

*Bibliothèque numérique*

**medic@**

**Marinesco, Georges. - Etude  
anatomique et clinique des plaques  
dites séniles**

*In : [L'] Encéphale (Paris), 1912,  
1er semestre, pp.105-132*



(c) Bibliothèque interuniversitaire de médecine (Paris)  
Adresse permanente : <http://www.bium.univ-paris5.fr/hist/med/medica/cote?geronto002>

## MÉMOIRES ORIGINAUX

## ÉTUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE

## DES PLAQUES DITES SÉNILES

PAR

**M. G. MARINESCO**

Professeur à la Faculté de médecine de Bucarest.

## I

Les recherches modernes, et surtout celles de Nissl et Alzheimer, ont inauguré une ère nouvelle dans l'anatomie pathologique des différentes formes des maladies mentales. Il y a une dizaine d'années que Nissl avait énoncé la formule que dans toutes les psychoses, quel qu'en soit le genre, on trouve toujours des résultats positifs dans l'examen anatomo-pathologique de l'écorce. Après avoir ainsi écrit que chaque psychose laisse établir un résultat positif, le terme de « psychose fonctionnelle » ne peut plus être conservé parce qu'il repose sur l'absence d'altérations anatomiques. A son tour, Alzheimer professe une opinion à peu près semblable. Cet auteur ayant trouvé dans la catatonie, l'hébéphrénie, des lésions aussi marquées que celles de la paralysie générale, pense que les psychoses dites fonctionnelles rentreront bientôt dans le cadre des maladies organiques. On conçoit que les progrès de l'anatomie pathologique fine du cerveau aient retenti dans le domaine de la psychiatrie et que la classification des psychoses reçoit de cette façon une base plus solide. Un démembrement analogue a commencé à se dessiner dans les derniers temps dans le champ des psychoses séniles, et ce travail tend à montrer que la psychose sénile ne constitue ni une unité clinique ni une unité anatomo-pathologique. Le point de départ de ces recherches a été, cette fois encore, les investigations anatomo-pathologiques. Il n'y a pas longtemps qu'on avait admis que le substratum anatomo-pathologique de la démence sénile consiste essentiellement dans des lésions vasculaires, dans l'atrophie des circonvolutions cérébrales et l'altération



des cellules nerveuses. Mais voici qu'il entre dans le débat une lésion fort curieuse signalée pour la première fois par Blocq et par moi, étudiée ensuite par Redlich, Seiler, Léri, etc., et analysée minutieusement par Fischer, Alzheimer et ses élèves.

On verra plus loin que Fischer, le premier, rattache cette lésion, qui a une nomenclature variable, à la presbyophrénie, de sorte qu'à une entité clinique bien définie correspondrait une lésion anatomique caractéristique. De son côté, Alzheimer a décrit depuis quelques années une forme spéciale de psychose sénile, caractérisée, au point de vue clinique, par une démence progressive très grave, à laquelle s'ajoutent des phénomènes d'aphasie et d'asymbolie. Au point de vue microscopique, l'auteur a décrit une lésion spéciale des cellules nerveuses de l'écorce. Malgré qu'on ne soit pas encore fixé sur le cadre que doit occuper cette affection dans la nosographie des maladies mentales, Kræpelin l'avait baptisée du nom de « maladie d'Alzheimer », et cependant, d'après l'école de ce dernier savant, on ne devrait pas confondre la maladie d'Alzheimer avec la presbyophrénie, car dans la première, il y a une démence très grave, des troubles de la parole, des phénomènes spasmodiques et des attaques épileptiformes, phénomènes qui suffisaient pour la distinguer de la seconde. Quoi qu'il en soit, Alzheimer et ses élèves, Perusini et Simchowicz, voient dans l'affection décrite par le premier une forme particulière de la démence sénile. Si on n'est pas encore fixé sur la valeur clinique de la maladie d'Alzheimer, il y a encore aussi des divergences en ce qui concerne la presbyophrénie. Fischer, comme on le sait, voit dans cet état psychopathique une maladie spéciale avec un substratum bien caractérisé, tandis que Kræpelin la considère comme une forme clinique de la démence sénile, opinion qui, en France, a trouvé des partisans convaincus. La presbyophrénie devient donc, suivant cette conception, un syndrome. Dupré et ses élèves vont encore plus loin, car ils admettent que la presbyophrénie se présente fréquemment, sinon toujours, comme une forme clinique de la psychose de Korsakoff. En règle générale, lorsqu'on observe un cas de presbyophrénie, on doit rechercher systématiquement des signes de polynévrite. Il semble bien, d'après Dupré, que le syndrome presbyophrénie peut s'observer à différents degrés et dans des conditions variables au cours des diverses encéphalopathies.

La même incertitude et la même divergence existent également en ce qui concerne la genèse, la nature et la constitution histologique des plaques dites séniles, considérées par Fischer comme le

substratum anatomique de la presbyophrénie. Ainsi qu'il résulte de l'historique de la question, on voit qu'on peut la classer en trois périodes.

A. Une première, pendant laquelle les plaques furent simplement remarquées sans qu'on ait essayé d'en donner une explication pathologique définie ou qu'on les ait considérées au point de vue d'une certaine relation étiologique possible avec l'épilepsie sénile.

Déjà en 1892, je les ai signalées avec Blocq, dans le cerveau d'une vieille épileptique où l'on pouvait observer une athéromatose intense des vaisseaux de la base.

Dans ce cas, nous avons vu des petits nodules ronds, dispersés dans les différentes couches de l'écorce, ayant un volume de 60  $\mu$  et se distinguant du tissu nerveux par une coloration plus intense. Nous les avons considérés comme des nodules de sclérose névrogliques.

Je puis affirmer, à présent, après un nouvel examen des pièces, que les images vues alors par Blocq et moi, sont identiques avec celles décrites plus tard par Redlich, Alzheimer, Fischer, etc.; celles des cas qui font l'objet du présent travail le sont également. En 1898, M. Redlich les retrouve dans deux cas de démence sénile accompagnés également d'attaques épileptiques; il en a donné une description plus complète en les désignant du nom de « sclérose miliaire ». Il admet qu'il s'agit d'une prolifération particulière de la névroglie et il considère le noyau de ces nodules comme le reste de la cellule névrogliques. La cause primaire de cette prolifération serait l'atrophie et la disparition isolées de certaines cellules ganglionnaires.

Redlich n'accorde pas à cette sclérose miliaire une grande importance, mais il pense qu'elle pourrait avoir une certaine relation pathogénique avec l'épilepsie sénile. Seiler, dans une thèse sur l'épilepsie tardive, a retrouvé ces nodules chez une malade âgée de soixante-quatorze ans, et se range à l'avis de Redlich.

Alzheimer, dans son livre sur la paralysie générale, dit que dans la démence sénile on rencontre fréquemment des plaques miliaires ayant à leur intérieur diverses inclusions.

Dans son intéressant travail sur le cerveau sénile, Léri a également observé dans quelques cas les nodules de sclérose névrogliques de Blocq et Marinesco ou la sclérose miliaire de Redlich; il est aussi d'avis que les attaques épileptiques pourraient être en relation avec ces plaques.

B. La seconde période prend son point de départ avec l'apparition

d'un travail d'Alzheimer dans lequel cet auteur considère les plaques comme le substratum histologique d'une maladie mentale encore inconnue. En effet, en 1906, Alzheimer décrit ces nodules ainsi que certaines modifications particulières des neurofibrilles chez une malade âgée de cinquante-six ans. Sur les préparations avec Bielschowsky, il a remarqué une dégénération spéciale des cellules nerveuses de l'écorce, dont les caractères principaux consistent dans un ratatinement des neurofibrilles, qui survivent à la disparition de la cellule, de sorte que, à la place de ces dernières, on ne voit plus que des pelotons ou des corbeilles constituées par les restes des fibrilles. Alzheimer, ne trouvant pas de symptômes d'une lésion en foyer ou d'indications d'une affection paralytique, syphilitique ou artériosclérotique (la malade n'étant âgée que de cinquante-six ans) et le tableau clinique ne ressemblant pas trop à celui de la démence sénile, croit avoir affaire à une maladie encore inconnue.

C. La troisième période commence avec les travaux de Fischer, qui considère les plaques comme pathognomoniques de la presbyophrénie. Dans un premier travail, paru en 1907, il rapporte les résultats de l'examen d'un grand nombre de cerveaux séniles, pratiqué à l'aide de la méthode de Bielschowsky, qu'il considère comme étant la meilleure pour mettre les plaques en évidence. Sur 16 cas de démence sénile, il a trouvé ces formations dans 12. Elles font défaut dans 45 cas de paralysie progressive, dans 10 cas de « psychoses anorganiques » et dans 10 cerveaux normaux qu'il a examinés à ce point de vue. Il décrit déjà à cette époque certaines particularités de ces formations, telles que la prolifération en massue du cylindre-axe. Il conclut que les plaques seraient des inclusions étrangères, rappelant davantage une nécrose, et provoquant des modifications prolifératives de la part des neurofibrilles avoisinantes. A cause de la ressemblance de beaucoup de ces plaques avec des formations d'actinomyces, Fischer les désigne sous le nom de « drusige Nekrosen ». Il conclut encore que ces plaques font défaut dans la démence sénile simple, et qu'elles seraient pathognomoniques pour la presbyophrénie. Continuant ses recherches, le même auteur rapporte, dans un second travail, les résultats de l'examen de 37 cas de démence sénile. Les plaques font défaut dans 9 cas de démence sénile simple et elles sont constantes dans 28 cas de presbyophrénie. Chez 50 paralytiques, 25 psychoses différentes et 20 sains d'esprit, dont 6 au-dessus de soixante ans, il ne retrouve pas les plaques.

Il met de nouveau en relief leur ressemblance avec les forma-

tions de streptotriches, il fait même des essais d'ensemencement, malgré qu'il ne les considère pourtant pas comme de véritables bactéries.

Vers la même époque, Bonfiglio a publié un cas où il a trouvé les mêmes plaques. Il est d'avis qu'il ne s'agit pas là d'inclusions de substances étrangères, ou que les modifications cylindraxiles décrites par Fischer ne seraient pas de nature régénérative. Selon lui, le processus commencerait à l'intérieur d'une cellule ganglionnaire; la cellule disparaît plus tard et constitue les masses nécrotiques qu'on voit au centre des plaques. Les cylindraxes voisins dégénèrent et disparaissent également. Bonfiglio admet, avec Alzheimer, qu'il s'agit d'une affection inconnue.

Hübner a examiné 37 cerveaux provenant d'individus ayant souffert de démence sénile, de foyers multiples de ramollissement, d'artériosclérose cérébrale, de presbyophrénie, de délire de persécution sénile et d'épilepsie tardive. Dans tous ces cas, il observe une relation assez constante entre les plaques et les vaisseaux et il les considère comme des dépôts de produits de décomposition à savoir : des granulations de neurofibrilles détruites, qui survivent à la disparition de la cellule nerveuse. En ce qui concerne les massues, Hübner considère comme peu probable l'hypothèse d'une régénération, car il n'est pas admissible que certaines fibrilles des cellules dégénèrent, pendant que les autres, extérieures, se comporteraient d'une autre manière. Cet auteur ayant vu les plaques non seulement dans la démence sénile, mais également dans d'autres affections mentales ou cérébrales, se croit seulement en droit d'en tirer la conclusion que le cerveau a appartenu à un individu ayant dépassé la cinquantaine et qui aurait souffert d'une maladie mentale ou cérébrale.

