

Articoli/Articles

GAETANO PERUSINI (1879-1915): IL SUO CONTRIBUTO
ALLA DESCRIZIONE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

BRUNO LUCCI¹ E LORENZO LORUSSO²

¹Neurologo Primario Emerito Pordenone

²U.O. di Neurologia, A. O. "M. Mellini", Chiari (Brescia), I

SUMMARY

*GAETANO PERUSINI (1879-1915): HIS CONTRIBUTION TO THE
DESCRIPTION OF ALZHEIMER'S DISEASE*

In 1906 Perusini began his scientific career publishing three papers. These articles were important for the understanding of degenerative dementia. Perusini studied the difference between Senile and Presenile Dementia. Emil Kraepelin distinguished its two forms, but Perusini didn't take a clear position because of his early heroic death on the slopes of Mount Sabotino on December in 1915.

Introduzione

Francesco Bonfiglio (1883-1966), Ugo Cerletti (1877-1963) e Gaetano Perusini (1879-1915) ebbero un ruolo rilevante negli studi neuropatologici della demenza all'inizio del secolo scorso, quando si accese uno straordinario dibattito scientifico originato sia dalle scoperte neuroistologiche di Camillo Golgi (1844-1926) e di Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) che hanno consentito di comprendere l'organizzazione neuronale (1873, Golgi; 1904, Ramón y Cajal)¹, sia dalla nascita della Psicanalisi (1896, Sigmund Freud e poi Carl Gustav Jung)².

Nel primo periodo degli studi sulla demenza, lo scenario scienti-

Keywords: Gaetano Perusini - Alzheimer's disease - Neuropathology

fico fu dominato dalla lingua tedesca e fu merito dello svizzero Albert von Killiker (1817-1905) di aver allargato l'orizzonte della cultura tedesca introducendo la considerazione dei lavori scritti in altre lingue, che fino ad allora erano state trascurate: nel nostro caso, in particolare, degli studi di Golgi e di Ramón y Cajal.

È in questo periodo che i tre neuropatologi romani, chiamati "il gruppo di Monaco", Bonfiglio, Perusini e Cerletti, lavorando in stretta collaborazione con la scuola bavarese di Franz Nissl (1860-1919) ed Alois Alzheimer (1864-1915), ebbero un ruolo di rilievo nell'indagare i meccanismi della degenerazione del sistema nervoso centrale proponendo con originalità e precisione argomentazioni anticipatrici delle moderne questioni.

Furono quelli gli anni in cui si confrontavano scuole diverse, psicanalisti ed organicisti, sull'importanza dello studio anatomico nell'interpretazione della malattia mentale; e si confrontavano anche la scuola di Praga con Arnold Pick (1851-1924) e Oskar Fischer (1855-?) e quella di Monaco con Emil Kraepelin (1856-1926) ed Alois Alzheimer per definire la relazione fra demenza pre-senile, demenza senile ed evoluzione senile del cervello: i primi erano dell'opinione che le placche senili fossero caratteristiche dell'anziano e che non vi fosse differenza fra demenza pre-senile e senile; i secondi ritenevano che la demenza precoce fosse una malattia a sé. Al centro di questi dibattiti ha sempre voluto essere presente e prendere posizione Gaetano Perusini.

Gaetano Perusini: vita e opere

Nasce a Udine il 24 febbraio 1879 da famiglia illuminata e ricca. La sua biografia è stata ricostruita e scritta solo recentemente^{3,4}, con difficoltà perché gli archivi di famiglia sono stati dispersi o distrutti, non solo dalla ritirata di Caporetto e dai bombardamenti, ma anche dalle razzie.

Studia a Udine al Reale Liceo Jacopo Stellini, dove si diploma nel 1895, a neanche 17 anni; si iscrive alla Facoltà di Medicina di Pisa e dopo quattro anni va a completare gli studi a Roma, dove frequenta la Clinica Psichiatrica di via dei Penitenzieri diretta da Augusto Giannelli, il manicomio della Lungara e il laboratorio



Fig. 1 - Gaetano Perusini, (1879-1815)

Neuropatologo di Giovanni Mingazzini (1859-1929).

Si laurea giovanissimo, il 18 luglio 1901, con una tesi in psichiatria (“*L’apparecchio passivo di masticazione nei delinquenti*”) il cui testo originale abbiamo fortunatamente ritrovato nel maggio scorso (2006) in quel che resta dell’Archivio generale studenti dell’Università degli Studi di Roma “La Sapienza”. È stata compilata sotto la guida del Giannelli seguendo le teorie lombrosiane; in essa affronta le relazioni fra disturbi psichici e lesioni anatomiche: sarà questo l’argomento che ispirerà tutta l’opera del

Perusini. Lo studio riportato nella tesi costituirà l’argomento, con lo stesso titolo, del primo lavoro a stampa pubblicato nel 1902.

