Come trovarli?

Peter J. Whitehouse, nel suo libro *Il mito dell'Alzheimer* (2012), attribuisce a Robert Butler, direttore del neonato National Institute on Aging (Nia), l'idea giusta: recuperare, allo scopo, la “dimenticata” malattia di Alzheimer, promuovendola a principale filone di ricerca. «Decisi che dovevamo rendere il termine (malattia di Alzheimer) una parola di uso comune. Sapevo che questo sarebbe stato l'unico modo per far convergere i diversi settori della ricerca in un unico filone che diventasse priorità nazionale. Io chiamo questa strategia “la politica sanitaria dell'angoscia”». Chiosa Whitehouse: «Butler e il personale del Nia erano ben consapevoli dell'importanza del coinvolgere i me-

dia nella corsa ai fondi e si fece tutto il possibile per tenere la stampa sempre al corrente dei risultati della ricerca sponsorizzata dal Nia e per distinguere la “malattia di Alzheimer” dalla “senilità”».

Era il 1974 e due anni dopo, sempre secondo Whitehouse, è il turno di Robert Katzman, uno dei più autorevoli ricercatori sulla malattia di Alzheimer che nell'aprile del 1976 ne drammatizza, in un famoso editoriale, il quadro clinico ed epidemiologico, indicandola come una delle principali cause di morte negli Usa. «Ogni sfumatura venne cancellata, sacrificata sull'altare della convenienza politica» commenta ancora Whitehouse, vedendo in questi passaggi la costruzione del “mito dell'Alzheimer”.

Mito o non mito, e al di là delle ombre e dei sospetti che le incursioni nel dietro le quinte potrebbero far sorgere, una cosa è certa: il dramma delle persone che hanno perso se stesse. Insieme a quello delle famiglie che debbono farsi carico di un peso, anche emotivo, veramente insopportabile.

Un carico di dolore, che, ancora oggi, la scienza medica non sa alleviare. Non riuscendo a prendere per mano i dementi e a portarli lontano da quelle terre dell'oblio. Certamente la ricerca sta continuando frenetica e su più direzioni ma, purtroppo, quando prende corpo un'ipotesi che sembra idonea a svelare la verità, poco dopo quella stessa ipotesi crolla di fronte a evidenze di segno contrario. Ma questo è il cammino della scienza. E in effetti, nessuno può dire se siamo veramente vicini a capire come il cervello “produce pensieri” e se è concreta la speranza di trovare una cura quando quei pensieri si confondono o si perdono. E si annulla o si altera la coscienza. Che, imperterrita, da quelle praterie di confine tra cervello e psiche, continua a sfidare teologi, filosofi e scienziati.