Un travail bien documenté a été publié par Perusini, dans lequel il rapporte les résultats obtenus par l'examen de quatre cas, étudiés avec plusieurs méthodes, de préférence celles usitées dans le laboratoire d'Alzheimer, pour mettre en évidence les produits de décomposition (Abbauprodukte). L'auteur qui, en dehors des plaques, a trouvé dans ces cas l'épaississement des neurofibrilles, fait une description détaillée de l'état de la névroglie, des vaisseaux et des cellules nerveuses.

Il n'a pas constaté la prolifération en massues des cylindraxes. Voici les conclusions principales de Perusini :

1° La première phase des plaques consiste dans une modification du réticulum névroglie plasmatique dans lequel on trouve

des inclusions granulaires et corpusculaires différemment colorées ainsi que les filaments qui se colorent très bien avec la méthode de Bielschowsky.

2° A côté des plaques ont lieu des modifications particulières des cellules nerveuses (épaississement et modification des neurofibrilles, grobfaserige Fibrillenwucherung).

3° Les plaques ne seraient pas spécifiques pour la presbyophrénie.

Quant à la production et à la constitution des plaques, Perusini est d'avis qu'à la suite de la disparition du tissu nerveux, il se produit très probablement une condensation du réticulum névroglique, dans lequel se déposent des produits pathologiques de l'échange des matières (pathologische Stoffwechselprodukte) dont la nature est encore inconnue. Le tissu névroglique de l'entourage réagit vis-à-vis de ces inclusions par la formation de grandes cellules de névroglie, qui émettent parfois d'abondantes fibres encapsulant le foyer.

Perusini n'admet pas que les plaques proviennent des cellules nerveuses modifiées, mais il suppose qu'il existe des relations entre les modifications fibrillaires et leur formation. Il ignore la nature de ces relations.

Les réactions microchimiques lui ont donné en partie des résultats incertains (graisse, glycogène); d'autres ont été tout à fait négatives (colloïde, fibrine, acides gras). Il avoue ne pouvoir pas se prononcer sur la nature des plaques ni sur celle des abondantes granulations fuchsinophiles qui ne seraient aussi nombreuses que dans des conditions pathologiques. L'aspect radiaire serait dû à une substance cristalloïde spéciale.

Au point de vue clinique, Perusini se range à l'avis d'Alzheimer, c'est-à-dire qu'il s'agirait d'une affection inconnue.

G. Oppenheim a examiné au point de vue des plaques quatorze cerveaux ayant appartenu à des individus âgés. Il les a trouvées dans des cas de démence sénile, de presbyophrénie et dans deux cas normaux; elles étaient surtout très abondantes chez un homme âgé de soixante-dix ans mort à la suite d'un cancer de l'estomac.

Les plaques étaient plus abondantes dans les lobes frontaux et temporaux. Leur partie centrale pourrait correspondre à un noyau cellulaire. Il remarque également la présence presque constante d'un vaisseau au voisinage des plaques. Les préparations avec la méthode de Weigert pour la névroglie lui mettant en évidence la prolifération de cette dernière autour de la plaque, il admet que les

massues seraient indubitablement de nature névroglique. Les plaques résulteraient du dépôt d'une substance morte de nature encore inconnue.

Presque en même temps, ont encore paru deux travaux importants concernant ces plaques.

L'un dû à Simchowicz, dans lequel l'auteur s'occupe de l'histologie de la démence sénile.

Le second est une nouvelle publication de Fischer ayant pour objet la base anatomique et la délimitation clinique de la démence presbyophrénique.

Simchowicz a examiné 108 cerveaux : 48 provenant de malades avec le diagnostic clinique de « démence sénile », 14 de vieillards sains d'esprit, 7 de déments artériosclérotiques, 36 de divers aliénés âgés. Le plus jeune de ces déments avait soixante-trois ans, le plus âgé quatre-vingt-huit, la plupart avaient entre soixante-dix et quatre-vingts. Des vieillards normaux, le plus jeune était âgé de soixante-quinze ans, le plus âgé de cent quatre. Il a examiné encore le cerveau d'un cheval de vingt-deux ans et ceux de deux chiens de douze et dix-sept ans.

D'après cet auteur, les cellules nerveuses des déments séniles présenteraient fréquemment la dégénérescence grasseuse, surtout celles des couches supérieures, lesquelles finissent par disparaître. Elles présenteraient, en outre, une transformation granulaire de leur protoplasma ainsi que les transformations neurofibrillaires d'Alzheimer. Ces lésions sont plus manifestes dans les lobes frontaux et dans la corne d'Ammon.

Le tissu névrologique offre des modifications prolifératives et régressives. Jusqu'à un certain point, la présence d'abondants petits noyaux névrogliques foncés, et surtout l'amasement des substances lipéoïdes dans le protoplasma des cellules névrogliques, sont particuliers à la démence sénile.

Simchowicz ne peut pas non plus donner une explication certaine sur la nature des plaques; il remarque qu'on les trouve également dans les cerveaux des gens âgés normaux, mais que, cependant, elles sont beaucoup plus abondantes dans la démence sénile. Il donne l'esquisse suivante pour l'apparition et le développement de plaques séniles : « Probablement qu'après la destruction du tissu nerveux il se produit une condensation dans le réticulum névroglique; il se dépose dans celui-ci des produits pathologiques résultant des échanges de la matière, parmi lesquels apparaissent des éléments phagocytaires névrogliques (gliöse Abräumelemente). »



Les cylindraxes avoisinants présenteraient des modifications dégénératives et prolifératives.

Ces plaques sont, d'après Simchowicz, caractéristiques pour l'involution sénile de l'écorce et surtout pour la démence sénile; cette dernière ne serait, d'ailleurs, qu'une accélération et une exagération de l'involution physiologique de l'écorce.

Fischer, dans le travail que nous venons de mentionner, donne une description très détaillée des différentes étapes de la formation des plaques; il montre qu'elles commencent par de toutes petites étoiles ( $2\mu$ ) situées dans un tissu nerveux encore normal. Il considère les huit stades suivants :

- 1° Le stadium des formations étoilées;
- 2° — de l'étoile de l'aube;
- 3° — en rais (d'une roue);
- 4° — en petites roues;
- 5° — en pelotons à fibres épaisses;
- 6° Destruction de la paroi vasculaire;
- 7° L'état de destruction des plaques;
- 8° Infiltration diffuse du tissu nerveux par des masses fibrillaires.

Pour toutes ces considérations, que Fischer considère comme des phases différentes d'un même processus, il propose le nom de « Sphaerotrichia cerebri multiplex », expression qui doit signifier qu'il s'agit là seulement d'une formation ronde avec des filaments.

Dans son travail, l'auteur arrive aux conclusions suivantes :

- 1° Les plaques représentent pour la pathologie et pour la physiologie un processus complètement nouveau;
- 2° Elles sont formées par des conglomerats de filaments très fins, constitués par une masse étrangère au système nerveux;
- 3° Elles lèsent le tissu nerveux, mais elles le détruisent rarement;
- 4° Les plaques provoquent rarement une prolifération des cylindraxes et des fibrilles;
- 5° Elles ne provoquent pas des réactions inflammatoires.

Il a obtenu un résultat négatif au point de vue des réactions de la fibrine, mucine, élastine, graisse, chaux, fer, bactéries spécifiques.

Pour élucider la signification clinique des plaques, Fischer a examiné 111 cas de psychoses au delà de cinquante ans (la paralysie générale exceptée), 30 cas au-dessous de cinquante ans, 110 cas de paralysie générale de tous les âges; 15 cerveaux normaux entre quinze et cinquante ans et 9 cerveaux de vieillards sains d'esprit, âgés de soixante-cinq à quatre-vingt-treize ans. Il arrive toujours à la conclusion que la sphérotrichie ne constituerait pas seulement

une modification spéciale du cerveau, mais que nous avons affaire à une affection cérébrale définie au point de vue clinique et anatomo pathologique et qu'on doit la considérer comme une psychose classifiable, pour laquelle il propose le terme de *Démence presbyophrénique*.

Alzheimer, à l'occasion d'un cas nouveau, discute encore une fois les particularités histologiques des plaques et leur signification clinique, surtout au point de vue de la démence sénile.

Il distingue deux portions dans les plaques, une centrale : le noyau, et l'autre périphérique : la cour. Le noyau n'est pas filamenteux, mais une formation plus ou moins sphérique, presque homogène, quelquefois avec des crevasses à la périphérie. Dans ce dernier cas, le noyau était couvert de granulations lipoïdes, qui se coloraient en rouge avec le scharlach. Il se rattache à l'opinion de Pérusini et Fischer disant qu'il faut considérer le noyau des plaques comme une masse anorganique, laquelle ne peut pas, pour le moment, être identifiée avec aucune substance connue de l'anatomie pathologique.

La cour est plus compliquée comme composition. Avec la méthode de Mann, on voit encore des masses amorphes, des grains et des granules, plus ou moins colorés.

Alzheimer dit qu'on ne peut pas considérer les plaques comme des produits de décomposition (Abbauprodukten), car les petites sont situées dans du tissu nerveux qui ne présente pas d'altérations. Mais à cause de ce dernier fait, on ne peut pas non plus parler de nécrose. Il est plus probable que le noyau des plaques résulte du dépôt d'un produit pathologique, tandis que la cour résulte des processus réactionnels du tissu environnant.

Alzheimer conclut que les plaques ne sont pas la cause de la démence sénile, mais qu'elles accompagneraient seulement l'involution sénile du système nerveux central. Il n'est plus d'avis qu'il existe un motif sérieux de considérer ces cas comme causés par un processus pathologique spécial; il s'agirait de psychoses séniles, de formes atypiques de la démence sénile.

Constantini a publié l'histoire d'un vieillard âgé de cent cinq ans, qui jouissait d'un état physique et intellectuel excellent, et l'auteur le donne, à ce point de vue, comme l'exemple d'un centenaire normal. Mais, chose curieuse, l'écorce cérébrale était parsemée de plaques séniles; beaucoup de cellules nerveuses présentaient l'épaississement des neurofibrilles; les circonvolutions présentaient une certaine atrophie macroscopique et offraient, au microscope,

une prolifération relative des vaisseaux et la lésion décrite récemment par Cerletti. Il faut ajouter encore, qu'autour de certains vaisseaux, il y avait des lymphocytes et des cellules plasmatiques en quantité assez considérable. Les cellules névrogliques contenaient du pigment graisseux et des produits de désintégration. Épaississement assez accusé du feutrage névroglique sous la pie-mère. De son travail, l'auteur conclut qu'il n'y a pas de différence anatomique fondamentale entre la sénescence normale et la démence sénile.

