

CONCEPTO MODERNO DE LA PARALISIS GENERAL

(Enfermedad de Bayle)

SIFILIS CEREBRAL Y PARALISIS GENERAL.—PATOGENIA.—INFLUENCIA DE LA MALARIATERAPIA.—MODIFICACIONES DE LA FÓRMULA HISTOLÓGICA.—MECANISMO DE ACCION. *

POR J. O TRELLES.

Un corto resumen, hecho en sus grandes líneas, de la anatomía patológica de la enfermedad de BAYLE parece indispensable para apreciar, en su justo valor, la influencia de la Malariaterapia sobre la fórmula histopatológica de esta afección. Pero, antes de entrar en el sujeto mismo anotemos el gran movimiento de verdadero renacimiento que ha provocado esta terapéutica en un capítulo anatómico que podía parecer, sin embargo, definitivamente fijado. Este movimiento ha traído, gracias a los métodos modernos y a la orientación más vasta de las investigaciones, un número de hechos casi nuevos o que parecen tales. Así se legitima la producción científica tan abundante que vemos florecer en Francia, Alemania, Italia y Estados Unidos.

La famosa reunión internacional realizada en París en 1922 a la ocasión del Centenario de la tesis de BAYLE, constituye según

* Trabajo de la Cátedra de Neurología.

la expresión acertada de HENRY COLIN, un tratado completo, una "mise au point" de la parálisis general hasta esa época. Para medir bien el camino recorrido desde entonces en el terreno histopatológico podemos recordar que en el relato de uno de los maestros de la neuropatología francesa, JEAN LHERMITTE relato al que haremos largos préstamos, se ve todavía figurar, aunque ya dejadas en la sombra, las parálisis generales degenerativas : tuberculosa, alcohólica, saturnina, peligrosa, que la autoridad científica de KLIPPEL había impuesto.

Hoy el acuerdo es unánime para considerar la parálisis general como una afección de origen, sino de naturaleza sífilítica y ya no como un síndrome de etiologías diversas y variables. Si la anatomía patológica es impotente para enseñarnos el mecanismo por el cual el treponema pálido determina la eclosión de la parálisis general, a colmar la distancia que existe entre la llegada del germen al organismo y el desencadenamiento de la afección, al menos nos ayuda a coger y medir algunos puntos de la cadena y seguir la progresión.

I

RESUMEN ANATOMO PATOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE BAYLE

Las lecciones macroscópicas sobre las cuales se extendían complacidos los viejos autores son demasiado conocidas para que las analicemos : especialmente de los huesos del cráneo con dilatación de las venas de la díploe ; espesamiento, congestión de la dura madre, paquimeningitis hemorrágica son alteraciones inconstantes. Más resaltante es la pseudo-hidrocefalia externa o sea la acumulación del líquido céfalo raquídeo sobre la superficie de los hemisferios, como consecuencia de la atrofia cerebral; el espesamiento de la lepto meninge sobre todo la frontal. Cuanto a las adherencias cerebro meningeas, estas han sido largamente exageradas, a tal punto que LERI va hasta negarlas. En un corte a través del encéfalo los ventrículos se presentan dilatados, sus paredes apergaminadas, sembradas de finas granulaciones que traducen la ependimitis granulosa sobre la que ha insistido PIERRE MARIE; estas granulaciones son mucho más netas sobre el suelo del cuarto ventrículo, pero se trata allí de un aspecto que se encuentra aún más marcado en ciertas formas de sífilis cerebral sobre las cuales ha insis-

tido LHERMITE y recientemente con nosotros. En fin se observa también una atrofia generalizada del cerebro que se puede apreciar por la disminución del peso del encéfalo. Marcada sobre todo en la región frontal esta atrofia interesa sin embargo los núcleos grises centrales (VOHT) el cuerpo calloso (KLIPPEL) el cerebelo (ALZHEIMER ANGLADE, LAFORA).

HISPATOLOGÍA

Para poner un poco de orden en nuestra exposición vamos a contemplar sucesivamente las lesiones mesodérmicas y las lesiones ectodérmicas y en cada una de estas las alteraciones de sus diferentes constituyentes.

A).—LAS LESIONES MESODERMICAS

Son muy importantes y características, interesan a la vez el revestimiento meníngeo y la trama conjuntivo vascular del encéfalo.

1.—LAS LESIONES MENINGEAS se marcan al nivel de la dura madre por su espesamiento y por la existencia de alteraciones vasculares específicas : degenerencia hialina, infiltración linfo-plasmocitaria. En la pía madre, estas lesiones son constantes y más acentuadas : además de la proliferación de bandas de colágeno y de la infiltración peri-vascular características, se encuentra aquí focos de infiltración linfo-plasmocitaria y cuerpos de desintegración cargados de lípidos, de pigmento y otros productos.

2.—LESIONES DE LA TRAMA CONJUNTIVO-VASCULAR ENCEFALICA. Estas constituyen, y de lejos uno de los factores, no de los más característicos, pero sí de los más cercanos de la afección. *Infiltración peri-vascular, esclorosis vascular neo formación vascular*, he aquí la trinidad de alteraciones mayores.

Las vainas peri-vasculares están distendidas por la infiltración de elementos celulares diversos. Los más constantes y característicos son los plasmocitos y los linfocitos, a estos se añaden los mastocitos, las células enrejadas y las células lipóforas y pigmentóforas. Hay que notar que en las formas prolongadas los depósitos de pigmento férrico son notables y constituyen, según JAHNEK, uno de los mejores

signos de la parálisis general. Las alteraciones que acabamos de mencionar se observan en todo el árbol vascular, pero predominan a veces sobre uno de sus elementos y constituyen así verdaderos tipos de arteritis, entre los cuales es clásico de describir las formas de NISSEL; de ALZHEIMER, de HEUBNER etc.

Otro carácter marcante es la esclerosis de las paredes vasculares que se acompaña en general de degenerencia hialina, y a veces de la producción de trabéculas de colágeno tendidas entre los capilares corticales.

Señalemos en fin que siempre hay una neoformación basilar acusada. Y no es excepcional de encontrar focos microscópicos de neurosis cortical que es necesario diferenciar de las gomas miliares, mucho más raras, hecho sobre el cual han insistido WALTER FREEMAN, GUIRAUD y AJURIA-GUERRA entre otros.

B).— LESIONES DE LOS ELEMENTOS ECTODERMICOS.

1. *Las lesiones de las células nerviosas.*

Las alteraciones de los elementos celulares son marcadas tanto por su intensidad como por su difusión. En las formas agudas se encuentran las imágenes también descritas por NISSL bajo el nombre de "lesiones agudas primitivas": es decir cromolisis, extracción, rechazo y a veces, expulsión del núcleo acompañada o no de cariorexis, y como término último la degeneración vacuolar. En las formas a evolución prolongada las alteraciones son progresivas y realizan la "esclerosis celular" en el sentido de NISSL. De todos modos la última etapa de estos procesos es la desaparición completa de las células nerviosas que no obedece a una "patocllisis" determinada y cuya topografía es caprichosa.

El proceso histolítico interesa igualmente la red neurofibrilar intracelular que es fragmentada, dispersada, pulverizada. Pero recordamos que el esqueleto neurofibrilar resiste más, como lo han probado CAJAL, BIELSCHOWSKY, NAGEOTTE, y sobre todo DONAGGIO, resiste mas que el aparato cromidial y su alteración es pues mas tardía y lenta.

II.—*Lesiones de las fibras nerviosas.*

Las alteraciones de las fibras evolucionan, como es natural, paralelamente a los procesos de destrucción celular y en último análisis son el resultado de éstas. Tanto las expansiones dendríticas como los prolongamientos axonales manifiestan su sufrimiento por la extremidad distal, hecho conocido desde los trabajos clásicos de KLIPPEL y AZOULAY. Los botones terminales y arborisaciones son arrancadas o se fusionan en masas compactas. Esto prueba que aún antes de que las lesiones celulares sean evidentes se ha producido ya la *ruptura de las sinapses y, por consiguiente, resulta una disminución o una abolición del valor funcional de las neuronas.* Este hecho, sobre el cual es superfluo insistir, explica suficientemente las discordancias, más aparente que reales en hecho, que existen entre la imagen histopatológica y el cuadro clínico.

Al principio estas alteraciones finas no son apreciables sino por los métodos de impregnación metálica, pero cuando devienen más acentuadas ellas traen como consecuencia la degeneración de la vaina mielínica y son fácilmente reconocibles por la hematoxilina de WIEGERT. Entre los sistemas mielínicos el Plexo Tangencial de EXNER es el más precoz y el más severamente tocado. Como se sabe esta lesión es responsable del déficit intelectual tan marcado en la meningo encefalitis sífilítica. Pero se encuentra también algunas playas de desmielinización en el eje blanco de las circunvoluciones y en el centro oval. Al centro de esas áreas desmielinizadas los axomas están conservados aunque alterados, punto sobre el que han insistido largamente FISCHER, SPIELMAYER, entre otros.

III.—*Alteraciones neuróglícas*

Las lesiones de los elementos neuróglícos son características y se traducen por una proliferación en masa de los diferentes tipos descritos entre estos elementos de sostén. Proliferación, movilización y transformación neuróglícas, tienen un doble objetivo : de un lado la limpieza de los productos de desintegración, la fagocitosis de los elementos en vía de destrucción; por otra parte el reemplazamiento de los elementos desaparecidos por un verdadero proceso cicatricial.

La macroglia prolifera abundantemente en las capas profundas de la corteza y en la capa marginal, donde forma red densa y apretada. Se encuentra el mismo proceso de gliosis en la capa sub-ependimaria, punto donde esta red presenta por plazas brotes salientes en las cavidades ventriculares y visibles a simple vista. Esta gliosis es más intensa en la sífilis cerebral, hecho sobre el cual han insistido recientemente LHERMITTE, de MARSSARY y TRELLES.

Mucho más notable es la proliferación de la microglia como lo demostraron en trabajos, hoy día clásicos, CAJAL y DEL RIO ORTEGA. Los elementos micróglicos así proliferados revisten varios aspectos entre los cuales el más constante es de las células «a bastoncillo» (Stabchencellen de Missl y Alzheimer). Esta movilización micróglica intensa, difusa, constante sería, según JAHNEL uno de los signos mayores de la encefalitis paralítica; pero no parece tener la especificidad que se le atribuía así como lo ha mostrado recientemente F. WERTHAM en una serie de trabajos muy interesantes sobre la espiroquetosis experimental de los gallináceos y sobre la encefalitis espontánea de las gallinas.

