Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 24 (1968)

Artikel: Altérations cérébrales chez l'homme âgé

Autor: Wildi, E. / Dago-Akribi, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307725

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C.D.: 616.831-053.9

Institut de Pathologie, Hôpital cantonal, Genève

Altérations cérébrales chez l'homme âgé

E. Wildi et A. Dago-Akribi

L'élévation de l'âge moyen de la vie, à laquelle nous assistons depuis plusieurs décennies, joue un rôle démographique important. Il en résulte une augmentation du taux des sujets âgés dans la population, ce qui a pour conséquence une spécialité médicale nouvelle, la gérontologie.

D'un point de vue tout à fait général, il convient de ne pas oublier qu'au terme d'une longue existence, les organes portent les stigmates des accidents qui l'ont jalonnée, que la vieillesse ne peut donc être seule mise en cause. Afin de restreindre l'importance des séquelles des agressions accumulées au cours de la vie, voire de les éliminer, pour ne retenir que ce qui revient en propre à l'usure tissulaire dans la genèse des modifications rencontrées, il importe de constituer une information à partir de séries aussi vastes que possible, c'est-à-dire de concevoir la recherche selon le mode statistique.

L'attitude doit être la même en ce qui concerne le cerveau, l'étude du grand nombre ayant pour but d'estomper certaines lésions attribuées à tort au vieillissement, telles que par exemple une fibrose des méninges pouvant représenter les séquelles d'une atteinte inflammatoire passée; un élargissement ventriculaire marqué également attribuable à une ancienne méningite; une gliose de la surface de l'écorce en relation possible avec une hypertension intracrânienne; une pigmentation neuronale exagérée indice d'une affection chronique, toxique ou cachectisante.

L'étude neuropathologique de l'involution cérébrale n'a d'intérêt qu'en possession de la documentation clinique des cas individuels. Le fait est bien démontré qu'un cerveau se présente différemment, selon que le patient considéré avait conservé ou non l'intégrité de son fonctionnement cérébral.

La distinction entre les modes physiologique et pathologique de l'involution cérébrale est un sujet difficile car le passage de l'un à l'autre se fait souvent insensiblement. En pratique, on recourt à deux méthodes essentiellement différentes mais complémentaires, l'exploration clinique et la vérification anatomopathologique. Par ce procédé, il se vérifie que les corrélations entre clinique et morphologie sont d'autant plus évidentes que les examens sont plus détaillés.

Schématiquement, on peut fixer trois degrés cliniques dans le vieillissement cérébral: a) un fonctionnement cérébral exempt de déficits apparents;

b) une diminution de l'activité, révélée essentiellement par des insuffisances mnésiques, correspondant à la démence sénile dite simple; c) une détérioration plus profonde, compliquée de signes neurologiques de la série apraxo-aphaso-agnosique, soit la démence d'Alzheimer. A chacun d'eux correspond un état assez bien défini du point de vue morphologique.

Dans ce texte, il sera plusieurs fois fait mention de constatations statistiques. Les plus importantes émanent de deux études principales. La première a pour source 638 cerveaux de patients âgés de 50 à 95 ans, décédés à la Clinique psychiatrique de Bel-Air, parmi lesquels les cas de démence sont nombreux et qui sert de référence à l'involution cérébrale pathologique (Wildi, Linder et Costoulas 1964); dans ce rapport elle est citée en tant que «*série psychiatrique*». La seconde comporte 303 cerveaux étudiés actuellement par Dago-Akribi et provenant de patients exempts dans la grande majorité de déficits fonctionnels cérébraux évidents jusqu'au moment de leur hospitalisation, nécessitée par des affections somatiques et décédés à l'Hôpital cantonal de Genève; tous sont âgés de plus de 80 ans; cette série est citée comme «*série physiologique*».

L'examen du cerveau fait à l'œil nu fournit nombre d'indications de valeur pour l'appréciation du degré d'atrophie. L'élargissement des sillons corticaux au cours de tous les processus atrophiants est une notion bien connue. Il s'agit d'un phénomène passif, secondaire à l'amincissement de l'écorce et donc en relation directe avec l'importance de ce dernier. L'élargissement des sillons participe pour une part importante à l'augmentation de l'espace péricérébral. A l'état normal, les vaisseaux cheminant dans les sillons sont en contact avec les deux faces corticales. Lorsqu'à la suite de l'atrophie celles-ci s'écartent l'une de l'autre, les vaisseaux collatéraux s'étirent et se voient finalement comme des filaments tendus entre leurs vaisseaux d'origine et la surface corticale. On ignore encore quelle part une telle élongation peut avoir dans la circulation intraparenchymateuse mais, si elle crée des perturbations, celles-ci n'aboutissent pas à une anoxie décelable par la morphologie.

L'élargissement des sillons est en général plus manifeste aux pôles frontaux et temporaux qu'à la partie postérieure du cerveau. Bien que, théoriquement, les processus involutifs débutent dans l'hémisphère dominant, les écarts sont imperceptibles parce que, semble-t-il, l'autre hémisphère est atteint avec un écart chronologique trop bref pour que des différences apparaissent.

Lorsque l'atrophie est modérée, la surface de l'écorce reste entièrement lisse, sa coloration demeure comparable à celle des régions intactes et les sillons conservent la souplesse primitive de leurs ondulations. Si elle est plus intense, outre un élargissement plus considérable des sillons, la surface de l'écorce acquiert un aspect dépoli caractéristique, un peu comparable à celui du feutre[1], et se pigmente un peu; les sillons, perdant leur modelé, deviennent anguleux.

---

[1] Cet état de la surface corticale ne doit pas être confondu avec l'aspect granulaire beaucoup plus grossier qui résulte de la confluence de microfoyers cicatriciels de nécroses neuronales sélectives, dont la cause est anoxique.

Au-dessous de l'écorce atrophiée, la substance blanche prend une teinte grisâtre; cette décoloration est due à la disparition des axones et de leurs gaines de myéline, consécutive à celle de leurs neurones d'origine ainsi qu'à une discrète prolifération de la névroglie.

Les ventricules latéraux des hémisphères cérébraux s'élargissent dans un rapport assez direct avec cet appauvrissement en fibres de la substance blanche. Il existe une certaine correspondance entre la région corticale la plus atrophiée et la corne ventriculaire la plus élargie, soit le plus souvent les cornes frontales et temporales. Le liquide céphalo-rachidien contenu dans ces ventricules conserve une pression normale ou à peine diminuée.

L'examen à l'œil nu n'offre pas la précision qu'apportent les *mensurations* de la capacité crânienne et des ventricules du cerveau, de son poids et du coefficient de Reichardt. L'information qu'elles fournissent n'atteint toutefois pas une exactitude absolue car il existe des écarts constitutionnels très marqués d'un sujet à l'autre et d'autre part certaines d'entre elles peuvent varier brusquement peu avant la mort.

Capacité crânienne

Reichardt (1957), qui est sans conteste l'un des meilleurs connaisseurs de la capacité crânienne, déclare que le poids du cerveau à lui seul n'est pas significatif, qu'il ne le devient que s'il est rapporté à la capacité crânienne.

Dans la «série psychiatrique», la capacité subit une perte de 2,1 cm³ par année d'âge, fortement significative statistiquement ($F = 9{,}412^{**}$), à partir d'une moyenne de 1411 cm³ dans le groupe 50–55 ans. Deux hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce fait assez surprenant de la diminution de la capacité de la boîte crânienne au cours du vieillissement. Selon la première, cette diminution serait indépendante des processus involutifs; nous savons en effet que les sujets les plus âgés de notre série sont nés vers 1860, les plus jeunes vers 1900. Or, les documents statistiques montrent que la taille moyenne des conscrits genevois de 19 ans a augmenté de 7 cm entre 1888 et 1952. Etant donné la relation connue entre taille et capacité crânienne, il pourrait y avoir entre les sujets les plus âgés et les plus jeunes une différence constitutionnelle de la capacité crânienne, par conséquent non acquise au cours de la vie. La seconde hypothèse, selon laquelle il s'agirait d'un processus directement lié au vieillissement, est étayée par une étude de Morel et Wildi (1953), de laquelle il ressort qu'à âge égal, la capacité crânienne est moindre si l'isocortex contient des lésions neurofibrillaires d'Alzheimer que s'il ne contient que des plaques séniles. Comme l'atrophie est beaucoup plus prononcée dans le premier groupe que dans le second, on peut se demander si une diminution de longue durée de la pression exercée par le cerveau contre la boîte crânienne intervient dans le remodelage de cette dernière.

Poids du cerveau non fixé

Les variations individuelles du poids cérébral sont elles aussi très importantes, superposables en un certain sens à celles de la capacité crânienne. Mais, alors que les transformations acquises par cette dernière sont très lentes, celles de la masse cérébrale peuvent être brusques, de sorte que le poids noté à l'autopsie s'écarte considérablement du «poids cérébral minimal effectif».

Dans la «série psychiatrique», le poids cérébral moyen passe de 1271 à 1115 g entre 50 et 94 ans, avec un allègement annuel moyen de 3,7 g, statistiquement très significatif (F = 34,696***); cette perte, très régulière dans le temps, ne subit pas d'accentuation à partir de 65 ans. Pour tous les âges, les moyennes pondérales se situent plus bas que celles données dans différentes études établies à partir de populations réputées normales. Par la comparaison de la «série psychiatrique» à la «série physiologique» de Dago-Akribi (les deux séries ont une même origine géographique), nous obtenons:

	Série psychiatrique	Série physiologique
80–85 ans	1152 g	1189 g
86–91 ans	1138 g	1174 g
	perte de 14 g	perte de 15 g

Sur un diagramme, les deux tracés montrent un parallélisme très remarquable, qui indique une perte pondérale identique dans ces deux modes d'involution, plus tardive si celle-ci est physiologique.

Capacité des ventricules latéraux

Cette mesure, qui fournit une information précise sur le degré de l'atrophie cérébrale, procède d'une technique très simple, qui n'a pas encore passé dans la pratique neuropathologique courante.