## II

Comme dans tous les problèmes d'analyse histologique, la technique utilisée par différents auteurs pour l'investigation et l'étude des plaques séniles a joué un rôle considérable dans la conception qu'ils se sont faite de leur structure. C'est ainsi qu'on s'explique les connaissances insuffisantes des premiers auteurs qui ont étudié les plaques séniles. Aussi, il faut reconnaître que le premier grand progrès a été réalisé par Fischer lorsqu'il a appliqué la méthode de Bielschowsky à l'analyse histologique de ces formations. Du même coup, il mettait en évidence la présence d'une substance inconnue dans sa nature, mais qui joue un rôle principal dans la constitution des plaques, et la présence des fibres nerveuses de nouvelle formation terminées par des massues. Malgré que le nitrate d'argent ait une grande affinité pour ces deux éléments, néanmoins les résultats obtenus par les méthodes de Bielschowsky et de Cajal sont tout différents et nullement comparables. C'est que le formol, liquide dans lequel on fixe les pièces pour la méthode de Bielschowsky, est un véritable mordant de la matière de nature inconnue que Fischer a pu mettre en évidence par la méthode de Bielschowsky, et même à l'aide de cette méthode, les masses filamenteuses de Fischer et la formation, cristalline ou cristalloïde d'Alzheimer et de Pérusini, ne s'imprègnent pas complètement, car si, parfois, elles sont d'une abondance frappante, d'autres fois, leur imprégnation peut faire plus ou moins défaut. Nous avons constaté qu'un séjour quelque peu prolongé des pièces dans l'eau distillée arrête leur imprégnation. D'autre part, le séjour prolongé des pièces pendant quelques jours dans les dissolvants des graisses met en évidence les éléments constitutifs nerveux de la plaque, tandis que les dépôts cristalloïdes des auteurs sont dissous à différents degrés. Il y a même davantage; la méthode de Bielschowsky et ses modifications ne met en évidence qu'avec difficulté les dépôts

lorsqu'ils sont tout petits. Aussi, nous avons eu recours à la méthode suivante qui permet de mettre en évidence les dépôts les plus insignifiants constitués seulement parfois par un ou quelques filaments isolés. Voici en quoi elle consiste :

1° Fixation dans le formol 10 p. 100; blocs de 2 millimètres d'épaisseur;

2° Alcool 96°, douze à vingt-quatre heures;

3° Laver à l'eau distillée; nitrate d'argent 1,5 p. 100 avec 10 p. 100 pyridine, à l'étuve 39°, vingt-quatre à quarante-huit heures;

4° Lavage rapide à l'eau distillée; réduction pendant dix à douze heures dans :

Acide pyrogallique 2 p. 100. . . . .	90 centimètres cubes.
Pyridine . . . . .	10 — —

Lavage à l'eau distillée pendant quelques heures. Sections par la congélation ou déshydratation, inclusion, etc.

La méthode de Cajal avec fixation préalable à l'alcool ammoniacal donne aussi de très belles préparations, surtout en ce qui concerne les structures nerveuses pour lesquelles elle montre une électivité beaucoup plus accusée que la méthode de Bielschowsky. Le noyau central est très pâle, les dépôts ne sont pas du tout ou très imparfaitement imprégnés.

Pour l'étude de la névroglie, nous avons obtenu de bonnes préparations par la méthode préconisée par Merzbacher. Par contre, nous avons réussi à imprégner assez bien la névroglie par la méthode de Bielschowsky en passant les coupes préalablement par le mordant de Merzbacher.

Pour l'étude des produits de décomposition nous avons fait usage de la méthode de Daddi-Hercheimer et Alzheimer VI. Dans les pièces, d'après la méthode de Cajal modifiée comme nous l'avons indiqué plus haut, une coloration secondaire à la safranine met en évidence le tissu nécrosé.

Perusini a souvent utilisé une méthode très simple, conseillée par Cerletti, qui consiste à colorer dans la thionine, pendant dix à vingt-quatre heures, les sections des pièces fixées dans le formol et coupées au microtome de congélation.

Nous donnons à présent l'observation de notre premier cas qui nous a permis d'étudier la structure des plaques dites séniles.

Sophie S..., ménagère, âgée de cinquante-quatre ans. Malade depuis trois ans à la suite d'un ictus avec déviation des traits de la face, convulsions dans les membres à droite, état de somnolence durant quatre

heures, après quoi elle revient, accuse de l'engourdissement dans les membres, mais elle peut marcher. La malade ne présente pas de troubles trophiques ou vaso-moteurs évidents. Les plis frontaux sont plus accusés à droite, le sourcil droit est plus élevé et plus arqué que le gauche. Lorsqu'elle tient la bouche à demi-ouverte, les lèvres sont un peu plus éloignées dans la moitié droite, la salive s'accumule dans le sillon gingivo-buccal et s'écoule au dehors. Les mouvements de projection de la langue se font avec quelque lenteur. Elle ne peut pas siffler. Elle se sert de la main gauche pour manger. La force dynamométrique est nulle des deux côtés. La marche est lente et à très petits pas. La résistance opposée aux mouvements passifs dans les divers segments des membres est très réduite.

Elle n'a pas de troubles de la sensibilité. Seulement, l'acuité visuelle est très diminuée et pour l'œil droit absolument nulle, le fond de l'œil montrant une chorio-rétinite.

Les membres droits présentent des troubles de la sensibilité articulaire, surtout dans les articulations métacarpo-phalangiennes. Le sens stéréognostique est aussi altéré : elle ne peut reconnaître plusieurs objets qu'on lui met dans la main : une boîte à allumettes, un petit flacon, une fourchette.

Elle présente le signe de Babinski des deux côtés. Les réflexes rotuliens sont un peu exagérés. Le réflexe pharyngien aboli. La pupille gauche réagit à la lumière et à la distance.

La mastication et la déglutition se font très mal. La malade mange lentement; les aliments restent dans le sillon gingivo-buccal et elle se trouve obligée à les ramener avec son index gauche sous les arcades dentaires. Comme troubles sphinctériens, on note des émissions involontaires d'urine.

Les troubles mentaux sont très accusés. Elle ne peut pas s'orienter dans un endroit inconnu. Elle est désorientée aussi en ce qui concerne le temps. La malade présente deux séries de troubles de la parole. Troubles d'articulation : la parole est lente, monotone, nasonnée; quelquefois, surtout quand elle ne peut pas répondre à nos questions, elle a des accès de rire et de pleurer spasmodiques. L'amnésie verbale est très accusée, et la malade n'est pas en état de désigner par leur nom beaucoup d'objets qu'on lui montre : une boîte d'allumettes est pour elle quelque chose servant à allumer les objets; une allumette : cela sert à allumer la bougie, ça s'allume; un petit miroir : ne peut pas trouver le mot correspondant, mais elle dit qu'elle en possède aussi. Cependant, elle arrive quelquefois à prononcer un mot tout entier, si on lui dit la première ou les deux premières syllabes. La parole répétée est conservée.

Il y a perturbation dans la représentation des images qui constituent les actions plus compliquées et elle n'est pas en état d'exécuter un acte comme celui, par exemple, d'appliquer un sceau, même lorsqu'on répète cet acte devant elle. Elle a des troubles de la reconnaissance des objets et des images : elle ne reconnaît pas, en général, les pièces de monnaie, ni l'effigie du roi de Roumanie sur le timbre d'une carte postale; elle ne reconnaît pas non plus une croix, le bec d'un oiseau, etc., et ne peut pas indiquer la moitié d'une ligne ni le centre d'une circonférence. Malgré qu'elle n'ait reçu qu'une instruction tout à fait élémentaire, elle a su

cependant écrire, tandis qu'à présent, elle est agraphique, même la lecture des chiffres est troublée. Malgré, comme nous l'avons vu plus haut, qu'il y ait une certaine désorientation dans l'espace, elle n'est pas complète, puisqu'elle peut circuler, sortir de la salle des femmes et descendre l'escalier pour se rendre chez la surveillante du service, située dans l'aile opposée de l'hôpital. En résumé, notre malade est atteinte de paralysie pseudo-bulbaire associée à des troubles mentaux très caractéristiques consistant dans l'amnésie verbale, la cécité verbale, l'agraphie, l'apraxie, et certains phénomènes d'asymbolie.

A la nécropsie, on a trouvé une lésion lacunaire dans la couche optique du côté gauche et des lacunes plus petites dans le corps strié. En outre, on a trouvé dans l'écorce cérébrale un assez grand nombre de plaques sur lesquelles nous allons insister.

La topographie des plaques varie dans les différents types cytoarchitectoniques, mais elles siègent de préférence dans la région occipitale droite, malgré que, fait curieux, elles soient très abondantes dans les types 18 et 19, pendant qu'elles font défaut dans le type 17. Puis elles sont fréquentes dans la corne d'Ammon et la circonvolution de l'hippocampe; en troisième ligne, nous les trouvons dans le lobe frontal et les circonvolutions temporales. Elles existent aussi dans les types 7, 39 et 40, mais elles sont très rares dans les types 1, 2, 3 et 4. Dans l'hémisphère gauche, elles sont très rares, mais assez nombreuses dans les types 26, 29 et 30 et font défaut dans la corne d'Ammon de ce côté. Elles ne paraissent pas plus fréquentes dans le sillon qu'au niveau du sommet de la circonvolution, et, lorsqu'elles sont nombreuses, elles sont très rapprochées les unes des autres.

En ce qui concerne leur localisation dans les différentes couches, nous la retrouvons de préférence dans la III<sup>e</sup> et la V<sup>e</sup>, puis dans la II<sup>e</sup>, la I<sup>re</sup> et la VI<sup>e</sup>. Elles paraissent manquer complètement dans la substance blanche. Leurs dimensions peuvent varier en termes moyens entre les limites suivantes : 16  $\mu$   $\times$  14  $\mu$  et 80  $\mu$   $\times$  72  $\mu$ . Néanmoins, on trouve des formations d'un diamètre beaucoup plus réduit. Elles ont une forme ronde, ovale ou ovoïde; parfois leur contour n'est pas régulier. Les grosses plaques offrent une constitution extrêmement complexe, et leur analyse réclame l'emploi systématique de plusieurs méthodes, à savoir : la méthode de Bielschowsky, les différentes méthodes de coloration de la névroglie, la coloration des sections des pièces durcies dans le formol et coupées au microtome de congélation par le scharlach hématoxyline et la méthode VI d'Alzheimer pour les granulations fuchsinophiles. Mais, pour étudier l'évolution de l'élément primordial de la plaque, des fibres, des bâtonnets qui constituent des formations décrites par Fischer, il faut recourir à la méthode que nous avons préconisée plus haut, une espèce de Cajal modifié, qui permet de déceler, sur le fond jaunâtre de la préparation, la lésion tout à fait à son début. Que constatons-nous dans ces conditions? Nous voyons, disséminés entre la cellule nerveuse ou tout près de celle-ci, de petits bâtonnets, tout à fait isolés, réunis en petit nombre ou constituant des petits amas en forme d'étoile, ou bien des petits conglomerats réunis en amas, qui tranchent par leur couleur noire foncée sur le fond jaunâtre de la cellule. Le mode de groupement de ces bâtonnets

nous explique la production des différentes figures sur lesquelles Fischer a attiré l'attention. Mais nous voyons aussi que la petite étoile que Fischer considérait comme la première phase de la lésion est précédée par une autre où le précipité est réduit à sa plus simple expression (Pl. I, fig. 1). Par le dépôt progressif de bâtonnets, les petites étoiles et les petits amas augmentent de volume, se réunissent entre eux pour donner naissance à des conglomerats de différent volume. Nous retrouvons ces conglomerats au voisinage d'une cellule nerveuse, d'un vaisseau, ou bien englobant une cellule nerveuse ou un vaisseau et contenant dans sa masse une quantité plus ou moins considérable de fibres nerveuses et névrogliales, des cellules névrogliales, des macrophages, etc., sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin (Pl. I, fig. 2, 3, et Pl. II, fig. 4). Mais en tout cas, les conglomerats et les plaques offrent une structure beaucoup plus compliquée que ne l'avaient admis la majorité des auteurs qui se sont occupés autrefois de l'analyse histologique. Dans la plupart des plaques d'un certain volume, nous pouvons distinguer facilement trois régions : 1° un noyau central ; 2° une zone intermédiaire ; 3° une couche zonale constituant une espèce de délimitation naturelle entre le tissu sain et la zone intermédiaire ou le noyau central. Les dimensions de ces trois zones varient avec les différentes plaques ; on peut admettre les formes suivantes : 1° plaques constituées essentiellement par un noyau central, la zone intermédiaire et la couche zonale faisant plus ou moins défaut ; 2° plaques où la couche zonale et le noyau central sont bien développés ; 3° plaques où la zone intermédiaire et surtout la couche zonale sont fortement développées, le noyau central étant relativement plus petit. D'autres fois, surtout dans les pièces un peu épaisses, la plaque est constituée presque exclusivement par des petits conglomerats, des petits amas ou des bâtonnets. Nous donnons ici les dimensions relatives de la couche zonale et du noyau pour trente plaques.