C).—PRESENCIA DEL TREPONEMA EN EL ENCEFALO.

La prueba definitiva de la naturaleza sífilítica de la enfermedad de BAYLE fué dada por NOGUCHI en 1913. El ilustre sabio japonés fué en efecto el primer investigador que pudo poner en evidencia el treponema pálido en la corteza cerebral al rededor de las células. Este descubrimiento fué confirmado por numerosos autores y hoy, gracias a la técnica de impregnación de JAHNEL, esta búsqueda es casi banal.

Señalemos, sin embargo, que hasta hoy no se ha encontrado el espiroqueta de SCHAUDINN al interior mismo de las células sino siempre fuera de éstas*. Recordemos a este propósito que en la sífilis cerebral no se encuentra nunca treponemas en el cerebro ya sea en los vasos o en el seno mismo de las

* Nos ha sido posible constatar la presencia de treponemas intracelulares en las preparaciones que uno de los más distinguidos investigadores del Instituto Pasteur de París tuvo a bien enseñarnos. Hecho que esperamos será publicado en breve.

gomas. Volveremos sobre este punto importante al discutir el problema patogénico. Al contrario, se encuentra el treponema en los focos de necrosis cortical, pseudo-gomas si se quiere, de la parálisis general.

HERMEL ha mostrado que en las parálisis generales agudas o sub-agudas con numerosas gomas miliares el treponema aparece en pleno tejido cerebral, lejos de los vasos, al centro de un parenquima sin reacción, algunos raros parásitos pueden sin embargo ser identificados en la pía madre y en las vainas peri-vasculares, pero nunca se encuentran en las mismas gomas miliares ni en su rededor. En otro grupo de meningo-encefalitis paráliticos, donde predomina la endarteritis de los pequeños vasos, el treponema es abundante en la corteza y muy raro en las vainas-vasculares. En la parálisis general aguda el treponema pulula en la corteza mientras que en las formas crónicas es difícil ponerlo en evidencia.

D.—TOPOGRAFIA DE LAS LESIONES

Las lesiones predominan en la corteza y son difusas sin que adquieran su máximo en la región pre-frontal; van disminuyendo de la región fronto-parietal hacia la corteza temporal y occipital. Veremos que existen sin embargo formas anatómicas particulares. En una circunvolución dada las lesiones progresan de la superficie hacia la profundidad. En el centro oval las alteraciones son pocas marcadas aunque difusas. Los núcleos grises centrales al contrario presentan lesiones comparables a las de la corteza cerebral pero en un grado menor, salvo en ciertas formas localizadas sobre las que insistiremos más adelante.

En el tronco cerebral, las lesiones son poco marcadas y difusas sobre todo al nivel de la región de la calota, en la vecindad de los núcleos de los nervios craneales; recordemos que aquí la gliosis sub-ependimaria se desarrolla con predilección y a veces de manera colosal (LHERMITTE).

El cerebelo presenta en general alteraciones celulares y dendro-axonales poco intensas. Se ha señalado, por ejemplo la frecuencia de células bi-nucleadas (LAFORA). Pero en algunos casos las lesiones son predominantes y macisas (LISSAUER, BIELSCHOWSKY).

E).—LESIONES ACCESORIAS

De acuerdo con el concepto de KLIPPEL, de PILCS entre otros es necesario insistir sobre el hecho que la parálisis general es una enfermedad general del organismo y no solamente una afección cerebral. Si las lesiones fundamentales son en hecho encefálicas, existen otras lesiones accesorias que tocan otras regiones del sistema nervioso y aún las vísceras.

La médula espinal presenta en primer lugar las degeneraciones secundarias consecutivas a la destrucción de los elementos cerebrales de proyección. Por otra parte el proceso tabético se asocia a veces al proceso paralítico. Pero aún pueden existir alteraciones especiales : focos diseminados de mielítis inflamatoria, playas de desmielinización análogas a las de la esclorosis en placas, en fin pueden existir verdaderas lesiones de esclerosis combinadas. Estos últimos tipos son muchos más netos después de la malarización (BERTRAND, PERON y ELO; GIRAUD, AJURIAGUERRA).

Los nervios periféricos están alterados en algunos casos. Las lesiones de los nervios ópticos en los casos de taboparálisis general son de tipo particular y de mecanismo muy discutido. Los ganglios raquídeos y simpáticos pueden igualmente estar lesionados.

Entre las lesiones viscerales las que tocan al hígado, los riñones y los gruesos vasos son las más frecuentes. Pero no olvidemos que las glándulas endocrinas son igualmente atacadas por el proceso paralítico.

F.—FORMAS ANATOMICAS

Al lado de la parálisis general típica y pura caracterizada por lesiones de meningo-encefalitis difusa, hay otras formas que dependen sea de la evolución de las lesiones : formas agudas; formas seniles; forma juvenil; sea de la localización del proceso : son las formas localizadas.

En las formas localizadas se trata en realidad menos de una localización exclusiva que de una intensidad particular y sobre todo de un proceso de las lesiones de la encefalitis paralítica sobre ciertos territorios del cerebro. Se las denomina generalmente bajo el nom-

bre de formas de LISSAUER. Entre estas debemos mencionar las formas occipitales y parieto-temporales (Verdaderas formas de LISSAUER) rolándicas (VIGOUROUX); estriadas (VOGT) cerebelosas (BIELSCHOWSKY) etc.

SINTESIS ANATOMICA : PARALISIS GENERAL Y SIFILIS CEREBRAL

Como se viene de ver la parálisis general es pues una meningo-encefalitis difusa de origen sifilítico. Pero por qué, se pensará, el espiroqueta realiza en ciertos casos una parálisis general y en otros una sífilis cerebral, afecciones a fórmula histopatológica netamente distinta en los casos típicos pero cuan difíciles a diferenciar en los casos limítrofes. Este es todo el problema de la patogenia de la parálisis general, problema que la anatomía patológica es impotente a resolver completamente.

Se puede agrupar las diferentes alteraciones de la encefalitis paralítica, que en las páginas precedentes hemos recordado, y debatir largamente así que es costumbre de hacerlo, el origen intersticial, vascular o degenerativo, es decir de discutir la cuestión de la primacía del ataque del parenquima o del mesenquima, de la célula nerviosa o de la trama conjuntivo-vascular y neurológica. «Hoy día ese problema ni siquiera se plantea ya, escribe LHERMITE, puesto que se ha demostrado que los procesos toxoinfecciosos lesionan conjuntamente los elementos nerviosos y su aparato de sostén y de nutrición. Fibras, células nerviosas, neuroglia, mesodermo, reaccionan cada cual a su manera, unos por la proliferación, otros por la degeneración. Aquí, como en todos los procesos mórbidos del sistema nervioso central, los elementos propiamente nerviosos atacados por la causa morbífica degeneran, mientras que los elementos más vivaces de la línea conjuntiva se multiplican y proliferan. Al mismo tiempo como degenerativa e inflamatoria se nos presenta pues la encefalitis paralítica; degenerativa, lo es por su modo de acción sobre los elementos más altamente diferenciados del organismo, células y fibras nerviosas; inflamatoria lo es también por la influencia que ejerce sobre los tejidos cuya proliferación; cuya hipergénesis es el modo habitual de reacción : los elementos conjuntivo-vasculares y los leucocitos”.

Los caracteres intrínsecos de la encefalitis paralítica son bastante particulares, sin que se pueda sin embargo afirmar su especificidad histológica. Según JAHNEL, cuya opinión hace autoridad en la materia, se puede considerar tres caracteres mayores : la infiltración linfo-plasmocitaria de los vasos; la proliferación de la microglia con formación de células en bastoncillo (Stabchenzellen); en fin los depósitos de pigmentos férricos en las paredes adventiciales vasculares, carácter éste que para los autores alemanes sería un signo específico. Contra esta pretendida especificidad leisional se ha elevado recientemente F. WERTHAM, que ha encontrado los mismos caracteres histo-patológicos en la encefalitis espiroquética espontánea y experimental de los gallináceos. Se trata pues, en suma, de una reacción del sistema nervioso capaz de producirse en condiciones biológicas y etiológicas diferentes.

En realidad el carácter más personal de la encefalitis paraplítica reside, según LHERMITTE, en la extensión y en la localización primitiva o principal de las lesiones. A esta opinión, que nos parece la mas acertada, se adhieren GUIRAUD y otros autores.

Pero si la enfermedad de BAYLE no tiene caracteres histológicos específicos, tiene sin embargo cierto número de razgos que la oponen netamente a las manifestaciones de la sífilis cerebral : *Proceso localizado, presencia de gomas, arteritis sobre todo de los vasos de calibre importante, ausencia de treponema, son características de la sífilis cerebral. Particularidades que se oponen a los caracteres de la encefalitis paráltica en que notamos un proceso esencialmente difuso, la ausencia de gomas, una vascularitis sobre todo de los pequeños vasos la presencia del treponema.*

EL PARALELISMO ANATOMO - CLINICO

Como ya lo hemos dicho no se encuentra siempre un paralelismo riguroso entre la intensidad de las alteraciones cerebrales y la profundidad del decaimiento intelectual, pero esta discordancia es a menudo mas aparente que real, puesto que, si se contemplan las cosas de cerca, hay una correlación neta entre la desintegración de los elementos corticales y la regresión de las funciones psíquicas. Cierto, en el dominio psico - patológico, el espacio órgano - psíquico, es decir la distancia que hay entre la lesión y el determinismo del disturbo funcional es, actualmente, poco o mal conocido. Estamos todavía en la ignorancia absoluta de la manera como tal o cual lesión ac-

tuando sobre una área determinada engendra el disturbio de la función; ni siquiera sabemos si la perturbación es el resultado de la excitación de esa zona, o al contrario de su déficit, queremos decir de su inhibición. La seductora teoría de HUGHLINGS-JACKSONS no puede aplicarse al pié de la letra en el dominio psíquico. Por otra parte, la lesión anatómica constituída, visible por los métodos actuales, no es todo. Es necesario considerar al lado de esta alteración definitiva un conjunto de modificaciones, de perturbaciones debidas a las toxinas circulantes (no olvidemos que según los clásicos la parálisis general es ante todo una afección toxínica) secretadas por el treponema, toxinas que antes de crear las lesiones histológicas comienzan por perturbar el funcionamiento de las neuronas, alterando las conexiones neuronales y rompiendo las sinapsis, produciendo así un déficit funcional, a menudo grosero, que se clasifica bajo la rúbrica general de "disturbios dinámicos". *Estas incongruencias aparentes entre la existencia de una demencia profunda en un paráltico a lesiones insignificantes, o la existencia de un déficit intelectual poco marcado con lesiones groseras son desde entonces comprensibles.*