Gli studi del Perusini sono intensi: descrive casi, segue corsi di perfezionamento, approfondisce la neuropatologia applicando i metodi del Nissl che aveva imparato dal Mingazzini, si occupa del cretinismo endemico⁵ sotto il profilo clinico e sociale perlustrando la Valtellina nei periodi estivi quando l’Università è chiusa, insieme a Ugo Cerletti, suo amico e biografo⁶.

La disponibilità economica della sua famiglia gli consente di frequentare i più prestigiosi istituti stranieri: per approfondire i fondamenti della anatomia patologica generale nel 1904 va a frequentare il modernissimo Istituto di Anatomia Patologica di Schmaus a Monaco di Baviera; per approfondire la istologia del sistema nervoso frequenta il laboratorio di Constantin von Monakov (1853-1930) a Zurigo dove si ferma sei mesi e dove conosce gli psichiatri Bleuer, Jung e altri del manicomio di Burghoelzli dove, come lui stesso racconta, si tengono concitate riunioni serali fra coloro, lui compreso, che sostengono che l’esame psichiatrico deve essere integrato con l’esame anatomopatologico, e coloro che invece ritengono che l’anatomia patologica in psichiatria sia un metodo arcaico di nessuna utilità.

Nel 1906 torna a Monaco questa volta per frequentare il laboratorio di Alzheimer. Il 3 novembre pomeriggio dello stesso anno

l'Alzheimer in una riunione di psichiatri del Sud Ovest della Germania, che si tiene a Tubinga, presenta il caso di una donna, Auguste D., affetta da *“una grave caratteristica malattia progressiva della corteccia cerebrale”*: la comunicazione non ha discussione e negli atti viene presentato solo il titolo e non il riassunto in quanto non ritenuto *“geeignet=adatto”*⁷. L'anno dopo (1907) il caso viene pubblicato con titolo modificato (*“una caratteristica malattia della corteccia cerebrale”*) in due riviste diverse nello stesso mese^{8,9}, con una descrizione di due paginette: a questo punto l'Alzheimer affida il caso al Perusini per un più approfondito studio, come il Perusini racconterà, riconoscente, all'inizio di un suo fondamentale lavoro¹⁰.

Nel febbraio 1907 chiede la Libera Docenza in psichiatria e clinica psichiatrica; nel novembre il Consiglio gliela nega. Perusini allegherà altri lavori ma nel maggio 1908 viene confermato il giudizio negativo. La motivazione addotta è che i lavori presentati sono *“buoni e diligenti”* per la *“istologia normale e patologica del sistema nervoso”*, *“numerosi”* per *“l'antropologia”*, *“ma non si può affer-*



Fig. 2 - Ugo Cerletti e Gaetano Perusini con le attrezzature fotografiche in Valtellina alla ricerca delle famiglie ipotiroidiche (per gentile concessione della Sig.ra Coccinella, figlia del Prof. Ugo Cerletti).

mare che i titoli scientifici qualificati dalla Commissione come di psichiatria siano talmente tali”.

Nel 1910 torna in Italia per ridare la libera docenza in Clinica delle malattie nervose e mentali: la commissione composta da E. Marchiafava, G. Mingazzini, A. Tamburini, G. D’Abundo, V. Capriati esprime parere favorevole e nel novembre il Consiglio gliela concede. Torna definitivamente a Roma nel 1911 con una notorietà europea, senza avere però una adeguata sistemazione professionale: dopo varie peripezie, narrateci dal Cerletti, il 1° maggio 1913 ottiene finalmente un posto di assistente di ruolo presso l’Ospedale Psichiatrico di Mombello-Milano.

Lavora alacremente, ma allo scoppio della guerra, Perusini, di famiglia patriottica, si arruola volontario senza dichiarare i propri titoli. Solo più tardi l’esercito viene a sapere che è un medico libero docente; Perusini insiste per combattere in prima linea e viene comandato al posto di medicazione di S. Floriano del Collio, nei pressi del Monte Sabotino, in prima linea, dove il 28 novembre viene colpito dalle schegge di una bomba a mano mentre soccorre i feriti e l’8 dicembre 1915 muore nell’Ospedale della Croce Rossa allestito a Cormons, destino vuole, in una casa di proprietà della famiglia. È sepolto nel locale cimitero. Viene decorato di medaglia d’argento al valore militare.