	Noyau.	Couche zonale.
1. . . . .	10 $\mu$ $\times$ 8 $\mu$	16 $\mu$ $\times$ 14 $\mu$
2. . . . .	10 $\times$ 8	16 $\times$ 16
3. . . . .	8 $\times$ 3	20 $\times$ 14
4. . . . .	12 $\times$ 8	22 $\times$ 20
5. . . . .	14 $\times$ 12	24 $\times$ 24
6. . . . .	14 $\times$ 10	26 $\times$ 22
7. . . . .	8 $\times$ 8	26 $\times$ 20
8. . . . .	14 $\times$ 10	30 $\times$ 24
9. . . . .	10 $\times$ 8	30 $\times$ 30
10. . . . .	10 $\times$ 6	36 $\times$ 30
11. . . . .	14 $\times$ 14	40 $\times$ 40
12. . . . .	12 $\times$ 6	40 $\times$ 40
13. . . . .	14 $\times$ 12	40 $\times$ 40
14. . . . .	16 $\times$ 16	44 $\times$ 38
15. . . . .	14 $\times$ 10	46 $\times$ 36
16. . . . .	16 $\times$ 14	46 $\times$ 40
17. . . . .	16 $\times$ 10	48 $\times$ 40
18. . . . .	16 $\times$ 12	48 $\times$ 44

	Noyau.	Couche zonale.
19. . . . .	12 $\mu$ $\times$ 10 $\mu$	50 $\mu$ $\times$ 36 $\mu$
20. . . . .	14 $\times$ 12	50 $\times$ 40
21. . . . .	16 $\times$ 16	50 $\times$ 50
22. . . . .	16 $\times$ 14	54 $\times$ 46
23. . . . .	14 $\times$ 10	54 $\times$ 50
24. . . . .	20 $\times$ 16	60 $\times$ 50
25. . . . .	16 $\times$ 14	64 $\times$ 60
26. . . . .	16 $\times$ 10	64 $\times$ 60
27. . . . .	20 $\times$ 14	70 $\times$ 50
28. . . . .	18 $\times$ 14	70 $\times$ 54
29. . . . .	18 $\times$ 16	80 $\times$ 70
30. . . . .	16 $\times$ 12	80 $\times$ 72

Passons maintenant à l'étude plus détaillée de chacune des parties constitutives de la plaque. Le noyau central toujours facilement visible dans les pièces traitées par la méthode de Bielschowsky est de forme plus ou moins ronde à contour bien délimité en général, se colore en noir ou bien offre différentes nuances de métachromasie ainsi que l'a montré Fischer. Il peut être unique ou multiple, et, phénomène important, à sa surface et à sa périphérie, il se dépose des aiguilles fines, plus ou moins longues, plus ou moins rapprochées, qui lui donnent l'aspect rayonnant. Ces bâtonnets donnent l'illusion de cristaux aciculaires et c'est là la raison pour laquelle quelques auteurs ont parlé de dépôts cristallins ou cristalloïdes. Parfois le nombre de ces bâtonnets ou filaments de précipitation est tellement considérable qu'on a l'impression que le noyau ou les noyaux centraux sont presque exclusivement constitués par la substance dite cristalloïde. Néanmoins, en traitant les pièces fixées dans le formol par la méthode de Cajal décolorée par le ferri-cyanure de potassium et colorée ensuite avec le liquide de Pappenheim, Giemsa, ou une couleur d'aniline, on peut constater un noyau central qui prend la teinte de la couleur employée. Aussi cela démontre que ce noyau central a une tout autre constitution chimique que la substance précipitable et que celle-ci incruste le noyau central. En dehors de ces aiguilles, il y a des filaments disposés en faisceaux réunissant le noyau central à la couche zonale et l'ensemble de la plaque donne l'impression d'une roue plus ou moins régulière; d'autres fois, ce sont des espèces de tractus irréguliers qui se dirigent de la périphérie du noyau central vers la couche zonale. Le dépôt de ces bâtonnets et filaments en pleine écorce cérébrale n'est pas quelque chose d'indifférent pour les tissus nerveux et névrogliques, mais le premier offre des phénomènes extrêmement intéressants de dégénérescence, de régénérescence et de métamorphose. Le dépôt exerce probablement une double action mécanique et chimique. Au commencement, lorsque le dépôt est petit, il ne fait qu'écarter les fibres radiées ou transversales qui existent dans son voisinage. Si la compression est plus forte, il se produit des phénomènes de dégénérescence et de disparition de ces fibres, mais ce sont les phénomènes de régénérescence qui jouent le rôle



principal. Parmi les métamorphoses, citons l'hypertrophie, l'effilochement des fibres, l'évidence plus nette des fibrilles à l'intérieur des différentes fibres nerveuses. Toutes les plaques sont sujettes à des phénomènes de neurotisation dus à la régénérescence terminale et à la régénérescence collatérale. La plupart des fibres de néoformation circulent soit entre les espaces libres des masses de précipités, soit à leur surface. La disposition des fibres qui neurotisent les plaques dépend en général de deux facteurs : 1° de la topographie du précipité et de la région qu'il occupe dans l'écorce, et 2° de la forme et du volume du noyau. Dans les plaques dépourvues de noyau central, les phénomènes de neurotisation sont très compliqués, les massues terminales sont orientées de divers côtés et suivent plus ou moins la disposition du précipité. Plus la couche zonale est large, plus abondante sont les fibres de neurotisation et la disposition des boutons est compliquée. Lorsqu'il y a un noyau central petit, on peut observer des boutons de grandeur variable; dans le cas où le noyau central est volumineux, les massues terminales sont disposées en rosette à sa périphérie (Pl. II, fig. 5). Plus les fibres nerveuses qui pénètrent dans la plaque sont nombreuses, plus les phénomènes de neurotisation des plaques sont complexes, de sorte que pour les comprendre il faut s'adresser à des plaques neurotisées par un nombre restreint de fibres. Il n'y a pas de rapport constant entre la grandeur des plaques et la grandeur des massues, puisqu'il y a des petites plaques contenant des massues grosses (Pl. II, fig. 6). Un fait essentiel, c'est que la disposition des fibres et la ramification à l'intérieur des plaques sont gouvernées en première ligne par la disposition de la substance précipitée et précisément la disposition rayonnante. Parfois, alors qu'à peine il s'est formé un noyau central, on voit déjà, au voisinage des phénomènes de réaction nerveuse consistant en un gonflement d'un cylindraxe, dans la ramification et l'existence d'anneaux ou de petits boutons. Dans ce cas, la zone de nécrose est à peu près invisible.

En cas de régénérescence terminale, la fibre arrivée au niveau de la plaque se divise en deux branches ou même plus, dont quelques-unes présentent, suivant leur volume, un bouton ou bien une massue terminale. Le tronc de la fibre qui se divise peut présenter des phénomènes d'effilochement ou de réticulation plus ou moins apparents. Les massues peuvent, suivant les cas, rentrer à l'intérieur de la plaque, s'arrêter à la périphérie, ou encore déborder en dehors; dans ce cas, nous les voyons à une certaine distance. D'autres fois, la fibre arrivée à la plaque se divise, les branches qu'elle émet donnent à leur tour des ramifications très fines pourvues à leur extrémité d'un bouton de grosseur variable. Il est bon d'ajouter que lorsque le corpuscule central offre des rayons, on voit entre ces derniers des petits boutons ou des anneaux. Mais le plus souvent on ne voit pas les attaches des boutons, des anneaux ou des massues qui se disposent en rosette à la périphérie de la plaque. D'autres fois, la régénérescence terminale n'est annoncée que par la présence de boules situées à l'extrémité des fibres qui arrivent à la plaque. Il y a, en général, un certain rapport entre la grandeur du corpuscule central, la couche zonale et l'aspect des phénomènes de régénérescence. Lorsqu'il s'agit de petites plaques avec un corpuscule central plus ou moins volumineux, on voit à leur périphérie ou bien dans la zone intermédiaire un certain nombre de

boutons terminaux disposés irrégulièrement ou disséminés sans ordre. Si la couche zonale augmente, on peut voir à sa périphérie des fibres circulaires qui, lorsqu'elles sont plus nombreuses, constituent une espèce de plexus, tandis que dans l'épaisseur de la couche zonale on constate un grand nombre de néoformations sous forme d'anneaux, de boutons ou de massues de volume différent.

Les boutons, comme les massues, offrent souvent une structure réticulée plus ou moins évidente, ou bien peuvent même présenter des vacuoles. Dans certaines grosses plaques, le nombre de ces boutons et massues est tellement considérable qu'on ne peut plus les compter. Dans ce cas, il s'agit d'un mélange de gros et de petits boutons. Il est à remarquer que dans les plaques qui siègent dans la première couche, les phénomènes de réaction des éléments nerveux sont beaucoup moins intenses et on n'aperçoit que quelques fibres disséminées et quelques petits anneaux, plus rarement des boutons et presque jamais des massues. Cette faiblesse des phénomènes de régénérescence est précisément le caractère essentiel des plaques de la première couche. Comment faut-il interpréter la réaction des éléments nerveux que nous venons de décrire? Quelle est la signification des fibres que l'on trouve dans la plaque? Il n'existe pas le moindre doute que nous avons affaire là à des phénomènes de régénérescence analogues à ceux que nous avons décrits antérieurement dans différents foyers et que l'on peut reproduire également par l'expérimentation. On peut voir dans les plaques les phénomènes histologiques qui caractérisent la régénérescence nerveuse; à savoir: certains signes de métamorphose, des ramifications terminales ou collatérales, des massues, des boutons et des anneaux. Il s'agit par conséquent d'une véritable neurotisation des plaques, qui ne diffère par aucun point essentiel des autres neurotisations. Parallèlement à ces phénomènes de réaction des fibres nerveuses, il se produit une certaine réaction de la névroglie, mais elle n'est pas si intense que dans les cas publiés par Perusini et Alzheimer, malgré que dans les diverses plaques il se produise des phénomènes de destruction organique, ainsi que le prouve l'existence des macrophages bourrés de granulations. D'autre part, on peut constater une quantité considérable de granulations fuchsinophiles dans les plaques, en employant la méthode recommandée par Alzheimer. Je n'ai pas pu me convaincre de l'existence d'une lésion initiale de la névroglie consistant dans l'épaississement de son réticulum plasmatique. Les premiers bâtonnets se déposent sur un tissu d'aspect normal, mais j'ai pu constater, soit dans les pièces traitées par la méthode de Bielschowsky soit dans celles traitées par la méthode de Cajal modifiée ainsi que nous l'avons indiqué au commencement de ce travail, suivie d'une coloration à la safranine ou au Pappenheim, au niveau où se sont déposés des étoiles ou des conglomérats de ces dernières, un tissu uniforme, sans structure apparente, se colorant d'une façon plus ou moins intense, fragmenté parfois en blocs, qui a l'air d'un tissu nécrosé. Parfois totalement couverts par des dépôts de filaments, ceux-ci d'autres fois n'existent que dans la partie centrale de la zone d'apparence nécrotique, enfin, quelquefois, cette dernière n'est que partiellement couverte, car le précipité se dépose sur les bords des fragments qui résultent de la dissolution de la zone nécrosée. D'autres

fois, peut-être, on aperçoit des espèces de blocs amorphes ou des masses à l'intérieur des plaques.

Il y a une altération diffuse des artérioles de l'écorce cérébrale, leur paroi est épaissie et leur lumière rétrécie d'une façon plus ou moins considérable. Autour de ces vaisseaux, on peut voir une réaction très énergique des cellules de névroglie qui sont augmentées de nombre et de volume. Les unes ont un noyau vésiculeux et assez grand. Leurs prolongements sont peu visibles, tandis que d'autres, à protoplasma plus abondant et plus coloré offrent de nombreux prolongements. Par contre, leur noyau est plus petit, paraît même rétracté, avec un nucléole très apparent.