PATOGENIA DE LA PARALISIS GENERAL

Si se ha realizado ahora el acuerdo sobre la naturaleza sifilítica de la parálisis general, las discusiones concernientes a su mecanismo patogénico quedan abiertas. Numerosas teorías han sido avanzadas, impregnada cada una de ellas del ambiente biológico del momento. Es así que, para no citar sino las últimas, se ha sustituido al concepto de la *dualidad del germen* que considera la existencia de un espiroqueta dermo-tropo, banal, y otro neuro-tropo mas raro (LEVADITI), teoría que data de una época, no muy lejana, en que el microbio era todo, se ha sustituido decimos, la noción mas moderna de la *alergia* que da el paso al terreno en el determinismo patológico. Pero por ingeniosas que sean estas teorías no explican tampoco el porqué de los fenómenos. Nos dan solamente una aproximación. ¿Por que esta latencia de espiroqueta, durante largos años, en el organismo? ¿Por que esos diez, quince o veinte años de calma y tranquilidad antes del drama y la invasión del encéfalo? ¿Porqué, tal sifilítico, entre tantos otros, tendrá una parálisis general y porqué tal otro tendrá una sífilis cerebral? ¿Porque un sifilítico a pesar del tratamiento mas enérgico desarrollará ineluctablemente una encefalitis paralítica mientras que tal otro a pesar de un tratamiento insuficiente o sin tratamiento es-

capará al azote? * Cuestiones de alergia se responderá..... Eso es desplazar el problema y pagarse de palabras, pero nó resolverlo.

En los albores del siglo se consideraba la parálisis general como una enfermedad tóxica, a la vez en sus orígenes, en sus manifestaciones y en sus lesiones. Auto - intoxicación según unos, intoxicación de orígenes diversos según otros, que describían complacidos parálisis generales post - infecciosas, post - tóxicas, paratóxicas, etc. Pero ya algunos autores sostenían el origen sifilítico exclusivo de la toxina (FOURNIER, el primero, naturalmente); según STRUMPELL la enfermedad de BAYLE se debe "a una toxina sifilítica que circula en los vasos de la pía madre y transuda de éstos a los espacios peri-vasculares y a los espacios intercelulares de la corteza". Cuando NOGUCHI trajo la prueba de la presencia del treponema en el cerebro de los parálíticos, se comenzó a dejar poco a poco en la sombra el rol de las toxinas *para no considerar mas que el elemento inflamatorio de la afección ligado a la presencia del parásito en el seno mismo del tejido nervioso*. Pero actualmente el rol de las toxinas circulantes en el líquido céfalo - raquídeo está de nuevo a la orden del día, puesto que dá razón de numerosos hechos inexplicables de otro modo; es en ese sentido que militan los estudios recientes de HAUPTMANN, SPITZER, RICHTER, JAKOB, LHERMITTE, entre otros.

Así, pues, si la etiología sifilítica exclusiva de la enfermedad de BAYLE está admitida sin discusión, su patogenia no está esclarecida a pesar de los esfuerzos de numerosos investigadores. En el Congreso de Neurología de Paris de 1920, dos teorías que gozaron de cierta boga fueron largamente discutidas : la de la dualidad del germen sifilítico, treponema neuro - tropo y treponema dermo - tropo (LEVADITI Y MARIE); la que considera la naturaleza especial de las reacciones del sistema nervioso (SÉZARY, MAC INTOSH).

La presencia de formas invisibles de treponema pálido parece, por otra parte, haber sido bien demostrada por numerosos investigadores, en particular por LEVADITI y sus colaboradores. Este autor ha probado que en la sífilis nerviosa inaparente del ratón esta forma invisible entra sola en juego. Pero este hecho no basta para probar que en la neuro sífilis humana las cosas sean iguales, puesto que en la parálisis general el espiroqueta pulula en el cerebro. LEPINE ha pretendido en fin, recientemente que la encefalitis parálítica se debe a un *ultra virus sifilítico* que él supone, solo virulento, al contrario el *trepo-*

* Consultar al respecto el libro reciente de P. Ravaut "La Nouvelle Neuro-Syphiles".

nema visible sería inactivo. Pero esta opinión por ingeniosa que sea no resiste al exámen y a la crítica.

Ninguna de las teorías únicamente basadas sobre la aptitud patógena del virus, sobre su afinidad mas o menos grande sobre tal tejido : treponema neuro - tropo, ultra virus neuro - tropo, no pueden dar satisfacción. Razón por la cual la tendencia general de los autores es de dar el rol preponderante al terreno sobre el cual ha de actuar el agente morbífico.

Actualmente, pues, gracias en parte, a los hechos que nos ha revelado la malariaterapia, a los estudios que ha provocado, gracias sobre todo a la nueva orientación biológica reinante, es la teoría de la alergia (DUJARDIN y TARGOWLA), es decir aquella que considera el terreno particular sobre el cual evoluciona y prospera la neuro-sífilis, que parece cuadrar mejor con el estado de nuestros conocimientos.

Según DUJARDIN la parálisis general es una *afección analérgica*, que se desarrolla sobre un terreno que se defiende mal, esta sífilis es esencialmente nerviosa y libera el resto del organismo. Es a esta ausencia de reacciones defensivas, que se debe atribuir ciertos caracteres anatómicos : ausencia de gomas, presencia del parásito; caracteres humorales : reacción a la luetina de NOGUCHI negativa. Al contrario, cuando la sífilis se desarrolla sobre un *terreno alérgico*, es decir capaz de defenderse, es la sífilis cerebral que va a eclosionar, caracterizada por su tendencia a localizar los procesos, por la producción de gomas, por la ausencia de parásitos, en fin por una reacción positiva a la luetina de NOGUCHI.

Alergia y analergia explican pues, porque es una sífilis cerebral o una parálisis general que se desarrollará en un sujeto determinado. Se viene hoy día a considerar que el principal factor en el determinismo de la neuro sífilis reside en las particularidades del terreno local, en la especie, el tejido nervioso, en la influencia modificatriz que ejerce sobre el parásito, sobre su virulencia y sobre su resistencia. De una manera general, en las condiciones especiales que el tejido nervioso ofrece al crecimiento y a la reproducción del espiroqueta.

INFLUENCIA DE LA MALARIA SOBRE EL CUADRO
HISTOPATOLOGICO DE LA PARALISIS GENERAL

I

MODIFICACIONES DE LA FÓRMULA ANATÓMICA.

El exámen microscópico de cerebros pertenecientes a paralíticos generales invalidados muestra de una manera evidente la influencia de ese tratamiento. Aún más, se ha podido hacer constataciones del mas grande interés, gracias a las cuales se ha adquirido nociones completamente nuevas. A la hora actual, el número de casos estudiados, la multiplicidad de los autores que han atacado el problema, los resultados concordantes traídos, permiten de sacar ciertas conclusiones. A los primeros estudios de STRAUSLER y KOSKINAS, LOWENBERG, KIRCHBAUM, NAKAMURA, LEHOCZKY, GUREWITZ, JAKOB, SPIELMAYER, FREEMAN, FERRARO, WILSON, LHERMITTE hay que añadir los trabajos mas recientes de BRUTSCH, MINGAZZINI, SCHUSTEROWA, SIERRA, KAISAKU, LAIGUEL, LEVASTINE y CONSTANTINESCO, PAULIAN, BENVENUTI, MARI, OMARU, RUBY STERN, STOLI, H. H. MERRITT, GUIRAUD y AJURIAGUERRA, BELA HECHST, W. FREEMAN, ELDRIDGE y HALL, etc. cuyos resultados son sensiblemente análogos a los primeros. La monografía de LEROY y MEDAKOWITCH en 1929 y la mas reciente de BENVENUTI en 1934 reflejan bastante bien el balance que se podía hacer en ese tiempo.

Vamos a recordar brevemente los principales de estos estudios.

STRAUSLER y KOSKINAS publicaron, los primeros, en 1923 el exámen de siete cerebros de paralíticos malarizados, de las cuales cuatro habían muerto después de haber presentado una buena remisión y los otros tres durante el curso del tratamiento.

En el primer grupo el caso 1 atañe a un paralítico general de edad de 55 años que presentaba una demencia profunda, megalomanía. Síndrome físico completo, síndrome humoral típico en la sangre y en el líquido céfalo raquídeo. Después de la malaria, presentó una remisión buena y hasta pudo recuperar sus acti-

vidades profesionales. Muere seis meses después por angor per-toris. El exámen histológico puso en evidencia un debil espesamiento fibroso de las meningeas, la integridad de los vasos, la ausencia de infiltración peri-vascular y de proliferación neuróglia. Un exámen mas atento mostraba, sin embargo, algunos focos vasculares, cerebrales y meningeos, una ligera proliferación micróglica, pero no había modificaciones notables de la arquitectura celular de la corteza. En resumen, ninguno de los signos clásicos de la meningo-encefalítis. Punto a retener la corteza temporal solo presentaba algunos aspectos de lesiones evolutivas : infiltración vascular, proliferación microglial, desordenamiento de la cito-arquitectura cortical.

El caso 2, concierne a un enfermo muerto, despues de una remisión corta, por insuficiencia cardiaca. La imagen histológica se acercaba aquí mas a la encefalitis paralítica : infiltración vascular, proliferación micróglica, focos meníngicos. Aquí como en el caso precedente las lesiones eran mas evidentes e intensas al nivel de la parte mediana de la corteza temporal.

El caso 3 muestra la misma regresión de las lesiones que el caso 1.

El caso 4, se refiere a un enfermo que despues de una remisión completa sucumbe accidentalmente. El exámen microscópico revelaba una imagen histológica de encefalitis paralítica en regresión neta. La remisión habiendo sido mas prolongada, la regresión de las lesiones era mas evidente que en los casos anteriores. Las reacciones inflamatorias, notablemente raras y discretas, consistían en un pequeño número de linfocitos acumulados en algunos pre-capilares aislados; los plasmocitos eran excepcionales; las meninges no ofrecían sino en raros islotes una infiltración linfocitaria discreta. La arquitectura celular parecía poco alterada.

Al contrario los casos 5, 6, y 7, de enfermos muertos en curso de tratamiento mostraban una exacerbación del proceso meningo-encefáltico; exacerbación que se traducía por una infiltración meningo vascular intensa, por la proliferación abundante de micróglia y, por la presencia de ciertas regiones de verdaderas gomas miliars.