Il semble bien, si on se réfère aux documents neuroradiologiques, que la contenance des ventricules latéraux augmente durant la vie. L'école de Morel a bien étudié les modifications de cette capacité sur le plan anatomique mais seulement sur des séries psychiatriques. Dans l'une d'elles, comportant 700 cas, Weintraub (1953) montre que l'élargissement ventriculaire est assez fort entre 45 et 65 ans et qu'à partir de cet âge il progresse moins rapidement.

L'étude du grand nombre établit que, si on ne tient compte ni de l'âge ni du sexe, il existe des différences appréciables entre les deux ventricules, à l'avantage du gauche plus large, et ceci avec des écarts très significatifs statistiquement. Si on tient compte du sexe, il apparaît que les ventricules de l'homme s'agrandissent davantage que ceux de la femme au cours du vieillissement.

Dans la «série psychiatrique», ce sont les variations de la capacité ventriculaire droite qui ont été rapportées. Celle-ci augmente de façon très significative de 0,16 cm³ par année d'âge (F = 14,696***), passant de 9,2 cm³ (50–55 ans) à 19,06 cm³ (86–91 ans).

Dans les cas extrêmes, cette moyenne de 19 cm³ est largement dépassée. Le septum interventriculaire subit alors un amincissement parfois tel qu'il arrive de se perforer. Sur 69 cas de fénestration septale par élargissement ventriculaire, nous trouvons une capacité ventriculaire moyenne de 22,6 cm³ pour le ventricule gauche, de 21,4 cm³ pour le droit.

Les modifications que subissent les ventricules lors de l'involution physiologique restent encore peu connues. Nous ne possédons guère que les résultats récents de Dago-Akribi, qui note que l'élargissement ventriculaire lié à l'âge est bien moindre que celui de l'involution pathologique:

	Involution pathologique	Involution physiologique
80–85 ans	18,18 cm³	11,04 cm³
86–91 ans	19,06 cm³	12,45 cm³

Un écart entre les moyennes ventriculaires existe encore à l'intérieur même du groupe des démences. Morel et Wildi (1953) ont démontré que les cerveaux porteurs seulement de plaques séniles ont des ventricules beaucoup moins élargis que ceux où existent en outre des lésions neuronales d'Alzheimer isocorticales; chez ces derniers, l'élargissement déjà très considérable chez les sujets les plus jeunes plaide pour un début plus précoce de l'involution. Il serait d'un très grand intérêt de pouvoir préciser ce moment, sans doute bien antérieur à la phase clinique de l'affection; pour de multiples raisons d'ordre pratique, cette recherche n'est pas réalisable.

Coefficient de Reichardt

Il se calcule à partir de l'écart existant entre le poids cérébral et la capacité crânienne, exprimé en % de cette dernière. Traduisant l'amplitude de l'espace péricérébral, il est un excellent moyen d'appréciation du degré de l'atrophie cérébrale. A la suite de nombreuses vérifications, Reichardt (1957) a établi que le coefficient oscille autour de 10 dans une population normale. Plus élevé, il indique une diminution de la masse cérébrale (processus atrophiques le plus souvent), plus bas une augmentation de cette masse (causes multiples).

Dans la série psychiatrique, ce coefficient passe de 9,4 dans le groupe 50–55 ans à 17,4 dans celui de 90–95 ans, avec un accroissement régulier de 0.24 par année d'âge, très significatif statistiquement (F = 69,500***).

Pour l'ensemble des cas, il s'établit à 14,43, chiffre nettement supérieur à la normale.

Du point de vue des corrélations entre la clinique et la morphologie, ce qu'il importe de connaître en fin de compte, c'est le sort des neurones, puisqu'on peut admettre «a priori» que les déficits fonctionnels cérébraux sont le reflet des altérations de ces cellules et de la gravité de leur raréfaction.

Si une écorce fortement amincie implique sans doute des disparitions neuronales, il demeure difficile en pratique d'en fournir la preuve histologique. L'absence de déserts cellulaires dans l'une ou l'autre couche corticale est à rapporter probablement à un tassement secondaire des neurones conservés, qui rétablit une densité cellulaire superposable à celle du normal. La raréfaction neuronale se fait principalement dans les couches II et III, notamment dans le fond des sillons. Nous rencontrons tout à fait exceptionnellement des images isolées de neuronophagie, indices de la perte récente d'un neurone.

Un autre caractère important du vieillissement neuronal est la surcharge en lipochrômes. On sait que du complexe lipopigmentaire, c'est la portion lipoïdique qui prédomine dans les neurones des sujets jeunes, la portion pigmentaire dans ceux des sujets âgés. Après 45 ans, presque tous les motoneurones de la moelle épinière et du noyau denté contiennent des pigments jaunes dans leur cytoplasme et, en règle générale, ce sont essentiellement les neurones dits lipophiles qui subissent cette surcharge. La dégénérescence pigmentaire ne semble pas être un facteur de raccourcissement de la vie cellulaire et les lipochrômes s'entassent même indépendamment du vieillissement dans les neurones du corps genouillé latéral par exemple. L'évaluation quantitative de la surcharge pigmentaire est sujette à des erreurs multiples car elle est liée à des conditions individuelles et dépendant de l'environnement (intoxications, maladies cachectisantes, troubles enzymatiques). Le pigment jaune se dépose à la place des acides ribonucléiques, dont la quantité diminue avec l'âge.

A l'encontre de ce qui se passe dans les autres organes, au niveau du cerveau la fonte tissulaire n'est pas compensée par une prolifération de tissu conjonctif; c'est la névroglie qui supplée à cette absence de fibrose. Cette gliose est en relation sans doute assez directe avec l'intensité et le «tempo» du processus atrophiant mais peut-être aussi avec des modifications des conditions circulatoires ou de perméabilité vasculaire (gliose périvasculaire). En général, la réaction névroglique, du type anisomorphe dans la substance grise, reste modeste dans les atrophies simples.

Les lésions histologiques les plus étudiées sont incontestablement les *plaques séniles* (fig. 1). Découvertes par Blocq et Marinesco (1892), elles sont décrites ensuite par Redlich (1898), qui parle à leur sujet de «sclérose miliaire». Alzheimer (1907), qui peut être considéré comme l'un des fondateurs les plus éminents de cette pathologie du cerveau sénile, retrouve chez une femme de 51 ans, atteinte de «démence présénile», ces foyers miliaires concomitants à des modifications fibrillaires des neurones. Si Fischer (1910)

Fig. 1. Femme de 77 ans. Ecorce préfrontale. Celloïdine. Thionine d'Agostini. G × 84. Plaques séniles métachromatiques.

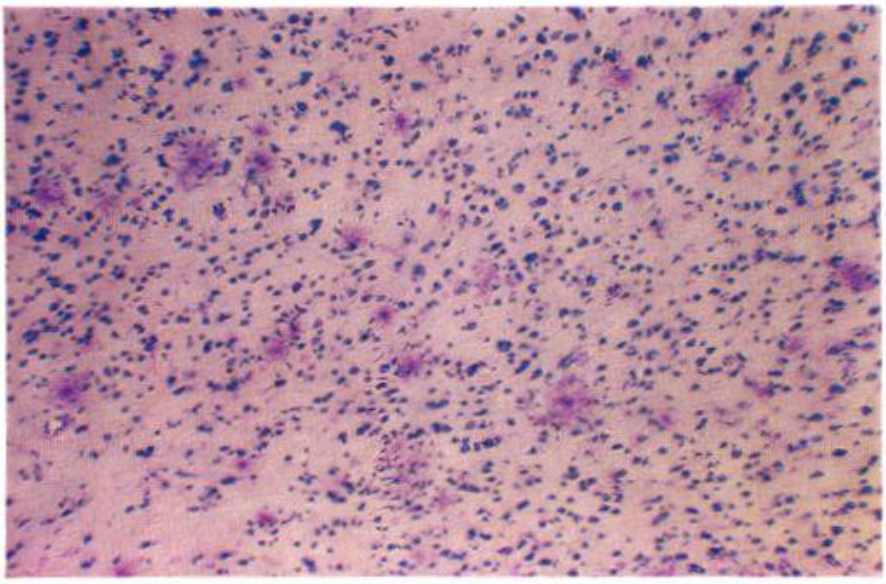


Fig. 2. Femme de 84 ans. Champ ammonien HE 2*a*. Celloïdine. Thionine d'Agostini. G × 220. Stades variés d'altérations d'Alzheimer: gonflement de cellules encore peu métachromatiques, reliquats neuronaux sous la forme d'amas métachromatiques anucléés.