Les cellules nerveuses, en dehors d'une infiltration plus grande du pigment, n'offrent pas de lésions, il n'y a pas particulièrement la lésion décrite par Alzheimer.

Nous avons encore eu l'occasion d'étudier en outre, et d'une façon à peu près complète, tous les types d'un cerveau d'une vieille démente âgée de plus de cent ans. Malheureusement, nous ne pouvons pas fournir de renseignements sur l'état mental de cette femme.

Dans ce cas, non seulement les plaques se présentent sous des aspects très variables, et la neurotisation dans quelques-unes revêt une forme toute spéciale, mais dans certains types architectoniques nous retrouvons une lésion des neurofibrilles intracellulaires sur laquelle ont insisté surtout Alzheimer et ses élèves. Conformément à l'opinion de Simchowicz, nous trouvons dans l'hippocampe une quantité assez considérable de plaques lesquelles sont aussi très nombreuses dans certains types de la région frontale où elles sont inégalement distribuées, puisqu'on ne les rencontre pas dans les types inférieurs 11, 45, 46, 44. Le noyau central de ces plaques ne diffère pas essentiellement de celui que nous avons décrit chez la malade précédente, ni comme topographie, ni comme structure. Seulement, les dépôts aciculaires sont parfois extrêmement longs; les filaments sont tantôt égaux et denses et donnent au noyau central l'aspect d'une étoile (Pl. II, fig. 7) ou bien ils sont inégaux et quelques-uns sont très longs. Le noyau central est imprégné en noir ou en brun par la méthode de Bielschowsky. Les bâtonnets et les filaments de la couche zonale sont moins apparents et s'imprègnent moins bien, ou bien font parfois complètement défaut dans les pièces traitées par la chloroforme; mais il peut se faire aussi que cette pâleur dépende du fait que le cerveau a été gardé pendant des années dans le formol. Mais ce qui imprime un aspect tout particulier à la couche zonale, ce sont les phénomènes de neurotisation et la réaction très considérable de la névroglie (Pl. III, fig. 8). Tandis que dans certaines régions des types 4 et 6, 1, 2, 3, etc., ces phénomènes ressemblent plus ou moins à ceux décrits dans le cas précédent, dans d'autres types, au contraire, notre attention est attirée par la présence dans la couche zonale de plaques constituées essentiellement par des fibres courtes, épaisses, amincies à l'extrémité, par des fibres fines ramifiées et dirigées dans différents sens pour former une espèce

de couronne irrégulière autour du corps central. Les fibres plus fines s'insinuent entre les fibres plus épaisses, qui sont ondulées. Mais en dehors de ces fibres fines ou épaisses, on voit une espèce de rubans très argentophiles ou bien des corpuscules qui ne représentent vraisemblablement que des rubans où la matière argentophile est condensée en corpuscules.

Nous arrivons à présent à la description des modifications et des transformations du réseau neurofibrillaire que nous avons constatées dans ce seul cas. Tout d'abord, nous apercevons des cellules n'offrant plus de traces de réseau neurofibrillaire, surtout au niveau de l'hippocampe, ou bien les neurofibrilles sont en état de désintégration et de dégénérescence. Ensuite, une seconde variation de l'appareil neurofibrillaire consiste dans la présence, à l'intérieur de la cellule, d'une réticulation tantôt fine, tantôt plus grossière qui peut occuper la base de la cellule, l'un des côtés, la région supranucléaire, ou bien tout le corps cellulaire, voire même les dendrites qui, à l'état normal, présentent toujours, comme on le sait, des neurofibrilles primaires. L'épaisseur, la teinte des travées de ce réticulum ainsi que la grandeur de ses mailles sont très variables. Il peut, en effet, être très fin, pâle, avec des mailles dilatées. On a l'impression que, dans ce cas, le dépôt des lipoïdes se fait dans ce réseau, distend le corps de la cellule, dont le contour est arrondi, et, lorsque cette lésion est très accusée, elle simule celle qui a été décrite par Schaffer et d'autres auteurs dans l'idiotie amaurotique (Pl. III, fig. 9). Il n'y a qu'à la périphérie et dans les dendrites qu'on peut encore apercevoir des neurofibrilles. En dehors de cette réticulation pâle, on peut voir dans d'autres cellules une réticulation foncée, c'est-à-dire que les travées sont un peu plus épaisses et mieux colorées. Dans ce dernier cas, le réseau offre de grandes analogies avec celui que j'ai décrit sous le nom de réseau spécial pigmentaire et, en effet, il existe d'habitude à la base de la cellule (Pl. III, fig. 10), là où se dépose le pigment.

Puis on trouve une troisième forme de modification du réticulum, laquelle se passe au niveau de la région pigmentée. On voit que certaines travées du réseau, une ou plusieurs, s'épaississent et deviennent argentophiles, constituent des espèces de cordonnets qui tranchent par la teinte foncée sur le reste du réseau. Petit à petit, la transformation gagne d'autres travées et, suivant le nombre et le siège de celles transformées, on a des images très différentes, ainsi qu'on le voit dans les figures 11-12 (Pl. III). La lésion peut intéresser également le réseau superficiel de la cellule et, à la place du réseau mince, on voit alors, dans ce cas, un réseau argentophile et très grossier. Parfois même, on observe des cellules avec une disposition mixte, c'est-à-dire qu'on y distingue le réseau grossier dont nous avons parlé et des neurofibrilles épaisses. Lorsque ces fibrilles épaisses se forment à la base de la cellule, elles décrivent des espèces de spirales pouvant être reliées entre elles par des travées très minces.

Il y a encore une quatrième métamorphose qui attire notre attention, même à faible grossissement, car il s'agit d'une métamorphose de l'appareil neurofibrillaire de la cellule. Cette métamorphose est beaucoup plus compliquée dans les moyennes et surtout les grosses pyramides que dans les petites. Il ne s'agit plus ici de cordonnets ou de cordons assez

minces, mais de cordons épais ou bien même de rubans offrant des dispositions très variables, dont la plupart ont été déjà décrites par les observateurs précédents. Dans les petites pyramides, où la lésion est discrète, on voit dans la tige principale un filament primaire très épais, très noir, et la périphérie de la cellule est limitée également par un anneau argentophile. Entre celui-ci et le noyau, il reste une région libre claire (Pl. IV, fig. 13). D'autres fois, cet anneau argentophile constitue une espèce d'anse périnucléaire plus ou moins irrégulière, réunie ou non avec d'autres anses périphériques par des travées argentophiles. Plus rarement, on voit dans le cytoplasma des espèces de cordons ou de rubans enchevêtrés.

Une autre forme de modification plus rare que la précédente, c'est la condensation de la matière argentophile dans un corpuscule qui peut être plus volumineux que le noyau, d'aspect homogène, vacuolaire, réticulé, ou bien strié, ou encore formant une espèce de peloton. Ce corpuscule pouvant siéger, soit au-dessus, soit au-dessous du noyau, soit sur ses côtés, se trouve souvent en continuité avec un filament extrêmement épais et fortement imprégné par le nitrate d'argent, descendant de la tige principale, qu'il remplit en moyenne partie, vers le corpuscule que nous avons décrit. Parfois, on ne voit pas cette continuité, et le corpuscule paraît tout à fait isolé (Pl. IV, fig. 14, 15). Enfin, une dernière métamorphose constitue apparemment une espèce très naturelle. C'est la formation de faisceaux de neurofibrilles ondulés ou tourbillonnants, assez bien isolés, et qui suivent d'habitude le grand axe de la cellule. Aussi, dans la tige principale et le corps cellulaire, nous voyons ces faisceaux avoir une direction longitudinale ou oblique et, à la base de la cellule, ils suivent une direction transversale. Cette transformation fasciculaire intéresse non seulement le réseau superficiel mais aussi le réseau profond (Pl. IV, fig. 16, 17), elle peut être seulement partielle et n'intéresser que le réseau situé au-dessous du noyau. Avant de finir la description de ces modifications de l'appareil neurofibrillaire des cellules nerveuses, je dois dire quelques mots à propos de leur localisation dans les différents types cytoarchitectoniques. D'une façon générale, les métamorphoses décrites par Alzheimer coexistent dans les mêmes types cytoarchitectoniques où nous avons décrit également des modifications analogues de fibres de nouvelle formation des plaques séniles. C'est ainsi qu'elles font défaut dans les types 1, 2, 3, 4, 6, 11, 44, 45, 47; tandis qu'elles existent dans les types 8, 9, 10, 28, 34, 38, 41, 42.

### III

Après avoir fait connaissance avec la morphologie et la structure des plaques, il nous reste à discuter la nature de leurs éléments constitutifs et à expliquer la nature du processus des lésions décrites par Alzheimer concernant le réseau fibrillaire. Il faut reconnaître que nous sommes insuffisamment renseignés pour élucider cette question qui, non seulement touche à la morphologie, mais surtout

à la chimie biologique et à la physico-chimie. Ce n'est que le jour où l'on aura pu reproduire expérimentalement les plaques dites séniles qu'on en pourra mieux connaître la nature et la genèse. En attendant, on doit reconnaître avoir affaire à un processus très spécial qui diffère complètement de ceux que nous connaissons jusqu'à présent dans le cerveau.

La nature du noyau central nous est complètement inconnue, et, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut faire que des hypothèses à ce sujet. Certains auteurs ont admis que ce corpuscule central provient d'un élément cellulaire préexistant, cellule nerveuse (Bonfiglio) ou cellule névroglie. Ce sont là des hypothèses très plausibles, au premier abord, mais à un examen plus approfondi, il y a deux objections qui se dressent contre cette manière de voir. Tout d'abord, les cellules nerveuses ne paraissent pas très sensibles à l'action mécanique ou chimique des filaments de précipitation; d'autre part, malgré que j'aie examiné plusieurs centaines de préparations, je n'ai jamais eu l'occasion de constater des formes de transition entre le noyau central des plaques et les cellules nerveuses plus ou moins altérées. Ce n'est qu'exceptionnellement que j'ai rencontré des cellules nerveuses dont les dendrites traversaient les plaques et présentaient des phénomènes de métamorphose. Les mêmes considérations s'appliquent aux cellules névroglies. J'ai rencontré, en effet, parfois, des plaques dont le centre était occupé par une ou plusieurs cellules névroglies, mais celles-ci, loin d'être dégénérées et présentant des phénomènes de régression, pour donner naissance à un bloc central, étaient chargées parfois de granulations teintes en noir par la méthode de Cajal modifiée comme nous l'avons dit plus haut et colorées ensuite par la thionine. Du reste, les cellules névroglies présentent, en général, les phénomènes de réaction progressive consistant dans la multiplication et la formation des fibrilles.