Il contributo di Perusini alla definizione della demenza

Volendo estrapolare in una vita così intensa il periodo fondamentale della carriera scientifica del Perusini, relativa agli studi sulla demenza, esso va collocato dal novembre 1906, quando Alzheimer annuncia il caso di una “*nuova caratteristica malattia della corteccia cerebrale*” e ne affida l’approfondimento al nostro, al 1911 quando viene pubblicato il secondo lavoro relativo all’argomento.

Due sono quindi i lavori essenziali del Perusini che contribuiranno in maniera determinante alla definizione ed alla conoscenza della demenza, entrambe scritti come unico autore:

“*Ueber klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankung das spaeteren Lebensalters*” (sugli aspetti clinici ed istologici di una particolare malattia psichica dell’età avanzata),

datato dicembre 1908, pubblicato nel 1909 e inserito in un volume finito di stampare nel 1910¹⁰; *“Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità”* in due parti, del 1911¹¹.

Il primo è un ampio e documentato lavoro in cui il Perusini raccoglie quattro casi descrivendone meticolosamente gli aspetti clinici ed istologici. Il primo dei quattro casi è quello succintamente comunicato da Alzheimer per la presenza nella corteccia cerebrale di “degenerazioni neurofibrillari” accanto a “focolai miliarici”: Auguste D. morta a 51 anni e mezzo nell’Aprile del 1905 nella Clinica di Sioli a Francoforte sul Meno, dopo 4 anni di malattia, e che l’Alzheimer si è portato dietro nei suoi spostamenti fino a quando lo ha affidato al Perusini, come ha dimostrato Bick¹²; il secondo caso è quello di un artigiano, R.A., di 45 anni, morto nell’aprile del 1908 dopo nove anni di malattia; il terzo è una signora, B. A., di 65 a., morta nel marzo del 1907 dopo 3-4 anni di malattia e il quarto è un uomo S. L. di 63 anni, luetico, morto dopo 5 anni di malattia nel gennaio 1907, pubblicato da Bonfiglio nel 1908 come *“probabile sifilide cerebrale”*¹³. Perusini al termine del lavoro esprime l’opinione 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”*. La questione se la demenza precoce di Alzheimer sia una malattia a se stante, come ritiene il Kraepelin, oppure sia una involuzione anticipata del cervello, opinione della scuola di Praga, è stata per lungo tempo attuale e molto dibattuta. L’Alzheimer non ha mai voluto prendere una posizione e non è chiaro come il Kraepelin l’abbia potuta prendere in maniera così precisa. Il Perusini, nel suo lavoro di 54 pagine e 7 tavole che riproducono le lesioni cellulari riprese dal microscopio con abile mano da artista, descrive la malattia dei 4 casi in maniera minuziosa e scientifica con l’aggiunta di osservazioni ancora preziose sulla origine delle placche e delle degenerazioni neurofibrillari e sulla loro contemporanea presenza: discute anche sulla origine vascolare o neuronale e sulla esistenza di un materiale ancora sco-

nosciuto che univa, amalgamava, fra di loro le fibrille delle cellule nervose (che sarà identificato come amiloide). Un lavoro completo, moderno, molto approfondito, ancora interessante da leggere e per nulla superato dagli anni. Il lavoro viene “stampato” nel 1910, nello stesso anno in cui esce la nuova edizione del trattato del Kraepelin dove descrive la nuova malattia parlando di casi al plurale, da cui si desume che debba per forza aver conosciuto il lavoro del Perusini anche se non lo cita; ma forse il Kraepelin aveva problemi interni alla Clinica, e soffriva della concorrenza scientifica di Freud, suo coetaneo, che in quel momento era la stella nascente, e così può essere stato indotto a riconoscere il contributo dell’Alzheimer da lui chiamato, piuttosto che quello del giovane, e straniero, Perusini.

Il secondo lavoro è del 1911; è in due parti, la sua lettura è ancora oggi affascinante: in esso il Perusini tratteggia la storia della neuropatologia della demenza prima di descrivere le proprie personali osservazioni sulle placche senili e le alterazioni neurofibrillari. Ci riferisce che il primo cenno in letteratura alle “placche” risale al 1892 per merito del francese Paul Blocq (1860-1896) e del rumeno Georges Marinesco (1864-1938) che le citano in un caso di “*epilessia detta essenziale*”, ma il merito della prima descrizione andò all’austriaco Emil Redlich (1866-1930) che le descrisse sei anni dopo (sclerosi miliari”, 1898). Fu la colorazione istologica messa a punto da Max Bielschowsky (1869-1940), nel 1902, che permise al Fischer di definirle (“*necrosi miliari*”, 1907) e con l’Alzheimer di metterle in relazioni all’età avanzata. Il polacco Teofil Simchowicz (1879 - 1957), nel 1911, afferma che se un cervello correttamente preparato non mostra le “placche”, allora non si può parlare di demenza; e le denomina: “placche di Redlich-Fischer” o “placche senili”.