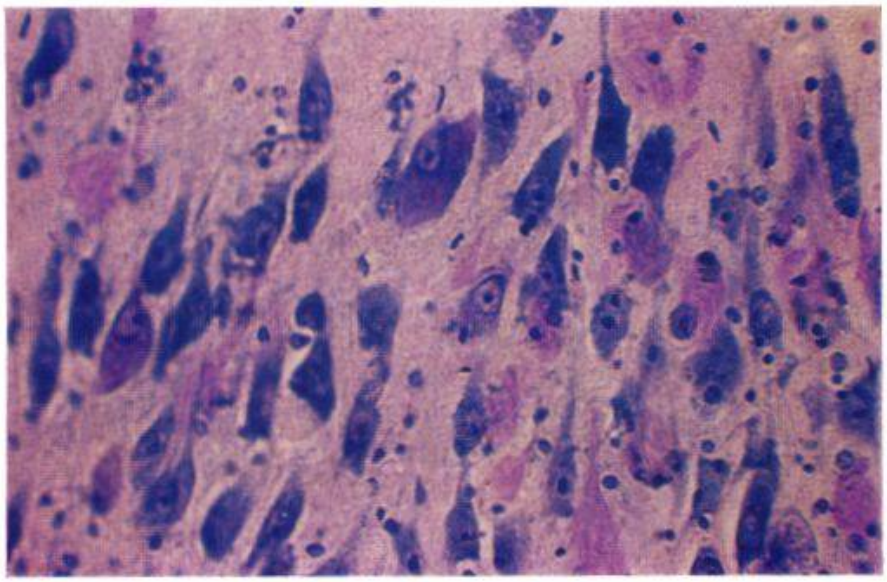
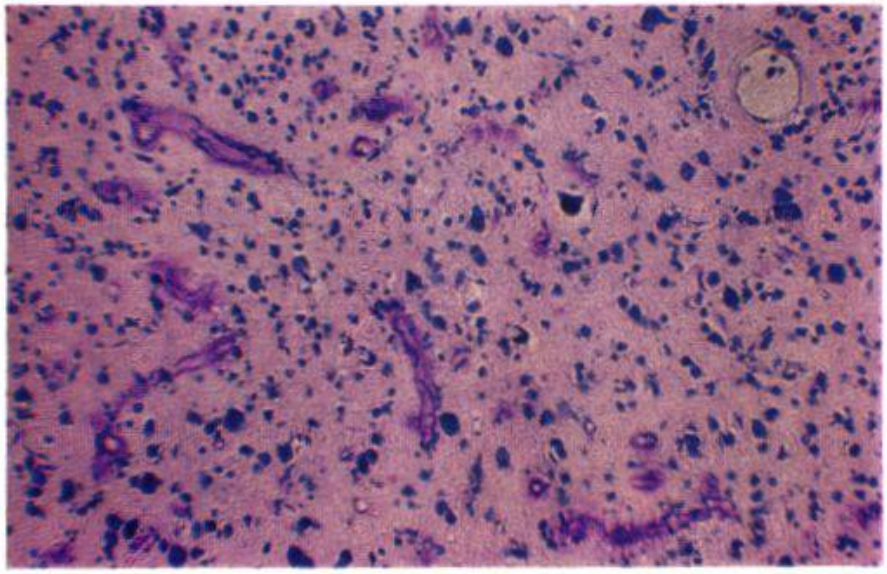


Fig. 3. Femme de 80 ans. Aire calcarine. Celloïdine. Thionine d'Agostini. G × 110. Angiopathie dyshorique: métachromasie des parois des précapillaires et des substances précipitées dans le parenchyme nerveux contigu. En haut et à droite, une veine dont la paroi est intacte.



estime que les plaques séniles sont caractéristiques de la presbyophrénie et qu'elles font défaut chez le vieillard normal, son point de vue n'est plus accepté car nombre de recherches sont venues démontrer que trop de sujets âgés exempts de toute symptomatologie déficitaire peuvent en être porteurs. La notion que tous les cerveaux des vieillards, ayant dépassé 80 ans, contiennent des plaques séniles ne résiste pas non plus à la vérification microscopique. Si pratiquement l'existence de quelques plaques peut ne pas se manifester sur le plan clinique, à partir de 60–80 plaques dans un champ microscopique à un grossissement de 80 fois, des déficits fonctionnels apparaissent dans la plupart des cas, ainsi que l'a énoncé GRÜNTHAL (1930).

Considérée isolément, la plaque sénile se présente au microscope sous différents aspects. A l'imprégnation argentique, où des différences mineures entre les résultats techniques dépendent de la méthode utilisée, elle consiste le plus souvent en un centre fortement argyrophile, entouré d'un halo clair, pouvant contenir quelques noyaux (le plus souvent microgliaux), puis d'une seconde zone imprégnée elle aussi par les sels métalliques mais moins fortement que le centre lui-même. La forme la plus répandue est sphérique; le diamètre oscille entre 50 et 150 μ environ. A côté de cette plaque sénile «standard», de nombreuses autres formes ont été décrites, notamment par VON BRAUNMÜHL (1957). Parmi celles-ci, nous ne retiendrons que celles qui sont constituées d'un feutrage de filaments fins («Filzwerke»), fortement imprégnables, recouvrant des surfaces assez étendues et pouvant contenir d'assez nombreux éléments neuronaux et gliaux; finalement les plaques séniles dites *primitives*, dont les limites sont floues. Il n'est pas rare que les plaques séniles caractéristiques soient munies d'une couronne de prolongements astrocytaires fibreux, épais. Mal visibles à l'hématoxyline-éosine, elles sont douées d'une métachromasie rouge au bleu de toluidine – surtout en congélation et après fixation formolée –, l'iode les colore en brun et elles fixent le rouge Congo plus ou moins avidement; elles sont en outre biréfringentes. Tous ces caractères, ajoutés à leur argyrophilie, les apparentent à la substance amyloïde.

On les rencontre essentiellement dans la substance grise, surtout dans l'écorce. Absentes de la profondeur de la substance blanche, elles peuvent occuper, mais en petit nombre, la partie la plus superficielle des axes blancs gyraux du pallium. Dans l'épaisseur de l'écorce cérébrale, les couches les plus souvent occupées par les plaques séniles sont les couches II et III, mais cette règle comporte de nombreuses exceptions.

Leur répartition dans le pallium est assez bien connue, en partie grâce aux travaux de l'école de MOREL. Les aires corticales les plus vulnérables sont aussi les plus éloignées des aires de projection, c'est-à-dire les régions préfrontales, prétemporales et le pli courbe. Ce principe se vérifie régulièrement dans le lobe occipital, où l'aire striée OC de VON ECONOMO (centre de projection corticale des voies visuelles) a une densité moindre en plaques séniles que les champs parastriés OB et OA. La même disposition se retrouve dans l'écorce temporale, où l'aire de projection auditive TC est plus résis-

tante que celles qui l'entourent, TB et TA. A un degré de netteté moindre, l'aire électromotrice FA γ offre une résistance plus grande que l'aire contiguë de projection corticale des voies sensitives. Au cours de l'aggravation de l'atrophie, les plaques séniles se rencontrent de plus en plus proches des aires de projection, finalement elles aussi envahies.

Si, d'autre part, on ne retient que la notion de *présence* des plaques séniles, en faisant abstraction de l'aspect quantitatif, il ressort qu'il n'existe que des écarts insignifiants entre les différentes aires corticales. Pour chaque groupe d'âge, les tracés de fréquence respective des plaques séniles dans les différentes aires isocorticales se recouvrent à peu de choses près. En d'autres termes, les mécanismes aboutissant à la formation des plaques séniles concernent l'isocortex dans son ensemble et cette constatation les distingue des lésions neurofibrillaires d'Alzheimer, disséminées avec moins de régularité dans l'écorce.

La fréquence des plaques séniles est en général moins élevée dans l'allocortex, dont les divers champs offrent des degrés de vulnérabilité très différents. Une place à part doit être faite au *champ allocortical HD* (ou présubiculum) qui est, de tout le pallium, le point le plus résistant envers les plaques séniles. Il diffère des aires voisines par plusieurs caractères. Son angioarchitectonique conserve le schéma isocortical. D'autre part, c'est lui qui possède la densité neuronale la plus faible de toute l'écorce cérébrale et inversement la plus grande quantité de gaines de myéline (Wildi et Gregoretti 1956). Il serait intéressant de pouvoir préciser lequel (ou lesquels) de ces caractères rendent HD si réfractaire aux plaques séniles.

Ces lésions occupent l'écorce cérébelleuse beaucoup moins souvent que la cérébrale; on peut les rencontrer dans la couche moléculaire, sous la forme de feutrages fins, dans la couche des cellules de Purkinje (où elles ont alors la forme classique avec centre et halo) et moins souvent encore dans la couche granulaire.

A l'intérieur des formations grises sous-corticales, le noyau amygdalien et la substance innominée de Reichert sont plus nettement prédisposés que le corps strié, lui-même plus résistant que le thalamus. Dans l'hypothalamus, c'est le corps mamillaire le plus fortement envahi. La moelle épinière est totalement réfractaire.

L'élévation du taux des plaques séniles se fait en relation étroite avec l'âge. Dans la «série psychiatrique», ce taux passe de 11% dans le groupe 50–55 ans à 86% dans celui de 86–91 ans. 14% environ des sujets les plus âgés en restent donc exempts. Ces résultats diffèrent sensiblement de ceux de la «série physiologique», puisque le taux des vieillards normaux porteurs de plaques séniles (60,6%), quoique assez élevé, l'est cependant moins que dans l'involution cérébrale pathologique:

	Série psychiatrique	Série physiologique
80–85 ans	86% (144/166)	58,5% (113/195)
86–91 ans	86% (75/87)	65,3% (64/97)

Différentes tentatives ont été faites pour essayer d'isoler quelles catégories de sujets étaient vulnérables ou au contraire réfractaires aux plaques séniles. Les plus anciennes ont recherché les rapports possibles avec les cancers. Si NEUBÜRGER et RÖSCH (1935) semblent avoir trouvé une fréquence augmentée des plaques séniles chez les cancéreux et si, récemment encore, MATSUYAMA et col. (1966) donnent des résultats tendant à confirmer une telle relation, celle-ci ne ressort pas de nombre de travaux, entre autres celui de DAGO-AKRIBI:

Parmi 95 cancéreux, 58 sont porteurs de plaques séniles = 61,05%
Parmi 208 non cancéreux, 128 sont porteurs de plaques séniles = 61,50%

Chez les sujets atteints de tuberculose, de diabète et d'urémie, cet auteur ne retrouve aussi que des écarts insignifiants.

ARAB (1954) a recherché si l'artériosclérose de la base du cerveau prédisposait aux plaques séniles, à partir de cerveaux de patients groupés selon l'âge. Sa conclusion est qu'il n'y a pas de différence entre le groupe atteint d'une artériosclérose intense du polygone de Willis et celui où ce segment artériel est conservé intact. Cette absence de relation de dépendance entre ces deux types d'altérations a été confirmée par SJÖGREN, SOURANDER et SVENNERHOLM (1966).

Parmi les documents de neuropathologie gérontologique, on ne trouve encore que peu d'informations concernant les différences attribuables au sexe. Si REICHARDT (1957) signale que certains indices tendent à établir un début plus précoce de l'atrophie chez la femme, le sujet n'a pas encore été traité sous l'angle des plaques séniles par d'autres auteurs que WILDI, LINDER et COSTOULAS (1964). Dans leur «série psychiatrique», la fréquence des plaques séniles est plus faible chez l'homme que chez la femme, avec des écarts significatifs statistiquement ($\chi^2 = 6{,}805^*$), ce qui revient à dire que les plaques séniles se développent plus tardivement chez l'homme que chez la femme.