Il reste à discuter une autre hypothèse. Nous avons vu plus haut qu'au centre de la plaque on trouve des boules à structure réticulée, ou bien constituées par deux zones, l'une centrale argentophile en continuité ou non avec une fibre nerveuse, et une zone périphérique sans structure, de coloration jaunâtre et finement granuleuse. Ce sont là des boules qui ressemblent à celles qu'on retrouve à l'extrémité supérieure des fibres d'un nerf sectionné. Mais le noyau central, comme nous l'avons dit plus haut, est presque toujours incrusté de dépôts aciculaires qui manquent aux boules dont nous venons de parler. Néan-

moins, on ne peut pas rejeter l'hypothèse que ces boules, espèces de métamorphoses des fibres sectionnées, déterminées par la substance précipitable, ne pourraient pas se transformer, à la faveur d'un processus pathologique spécial, en noyaux centraux. Cette hypothèse, qui serait applicable aux plaques des seconde, troisième, cinquième et sixième couches, n'est pas admissible pour celles qui existent dans la première couche où, comme nous l'avons vu plus haut, les phénomènes de réactions nerveuses sont plus rares, ainsi que le dénote l'absence plus ou moins complète des phénomènes de régénérescence, tandis que les phénomènes de nature névroglique sont beaucoup plus accusés. On pourrait se demander enfin si le noyau central ne serait pas une espèce de corpuscule amyloïde ou bien l'équivalent de ce dernier. Cette opinion ne cadre pas non plus avec les faits, parce que ces corpuscules font défaut complètement dans l'écorce de notre première malade, malgré que nous trouvions des boules réticulées, sans attaches avec les fibres disséminées dans la substance grise de l'écorce. En tout cas, il s'agit là d'une substance protéique organisée, qui a subi un processus dégénératif, et non pas d'une substance anorganique : elle n'est pas anisotrope.

La même obscurité règne sur la nature et l'origine de la substance qui se dépose sous forme de bâtonnets et constitue des petits paquets, des étoiles, etc., laquelle, en somme, forme l'élément primordial et essentiel des plaques. Nous avons fait quelques recherches de nature à jeter un peu de lumière sur la solution de ce problème. Depuis le commencement de nos études, nous avons été frappé de l'absence de ces filaments dans les pièces fixées dans l'alcool ammoniacal et traitées suivant la méthode de Ramon y Cajal, en opposition avec la méthode de Bielschowsky qui nous a permis de déceler ces filaments même après plusieurs années. D'autre part, les filaments qui composent la couche zonale, se comportent en général comme certains lipoïdes que le formol conserve, mais que l'éther et le chloroforme, l'acétone et le sulfure de carbone dissolvent à différents degrés. C'est là la raison pour laquelle, dans les pièces traitées par la méthode de Cajal, à l'alcool ammoniacal, incluses dans la celloïdine (Pl. IV, fig. 18), les précipités se dissolvent et montrent en échange l'élément nerveux de la plaque avec une clarté parfaite. Mais nous pouvons encore avoir une démonstration plus précise en faveur de l'opinion que nous professons. Si, en effet, on traite des morceaux de cerveau présentant des plaques séniles, par l'éther, le chloroforme et le sulfure de carbone, et si on les imprègne

ensuite par la méthode de Bielschowsky, qui est la méthode de choix pour l'étude du précipité, celui-ci fait défaut plus ou moins. Il n'y a que le corps central et ses petites aiguilles fines périphériques qui persistent encore et s'imprègnent assez bien par le nitrate d'argent. Le formol conserve admirablement bien le précipité puisqu'on peut bien le mettre en évidence plusieurs années après qu'on a enlevé la pièce. Par contre, un séjour prolongé dans l'eau distillée est défavorable à l'existence de ce filament. C'est précisément ce fait qui peut nous expliquer pourquoi les auteurs qui ont employé la méthode de Bielschowsky ont obtenu des résultats assez différents en ce qui concerne la constitution des plaques. Mais l'eau distillée ne dissout pas le précipité, car en traitant de nouveau la pièce par le formol et ensuite par la méthode de Bielschowsky, on peut encore le mettre en évidence.

On pourrait admettre dans l'état actuel de nos connaissances que la substance précipitée représente des principes chimiques qui se déposent dans le tissu de l'écorce cérébrale à la suite d'un trouble dans l'équilibre colloïdal sous forme de bâtonnets-filaments, et que ce sont ces précipités qui constituent l'élément primordial des plaques séniles. Le colloïde précipité ou le gel a lieu en vertu d'un phénomène vital en rapport avec un trouble de métabolisme ou de désassimilation qui favorise la précipitation de cette matière dans l'écorce cérébrale. Il faudrait admettre que cette substance se trouve en état d'opportunité de précipitation et que la cause qui la produit exerce son action d'une manière progressive. Conformément à cette conception, on ne saurait plus conserver le terme de sclérose miliaire, car la réaction névroglique qu'on observe dans quelques cas est un phénomène secondaire. D'autre part, j'ai eu l'occasion d'observer, exceptionnellement il est vrai, la présence de petits nodules constitués essentiellement par la réaction de névroglie, processus qui n'a rien à voir avec les plaques séniles. Sur la nature chimique de ce principe, nous ne pouvons faire que des hypothèses, mais il ne s'agit pas là de substances cristallines ou cristalloïdes, mais probablement, étant données leurs réactions chimiques dont nous avons parlé plus haut, il s'agit de lipoides appartenant à la classe des mono-amino-phosphatides ou d'aminolipotides (?).

*P.-S.* — Depuis l'envoi de mon article à la rédaction de L'ENCÉPHALE, au mois de juillet de l'année 1911, il a paru un travail de Bielschowsky (« Journal für Psychologie und Neurologie », Bd. XVIII, 1911), qui a trouvé dans le cerveau d'une malade atteinte de démence



très avancée, un grand nombre de plaques et la lésion des fibrilles décrites par Alzheimer. En ce qui concerne la nature des masses qu'il a trouvées dans son cas, il pense qu'elles sont de nature nerveuse et en voie de dégénérescence. Comme, d'autre part, il a vu dans son cas un grand nombre de corpuscules amyloïdes qui offrent, au point de vue des réactions colorantes, une certaine affinité avec celle de la substance des plaques, l'auteur est enclin à admettre que la substance des plaques serait un mélange d'acides gras et de substance amyloïde. Dans le réseau de névroglie, l'auteur a trouvé des îlots de cellules névrogliques riches en protoplasma, ce qui l'autorise à croire que la première phase du processus pathologique consisterait en une modification chimique et morphologique de la névroglie.

### EXPLICATION DES PLANCHES

#### PLANCHE I

FIG. 1. — Coupe de l'écorce cérébrale traitée par le procédé de Cajal modifié. On y voit toutes les formes de précipités depuis le bâtonnet isolé, les petites étoiles, des amas jusqu'au conglomérat considérable situé au voisinage d'une cellule. C, conglomérat; a, a' amas; e, e', e'' petites étoiles; p, les petits bâtonnets.

FIG. 2. — Plaque sénile située dans le lobe occipital, type 18, constituée par une couche zonale très large; dans le centre, on voit une cellule probablement névroglique (C. nevr.); dans le protoplasma, des granulations noires. Au voisinage se trouve une cellule nerveuse dont une dendrite (C. nerv.) est englobée par le précipité.

FIG. 3. — Plaque dont le centre est constitué en bonne partie par des blocs granuleux (b, b') entourés par la couche zonale; à gauche, on voit un macrophage (m) qui paraît sortir de la plaque.

#### PLANCHE II

FIG. 4. — Plaque avec couche zonale considérable constituée par des conglomérats d'amas filamenteux. Au centre de la plaque on voit un macrophage (m) et au voisinage des blocs incolores, amorphes.

FIG. 5. — Montre une plaque avec un noyau central volumineux et des phénomènes de neurotisation tout à fait typiques. Les fibres de nouvelle

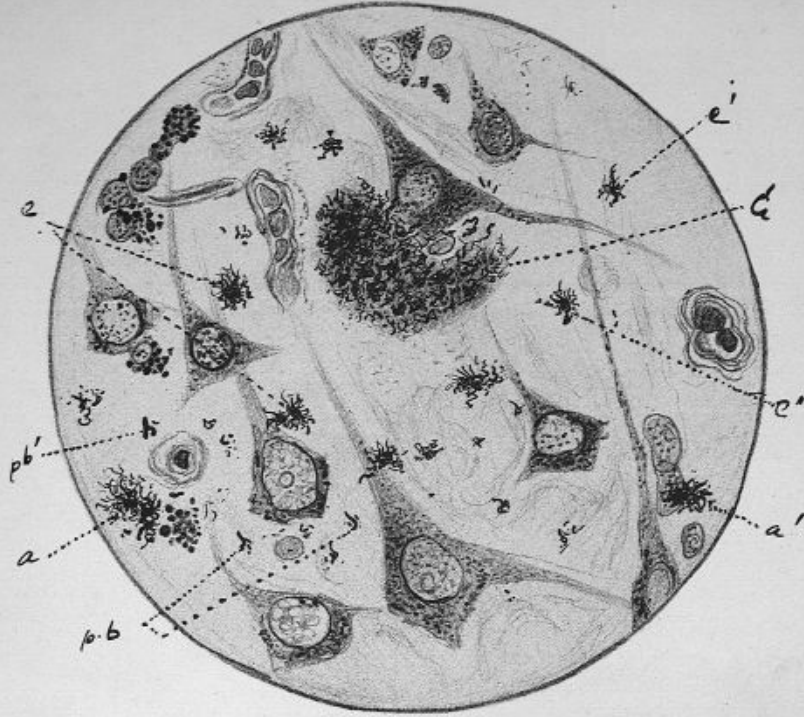


FIGURE 1



FIGURE 2

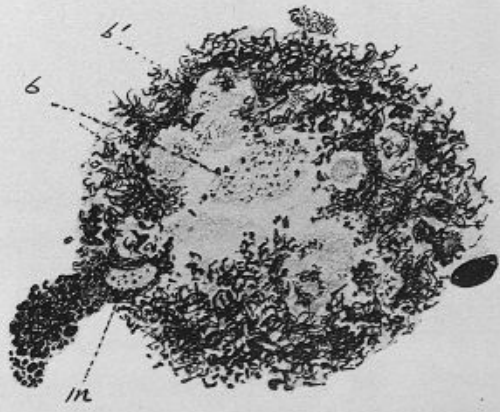
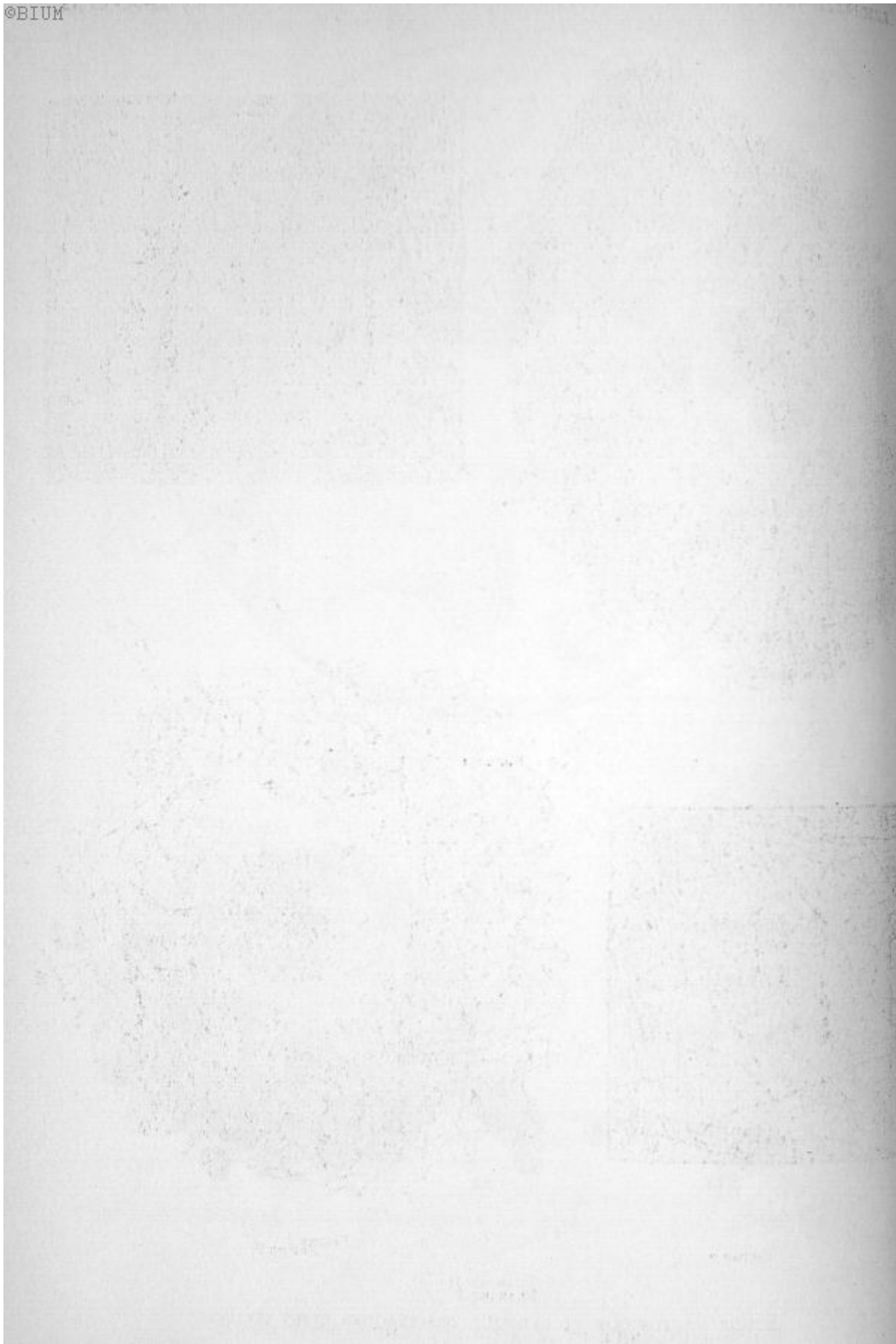