STRAUSLER y KOSKINAS se creen pues autorizados a concluir que hay un paralelismo notable entre la duración y la calidad de la remisión y la atenuación del cuadro histopatológico de la enfermedad de BAYLE. Notaron además, que cuando la muerte so-

breviamente durante el tratamiento malárico se constata un aumento de proceso inflamatorio y la extinción de los exudados celulares : es la "inflammation curativa", para emplear el término de los autores de lengua alemana. En los estados ulteriores la infiltración difusa de la encefalitis se condensa y se reduce para permanecer visible únicamente en ciertas regiones donde hasta puede tomar el aspecto de gomas miliarias. Una conclusión general parece pues, desprenderse de las constataciones de STRAUSLER y KOSKINAS y es que la malaria acciona transformando una lesión inflamatoria difusa, de carácter no luético, en una lesión mas netamente vascular, mejor circunscrita y de carácter sífilítico. *En una palabra la malaria terciariza la parálisis general.*

Las conclusiones de STRAUSLER y KOSKINAS no fueron confirmadas por KIRSCHBAUM que estudió minuciosamente veintidos cerebros. Este autor concluye de sus investigaciones histológicas que la influencia del tratamiento malárico determina únicamente una reducción de la extensión y de la actividad del proceso histopatológico, pero sin que exista una diferencia cualitativa apreciable. KIRSCHBAUM no cree pues, en la terciarización de la parálisis general bajo la influencia del paludismo, queremos decir que no cree en la transformación de la encefalitis paralítica en sífilis cerebral.

NAKAMURA al contrario constata no solamente una regresión de los procesos histológicos, sino también una transformación cualitativa del mismo. Este autor insiste, en efecto, sobre la constante desaparición de los plasmocitos y sobre la predominancia linfocítica de los exudados, aún más, paralelamente hay una disminución de los focos inflamatorios que presentan tendencia a localizarse en regiones determinadas.

LÖWEMBERG confirma igualmente las conclusiones de STRAUSLER y KOSKINAS. En un caso de muerte después de remisión neta, el exámen mostraba lesiones tan poco marcadas y poco características que en la ausencia de antecedentes clínicos, el diagnóstico de enfermedad de BAYLE le parecía imposible.

A conclusiones análogas se adhieren SPIELMAYER, BRAVETTA, MINGASSINI, en 1926. Estos autores encuentran en los cerebros de parálisis malarizados muertos después de haber presentado remisiones, imágenes histopatológicas regresivas, parecidas a las que se encuentran en los casos estacionarios.

GUREWITCH observa al igual que STRAUSLER y KOSKINAS una agravación del proceso anatómico al comienzo del tratamiento.

En los casos de muerte durante la impaludación, este autor encuentra un aumento notable de las reacciones inflamatorias en toda la corteza cerebral y en los núcleos grises de la base, inflamación en la que domina la plasmocitosis. En esta fase la imagen histológica es la de los cerebros paralíticos, no tratados, que presentan un brote evolutivo agudo. Al contrario afirma GUREWITCH, cuando se examina el cerebro en un período alejado de la malarización, las modificaciones regresivas que se encuentran son netamente resaltantes; lo mismo que el crecimiento de los procesos de desintegración de las células exudadas. En fin, cuando los enfermos han tenido un tratamiento prolongado el cuadro anatómico se aproxima tanto del cuadro de la sífilis cerebral que hasta puede engañar.

Del exámen de una quincena de casos, en que la muerte sobrevino después de un tiempo mas o menos largo de la cura, WALTER FREEMAN saca conclusiones análogas y va aún mas lejos, pues no solamente este autor ha notado la exacerbación del proceso paralítico cerebral al comienzo del tratamiento, la regresión del mismo proceso y su transformación cualitativa en las fases alejadas, sino todavía que señala el hecho que el exudado de células linfo-plasmocitarias se encuentra, no ya libremente al interior de las vainas adventiciales, sino encerrado en las mallas de una red colágena abundante, lo que indica un trabajo de organización y de reducción de los focos inflamatorios. Así pues, la acción de la malariaterapia le parece producir no solamente modificaciones regresivas de la encefalitis paralítica, sino todavía permite una reacción salutaria del organismo cuya meta sería la reconstitución, la reorganización de la arquitectura citológica de la corteza cerebral removida por la afección. GERSTMANN pudo estudiar el cerebro de un paralítico muerto dos años después de la impaludación. El interés de esta observación reside en el hecho que durante la remisión el enfermo presentó un delirio paranoide y alucinatorio típico. En este caso GERSTMANN encontró una reducción de la difusión lesional, una tendencia a transformar la imagen paralítica en la de la sífilis cerebral. Este autor puso en evidencia además, una atrofia de la zona temporal que rodea el virus de HECHSL. Relacionando esas constataciones del hecho que los delirios paranoides se observan únicamente en los casos de sífilis cerebral y la frecuencia con la que se les ve aparecer en los paralíticos generales malarizados, el autor emitió la hipótesis según la cual la acción favorable del paludismo se debe a que esta afección es susceptible de transformar la enfermedad de BAYLE en neuro sífilis terciaria. Las primeras constataciones anatómo-patológicas estaban pues de acuerdo para mostrar que la malaria desencadena al comienzo una exacerbación de la me-

ningo encefalitis que llega en seguida a una regresión notable del proceso y hasta, en cierto grado, a una reconstitución de la cito-arquitectura cortical.

Pero, pronto, otros investigadores publicaron hechos discrepantes. Es así que LEHOCZKY no encontró en los casos que tuvo ocasión de examinar las modificaciones descritas por STRAUSLER y KOSKINAS, corroborados por GUREVITCH, FREEMAN, etc. LEHOCZKY se inscribe netamente en contra de la existencia de esta exacerbación del proceso inflamatorio, de la famosa "inflamación curativa", punto en el que está de acuerdo con investigadores como BIELSCHOSKY y SPIELMAYER. LEHOCZKY no admite tampoco la noción de la transformación del proceso histopatológico característico de la enfermedad de BAYLE en un proceso de naturaleza propiamente sífilítica. En fin, el mismo autor se inscribe todavía contra la pretendida reorganización favorable de la estructura laminar de la corteza. En una palabra según LEHOCZKY la malaria no tiene ninguna influencia sobre los elementos nerviosos.

Es también a conclusiones igualmente opuestas que llega FERRARO en una importante memoria, basada sobre la observación anatómico-clínica minuciosa de 29 casos, que murieron entre quince días y veintiseis meses después de la inoculación del *plasmodium vivax*. De sus estudios conducidos con precisión y rigor, FERRARO se cree autorizado a elevarse contra la tesis sostenida por STRAUSLER y KOSKINAS, según la cual la malaria tiende a transformar el proceso histológico de la parálisis general en un proceso más restringido y específico cual el de la sífilis cerebral.

Las diferencias anatómicas entre estas dos afecciones han sido precisadas y bien codificadas por ALFONS JAKOB : difusión de las lesiones conjuntivo-vasculares y nerviosas en la enfermedad de BAYLE, mientras que el proceso sífilítico terciario, en el cerebro y en las víceras se condensa y se concentra en ciertas regiones y sobre todo en el tejido conjuntivo vascular donde da lugar a la formación de gomas y granulomas. La opinión de JAKOB ha sido, así como lo hemos visto aceptada y ensalsada por numerosos autores entre los cuales está DUJARDIN. Esta diferencia reside pues, según la doctrina en curso en la falta de reacción del tejido cerebral ante la agresión del *treponema* de la sífilis, en la enfermedad de BAYLE. Al contrario la reacción de defensa se afirmaríase en la sífilis cerebral llegando hasta formar gomas miliares y nódulos específicos. La presencia, rara pero frecuentemente señalada desde hace algún tiempo de gomas miliares debe pues ser tomada, según JAKOB, como la marca de una reacción

de defensa del tejido cerebral contra los espiroquetas o sus toxinas. Habría pues en la parálisis general una lucha imperfecta, algunas veces simplemente esbozada, en regla general despreciable y siempre insuficiente, del tejido nervioso contra el espiroqueta, esta ausencia de reacción es pues comparable a la alergia. Es en suma el estado analérgico del que hablara mas tarde DUJARDIN.

Es la razón por que la opinión de STRAUSLER y KOSKINAS parecía seductora, puesto que explicaba la acción de la malaria por el aumento, la activación de las reacciones defensivas del organismo. Pero esta teoría por seductora que le parezca a FERRARO, no armoniza con los hechos que él ha podido constatar. Hay, en efecto, una atenuación del proceso, pero la reducción del número de los elementos celulares que infiltran los espacios perivasculares interesa, a la vez e igualmente, los linfocitos y los plasmocitos. Aún mas, sobre los 29 casos minuciosamente examinados por FERRARO, dos solamente presentaban la formación de granulomas y nunca se pudo ver la más mínima goma miliar, no ha constatado tampoco la existencia de un estado de exacerbación de las lesiones de encefalitis. Según el autor italiano la malariaterapia no ejerce pues ninguna influencia excitante sobre el proceso paralítico cerebral ni determina ninguna regresión de éste proceso hacia el tipo histopatológico de la sífilis nerviosa terciaria.

FERRARO se ha preocupado también de estudiar el paralelismo que se supone existir entre el cuadro clínico y las lecciones anatómicas. De sus prolijas investigaciones, conducidas con método, rigor y precisión, concluye que ese paralelismo no existe. En efecto, en un grupo de 18 casos se constató la existencia de una reducción y atenuación del proceso histológico mientras que ninguno de esos enfermos había presentado en el período post-malárico, mejoría clínica apreciable. Al contrario en otros casos a pesar de haberse anotado una remisión clínica importante, el cuadro anatómico estaba poco modificado. Esta oposición puede parecer sorprendente y paradógica a primera vista, en realidad no lo es tal si se considera así como lo ha hecho LHERMITTE que "el proceso mórbido más saltante continúa evolucionando (a pesar de la malaria); pero este proceso no es todo en la parálisis general, aún más se puede decir sin exageración que, si es el más importante, el más resaltante, *no es a él que se puede atribuir los desórdenes de la esfera psíquica.*" * Según toda evidencia estos desórdenes están en relación con las alteraciones funcionales u orgánicas de los ele-

* Subrayado por nosotros.

mentos nerviosos mismos. Si se quiere establecer un paralelismo entre las modificaciones lesionales de la parálisis general y transformación del cuadro clínico que se observa después de la aplicación del tratamiento malárico, no es el proceso inflamatorio mismo, la infiltración de las vainas peri-vasculares y de las meninges, por ejemplo, que habría que considerar, sino más bien, el estado de las fibras nerviosas y de las neuronas corticales". Este estudio, la investigación del estado de las fibras y axonas corticales, ha sido tentado por FREEMAN, para quien la malariaterapia sería susceptible, no solamente de suspender la acción degenerativa del proceso paralítico sino aún de permitir al organismo una reacción salutaria cuyo coronamiento sería la reconstitución de las diferentes capas de la corticalidad desorganizadas por la enfermedad. FERRARO señala que la disparidad entre el cuadro clínico y el cuadro anatómico es mucho menos saltante cuando se tiene en cuenta, no ya la intensidad de las lesiones vásculo-conjuntivas, sino el estado de las neuronas corticales; opinión que viene a reforzar la anteriormene anunciada por WALTER FREEMAN.