A partir d'une certaine quantité de plaques séniles dans l'écorce cérébrale, on voit assez régulièrement apparaître entre elles les ombres caractéristiques des *altérations neuronales* connues depuis la description d'Alzheimer en 1907. Au microscope optique, il ne paraît y avoir aucune parenté entre cette dégénérescence cellulaire et les plaques séniles, ces dernières se développant dans le tissu interstitiel, sans relation certaine avec des péricaryones.

Pour ALZHEIMER (1911), la dégénérescence fibrillaire provient de l'accolement de «neurofibrilles intracellulaires», dont l'argyrophilie s'exagère pour des raisons de modifications chimiques; actuellement, les documents de la microscopie électronique tendent à démontrer qu'il s'agit d'éléments similaires aux neurofibrilles. Le caractère histologique le plus constant de ces filaments est leur argyrophilie, forte dans les premiers stades, plus faible dans les derniers. De même que les plaques séniles, ils sont avides de rouge Congo, colorés par l'iode et biréfringents; leur métachromasie est nette à la thionine acide d'AGOSTINI (1958a) (fig. 2). Ils sont plus ou moins épais, disposés dans le cytoplasme neuronal le plus souvent assez près de la membrane

cellulaire. Dans les neurones des couches granulaires, on les voit souvent encercler le noyau et une telle disposition nous paraît peu compatible avec la conception de l'accolement de neurofibrilles préexistantes.

Ces filaments ne reproduisent que l'un des aspects de la dégénérescence. Avant même qu'ils n'apparaissent, le neurone s'appauvrit en corps tigrés, par non régénérescence des acides nucléiques cytoplasmiques. L'activité phosphatasique (acide) diminue très fortement, de pair avec le contenu lipidique. La charge chromatinienne nucléaire s'amenuise elle aussi, et dans les stades ultimes, il ne subsiste rien du noyau cellulaire. Inversement au degré d'argyrophilie se développe une affinité pour le rouge Congo (Agostini 1958b).

Au microscope électronique, les filaments néoformés sont semblables aux neurofibrilles normales, ce qui les en distingue étant essentiellement leur quantité grandement augmentée, avec déplacement des mitochondries, des lysosomes, de l'ergastoplasme et de l'appareil de Golgi. Ces neurofibrilles ont une orientation uniforme dans un prolongement donné et c'est sans doute à cette disposition qu'il faut attribuer leur biréfringence; la congophilie est moins facilement explicable car l'amas fibrillaire n'est certainement pas composé d'amyloïde, bien que les neurofilaments aient un diamètre très semblable à celui des fibrilles d'amyloïde (Terry, Gonatas et Weiss 1964).

Les descriptions précédentes (microscopie optique et électronique) se rapportent au processus tel qu'il se déroule dans l'isocortex. Dans l'allocortex, en revanche, il va très souvent de pair avec la *dégénérescence granulo-vacuolaire* de Simchowicz (1914), présente dans les mêmes aires et souvent aussi dans une même cellule. Le protoplasme altéré contient des vacuoles arrondies, de taille très variable mais n'atteignant pas le volume du noyau et dont le nombre peut dépasser la vingtaine. Le centre de ces vacuoles est occupé par une granulation colorable par l'hématoxyline et aussi par l'argent. La relation entre les neurofilaments argyrophiles et ces lésions granulo-vacuolaires n'est pas encore connue mais leur coexistence est trop souvent retrouvée à l'intérieur d'un même neurone pour qu'il puisse s'agir de phénomènes totalement indépendants.

La *corne d'Ammon* se prête spécialement bien à l'étude de la topographie des lésions neurofibrillaires d'Alzheimer et à la démonstration de l'existence de facteurs topistiques dans le déterminisme de leur développement. Dans ce petit territoire sont concentrées côte à côte plusieurs aires cytoarchitectoniques de vulnérabilité différente. Le point le plus touché est dans la très grande majorité des cas la limite entre HE2 α (secteur de Sommer) et HE2 β (bande cellulaire résistante). De ce point, la résistance augmente progressivement en direction de HF d'une part et de HE1 α et β et HD d'autre part.

Ayant remarqué que lorsque l'amnésie de la démence sénile dite simple venait à se compliquer d'un ou de plusieurs symptômes de la série apraxo-aphaso-agnosique, on pouvait s'attendre à rencontrer la dégénérescence neuronale d'Alzheimer, Morel (1948) l'a énoncé ainsi: «L'accentuation des

symptômes et leur aggravation au-delà de la limite habituelle de la démence sénile simple permettent de prévoir la présence et la fréquence approximative des lésions d'Alzheimer».

L'usage de ce *concept d'alzheimerisation* doit être réservé à un stade clinique et au processus isocortical qui est son expression neuropathologique. En effet, la présence de lésions d'Alzheimer dans les champs allocorticaux, si répandue et assez précoce dans la vie, ne se traduit pas par les signes cliniques déficitaires propres à la démence d'Alzheimer. ARAB (1960) qui, dans une étude statistique, confronte la clinique et la morphologie de nombreux cas d'«alzheimerisation», aboutit à la même conclusion que MOREL (1948), à savoir qu'il est de règle de rencontrer des dégénérescences neurofibrillaires isocorticales chez les déments séniles évoluant vers la forme démentielle d'Alzheimer.

Dans l'isocortex – où la dégénérescence granulo-vacuolaire n'a jamais encore été trouvée – les conditions qui déterminent la distribution topographique des lésions d'Alzheimer semblent de la même essence que celles des plaques séniles, les aires atteintes les premières étant à nouveau les plus éloignées des zones de projection. Comme pour les plaques séniles, le processus se déploie en direction des appareils de projection et cette extension se reflète avec assez de précision sur le plan clinique.

Dans les cas où les altérations s'étendent des pôles préfrontaux en direction de l'aire électromotrice, toute une série de signes préfrontaux apparaissent; de plus, la fonction du langage s'altère progressivement, tout d'abord apparaît de la paralogie, puis de la paraphasie, de la jargonaphasie, des logoclonies et la disparition définitive du langage (MOREL 1948).

Etant donné leur apparition plus tardive que les plaques séniles, les lésions d'Alzheimer sont aussi un peu moins répandues. Dans la «série psychiatrique», le taux global des sujets qui en sont porteurs (compte tenu de l'allocortex) se monte à 63,3%, moins élevé que celui des plaques séniles (71%). Si on tient compte de l'âge, on voit que les deux processus évoluent parallèlement.

A l'intérieur de l'isocortex, leur répartition n'est pas aussi régulière que celle des plaques séniles. Dans le tableau ci-dessous, les taux des deux colonnes sont calculés sur l'ensemble des cas de la «série psychiatrique»:

Plaques séniles		*Lésion d'Alzheimer*	
FE	67,6%	Allocortex ammonien	59,2%
OA + OB + OC	64,1%	HC	37,3%
HC	63,3%	FE	24,2%
Allocortex ammonien	49,5%	OA + OB + OC	8,0%
Ecorce cérébelleuse	16,9%	Ecorce cérébelleuse	0,0%

Les lésions d'Alzheimer ne se rencontrent pas uniquement dans le pallium cérébral. HIRANO et ZIMMERMAN (1962) les voient assez fréquemment dans les noyaux gris de la base, spécialement le noyau amygdalien, la substance

innominée de Reichert, la paroi du troisième ventricule; leur abondance est plus grande dans le paélo- et le néostrié que dans le thalamus; à l'étage mésencéphalique, c'est la substance grise entourant l'aqueduc la plus sensible avec la substance noire; les tubercules quadrijumeaux et les noyaux rouges résistent mieux; un certain nombre de lésions apparaissent encore dans les substances réticulaires et de rares motoneurones du tronc cérébral.

Morel et Wildi (1950) ont établi leur répartition à l'intérieur de l'hypothalamus. Les régions les plus vulnérables sont les aires hypothalamiques postérieures et prémamillaires; les aires hypothalamiques antérieure, préoptique et le corps mamillaire offrent une résistance variable; comme formations totalement réfractaires, on trouve les noyaux magnocellulaires (noyaux supraoptique, supraoptique accessoire et paraventriculaire).

Parmi d'autres espèces neuronales totalement réfractaires à la dégénérescence d'Alzheimer, il faut encore citer les cellules pyramidales de Betz, les cellules de Purkinje et tous les neurones de la moelle épinière.

La confrontation des taux respectifs des lésions neuronales dans l'écorce des pôles frontaux au cours de l'involution pathologique d'une part et physiologique de l'autre, à partir de 80 ans, est fort instructive:

	Série psychiatrique	Série physiologique
80–85 ans	31%	2%
86–91 ans	30%	2%

Comparée à celle de l'involution pathologique, la physiologique se caractérise par la rareté extrême des lésions d'Alzheimer isocorticales. Sous une optique nouvelle, le concept de l'«alzheimerisation» est ainsi validé.

La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique de l'involution cérébrale, physiologique (allocortex), pathologique (isocortex). Notée par Fenyes (1932) et Hallervorden (1935) dans la substance noire de parkinsoniens, elle a été signalée plus tard et à maintes reprises dans certaines atrophies de système (sclérose latérale amyotrophique, maladie de Friedreich), des affections dégénératives (neurolipidoses) et inflammatoires (paralysie générale).

Microfoyers

Dans un inventaire complet des lésions rencontrées avec une incidence significative dans les cerveaux de vieillards, il faut tenir compte, à côté des atteintes purement dégénératives de certaines lésions de pathogénie très différente, acquises accidentellement.

La plus évidente est représentée par les *microfoyers corticaux de cause anoxique* (foyers miliaires, nécroses parenchymateuses sélectives de Scholz [1953], atrophie granulaire dans les cas extrêmes où leur massivité et leur confluence les font apparaître à l'œil nu). Certaines recherches ont établi que ces foyers sont indépendants de l'artériosclérose locale (Muratorio) et de toute autre angiopathie et que les sujets concernés ont souffert d'infarctus du myocarde (récents ou cicatrisés) avec une fréquence significative (Muratorio; Wildi 1959).