FIGURE 3

PLANCHE I

ÉTUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES PLAQUES DITES SÉNILES  
(G. MARINESCO).

H. DELARUE, ÉDITEUR  
PARIS.



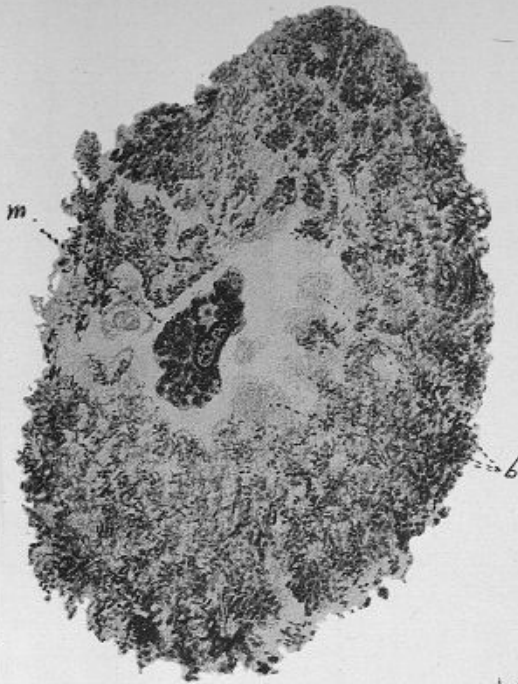


FIGURE 4

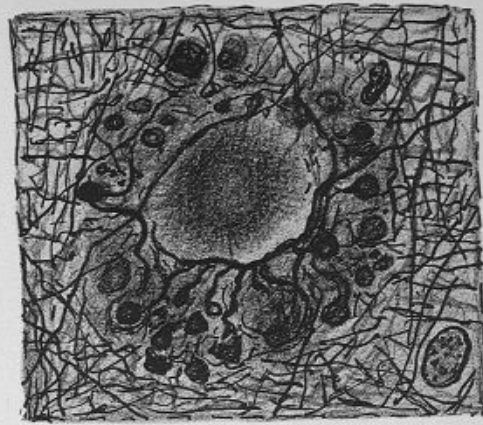


FIGURE 5



FIGURE 6

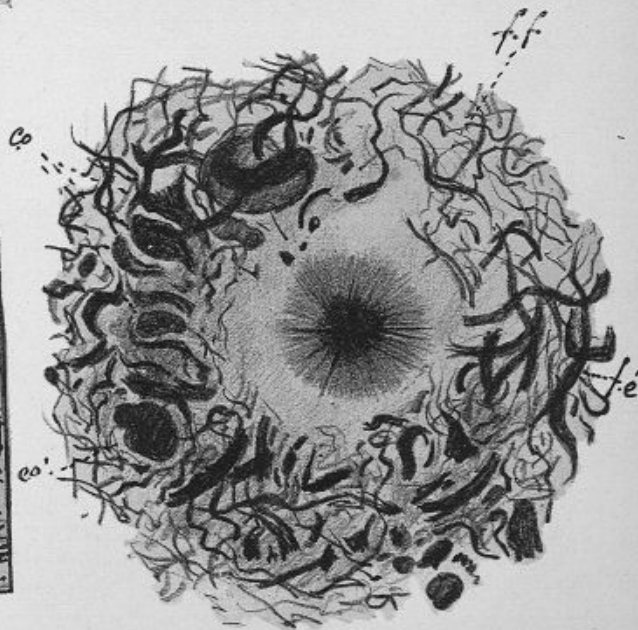
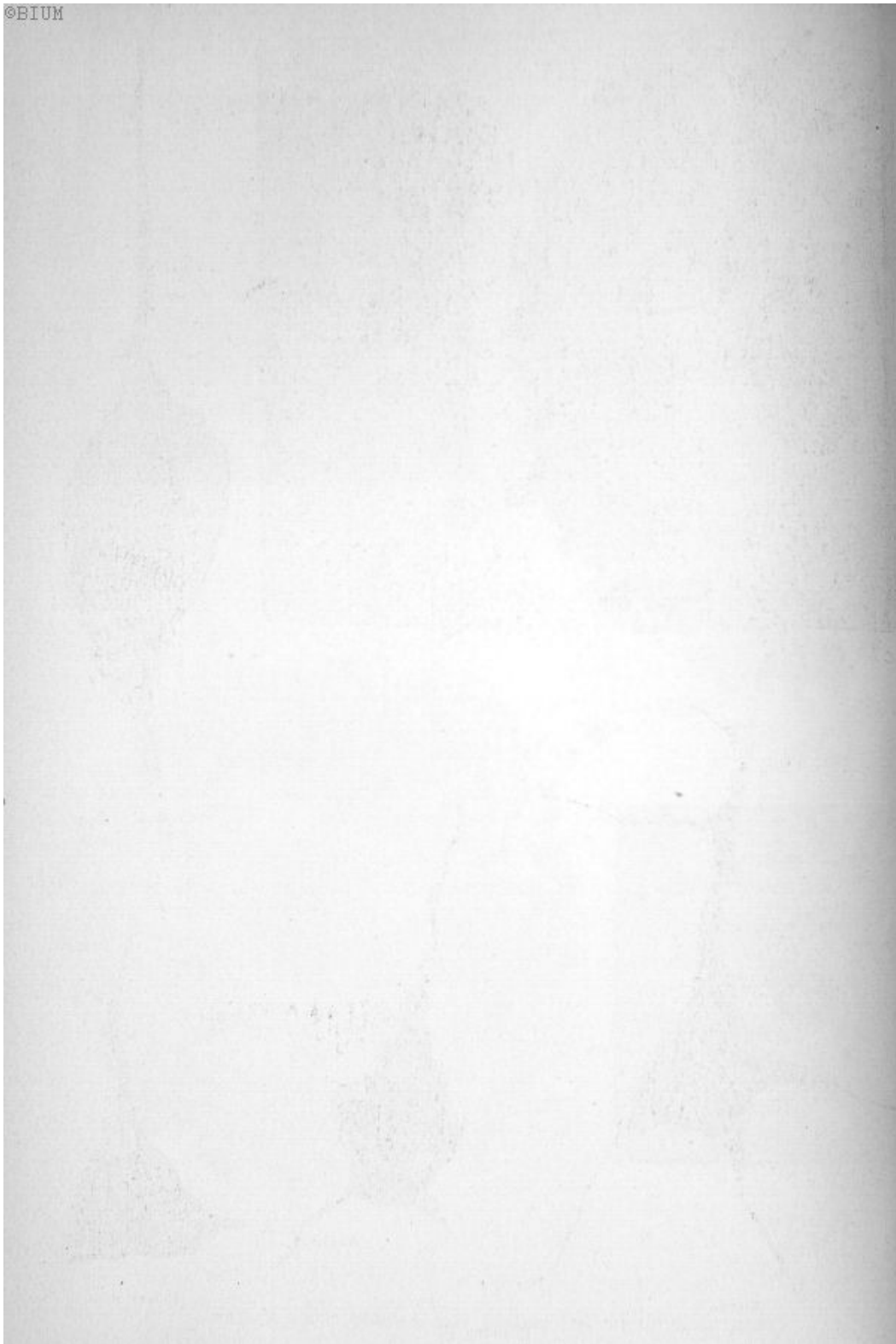


FIGURE 7

PLANCHE II

ETUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES PLAQUES DITES SÉNILES  
(G. MARINESCO).

H. DELARUE, ÉDITEUR  
PARIS.



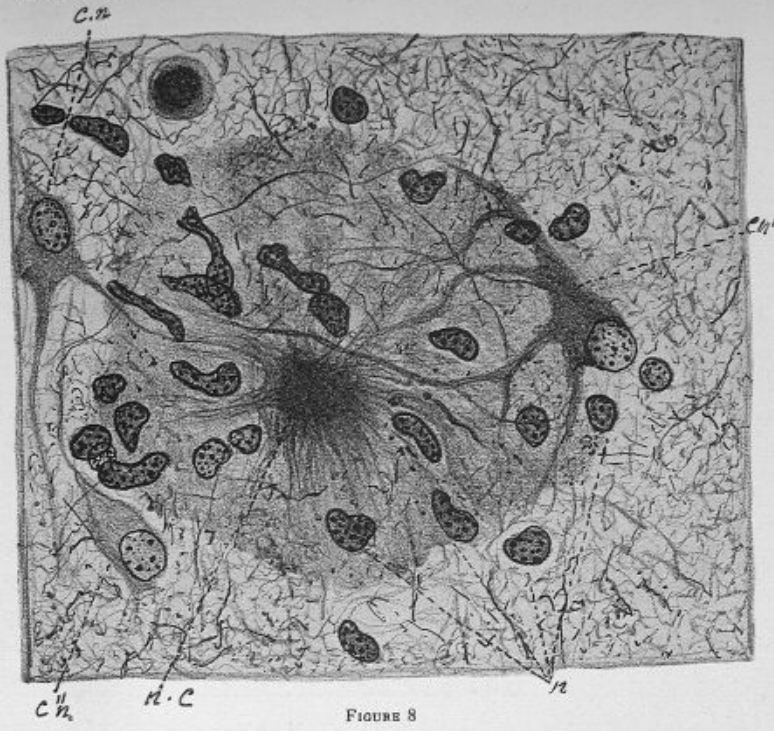


FIGURE 8

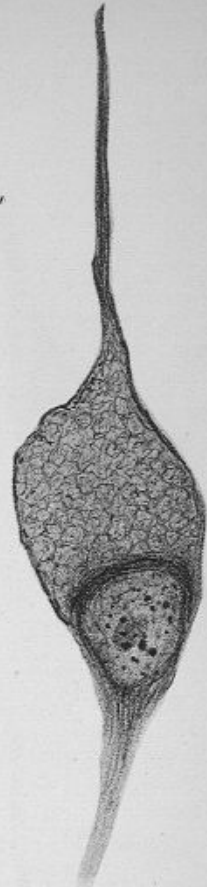


FIGURE 9

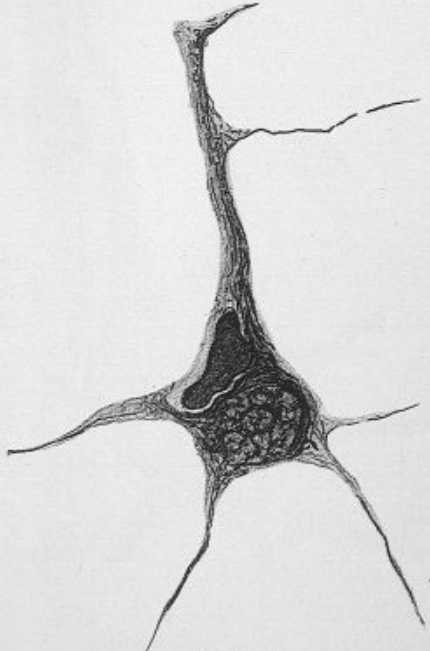


FIGURE 10



FIGURE 11

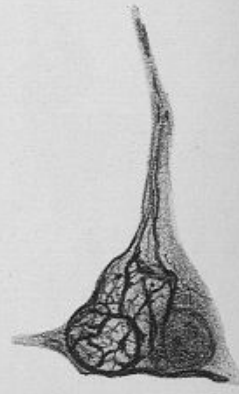


FIGURE 12

PLANCHE III

ÉTUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES PLAQUES DITES SÉNILES  
(G. MARINESCO).