Otro punto, igualmente interesante, ha sido puesto en relieve por FERRARO, y es la evolución de las lesiones largo tiempo después de la impaludación. En otras palabras, el porvenir del cerebro paralítico tratado por la malaria. En los casos en que la mejoría clínica era evidente, las lesiones degenerativas neuronales no dejaron por eso de proseguir su marcha progresiva, así que atestigua la proliferación persistente de la neuroglia. Aún cuando el proceso inflamatorio ha sido muy atenuado, apagado aún, la multiplicación de las células neuróglícas, sobre todo de los microglíocitos, persiste. Vemos pues que la impaludación preventiva de los sifilíticos no está de acuerdo con los hechos que nos enseña la *anatomía patológica*. Puesto que el hecho de haber contraído un paludismo no impide la evolución de las lesiones. Este punto que merecería largo desarrollo debe tenerse en cuenta para luchar contra la tendencia de los malariaterapeutas "autrance", del mismo WAGNER VON JAUREGG, para quienes la mejor profilaxia de la parálisis general sería impaludar a todos los sifilíticos.

En sus investigaciones metódicamente conducidas FERRARO ha tratado de resolver un último problema, cual es el de zanjar la cuestión debatida, de saber si la malaria tiene mejor resultado cuando el proceso paralítico se encuentra en estado agudo, crónico o estacionario. Se sabe que la clínica parece demostrar que el resultado terapéutico es mejor cuando se aplica el paludismo en los enfermos cuyas manifestaciones mórbidas parecen agudas.

Sin embargo desde el punto de vista anatómico FERRARO se inscribe contra esta opinión, puesto que mientras más intenso es el proceso inflamatorio menos afectiva es la influencia de la malariaterapia.

Las conclusiones de FERRARO que hemos analizado largamente, porque tienen el valor de haberse proseguido durante varios años y en condiciones óptimas de metodología, se inscriben contra las de STRAUSLER y KOSKINAS pero no están completamente de acuerdo con las que RICHARD WILSON ha sacado del examen minucioso de 38 casos, fallecidos entre cuatro días y seis años después del tratamiento por la malaria. Según el autor inglés se puede dividir la influencia del tratamiento palúdico en tres grandes períodos : el primero, de exacerbación; el segundo, de restitución; el tercero de recrudescencia.

La descripción que da WILSON de los dos primeros períodos que se extienden de la eclosión de los accesos febriles hasta tres semanas después de su fin y de tres a seis semanas, se puede superponer a las descripciones, que ya conocemos, debidas a STRAUSLER y KOSKINAS, a GUREWITSCH, a NAKAMURA, a W. FREEMAN etc.

Es el tercero, *período de recrudescencia*, que importa conocer. Al contrario de lo que se podía pensar a primera vista, es decir que a medida que la remisión se prolonga el proceso paralítico se apagaría más, al contrario pues de ese razonamiento a priori R. WILSON ha observado la *reviviscencia y la exacerbación del proceso paralítico, reducido y frenado más o menos largo tiempo por la malariaterapia*. En todos los casos en que la remisión se prolongó más de un año, se pudo constatar en efecto infiltraciones difusas, banales, de elementos linfo-plasmocitarios; más particularmente es la infiltración macisa que se localiza en ciertos puntos de la corteza, que depasa las vainas peri-vasculares para invadir el tejido nervioso mismo; en algunos sitios los focos de esta infiltración macisa, centrados por un vaso a paredes espesadas, a luz obstruída, alrededor del cual existe una zona de necrosis, realizan un cuadro histológico análogo al de las gomas sifilíticas.

De la monografía que R. WILSON ha publicado en «EL BRAIN» resaltan pues dos hechos importantes : por una parte, la exacerbación inicial del proceso inflamatorio bajo la influencia del paludismo; por otra parte la *reviviscencia del proceso*, después de un silencio más o menos prolongado, *reviviscencia que se acompaña de una modificación cualitativa del proceso inflamatorio*. Modificación que tiende a transformarlo en un proceso más limitado de carácter histológico propiamente sifilítico.

Recientemente SCHUSTEROWNA pudo estudiar nueve cerebros de paralíticos malarizados. Tres, fallecidos poco tiempo después de la impaludación, revelaban una exacerbación del proceso linfocítico acompañada de una reducción del número de plasmocitos; en esos tres casos había pues, en resumen, una modificación cuantitativa y cualitativa. En los otros seis casos, fallecidos largo tiempo después de la impaludación, este autor puso en evidencia una reducción neta del proceso inflamatorio, los raros focos encontrados no encerraban sino linfocitos.

Sobre los nueve casos estudiados por A. MARI, dos solamente presentaban una regresión de las lesiones inflamatorias, en ninguno de esos casos el autor pudo poner en evidencia una tendencia a la terciarización de las lesiones.

KEISAKU ha estudiado dos casos. El primero fallecido seis meses después de la impaludación durante los cuales presentó una buena remisión, revelaba imágenes histológicas del proceso en regresión generalizada, salvo en ciertos sitios donde se notaba la presencia de gomas. En el segundo caso, sin mejoría clínica, se veía un proceso en regresión menos marcado pero con igual tendencia a la localización.

LAIGNEL-LEVASTINE y CONSTANTINESCO han podido examinar dos casos fallecidos durante el tratamiento. Estos autores han constatado una exacerbación evidente de las reacciones inflamatorias conjuntivo-vasculares y micróglicas, lo mismo que una fuerte degeneración de los elementos nerviosos: En los dos casos había una tendencia a "transformar la difusión de las lesiones paralíticas en un proceso más localizado y activo como es el de la sífilis cerebral". Recientemente PAULIAN y BITRICEANU han publicado el resultado de sus investigaciones que es sensiblemente análogo al precedente.

BRUTSCH concluye, de los numerosos exámenes que ha tenido ocasión de hacer, que la exacerbación del proceso vásculo-conjuntivo del comienzo tiende a provocar la reacción del tejido retículo-endotelial en todo el organismo. BRUTSCH ha podido notar además, una atenuación más grande de las lesiones al nivel del lóbulo frontal mientras que éstas se exacerbaban al nivel del lóbulo temporal y de los núcleos grises centrales. *El desplazamiento del proceso inflamatorio del lóbulo frontal hacia el lóbulo temporal tiene lugar durante el período febril.* Este hecho entrevisto por GERSTMANN ha servido de base para la edificación de una ingeniosa teoría, que peca por demasiado mecanista en nuestro sentido, defendida sobre todo por

LEROY y MEDAKOWITCH según la cual la excitación por el proceso inflamatorio del lóbulo temporal y en particular de la zona auditivo-sensorial y auditivo-psíquica explicaría los delirios alucinatorios y paranoídes que se constata después de la malariaterapia. Este punto lo desarrollaremos más adelante.

BENVENUTI ha estudiado un caso muy interesante, porque se refiere a un enfermo fallecido después de una corta remisión y una recidiva alucinatoria y delirante. BENVENUTI constató una ligera disminución de las infiltraciones peri-vasculares y mucho más fuerte de la proliferación micróglica; pero los elementos nerviosos estaban fuertemente alterados, y se notaba además, una tendencia a la terciarización de las lesiones. Este autor pensaba que la acción del paludismo se manifiesta transformando la enfermedad de BAYLE en sífilis cerebral. Pero en el libro que ha publicado en 1933, el autor italiano es menos afirmativo y se muestra escéptico cuanto a la simplicidad de los hechos que pretende establecer la doctrina ahora clásica de STRAUSLER y KOSKINAS. BENVENUTI pasa en revista todas las teorías sostenidas y las somete al tamiz de una crítica sana y razonada que es necesario seguir en el texto. La lectura del libro de BENVENUTI es esencial para quien quiera penetrar en las obscuridades de este problema de la malariaterapia.

En el trabajo publicado no hace mucho por OMARU se ha estudiado trece casos clínicos de delirios paranoídes post-maláricos, de los cuales dos han podido ser examinados histológicamente. En el primero, fallecido dos años después de la impaludación, en las cuales presentó un delirio paranoíde y alucinatorio intenso, OMARU ha podido constatar una atenuación del proceso inflamatorio, una terciarización de las lesiones, numerosas imágenes de arteritis tipo HEUBNER. El estudio arquitectónico, proseguido, según las prescripciones establecidas por VON ECONOMO, de los diferentes campos cerebrales ha mostrado una degeneración laminar marcada en el lóbulo temporal. En el segundo caso, fallecido veinte meses después del tratamiento y eclosión del delirio paranoíde, el autor japonés encontró imágenes histológicas de un proceso estacionario, al mismo tiempo que por sitios se asistía al despertar del proceso inflamatorio señalado por R. WILSON. Había además, una degeneración laminar intensa, pero no se ceñía a una patoclisis dada, de las circonvoluciones centrales y del lóbulo temporal.