Dans une série de 100 cas, GREGORETTI (1956) trouve de tels microfoyers chez 55 sujets dans l'écorce occipitale et chez 5 seulement dans l'écorce frontale. Ces résultats sont confirmés et complétés par MURATORIO dans une série de 421 cas avec un taux de foyers miliaires de 45% dans OB-OC, de 6,4% dans FE et respectivement de 32,3, 37,3 et 31,5% dans les circonvolutions centrales, l'écorce cérébelleuse et la corne d'Ammon. Dans cette dernière région, MOREL et WILDI (1955a) aboutissent à un taux un peu plus élevé (36% de 351 cas).

Dans la «série psychiatrique», 62% des sujets sont porteurs de telles cicatrices anoxiques. Chez les patients de 50–55 ans, *le taux déjà très élevé de 44%* plaide pour une pathogénie sans liens étroits avec le vieillissement, malgré une ascension rapide du tracé (plus de 80% entre 90–95 ans).

Les microfoyers sont moins répandus lors de l'involution physiologique que lors de la pathologique. En effet, alors que la *moyenne d'âge* est de 74 ans dans la série de GREGORETTI (1956) (55% de porteurs de microfoyers occipitaux), qu'elle est presque la même dans la série de MOREL et WILDI (1955a) (53%; siège cortical identique), DAGO-AKRIBI, dans la «série physiologique», trouve pour la même aire un taux étonnamment bas malgré un âge moyen nettement plus élevé (25% dans le groupe 80–85 ans, 27.5% dans celui de 86–91 ans). Si l'existence de tels écarts devait être vérifiée sur des séries tout à fait comparables, on pourrait admettre une *fragilité parenchymateuse constitutionnelle,* non seulement envers les processus involutifs mais aussi envers les causes génératrices d'anoxie.

Ces constatations démontrent l'importance que revêtent les troubles circulatoires cérébraux dans la vieillesse pathologique. Ces foyers de pertes de neurones corticaux (confluents dans l'atrophie granulaire), même s'ils échappent encore aux investigations cliniques, ont, selon toute évidence, des répercussions fonctionnelles en intensifiant les déficits établis et, s'ils ne sont reconnus comme tels, c'est qu'on les confond avec les symptômes propres aux lésions dégénératives.

Angiopathies

Il n'existe qu'un groupe limité de lésions vasculaires dont l'incidence soit significative dans le vieillissement cérébral. Ce sont *l'artériosclérose, l'hyalinose* et deux formes apparentées entre elles, les *angiopathies congophile et dyshorique.* A côté de ces affections artérielles, il y a lieu de suspecter que les veines aussi subissent les effets de l'âge mais leurs lésions restent encore très mal connues.

Artériosclérose

A la base du cerveau, il s'agit d'une lésion assez banale. Du fait que sa fréquence s'élève très régulièrement au cours de la vie, c'est avec le vieillissement qu'elle est, selon toute vraisemblance, la plus liée. Dans la tranche d'âge 50–55 ans, si 25% seulement des cas de la «série psychiatrique» montrent une atteinte artérielle de ce type, 79% en sont atteints dans le

groupe 86–91 ans. L'accumulation des cas dans cette population vieillissante est si évidente que c'est un truisme d'énoncer que l'artériosclérose de la base du cerveau n'intervient pas dans le raccourcissement de la vie.

Il y aurait certes un grand intérêt à savoir lequel de ces deux processus – atrophie cérébrale, artériosclérose – peut interférer sur l'autre. Si ARAB (1954) apporte la preuve que l'involution du cerveau, considérée au travers des plaques séniles, est tout à fait indépendante de l'artériosclérose du polygone de Willis, nous ignorons cependant jusqu'à quel point les processus atrophiants en favorisent l'éclosion. A ce sujet, on peut raisonner par analogie, en citant les ovaires et l'utérus, au cours de l'involution desquels se développe dans la règle une artériosclérose.

Les conséquences de l'artériosclérose sont différentes lorsqu'elle s'étend sur la *convexité hémisphérique*, où elle occupe assez sélectivement la zone de jonction entre les lobes temporal, pariétal et occipital. Cette localisation, beaucoup moins répandue que celle de la base du cerveau, a une *fréquence qui ne s'accroît pas avec l'âge*. Les contrôles des documents cliniques font ressortir à peu d'exceptions près une hypertension artérielle accentuée et une évolution d'assez courte durée. C'est à cette gravité clinique qu'il faut attribuer sa fréquence assez stable à tous les âges considérés.

Comme *l'hyalinose artériolaire* ne s'accumule pas non plus chez les vieillards, on pourrait aussi sans autre en déduire qu'elle n'est pas déterminée par l'involution cérébrale. Une telle conclusion serait hâtive. En effet, alors que cette angiopathie est toujours intimement liée à l'hypertension artérielle *chez les sujets encore jeunes*, cette relation s'estompe et fait même défaut dans un nombre élevé de grands vieillards, dont ni l'anamnèse, ni la clinique, ni le contexte autopsique (hypertrophie cardiaque) ne confirment une hypertension actuelle ou passée. Nous ne sommes pas éloignés de considérer l'hyalinose artériolaire comme le résultat d'un processus d'usure (au même titre que l'artériosclérose), que viendrait accélérer l'hypertension artérielle. Cette manière de voir est proche de celle de COLE et YATES (1967), qui démontrent que, si la fréquence des anévrismes (miliaires) cérébraux sur base d'hyalinose artériolaire atteint 71% des hypertendus âgés de 65 à 69 ans, en revanche les sujets normotendus, porteurs de tels anévrismes, ont tous dépassé l'âge de 65 ans.

C'est pour le groupe *angiopathie congophile-dyshorique* que le rapport avec l'involution cérébrale est le plus flagrant, puisqu'il y a toujours simultanément des plaques séniles et qu'aucune de ces deux angiopathies n'a encore été décrite dans l'âge moyen de la vie.

A notre connaissance, c'est PANTELAKIS (1954) qui le premier distingue *l'angiopathie congophile* de l'angiopathie dyshorique, ces deux affections constituant la «drusige Entartung der Hirngefässe» de SCHOLZ (1938). Dans la première, seule la média artériolaire est altérée, la dégénérescence n'empiétant pas sur le parenchyme nerveux ambiant. Il s'agit essentiellement de l'apparition d'une affinité pour le rouge Congo de la tunique musculeuse, propre à certaines artérioles méningées et intraparenchymateuses. En même temps se développe une forte béance des lumières des vaisseaux atteints,

donnant à l'examinateur l'impression que la paroi est devenue rigide. A l'intérieur de l'écorce cérébrale, ce sont les aires occipitales les plus vulnérables, OC en particulier. La congophilie vasculaire peut encore se voir dans la couche moléculaire du cervelet; le thalamus est assez résistant, alors que sont totalement réfractaires le globe pâle, le corps de Luys, les noyaux latéraux du tuber, la substance innominée de Reichert, la substance blanche et la moelle épinière.

Dans une série de 82 cas psychiatriques non triés (moyenne d'âge de 75,3 ans), PANTELAKIS (1954) rencontre cette affection dans 26 cas (moyenne d'âge de 81,5 ans). Elle ne semble pas débuter avant la soixantaine (SCHOLZ [1938]: 61 ans; MOREL et WILDI [1955b]: 58 ans). A partir de cette décennie, la fréquence de l'angiopathie augmente assez régulièrement avec l'âge, moins rapidement toutefois que l'artériosclérose de la base du cerveau et les plaques séniles. Bien que siégeant dans l'épaisseur de l'écorce cérébrale, elle n'est pas une cause d'anoxie. Aucune artériole de tous les organes examinés des 26 cas cités (foie, reins, rate, myocarde, poumons, glandes endocrines) ne manifeste la moindre affinité pour le rouge Congo. L'angiopathie congophile est donc une affection pathognomique du cerveau involué. Ces résultats sont confirmés par ceux de SPERR (1957), qui en outre considère la congophilie comme secondaire à la précipitation de certaines substances propres au cerveau, selon le mécanisme de la synérèse. Toutefois, SCHWARTZ, KURUCZ et KURUCZ (1964) auraient mis en évidence une congophilie artériolaire dans les reins et la rate de sujets atteints de cette angiopathie cérébrale. Devant ces contradictions, le problème mérite d'être reconsidéré à partir d'un matériel nouveau.

Dans la «série physiologique», le taux de l'affection est exactement de 30% pour l'ensemble des cas mais *avec des différences significatives entre les sexes*, comme DAGO-AKRIBI vient de le démontrer:

Sexe féminin (80 à 101 ans)	Sexe masculin (80 à 97 ans)	
64/172 = 36,7%	27/131 = 20,6%	$\chi^2 = 9{,}75^{**}$

Compte tenu de l'âge, l'écart trouvé reste significatif:

80–85 ans	Sexe féminin	38/104	36,2%	$\chi^2 = 5{,}534^{*}$
	Sexe masculin	19/ 90	21,1%	
86–91 ans	Sexe féminin	24/ 59	40,6%	$\chi^2 = 4{,}342^{*}$
	Sexe masculin	8/ 39	20,5%	

A notre connaissance, c'est la première fois que la preuve statistique est donnée d'une différence entre les sexes pour une angiopathie du grand âge. Nous ne pouvons malheureusement pas confronter ces résultats à ceux de la «série psychiatrique» car dans l'étude de celle-ci, seul le stade dyshorique de l'affection a été étudié.