Nella seconda parte del lavoro Perusini affronta l’esame delle alterazioni delle neurofibrille descritte dall’Alzheimer nel 1906 adoperando il metodo di Golgi. Alzheimer ipotizza per primo una alterazione chimica della sostanza nervosa. Nonostante le numerose osservazioni e le nuove tecniche di colorazione, Perusini non trae definitive conclusioni sulle relazioni fra alterazioni delle neurofibrille, placche senili e nevrogliia: “*alla soluzione di questo problema spero poter portare fra breve ulteriori contributi*” conclude così

il Perusini dopo aver sollecitato ricerche più approfondite in dementi senili gravi o in soggetti di età avanzatissima: ma la prematura morte a 36 anni glielo impedì.

Una lunga discussione si è sviluppata in passato sui rapporti personali fra Alzheimer e Perusini in merito alla descrizione della nuova malattia. È certo che i rapporti interpersonali fossero di sincero rispetto e di reciproca riconoscenza, come dimostra l'atteggiamento del Perusini nei confronti del maestro, in base alle citazioni pubblicate. Anche l'Alzheimer quando nomina i casi della sua Clinica, li chiama "*i casi di Perusini*" e scrive anche che "*Perusini ritiene che questi casi rappresentino una malattia nuova*" e subito dopo aggiunge "*anche Kraepelin pensa che i casi debbano avere una posizione particolare e ancora da definire*": quindi nomina prima il Perusini del Kraepelin, suo direttore; anche in altri lavori cita Perusini, il suo pensiero e le sue conclusioni.

È indubbio come sia del Perusini il maggior contributo alla conoscenza della demenza degenerativa primaria ed a lui si deve riconoscere il merito di avere integrato i dati clinici della malattia con quelli anatomico patologici.

Senza voler cercare sterili priorità, dobbiamo riconoscere all'Alzheimer il merito di avere intuito che si stava studiando una nuova malattia, ma vogliamo con questa nostra ricerca valorizzare il ruolo che il Perusini ha avuto nella descrizione clinica e neuropatologica della demenza di Alzheimer-Perusini.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. MAZZARELLO P., *Il Nobel dimenticato. La vita e la scienza di Camillo Golgi*. Torino. Bollati Boringhieri editore, 2006.
2. NORMAN J.M.(ed), *Garrison & Morton: Morton's medical bibliography*. Fifth Ed., Scolar Press, HantGower Pub.Co., Vermont, 1991.
3. LUCCI B., *Gaetano Perusini (1879-1915). A ottant'anni dalla morte*. Riv. Neurobiologia 1986; 42:79-88.
4. LUCCI B., *The contribution of Gaetano Perusini to the definition of Alzheimer's disease*. Ital. J. Neurol. Sci. 1998; 19 :49-52.

Gaetano Perusini

5. LUCCI B., *Gli studi sull'endemia gozzo-cretinica di Cerletti e Perusini*. Riv. Neurobiologia 1995; 5:607-610.
6. CERLETTI U., PERUGINI G., *Quindici anni di lavoro per la scienza nell'Italia prima della guerra*. Rivista sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentali 1916; 2: I-XLIV.
7. ALZHEIMER A., *Ueber einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrind.*, Neurologisches Zentralblatt, Leipzig 1906; 25:1134.
8. ALZHEIMER A. *Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Zentralblatt fuer Nervenheilkunde und Psychiatrie 1907; 177-179.
9. ALZHEIMER A., *Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde Allgemeine*. Zeitschrift fuer Psychiatrie und Psychisc-Gerichtliche Medizin 1907; 64:146-148.
10. PERUSINI G., *Ueber klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des spaeteren Lebensalters*. NISSL F. UND ALZHEIMER A. (Eds), *Histologische und histopatologische Arbeiten*. Jena Verlag von Gustav Fischer B, 1909, 2, pp. 297-351.
11. PERUSINI G., *Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità*. Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia 1911; 4:145-171.
12. PERUSINI G., *Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità*. Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia 1911; 5:193-213.
13. BICK K., *The early story of Alzheimer's disease*. New York, Raven Press, 1987.
14. BONFIGLIO F., *Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale*. Rivista sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentali 1908; 34:196-206

Correspondence should be addressed to:

Lucci Bruno, Casa di Cura "Città di Udine", V.le Venezia, 410, 33100 Udine, I.