GIRAUD y AJURIAGUERRA publican, en setiembre de 1934, el resultado de sus investigaciones sistemáticas practicadas en 15 cerebros de parálisis malarizadas y en 15 cerebros de parálisis no tratados, como control. Les parece que una revisión crítica de los trabajos anteriores es necesaria para reaccionar contra la tendencia demasiado frecuente a resumirlos de manera excesivamente simple y uniforme, y poner al debe o al haber de la malariaterapia todas las lesiones que se alejan del cuadro clásico. En primer lugar, no se tendría bastante cuenta del estado anátomo-patológico, muy variable, del cerebro de los parálisis generales en el momento en que se les somete a la acción del paludismo. La noción "del período de restitución caracterizado por la vuelta a la estratificación normal de las células corticales", les parece ser una fórmula demasiado categórica; en efectuando se examina un corte de una circonvolución cuya estratificación celular ha sido desorganizada se constata que este aspecto resulta sobre todo de la *desaparición* de numerosas células nerviosas. Desde entonces es imposible de creer que bajo la influencia de la malaria las células nerviosas van a resucitar y a alinearse de nuevo como si fueran soldados. Entre los parálisis malarizadas, los que presentan una cito-arquitectura normal no la habían perdido y los que la habían perdido se estabilizan, en los casos favorables, con un déficit demencial cicatricial. GIRAUD y AJURIAGUERRA ponen igualmente en duda la presencia de gomas, típicas verdaderamente características en los cerebros malarizados; cuanto a las gomas dichas miliares no serían sino una reacción peri-vascular muy densa y más acentuada en algunos niveles o se trataría otras veces, de una reacción meníngea más intensamente linfocitaria que de costumbre. Estos autores insisten sobre la aparición de lesiones graves en regiones habitualmente poco atacadas, lesiones que dan lugar a las *recaldas neurológicas de la parálisis general*. Estas se caracterizan por el hecho que después de algunos meses, un año o más de mejoría relativa se desarrollan síndromes neurológicos comparables a los que produce una lesión en foco: hemiparesia, síndrome talámico, síndrome parkinsoniano, risa y llanto espasmódicos y hasta mielitis transversal. Estas complicaciones parecen ser la expresión clínica de las lesiones anatómicas a predominancia insular, probablemente idénticas a las lesiones descritas por RICHARD-WILSON en el período de recrudescencia, pero situadas fuera de la corteza cerebral.

Según GIRAUD y AJURIAGUERRA la transformación de las lesiones bajo la influencia de la malariaterapia existe, pero no se

trata de una terciarización del proceso. No se trataría pues de un proceso de defensa eficaz que localiza las lesiones en un pequeño espacio para triunfar mejor de la agresión del espiroqueta; la prueba está en que al lado de la zona de inflamación intensa existen lesiones difusas y que el aspecto histológico no es el de una goma sifilítica comparable a las que se encuentran en la piel o en el hígado por ejemplo; las lesiones recordarían mas bien las del chancro; infiltración en sábana y perivascularitis.

Ahora que hemos resumido brevemente los hechos anatómicos publicados hasta el día, algunos puntos deben desprenderse de esta exposición y ser discutidos; a saber : el paralelismo anatómico y humoral, la presencia del espiroqueta de SCHAUDINN, las crisis convulsivas post maláricas, en fin la cuestión de los delirios alucinatorios y paranoídes.

1) RELACION ENTRE LAS CONSTATAIONES ANATOMICAS Y LAS CONSTATAIONES HUMORALES

En realidad tenemos pocos documentos que permiten de zanjar el problema. Sin embargo R. WILSON insiste particularmente sobre el asunto, anotando los lazos que unen la evolución de las reacciones serológicas con la cualidad e intensidad del proceso histológico son verdaderamente saltantes en los diez casos en que él pudo estudiarlos. En estos casos la muerte sobrevino entre un año a dos años y medio despues de la impaludación. En cinco casos se constató durante la mejoría una reducción notable de las reacciones serológicas que va de par con la regresión marcada de las lesiones anatómicas que reveló el exámen microscópico. Entre los cinco casos las reacciones serológicas se modificaron apenas y hasta se acusaron todavía mas lo que va de par con una agravación del proceso inflamatorio.

Otros casos hacen, sin embargo, excepción a este paralelismo. Así dos, en los cuales las relaciones precedentes estaban invertidas. En seis casos que se acompañaron de ataques epilépticos no se pudo evidenciar relaciones aparentes entre la intensidad de las reacciones humorales y la intensidad de las lesiones anatómicas.

WILSON se pregunta si las relaciones constatadas en los primeros diez casos son una pura coincidencia o si son la prueba de una estrecha unión de los dos procesos; en cuyo caso la inmutabilidad de las reacciones humorales testimoniaría de la gravedad del proceso paralítico; entonces sería posible de sacar conclusiones practicas importantes. El autor inglés anota sin embargo que es necesario hacer restricciones a una tal generalización, puesto que el paralelismo-clínico y humoral no es riguroso, es decir, que las buenas remisiones no estan siempre acompañadas de las mejores negativaciones humorales e inversamente. Estas conclusiones están de acuerdo con las que P. MASQUIN y O. TRELLES sacan de su experiencia clínica basada en mas de 100 casos.

II) EL PARALELISMO ENTRE EL GRADO DE LA REMISION Y LA INTENSIDAD DE LAS LESIONES ANATOMICAS

Así como hemos visto precedentemente varios autores y sobre todo FERRARO, se han preocupado de estudiar el paralelismo que se supone existir entre las variaciones del cuadro clínico constatadas despues de la malariaterapia y las modificaciones de la fórmula histológica bajo la influencia del tratamiento. En el estado actual de las técnicas histológicas, el problema no puede ser definitivamente resuelto, pues que el deficit psicológico se debe al bloqueo funcional de las células nerviosas, bloqueo que puede ser realizado por una lesión visible de las células o de las fibras, o unicamente por la ruptura de las sinapses producida por la toxina del treponema.

III) ACCION DE LA MALARIA SOBRE EL ESPIROQUETA DE LA SIFILIS

Es muy frecuente de constatar la presencia de numerosos espiroquetas en los cerebros de los paralíticos generales, mientras que nunca se les encuentra al nivel de las lesiones de sífilis terciaria cerebral. Era pues importante el saber la influencia que podía tener sobre ellos la malaria. Numerosos autores han ensayado de resol-

ver este problema. BIELSCHOWSKY no ha podido encontrar nunca los espiroquetas en el cerebro de paralíticos muertos durante o inmediatamente después de la impaludación. KIRSCHBAUN, WEELER, FREEMAN, OLEARY han obtenido igualmente resultados negativos, BRAVETTA que en numerosos exámenes encontraba en un 70 por ciento de paralíticos no tratados el espiroqueta, no ha podido ponerlos en evidencia después de la malariaterapia. WILSON en seis casos, complicados de ataques epilépticos, no pudo poner en evidencia la presencia del espiroqueta sino en un solo caso. Este autor insiste sobre el hecho que la ausencia aparente (los hechos negativos no tendrían un valor absoluto que si se examinara todo el encéfalo en cortes microscópicos seriados), de espiroquetas durante la fase de restitución contrasta netamente con la presencia del parásito durante la fase de recrudescencia.

KIHN pudo examinar doce cerebros de paralíticos muertos después de un tiempo variable de impaludación y pudo encontrar el parásito en dos casos. O. FOERSTER ha realizado una biopsia cerebral en tres paralíticos antes de la impaludación, el examen al ultra microscopio mostró la presencia del parásito en los tres casos. La biopsia practicada después de la impaludación no mostró la presencia del treponema sino en dos que estaban en período de recaída mientras que en el tercero, donde el examen se hizo inmediatamente después del tratamiento de la investigación fué negativa.

LAINEL-LEVASTINE y CONSTANTINESCO, PAULIAN y BITRECEANU han insistido sobre el hecho que en los casos en que la muerte sobreviene al comienzo de la malarización se constata la presencia de numerosos espiroquetas, pero que la mayor parte están disminuidos de talla, fragmentados. A medida que el paludismo hace sentir su influencia el treponema se vuelve más raro para en fin desaparecer completamente.

BENVENUTI, OMARU, que han podido examinar varios cerebros de paralíticos malarizados muertos en plena recaída han podido constatar la presencia de numerosos espiroquetas. Mientras que A. MARI no pudo encontrarlos en 9 cerebros examinados a pesar del cuidado y proligidad con que se realizó esta investigación.

IV — LA EPILEPSIA EN LOS PARALITICOS GENERALES MALARIZADOS.

La existencia de crisis epilépticas en el curso de la parálisis general es bien conocida, pero, desde la práctica de la malariaterapia se discute bastante la patología de ciertas crisis convulsivas aparecidas tardíamente en pacientes impaludados. Antes del empleo sistemático de la malaria-terapia se observaba crisis convulsivas que se podían clasificar, con MARCHAND, en dos grupos : ciertas crisis comiciales, aún muy frecuentes, no parecían tener ninguna influencia sobre la evolución de la afección; en otros enfermos al contrario, cada crisis era el preludio de una agravación de la enfermedad y marcaba el comienzo de un nuevo brote evolutivo hacia la demencia terminal. Cuanto a la crisis que se observa largo tiempo después de la impaludación, ¿debemos incriminar en la patogenia de las mismas, la malaria-terapia, como lo sostienen LEROY y MEDAKOVITCH? Para estos autores en efecto, tanto los delirios secundarios y las secuelas motrices convulsivas son accidentes que dependen de la evolución de la infección palustre. Sería pues el hematozoario mismo que provocaría, por uno u otro mecanismo estos accidentes. Como conclusión práctica : en esos casos, no es al tratamiento antiespecífico al que se debe recurrir sino más bien a una terapéutica anti-palúdica.

Según EHRlich y HAUPTMANN las crisis comiciales se deben a la destrucción de los espiroquetas por los mecanismos de defensa cerebrales. De aquí que, en los cerebros de parálisis impaludados en los que no se encuentra el espiroqueta, se haya podido concluir que la fragmentación, la dispersión del parásito bajo la influencia de la malaria, puede determinar la aparición de los accidentes convulsivos. R. WILSON cuyas investigaciones anatómicas hemos citado antes, se inscribe netamente contra esta interpretación. Según CLAUDE y MASQUIN el paludismo no puede ser incriminado puesto que aún en el paludismo espontáneo la epilepsia es una complicación rara y no se observa en general sino en los accesos perniciosos, a *Plasmodium falsiparum*, mientras que el rol de la sífilis en materia de epilepsia es innegable y largamente demostrado,

V.—LOS DELIRIOS SEGUNDARIOS A LA MALARIA TERAPIA.

Como se sabe, uno de los puntos mas interesantes que ha revelado la malariaterapia es la eclosión de delirios a sistematización mas o menos neta en los paralíticos generales tratados por el método de WAGNER VON JAUREGG. Estos delirios que tienen un aspecto clínico variable y que se han denominado las parafrenias paralíticas, los delirios paranoídes o delirios alucinatorios post-maláricos, sobrevienen con gran frecuencia, en un veinte por ciento de los casos. Pero los clásicos, BAILLARGER, MAGNAN, SERIEUX habían notado que cuando un paralítico general presentaba una complicación febril, fiebre tifoidea, erisipela, etc. no era raro de ver aparecer un delirio paranoídeo. Es GERSTMANN que insiste el primero en 1921 sobre la frecuencia de estos delirios que aparecen despues de la malariaterapia, por lo cual los llama delirios secundarios. Desde entonces varios autores los han estudiado con predilección : VERMEYLEN, LEROY y MEDAKOVITCH, BENVENUTI, BELA HECHST, PAPS, OMARU, MARY, GOTTFRIED, MASQUIN y BOREL.