Forme apparentée à la précédente, dont elle est vraisemblablement le stade avancé[2], *l'angiopathie dyshorique* (MOREL [1950]; SURBEK [1961]) s'en écarte par la présence d'un accolement entre la paroi de l'artériole lésée (ou du capillaire) et le parenchyme nerveux lui-même (symphyse glio-adventicielle), par la disparition de l'espace périvasculaire et par le passage de la substance déposée, le plus souvent sous forme de spicules enfoncées dans la substance interstitielle de l'écorce. Sa distribution sur l'arborisation vasculaire est plus distale que celle de l'angiopathie congophile car on peut la suivre jusqu'aux segments précapillaires et capillaires. En plus de sa *topistique aréale* très précise (siège quasiment obligé dans l'écorce calcarine), LÖWENBERG (1928) en note une seconde, *laminaire*, la confluence des lésions constituant alors un ruban continu à l'intérieur des couches IVb et c de l'aire OC. Tout dans la morphologie fine de la lésion plaide pour une perturbation de la perméabilité de la paroi vasculaire et l'affection doit être approchée sous l'angle général de la dyshorie de Schürmann. Les substances précipitées, tout d'abord dans la paroi vasculaire (SCHLOTE [1966]), ensuite dans la substance interstitielle, offrent des réactions histochimiques identiques à celles des plaques séniles (fig. 3). SURBEK (1961) a noté que si l'angiopathie dyshorique est accompagnée de plaques séniles dans le 100% des cas, le siège de ces dernières est loin d'être nécessairement superposable à celui de la lésion vasculaire; dans 20% des cas, il existe même une *opposition régionale nette* entre l'angiopathie et les plaques séniles, ces dernières pouvant même faire totalement défaut dans les zones où les manifestations dyshoriques sont les plus massives.

Un seul des 79 cas de cet auteur est atteint d'une paramyloïdose splénique; dans aucun des autres il ne retrouve d'atteinte vasculaire ressemblant, de près ou de loin, à l'angiopathie dyshorique ou congophile dans tous les organes examinés. Ainsi cette affection, plus grave que la congophile et pour qui les localisations extracérébrales paraîtraient de ce fait plus plausibles, est soumise à la même *topistique exclusive* que l'angiopathie congophile.

Dans deux fratries que comporte la série de SURBEK, la totalité des cerveaux examinés (première série: 2 cerveaux de 2 sœurs; seconde série: 4 cerveaux, 2 sœurs et 2 frères) sont atteints par cette dégénérescence. C. et O. VOGT (1942) ont beaucoup insisté sur la loi, qu'ils acceptent comme générale, que les affections topistiques ont un déterminisme génétique. L'existence dans les 2 fratries de SURBEK (1961) d'un taux de 100% de la plus topistique de toutes les affections vasculaires cérébrales étaye la manière de voir des VOGT. Mais reconnaissons que le nombre encore limité des familles connues rend nécessaires des contrôles nouveaux.

Dans la «série psychiatrique», l'angiopathie dyshorique débute un peu plus tard que les plaques séniles; son taux de 15%, calculé sur l'ensemble des cas, s'élève à 20% chez les sujets les plus âgés (SCHOLZ [1938] l'a rencontrée dans 12% des sujets de plus de 69 ans, SURBEK [1961] dans 18% de ceux ayant dépassé cet âge).

---

[2] PANTELAKIS (1954): 9 cas d'angiopathie dyshorique parmi 26 cas d'angiopathie congophile.

Une place à part doit être accordée à *l'involution cérébrale des schizophrènes*, qui se développe très différemment de celle d'une population non schizophrène. Etudiant une série de 75 cas (hébéphrénie, catatonie, psychose hallucinatoire chronique), WILDI, LINDER et COSTOULAS (1967) mettent en évidence deux catégories de constatations vérifiées statistiquement, qui prouvent que les écarts mentionnés sont tous significatifs.

D'une part, l'atrophie cérébrale des schizophrènes est *accélérée* si on se réfère aux modifications de la capacité crânienne, du poids cérébral frais, du coefficient de Reichardt et de la capacité ventriculaire[3].

D'autre part, ces patients se montrent, par rapport aux cas de contrôle, plus résistants à l'artériosclérose cérébrale, l'hyalinose artériolaire et l'angiopathie dyshorique. L'involution du parenchyme nerveux lui-même, étudiée au travers des plaques séniles et des lésions d'Alzheimer, n'atteint pas la même intensité que dans les cas de contrôle, les écarts étant ici encore significatifs statistiquement. Finalement, il semble bien qu'il y ait en outre dans cette affection une résistance augmentée envers les facteurs générateurs d'anoxie car les foyers de ramollissement, aussi bien macroscopiques que microscopiques, restent peu répandus, même chez ceux de ces patients qui ont subi de grandes séries de traitements convulsivants.

Essai de synthèse étio-pathogénique

Les causes et les mécanismes de l'involution cérébrale sénile restent encore mal définis car les lésions propres à celle-ci s'ajoutent aux séquelles tissulaires des agressions que l'organisme a pu subir tout au cours de la vie. Partant, la connaissance de celles des lésions imputables directement au vieillissement constitue un problème difficile à résoudre.

Trois hypothèses étio-pathogéniques principales se partagent les suffrages des spécialistes.

I. L'involution cérébrale est une manifestation particulière de la paramyloïdose

C'est à DIVRY (1952) que revient le mérite de cette théorie, essentiellement fondée sur les qualités histochimiques des plaques séniles, des angiopathies congophile et dyshorique et des lésions d'Alzheimer. Alors que certains arguments plaident en sa faveur, d'autres au contraire lui sont opposés.

Par certains détails, que le microscope électronique dévoile, les plaques séniles sont analogues aux dépôts produits dans l'amyloïdose splénique expérimentale (TERRY, GONATAS et WEISS 1964).

De plus en plus on suspecte dans la genèse de l'amyloïdose un *conflit antigène-anticorps* (amyloïdose secondaire aux suppurations chroniques; fré-

---

[3] Malgré un élargissement notable au cours de la vie, la capacité ventriculaire moyenne des schizophrènes reste basse, avec des écarts significatifs statistiquement (MOREL et WILDI 1954).

quence significative de l'amyloïdose chez les chevaux producteurs de sérums). Quels sont les documents à l'actif d'une telle conception ? Pour certains gérontologistes (WALFORD 1962), le vieillissement est attribuable à des réactions d'histo-incompatibilité de faible degré mais de longue durée ; selon la théorie de la mutation somatique liée au vieillissement, ces réactions seraient consécutives à une diversification immunologique des constituants cellulaires. Pour APITZ (1940), toutes les dysprotidémies résulteraient de plasmocytomes, les plasmocytes étant la source des antigènes (globulines). DAHLIN et DOCKERTY (1950) soutiennent une conception voisine en incriminant la même souche cellulaire à l'origine de la substance amyloïde (ou d'une substance voisine). Etant donné, chez les vieillards, la fréquence assez élevée de foyers infectieux plus ou moins torpides, tels que bronchiectasies, pyélonéphrites, cholélithiase, pour ne citer que les plus importants, on peut s'attendre à rencontrer, lors des vérifications anatomiques, une plasmocytose plus ou moins forte de certains organes. C'est en effet ce qu'on observe souvent sur les préparations histologiques de patients âgés. Faute d'une étude statistique, nous ne pouvons encore actuellement pas préciser l'importance numérique de cette plasmocytose sénile.

Parallèlement à ces constatations, il semble vérifié par de nombreux travaux qu'il s'établit progressivement une diminution des albumines et une augmentation des globulines durant la vie. Dans la population normale, le rapport albumines/globulines baisse considérablement entre la première et la huitième décennie.

En ce qui concerne plus précisément l'involution cérébrale, PANTELAKIS (1954) trouve parmi ses 26 cas d'angiopathie congophile 9 dont les protides totaux du sérum restent dans les limites normales, 10 chez lesquels la limite supérieure est dépassée et aucun d'hypoprotidémie. De même, MOREL et WILDI (1952) notent dans l'angiopathie dyshorique une protidémie moyenne de 81,2 g/l, plus élevée que la limite supérieure du normal.

Ces quelques faits établissent que les conditions admises comme nécessaires au développement d'une paramyloïdose (plasmocytose et dysprotidémie) entrent dans le cadre biologique du grand âge.

A l'hypothèse de la nature purement amyloïdosique de l'involution cérébrale s'oppose *l'extrême sélectivité topographique* des lésions citées (topistique allocorticale si particulière des lésions d'Alzheimer, topistique aréale et laminaire de l'angiopathie dyshorique). Sachant que la paramyloïdose peut ne léser l'appareil vasculaire que d'un seul organe, même si on admet qu'il puisse s'agir dans ce cas du cerveau, on doit reconnaître que, par sa topistique extraordinairement précise, l'angiopathie dyshorique ne peut être du seul ressort de la paramyloïdose. Pour quelles raisons en effet verrions-nous cette dégénérescence se fixer tout d'abord à la partie postérieure du cerveau, tout à fait symétriquement comme c'est la règle, pour ne se propager à partir de là que secondairement ? Et enfin, grâce à quels facteurs inhibiteurs les artérioles de la substance blanche resteraient-elles toujours épargnées de même que celles de toute la moelle épinière ?

Rien n'autorise à assimiler les lésions neuronales d'Alzheimer à l'amyloïdose. Cette dégénérescence ne concerne, si on veut bien se référer aux notions classiques, que le tissu interstitiel[4]. C'est vraisemblablement pour des raisons théoriques que DIVRY (1952) soutient que l'altération neuronale d'Alzheimer consiste en l'emprisonnement du neurone par une gangue amyloïde extracellulaire; or, l'histologie apporte des preuves multiples que le processus siège à l'intérieur du cytoplasme neuronal (AGOSTINI 1958). Autre argument de poids, le microscope électronique infirme une parenté entre les neurofilaments de la dégénérescence d'Alzheimer et la substance amyloïde, bien que leurs fibrilles respectives aient un diamètre très proche (TERRY, GONATAS et WEISS 1964).

II. L'involution cérébrale sénile résulte de perturbations de l'équilibre colloïdal

Il est d'usage d'admettre comme symptôme le plus général du vieillissement l'appauvrissement en eau. Ce processus de deshydratation, irréversible, affecte les particules colloïdes, dont les complexes moléculaires, à l'origine fins et très dispersés dans la solution, s'agglutinent en agrégats plus grossiers, devenant de ce fait instables.

Pour VON BRAUNMÜHL (1957), les plaques séniles et les lésions d'Alzheimer seraient le résultat de phénomènes du même ordre. En vue d'expliquer la quantité parfois très considérable des plaques séniles, il admet la préexistence, dans le cerveau normal âgé, de substances susceptibles de précipiter, mais que l'on ne pourrait détecter aussi longtemps que certaines conditions physiques ne sont pas remplies. Il ne précise pas la source de ces «*plaquefähigen Substanzen*».

Cette théorie de la synérèse fait intervenir deux conditions complémentaires à l'origine des lésions figurées de l'involution cérébrale, d'un côté des perturbations de l'équilibre colloïdal, de l'autre une substance préexistante plus ou moins instable.

III. L'involution cérébrale est attribuée pour une bonne part à des troubles de la perméabilité vasculaire

Que l'angiopathie dyshorique soit vraiment le fait de troubles de la perméabilité vasculaire n'est plus à démontrer à la suite des constatations morphologiques. SURBEK (1961) décrit l'encrassement progressif des parois artériolaires et capillaires à partir de la média vers l'adventice, par des substances qui tendent à diffuser dans le parenchyme nerveux périartériolocapillaire. A ces preuves histologiques, le microscope électronique en apporte d'autres, importantes (SCHLOTE 1966). A partir de la membrane basale, la

[4] Certains dépôts de nature amyloïde peuvent toutefois occuper le cytoplasme neuronal, les corpuscules de Lafora-Westphal par exemple.

paroi du vaisseau se fait progressivement envahir par des fibrilles de nature amyloïde, de siège vraisemblablement extracellulaire, qui pénètrent secondairement dans le parenchyme sous forme de filaments disposés radiairement au vaisseau.

La genèse dyshorique de l'angiopathie en question étant ainsi démontrée par les faits, qu'en est-il des plaques séniles et quels liens de parenté peut-il y avoir entre ces deux lésions? Les angiopathies dyshorique et congophile vont de pair avec la présence de plaques séniles et c'est là un premier fait important. Rappelons ici la valeur, exceptionnelle pour la démonstration, de la constatation de SURBEK, à savoir que dans le 20% des cas d'angiopathie dyshorique, il y a une *opposition régionale nette* entre celle-ci et les plaques séniles, qui peut aller jusqu'à une *exclusion réciproque absolue*. Les plaques séniles font alors totalement défaut aux points où les manifestations de la dyshorie sont les plus massives. La figure 9 de son travail, montrant les deux faces corticales du sillon calcarin, *de même cytoarchitectonique*, illustre clairement cette notion. Ainsi se voit confirmée l'hypothèse de MOREL et WILDI (1952) que, lorsque le trouble de la perméabilité n'affecte que les capillaires de la substance grise, il y a formation de plaques séniles; lorsqu'il affecte les précapillaires et les artérioles, il y a angiopathie dyshorique.

Une synthèse de ces trois conceptions sans rapports manifestes est-elle réalisable? Nous penchons pour l'affirmative et allons essayer de le démontrer.

Parallèlement à l'accumulation des années, les composants colloïdaux constitutifs de la substance cérébrale deviennent moins stables à la suite de son appauvrissement en eau. De pair avec cette sensibilisation organique, se développe dans les humeurs un déséquilibre protidique – le plus habituellement dans le sens d'une hyperprotidémie – attribuable peut-être pour une part à une plasmocytose modeste. L'usure vasculaire qu'entraîne le vieillissement se traduit tout d'abord essentiellement par des troubles de la perméabilité; pour des raisons immunologiques, la paroi vasculaire devient le siège de conflits antigènes-anticorps, concrétisés par le dépôt de substances amyloïdes. Celui-ci ne se répartit pas à l'ensemble du réseau artériolo-capillaire puisque, selon l'endroit considéré, les vaisseaux ont une vulnérabilité constitutionnelle variable, dépendant de lois topistiques très strictes (concept de la pathoclise) qui fixent la lésion en des points précis (couche IVb et c de l'aire OC par exemple).

Jusque là, tout s'enchaîne sans trop de difficulté. Mais les dégénérescences neuronales d'Alzheimer, par quel biais sont-elles aussi concernées? Les plaques séniles apparaissent et s'accumulent avec une densité maximale dans les aires dites d'association, souvent dans la couche III, soit justement aux endroits où les dendrites sont admis comme les plus nombreux (Mc MENEMEY 1963). Utilisant ces données, ne pourrait-on pas admettre que la plaque sénile provoque une irritation des dendrites qu'elle contient et que ceux-ci réagissent – pour des raisons encore imprécisées – par la production

de neurofibrilles en surnombre ? Comme, d'autre part, il semble probable que, lors de processus abiotrophiques cérébraux tels que les «atrophies dites de systèmes», la dégénérescence suive un cours centripète, des prolongements neuronaux (*plaque sénile)* vers le péricaryone (*lésion d'Alzheimer)*, rien ne s'oppose à ce qu'un tel schéma soit conservé dans l'involution sénile. Cette conception est encore renforcée par l'écart chronologique existant entre le moment de l'apparition des plaques séniles et celui, nettement plus tardif, des lésions d'Alzheimer.

Si le rapprochement de ces 3 théories paraît logique sur le vu des lésions décrites précédemment, il importe de reconnaître qu'à côté d'elles doivent en exister d'autres plus fines, que le microscope électronique n'a pas encore dévoilées et qui sont susceptibles de modifier radicalement nos vues actuelles sur l'essence du vieillissement cérébral.

Résumé

L'atrophie cérébrale sénile est l'aboutissement de phénomènes involutifs débutant longtemps avant l'âge de 65 ans, seuil de la vieillesse.

A chacun des trois aspects cliniques successifs (absence de déficits cérébraux, démence sénile simple, démence d'Alzheimer), correspond une morphologie cérébrale assez bien définie.

La confrontation des constatations obtenues à partir de séries de source différente (hôpital psychiatrique et hôpital pour affections physiques) et de même origine géographique met en évidence des écarts très appréciables, significatifs statistiquement. Ainsi, les plaques séniles, les lésions d'Alzheimer, les angiopathies congophile et dyshorique sont nettement plus répandues à âge égal dans une population provenant d'une clinique psychiatrique que dans une population réputée normale du point de vue du fonctionnement cérébral.

L'involution cérébrale, considérée sous l'angle des plaques séniles, débute plus tôt chez la femme que chez l'homme. De même, l'angiopathie congophile est plus répandue dans le sexe féminin.

La fréquence accrue des cicatrices microscopiques de ramollissements miliaires (nécroses neuronales sélectives, microfoyers, atrophie granulaire) dans la population psychiatrique, est un argument de plus en faveur d'une *fragilité parenchymateuse constitutionnelle*, non seulement envers les processus involutifs mais aussi envers l'anoxie.

Les trois théories étiopathogéniques (amyloïdose, synérèse, dyshorie) ne s'excluent pas; au contraire, elles se complètent et c'est ce que les auteurs essayent de démontrer.

Zusammenfassung

Die senile Hirnatrophie ist das Ergebnis von Rückbildungsphänomenen, die lange vor dem 65. Lebensjahr, der Schwelle des Alters, beginnen.

Jedem der drei hintereinander folgenden klinischen Aspekte (Fehlen von cerebralen Mängeln, einfache senile Demenz, Alzheimersche Krankheit) entspricht eine gut umschriebene Morphologie der Gehirnrinde.

Die Gegenüberstellung von Beobachtungen an Serien verschiedener Provenienz (psychiatrische Anstalt, medizinische Kliniken), aber gleicher geographischer Herkunft zeigt beachtliche, statistisch signifikante Abweichungen. So sind die senilen Drusen der Gehirnrinde, die Alzheimerschen Alterationen, die kongophilen und dyshorischen Angiopathien bei Kranken aus einer Irrenanstalt wesentlich häufiger zu beobachten als bei einer als geistig normal zu bezeichnenden Population gleichen Alters.

Im Hinblick auf die Entstehung von Drusen (plaques séniles) in der Gehirnrinde beginnt die cerebrale Involution bei der Frau früher als beim Mann. Auch die kongophile Angiopathie ist im weiblichen Geschlecht stärker verbreitet.

Die erhöhte Häufigkeit mikroskopischer miliärer Erweichungsnarben (selektive neuronale Nekrosen, Mikroherde, granuläre Atrophie) im psychiatrischen Krankengut stellt ein weiteres Argument zugunsten einer *konstitutionellen parenchymatösen Fragilität* dar, nicht nur in bezug auf den Rückbildungsprozeß, sondern auch im Hinblick auf die Anoxie.

Die drei ätiopathogenetischen Theorien (Amyloidose, Synärese, Dyshorie) schließen sich gegenseitig nicht aus, im Gegenteil, sie ergänzen sich, was die Autoren zu beweisen versuchen.

Riassunto

L'atrofia cerebrale senile rappresenta il risultato dei fenomeni involutivi che iniziano molto prima dei 65 anni, età che rappresenta la soglia della vecchiaia.

Ad ognuno dei tre aspetti clinici successivi (assenza di deficienze cerebrali, demenza senile semplice, demenza di Alzheimer) corrisponde una morfologia cerebrale abbastanza ben definita.

Il confronto dei risultati ottenuti con delle serie di provenienza diversa (ospedale psichiatrico ed ospedale per affezioni fisiche) ma di stessa origine geografica, mette in evidenza delle differenze molto spiccate, statisticamente significanti. Per esempio, le placche senili, le lesioni di Alzheimer, le angiopatie congofile e a disturbo della permeabilità capillare, sono molto più frequenti a età uguale in una popolazione di una clinica psichiatrica che in una popolazione che si possa giudicare normale per quanto riguarda il funzionamento cerebrale.

L'involuzione cerebrale, considerata dal punto di vista delle placche senili, comincia prima nella donna che nell'uomo. Anche l'angiopatia congofila è più frequente nel sesso femminile.

Il numero più frequente delle cicatrici microscopiche dovute a ramollimenti miliari (necrosi selettive di neuroni, microfocolai, atrofia granulare) che si riscontrano in una popolazione psichiatrica, rappresentano un ulteriore argomento che parla in favore di una *fragilità parenchimatosa costituzionale*,

non soltanto per quanto riguarda il processo involutivo ma anche di fronte all'anossia.