Se caracterizan por que tienen una sintomatología delirante inhabitual en la parálisis general, ya sea que se trate de delirios alucinatorios a predominancia auditiva, llegando a veces a sistematizarse en forma coherente como verdaderos delirios de persecución. GERSTMAN ha señalado también formas catatónicas que según LEROY y MEDAKOVITCH son mas bien formas con estupor. En algunos casos el cuadro clínico se aproximaba extraordinariamente al de la demencia precoz (CLAUDE) o de la esquizofrenia (BELA HECHST).

Según MASQUIN y BOREL estos delirios secundarios deben ser estudiados no tanto en ellos mismos, como se ha hecho hasta ahora, sino en relación al fondo mental mas o menos modificado por el tratamiento, en relación al grado y modalidad de la remisión. Lejos de ser diferentes de los delirios paralíticos habituales, los delirios secundarios parecen obedecer a las mismas leyes generalss establecidas por los clásicos franceses, FALRET y sobre todo MAGNAN : el debilitamiento intelectual es el hecho esencial, el delirio es el hecho accesorio y sus caracteres de inestabilidad, absurdo, falta de sistematización, no hacen mas que reflejar la demencia. La diferencia reside en que esos delirios, antes

condonados a una rápida desaparición por la evolución demencial, pueden hoy, gracias a la acción de la malaria, fijarse, sistematizarse mas o menos bien y tomar así la apariencia de delirios crónicos. Así pueden reunirse con las formas delirantes atípicas de la parálisis general descritas por los antiguos, observables en el decurso de las meningo-encefalitis a evolución lenta o en remisión espontánea (TRUELLE).

Partiendo de esas críticas MASQUIN y BOREL son conducidos a diferenciar dos grandes grupos de hechos :

Las psicosis del período febril, esencialmente oníricas, en las que el onirismo malárico es todo y la parálisis general, poco.

Las psicosis tardías o parafrenias paralíticas, que aparecen ulteriormente, en un plazo variable : algunos días, algunas semanas y a veces años después de la impaludación; en todo caso en el curso de un período en que la parálisis general es todo y el paludismo nada.

Como se sabe el aspecto clínico de estos delirios era bastante conocido en el curso de las sífilis cerebrales y de la tabes. De allí que GERSTMANN emitiera la hipótesis seductora que la parálisis general tratada por el paludismo, volvía a ser desde el punto de vista psico-biológico una sífilis cerebral y que en ese cambio residía el secreto de la acción del paludismo. Esta hipótesis fué acogida con favor por VERMEYLEN y sobre todo por LEROY y MEDAKOVITCH. Estos últimos insisten con vigor sobre la importancia del desplazamiento de las lesiones inflamatorias hacia el lóbulo temporal y deducen, de una manera mucho mas general, que la localización anatomo-clínica de las psicosis alucinatorias crónicas puede pues hacerse en el lóbulo temporal. Según LEROY y MEDAKOVITCH si el mecanismo fisio-patológico de estos delirios se explica por la excitación de las zonas auditivo-sensorial y auditivo-psíquica, hay que considerar igualmente en la patogenia el rol del paludismo larvado, mal apagado. En realidad, estos delirios son el hecho de la parálisis general puesto que se les puede observar en paralíticos generales tratados con otros métodos y, además, no se les ve aparecer en el curso del paludismo espontáneo o en la malariaterapia de otras afecciones.

De los trabajos diversos que acabamos de resumir, algunas conclusiones generales parecen desprenderse. A pesar de las discordancias que hemos señalado la mayor parte de los autores se encuentran de acuerdo para admitir :

1°.—Al comienzo, un período de exacerbación del proceso inflamatorio, la "inflamación curativa", a la que sigue o alterna;

2°.— Un período de regresión mas o menos marcado, que va de par en general con una remisión clínica;

3°.— La tendencia a la transformación del proceso paralítico, esencialmente difuso, en un proceso de calidad diferente, que se reduce y concentra en ciertas regiones, donde toma un aspecto análogo o vecino del de la sífilis cerebral;

4°.— Una tendencia reaccional del tejido nervioso que se traduce por la fragmentación y la desaparición de los espiroquetas que estaban presentes en el cerebro;

5°.— En una fase mas o menos alejada habría una recrudescencia del proceso inflamatorio que puede acompañarse de una recaída clínica.

MECANISMO DE ACCION DE LA MALARIA- TERAPIA

El problema del mecanismo de la acción terapéutica que ejerce la malaria sobre la parálisis general es uno de los mas oscuros que se presentan a los investigadores en neuropatología. No son, sin embargo, las hipótesis mas o menos ingeniosas, apoyadas sobre bases mas o menos sólidas, las que faltan. Al analizar las transformaciones clínicas, serológicas, anatómicas que presenta el paralítico general a partir del momento en que se le inocula el paludismo, nos apercibimos inmediatamente, que estas no son explicables sino por un mecanismo unívoco, es decir solamente por la modificación de la acción causal, y no del agente causal, puesto que el espiroqueta de SCHAUDINN no es todo en la enfermedad de BAYLE. Esta última resulta, como ya lo hemos visto, de un complejo de interacciones entre el espiroqueta y el organismo. Esto es tan cierto que las hipótesis explicativas basadas sobre la acción de la malaria unicamente sobre el espiroqueta, son insuficientes; del mismo modo que las teorías que contemplan la acción exclusiva de la malarioterapia sobre el terreno. *El paludismo inoculado ejerce su acción al*

al mismo tiempo sobre el parásito y sobre el terreno : sobre el parásito, directamente por un mecanismo todavía desconocido, sobre el terreno, exaltando los medios de defensa del organismo y particularmente los del tejido nervioso.

El análisis de esta acción ha dado lugar a una multiplicidad de trabajos que sería muy largo y hasta inútil enumerar. PLAUT y STEINER, WEYGANDT, MUHLENS y KIRSCHBAUM se inclinan a admitir un aumento considerable de las inmunisinas y anti-cuerpos bajo la influencia de la malariaterapia que como sabemos ejerce una acción selectiva sobre el tejidoretículo endotelial. HOFF y SILBERSTEIN han demostrado experimentalmente la aparición en la sangre y en el líquido céfalo raquídeo de los parálíticos impaludados de anti-cuerpos antiestafilocócicos, antiestreptocócicos, antitíficos, y sobre todo antisisfilíticos. Hecho que atestigua el aumento y hasta la exaltación de los medios de defensa del organismo.

Otros autores se inclinan a admitir una acción directa del paludismo sobre el treponema. Sea por acción propia de la hipertermia, así como parecen haberlo probado experimentalmente JAHNEL y WEICHBRODT, pero este factor no podría ser absoluto puesto que los otros métodos piroterápicos (sulfocina, pirifer, neo-dmelcos, ondas cortas, diatermia, etc.) no dan resultados tan buenos como los de la malaria; que además, es corriente observar muy buenas remisiones después de un paludismo poco febril o casi afebril, o bien sea por acción directa espiroquetocida del *Plasmodium vivax* mismo, opinión sostenida sobre todo por el inventor del método, WAGNER VON JAUREGG, quien apoya su hipótesis sobre los argumentos siguientes : la acción nula y a veces nefasta de la malaria sobre los vasos cuyas lesiones hasta pueden agravarse; la reacción inflamatoria particularmente intensa constatable durante la impaludación; la acción diferente de la malaria sobre la sífilis cerebral y sobre la sífilis cutánea. Pero esta hipótesis despierta muchas objeciones y ha sido bastante criticada.

Según otros investigadores la acción de la malaria se ejercería por activación cito-plásmica como lo ha sostenido VAN BOGAERT, o modificando el estado de la barrera hemato-encefálica, como piensan POTZL, SCHULZE y numerosos otros autores.

En realidad, si se examinan los hechos serenamente, ninguno de los factores incriminados es exclusivo; todos tienen acción y no son, en último análisis, que los testigos de la exaltación de las reacciones defensivas del organismo, cuya realidad puede objetivarse si se tiene en cuenta el hecho, bien establecido por HOFF y SIL-

BERSTEIN, que el líquido céfalo raquídeo del parálítico impaludado posee "in vitro" un poder treponemicida, que no tiene el líquido del parálítico no tratado.

Este aumento de los medios de defensa del organismo puede objetivarse igualmente empleando la reacción a la luetina de NOGUCHI, que como se sabe es una reacción alérgica. Esta reacción es positiva en la sífilis terciaria en un ciento por ciento de los casos, tiene pues un valor diagnóstico mas grande que el de la reacción de BORDET-WASSERMANN, Al contrario, la reacción a la luetina de NOGUCHI es negativa en la parálisis general, que es una afección analérgica como lo hemos visto ya. Pues bien, la reacción viene a ser positiva en el parálítico malarizado y testimonia pues de la transformación del proceso primitivo analérgico en un proceso alérgico.

Los hechos que las numerosas investigaciones anatómicas de ALFONS JAKOB habían establecido, a saber, que la diferencia anatómica entre la enfermedad de BAYLE y la sífilis cerebral no era sino una cuestión de alergia o anergia del organismo, hechos confirmados por las inducciones anatomo-clínicas de GERSTMANN según las cuales la influencia de la malaria sobre la enfermedad de BAYLE se ejerce transformando su fórmula histo-patológica en la de la sífilis cerebral, estos hechos concuerden pues en sus grandes líneas con los datos clínicos y biológicos. Por eso este conjunto constituye actualmente la doctrina generalmente admitida.

BIBLIOGRAFIA

(Se encontrará la bibliografía completa en las monografías de LEROY y MEDAKOVITCH—1931—, y de BENVENUTI 1933).

BENVENUTI (MARINO) : La influencia de la malariaterapia sobre las lesiones de la P. G. *Ressegna di studi Psichiatrici*. XX. p. 885, 1931.

II. Sul meccanismo di azione della Malariaterapia. I vol. p. 310 *L. Pozzi* Edit. Roma, 1933.

BERTRAND, PERON y ÉLO : Sclerose en plaques Syphilitique chez un P. G. malarisé. *Rev. Neur.* vol. II. p. 441, 1931.