Le trè teorie eziopatologiche (amiloidosi, sineresi, disturbo della permeabilità capillare) non si escludono, anzi si completano. È questo che gli autori cercano di dimostrare.

Summary

Senile cerebral atrophy is the end result of involutive phenomena in action long before the age of 65 years, threshold of old age.

To each of three successive clinical aspects (absence of cerebral deficits, simple senile dementia, Alzheimer's disease) there is a fairly well defined cerebral morphology.

The consideration of results obtained from different sources (psychiatric clinics and hospitals for physical disorders) and from the same geographical origin show very appreciable scatter with statistically significant differences. Thus the senile plaques, the Alzheimer lesions, and the congophilic and dyshoric angiopathies are more extensive in a population from a psychiatric clinic than in a population reputed to be normal from the point of view of cerebral function.

Cerebral involution, considered from the angle of senile plaques, occurs earlier in the woman than in the man. Also the congophilic angiopathy is more extensive in the female sex.

The increased frequency of microscopic scars of miliary softening (selective neuronal necrosis, microfocus, granulary atrophy) in the psychiatric population is an argument in favour of a *constitutional parenchymatous weakness*, not only as regards involutive processes but also as regards anoxia.

The three etiopathogenetic theories (amyloidosis, syneresis, dyshoria) do not mutually exclude each other; on the contrary, they complete each other, which is what the authors have attempted to demonstrate.

Agostini L.: Sulla possibilità di colorazione delle placche senili e delle alterazioni di Alzheimer mediante una soluzione acida e formolata di tionina. Nota preliminare. Ann. Neurol. Psychiat. *52*, 161–164 (1958a).

Agostini L.: La dégénérescence d'Alzheimer dans les cellules nerveuses de l'allocortex. Topographie, cytologie, histochimie. Psychiat. et Neurol. (Basel) *136*, 1–17 (1958b).

Alzheimer A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Zbl. Nervenheilk. Psychiat. *30*, 177–179 (1907).

Alzheimer A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Msch. Psychiat. Neurol. *4*, 356–385 (1911).

Apitz K.: Die Paraproteinosen (über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom). Virchows Arch. path. Anat. *306*, 631–699 (1940).

Arab A.: Plaques séniles et artériosclérose cérébrale. Absence de rapports de dépendance entre les deux processus. Etude statistique. Rev. neurol. *91*, 22–36 (1954).

Arab A.: Unité nosologique entre démence sénile et maladie d'Alzheimer d'après une étude statistique et anatomo-clinique. Sist. nerv. *1960*, Fasc. 3, 189–201.

Blocq P. et Marinesco G.: Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. Sem. méd. *12*, 445–446 (1892).

VON BRAUNMÜHL A.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Senile Involution. Senile Demenz. Alzheimersche Krankheit. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (publié par W. SCHOLZ) XIII/1A, 337–539. Springer, Berlin 1957.

COLE F. M. et YATES P. O.: The occurrence and significance of intracerebral microaneurysms. J. Path. Bact. *93*, 393–412 (1967).

DAHLIN D. C. et DOCKERTY M. B.: Amyloid and myeloma. Amer. J. Path. *26*, 581–587 (1950).

DIVRY P.: La pathochimie générale et cellulaire des processus séniles et préséniles. Proc. 1st int. Congr. Neuropath. Rome Vol. 2, p. 312–345. Rosenberg & Sellier, Turin 1952.

FENYES I.: Alzheimersche Fibrillenveränderung im Hirnstamm einer 28jährigen Postencephalitikerin. Arch. Psychiat. Nervenkr. *96*, 700–717 (1932).

FISCHER O.: Die presbyophrene Demenz, deren anatomische Grundlage und klinische Abgrenzung. Z. ges. Neurol. Psychiat. *3*, 371–471 (1910).

GREGORETTI L.: Contribution à l'étude des foyers cicatriciels de nécrose parenchymateuse élective de l'écorce cérébrale occipitale et préfrontale. Rev. neurol. *95*, 207–217 (1956).

GRÜNTHAL E.: Die pathologische Anatomie der senilen Demenz und der Alzheimerschen Krankheit (mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zur Klinik). Hdb. der Geisteskrankheiten (publié par O. Bumke) XI (Die Anatomie der Psychosen). Springer, Berlin 1930.

HALLERVORDEN J.: Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. Dtsch. Z. Nervenheilk. *136*, 68–77 (1935).

HIRANO A. et ZIMMERMAN H. M.: Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study. Arch. Neurol. (Chic.) *7*, 227–242 (1962).

LÖWENBERG K.: Zur Frage der elektiven Gefäßerkrankung. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) *36*, 81–86 (1928).

MCMENEMEY W. H.: Alzheimer's disease: problems concerning its concept and nature. Acta neurol. scand. *39*, 369–380 (1963).

MATSUYAMA H., NAMIKI H. et WATANABE I.: Senile changes in the brain in the japanese. Incidence of Alzheimer's neurofibrillary changes and senile plaques. Proc. Vth. int. Congr. Neuropath. Zurich, p. 979–980. Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1966.

MOREL F.: Introduction à la psychiatrie neurologique. Masson, Paris/Roth, Lausanne 1948.

MOREL F.: Petite contribution à l'étude d'une angiopathie apparemment dyshorique et topistique. Mschr. Psychiat. Neurol. *120*, 352–357 (1950).

MOREL F. et WILDI E.: Les noyaux hypothalamiques à la lumière de quelques processus histopathologiques, la lésion d'Alzheimer notamment. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *65*, 439–449 (1950).

MOREL F. et WILDI E.: General and cellular pathochemistry of senile and presenile alterations of the brain. Proc. 1st int. Congr. Neuropath. Rome Vol. 2, p. 347–374. G. Donnini, Perugia 1952.

MOREL F. et WILDI E.: De la capacité des ventricules cérébraux en fontion de l'âge et de la présence de plaques séniles et d'altérations d'Alzheimer. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *72*, 211–217 (1953).

MOREL F. et WILDI E.: Les ventricules cérébraux dans la démence précoce. Mschr. Psychiat. Neurol. *127*, 1–10 (1954).

MOREL F. et WILDI E.: Sclérose ammonienne et épilepsies. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *76*, 348–360 (1955a).

MOREL F. et WILDI E.: Contribution à la connaissance des différentes altérations cérébrales du grand âge. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *76*, 174–223 (1955b).

MURATORIO A.: Les foyers cicatriciels de l'écorce cérébelleuse (à paraître).

NEUBÜRGER K. und RÖSCH A.: Über argentophile Ablagerungen im Gehirn bei Krebskranken. Virchows Arch. path. Anat. *294*, 537–545 (1935).

PANTELAKIS S.: Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central: l'angiopathie congophile. Topographie et fréquence. Mschr. Psychiat. Neurol. *128*, 219–256 (1954).

REDLICH E.: Über miliare Sklerosen der Hirnrinde bei seniler Atrophie. Jb. Psychiat. Neurol. *17/18*, 208–216 (1898).

REICHARDT M.: Die Hirnschwellung. Hdb. spez. path. Anat. Histol. (publié par W. Scholz) XIII/1 B, 1253–1280. Springer, Berlin 1957.

SCHLOTE W.: Polarisationsoptische und elektronenmikroskopische Beobachtungen bei «drusiger» Degeneration der Hirnrindengefäße im Senium. Proc. Vth int. Congr. Neuropath. (Zürich), p. 490–494. Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1966.

SCHOLZ W.: Studien zur Pathologie der Hirngefäße. II: Die drusige Entartung der Hirnarterien und -capillaren (eine Form seniler Gefäßerkrankung). Z. ges. Neurol. Psychiat. *162*, 694–715 (1938).

SCHOLZ W.: Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. J. Neuropath. exp. Neurol. *12*, 249–261 (1953).

SCHWARTZ P., KURUCZ J. et KURUCZ A.: Recherches sur la morphologie et la pathogénie des altérations séniles. Nouvelles observations sur les altérations séniles du cerveau et leur origine. Presse méd. *72*, 2979–2984 (1964).

SIMCHOWICZ T.: La maladie d'Alzheimer et son rapport avec la démence sénile. Encéphale *9*, 218–231 (1914).

SJÖGREN H., SOURANDER P. et SVENNERHOLM L.: Clinical, histological and chemical studies on presenile and senile neuropsychiatric diseases. Proc. Vth. int. Congr. Neuropath. Zürich, p. 555–559. Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1966.

SPERR W.: Zur Frage des gleichzeitigen Vorkommens von kongophilen Veränderungen in Gehirn und Körperorganen Seniler. Arch. Psychiat. Nervenkr. *196*, 307–315 (1957).

SURBEK E. B.: L'angiopathie dyshorique (Morel) de l'écorce cérébrale. Etude anatomo-clinique et statistique; aspect génétique. Acta neuropath. (Berl.) *1*, 168–197 (1961).

TERRY R. D., GONATAS N. K. et WEISS M.: Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. Amer. J. Path. *44*, 269–297 (1964).

VOGT C. et VOGT O.: Morphologische Gestaltungen unter normalen und pathogenen Bedingungen. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) *50*, 165–364 (1942).

WALFORD R. L.: Auto-immunity and aging. J. Geront. *17*, 281–285 (1962).

WEINTRAUB W.: Etude des variations de la capacité des ventricules cérébraux. Encéphale *42*, 521–563 (1953).

WILDI E.: Etat granulaire systématisé cardiopathique de l'écorce cérébrale (atrophie granulaire). Etude anatomo-clinique. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. *15*, 18–83 (1959).

WILDI E. et GREGORETTI L.: Absence de plaques séniles et particularités angioarchitectoniques de l'écorce cérébrale allocorticale HD de von Economo. Rev. neurol. *95*, 137–149 (1956).

WILDI E., LINDER A. et COSTOULAS G.: Etude statistique des altérations dégénératives cérébrales apparaissant au cours du vieillissement. Psychiat. et Neurol. (Basel) *148*, 41–68 (1964).

WILDI E., LINDER A. et COSTOULAS G.: Schizophrénie et involution cérébrale sénile. Etude anatomo-pathologique et statistique de 75 cas. Psychiat. et Neurol. (Basel) *154*, 1–26 (1967).