- BRUETSCH. (WALTER L.) : I. Histopathology of Therapeutic Malaria. *Amer. J. of Psychiatry* XII, p. 19, 1932.
 II. Ibidem. *J. of Nerv. and Ment. Dis* LXXVI, p. 209, 1931.
- CLAUDE. (HENRI) : Paralyse generale et schizophrenie. *J. Bel. de Neur. et Psych.* p. 740, 1927.
- COLIS (A.) : Formes psychosiques de la paralyse generale. Essai de pathogenie. *Tésis-Lyon*, 1932.
- COULLONDON : L'impaludation intracerebrale. *Tésis-Paris*, 1933.
- CHEVALIER y MEYER : Le traitement des Syphilis nerveuses par le Paludisme. *VI Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue Francaise.* Paris, 1929.
- DELGADO (HONORIO) : Treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria. *J. Nerv. Ment. Dis.* LV, 1922.
- DUJARDIN Y TARGOWLA : La therapeutique dans la P. G. XXXII.º *Congres des Alienistes et Neurologistes de France.* Anvers, 1929.
- FERRARO (ARMANDO) : The Pathology of General Paresis after Treatment with Malaria. *Arch. of. Neur. a. Psych.* XXI p. 69, 1930.
- FORSTER : Virulencia del espiroqueta en la P. G. *Arch. fur Psych.* LXXXVIII, 1929.
- FREEMAN (WALTER) : Malaria Treatment of General Paresis. *J. of A. M. A.* LXXXVIII, p. 1064, 1927.
- FREEMAN (W.) ELDRIDGE Y HALL : Malaria Treatment of Dementia Paralytica Results in 205 Cases after 5 to 11 years. *South med. J.* XXVII p. 122, 1934.
- GERSTMAN : Die malariabehandlung das Progressiven Paralyse. 1 vol. Wien, 1925.
- FRIBOURG - BLANC : Le traitement, de la P. G. 1 Vol. *Masson, Edit.* Paris, 1929.
- GOTTFRIED (ENGERTH) : Delirante Bilder mit Korperhalluzinationen als klinische Gruppe der mitt Malaria behandelten Paralyse, *Jahr. f. Psych. u. Neur.* XLVIII, p. 125, 1932.
- GUIRAUD I.) : La degenerescence colloide dans la P. G. *Ann. Med. Psych.* vol. II. p. 259, 1934.
- GUIRAUD Y AJURIAGUERRA : Considerations critiques sur l'action de la Malaria sur la P. G. *Paris Medical*, p. 222, 1934.
- GUREWITSCH (M.) : Zur pathologischen Anatomie der Malaria behandelten Paralyse. *Zeitschr. f. d. Ges. Neur. u. Psych.* CV. p. 314, 1926.
- GUTTMANN (L.) Y KIRCHSBAUM : Estudios encefalográficos en la P. G. *Zeits. f. d. Ges. Neur. u. Psych.* CXXI, 1929.

- HECHST (BELA) : Histopathologic findings in cases of General Paresis Resembling Schizophrenia. *Arch. f. Psych.* CII. p. 25., 1934.
- JAKOB (ALFONS) : Uber die endarteritis syphilitica der Kleinhirnrindengefasse. *Zeits. Ges. Neur. Psych.* LIV, 1920.
- II) Zur klinik und pathologischen Anatomie der Progressiven Paralyse. *Zeits. Ges. Neur. Psych.* LV. 1920.
- JAHNEL : Pathologischen Anatomie der syphilis das Nerven Systems. In "Anatomie des Psychosen" Vol. VIII del "Handbuch der Psychiatrie" de O. BUMKE.
- KIRCHSBAUM (W.) : Zur Histopathologie der mit Malaria behandelten Progressiven Paralyse. *Arch. f. Psych.* LXXIII. p. 526, 1925.
- VON LEHOCZKY : Beitrage zur einigen anatomischen Problem der Progressiven Paralyse. *Arch. f. Psych.* LXXX. p. 435., 1927.
- LAIGNEL - LEVASTINE, BOQUIEN Y PUYMARTIN : Eruption de zona au cours de la P. G. *Ann. Med. Psych.* I. p. 77, 1932.
- LEROY Y MEDAKOVITCH. : I.) Paralyse Generale et malarithérapie. 1 vol. O. Doin Edit. Paris, 1931.
- II) Les delires chez les P. G. traités par la malaria. *Ann. Med. Psych.* 1929.
- LEROY, MEDAKOVITCH Y MÂSQUIN : Delire de negation chez une P. G. a la suite de la malarithérapie. *Soc. Clin. Med. Ment.* Mai, 1930.
- LEWIS HUBBARD Y DYAR : Malaria Treatment of Paretic Neurosyphilis. *Am. J. of. Psych.* IV p. 175, 1924.
- LHERMITTE (JEAN) : I) Anatomie Pathologique de la P. G. *Centenaire de la These de Bayle. V^o Rapport.* 1 vol. Masson. Paris, 1932.
- II.) Anatomie Pathologique de l'atrophie optique tabétique. *Reun. ann. de la soc. d'ophtal. Rapport.* Paris, 1933.
- III.) L'influence de la malarithérapie sur les lesions de la P. G. *Encephale*, p. 549, 1929.
- LHERMITTE (J.), DE MASSARY Y TRELLES (J. O.) : Gliose extra-piémérienne syphilitique. *Ann. d'Anat. Path.* Junio de 1933.
- NEMIZOWSKY Y NAZBUTOVITCH : Estados paranoides y alucinatorios post-maláricos de la P. G. *Rev. Psych. Neur. Reflex. Leningrad.* V. p. 16, 1933.
- MARIE (A.) : L'etiologie des delires secondaires après impaludation, *Ann. Med. Psych.* II.—p. 289, 1931.

- MARI : Sulle variazioni del quadro histopatologico della paralisi progressiva in seguito alla inoculazione della malaria. *Riv. di Pat. Nerv. Ment.* XXXVII p. 740, 1931.
- MERRIT (H. HOUSTON) : Relation of Convulsions of Paretic Dementia to sclerosis of Cornu Ammonis. *Arch. Neur. Psych.* XXVII p. 138. 1932.
- MERRIT (H. H.) Y SPRINGLOVNA : Lissauer Type of General Paresis. *Arch. of Neur. Psych.* XXVII p. 987, 1932.
- MASQUIN (PIERRE) Y BOREL : Onirisme malarique et paraphrenias paralytiques. *L'Enceph.* XXIX. p. 73, 1933.
- MASQUIN (P.) Y TRELLES (J. O.) : Le Liquide Céphalo rachidien des Paralytiques malarisés. *Gazz. Des. Hopit.* 1935, Mars.
- NAKAMURA (J.) : Ueber veränderungen in der Gehirnrinde Malariabehandelten Paralytiker und Luetiker. *Arbeiten a. d. neurol. Institut a. d. Univers. Wien.* XXVIII. p. 197, 1926.
- MOLLARET (PIERRE) : Le Traitement actuel de la Paralyse Generale. 1 vol. *J. B. Bailliere Edit.* Paris, 1932.
- NETTO (GILDO) : Psicosis post - malariterápicas. *Tesis. Recife.* 1933.
- OBREGIA : Le paranoisme meta - paralytique. *Rev. des Scienc. Med. Bucarest,* 1909.
- PAULIAN Y BITRICEANU : La Malariatherapie et les lesions cerebrales dans la Paralyse Generale. Action de la Malaria sur le treponema pallidum. *Rev. Neur.* vol. II. p. 293, 1931.
- PARDO FIGUEROA (P.) : Tratamiento de la P. G. P. por el Método de W. von Jauregg. — *Tesis - Lima,* 1927.
- VON PAP (Z) : Influence of Malarial Therapy on Hallucinations in patients with General Paresis. *Arch. fur. Psych.* CII. p. 57. 1934.
- POLLAK : Bemerkungen zur Pathologie der infektiösbekandelten Paralyse. *Jahr. f. Psych. Neur.* XLVIII - p. 339, 1932.
- SCHIFF (P.), MISSET Y TRELLES. : Sur trois cas de P. G. traités par la diathermie. *Ann. Med. Psych.* vol. I. p. 412, 1932.
- SERIN SUSANNE : Les formes paranoïdes de la Paralyse Generale. *Tesis. Paris,* 1926.
- SKALWEIT : Gibt es eine Konstitutionelle Paralyse (Sensibilisierungsversuche mit Luotest) *Klinisc. Wochen.* p. 548, 1931.
- SPIELMAYER W. : Ueber die Pathologische Anatomie der Progressiven Paralyse. *Schweiz. Med. Wochens.* LV. - p. 313, 1925.
- II) Ueber die Pathologische Anatomie der Progressiven Paralyse. *Zentralbl. f. d. Ges. Neur. Psych.* XLI, p. 526, 1925.

- III) Pathologische Anatomie des Nerven Systems. 1 vol. *Julius Springer Edit.* Berlín, 1922.
- STEINER (G.) : La patogenia de la Parálisis general Progresiva. *Arch. f. Psych.* p. 1, 1925.
- STENGEL (EDWIN.) : Colloid Degeneration in General Paresis. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. Psych.* CXLIII. p. 1, 1932.
- STERN (RUBY.) : Certain Pathological aspects of Neurosyphilis. *Brain.* LV. p. 145, 1932.
- STRAUSSLER E. Y KOSKINAS : I.) Ueber den Einfluss der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histopathologischen Prozess. *Wien. Med. Wochenschr.* LXXXVII. p. 783, 1923.
- II.) Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Malariabehandlung den progressiven Paralyse auf den histopathologischen Prozess. *Ztschr. f. d. ges. Neur. Psych.* XCVII. p. 176, 1925.
- SEYFORTH (C.) : Pathologische - anatomische Befunde nach Malariabehandlung (chemische untersuchungen der Malaria pigment). *Deutsch. patholog. Geselchs.* 1921.
- TARGOWLA : Sur un test thérapeutique pour la differenciation des modalités anatomo - biológicas de la syphilis nerveuse. *Press. Méd.* p. 672, 1930.
- URECHIA Y RUSDEA : La forme schizophrenique de la syphilis du cerveau et de la P. G. *L'Enceph.* p. 587, 1921.
- DE VOS : Syndrome paranoide survenu chez un P. G. a la suite d'erysipele au cours d'une remission post - malárique. *J. Belg. Neur. Psys.* 1931.
- VERMEYLEN Y VERVAECKE : Les formes psychosiques de la Paralysie Generale. *L'Encephale.* 1930.
- WERTHAM (FREDERIC.) : I) Spontaneous Disease in Chickens with Histologic Changes Like those of Human Paretic Dementia. *Arch. Neur. Psych.* XXVIII. p. 1115, 1932.
- II) Are the Histologic Lesions of Dementia Paralytica Specific? *Am. Jour. of Psych.* XII. p. 811, 1933.