H. DELARUE, ÉDITEUR  
PARIS.

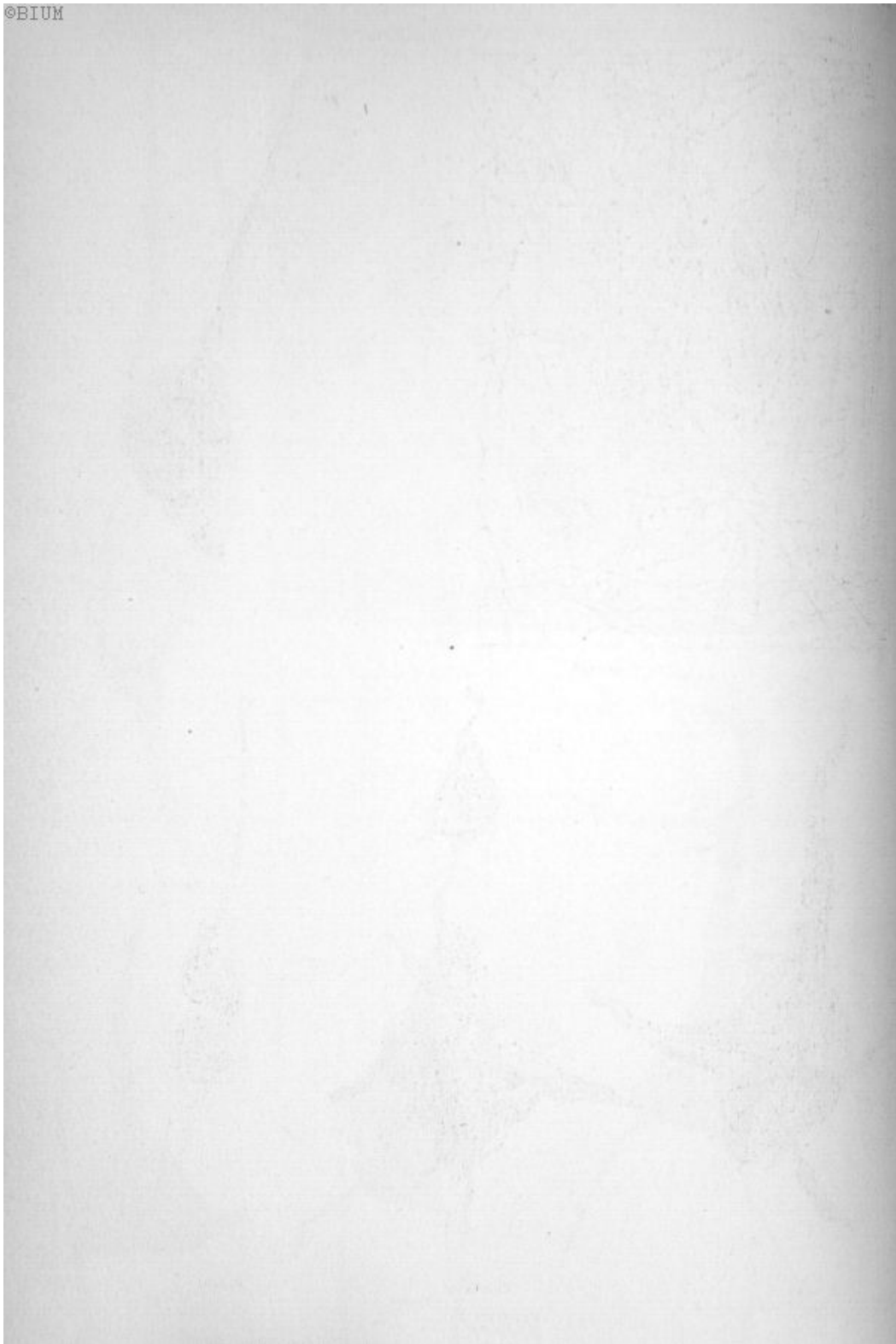




FIGURE 18



FIGURE 14



FIGURE 16



FIGURE 13



FIGURE 17  
PLANCHE IV

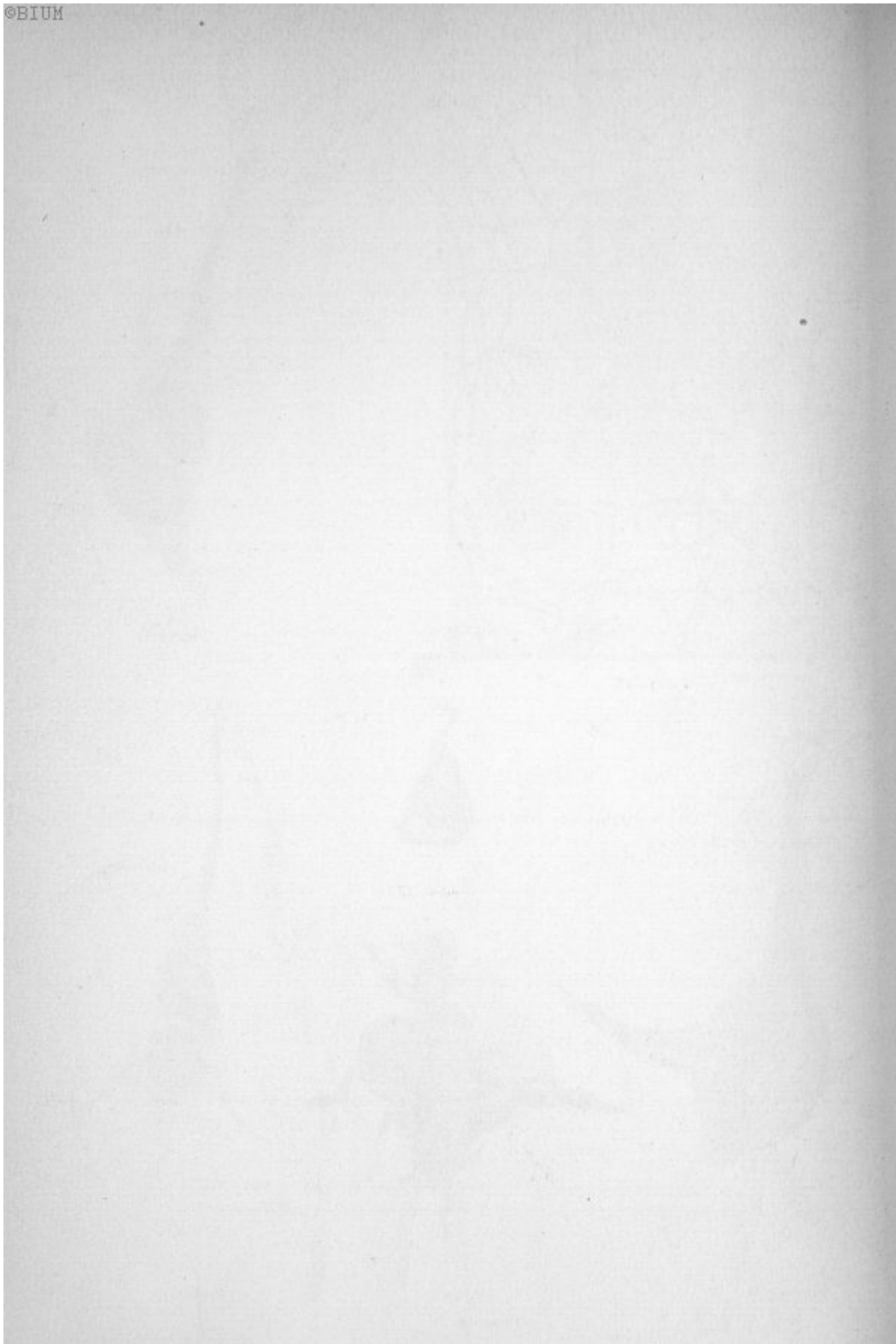


FIGURE 15

ÉTUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES PLAQUES DITES SÉNILES  
(G. MARINESCO).

H. DELARUE, ÉDITEUR  
PARIS.





formation en pénétrant dans la plaque arrivent au voisinage du noyau qu'elles embrassent et donnent des ramifications collatérales terminées chacune par un bouton et disposées à la manière d'une rosette.

FIG. 6. — Fibre pourvue d'une boule terminale au voisinage de laquelle on voit le précipité en amas noirs. La boule est en voie de dégénérescence.

FIG. 7. — Plaque pourvue d'un noyau central constitué par une zone centrale argentophile et une zone périphérique radiée. La couche zonale est constituée par des fibres courtes, épaisses, amincies parfois à leur extrémité, ondulées; par d'autres fibres plus fines (*f, f*) qui s'insinuent entre les premières (*f, e*), par des rubans et des corpuscules argentophiles (*ca, ca'*) disposés autour du noyau central.

#### PLANCHE III

FIG. 8. — Plaque à noyau central rayonnant (*n. c*) et réaction névroglique très intense. A droite, on voit un astrocyte dont les prolongements se dirigent vers la plaque où ils se ramifient et à gauche des cellules névrogliques à noyau vésiculeux. Dans la plaque, on voit un assez grand nombre d'éléments névrogliques.

FIG. 9. — Cellule de l'hypocampe montrant une réticulation très régulière et très fine dans les mailles de laquelle se trouve le pigment. Le corps cellulaire est gonflé.

FIG. 10. — Métamorphoses du réseau endocellulaire situé au niveau de la région pigmentée.

FIG. 11. — Ici, les faisceaux siègent surtout dans la région sous-nucléaire.

FIG. 12. — Même cas que la figure précédente. Seulement l'épaississement a lieu ici dans le réseau superficiel.

#### PLANCHE IV

FIG. 13. — Cellule petite pyramide. Le réseau est condensé en une espèce de nœud qui limite le contour de la cellule.

FIG. 14. — Même cas que la figure précédente. Le corpuscule vacuolaire réticulé situé au-dessous du nucléole se continue également avec un filament épais de la dendrite principale.

FIG. 15. — Cellule où l'on voit la condensation de la substance argentophile en une espèce de boucle supra-nucléaire se continuant avec un filament très épais de la dendrite principale.

FIG. 16. — Cellule où le réseau superficiel est transformé en un système de faisceaux fibrillaires traversant le corps cellulaire dans le sens du plus grand diamètre.

FIG. 17. — Cellule où le réseau est transformé en une espèce de boucle enchevêtrée.

FIG. 18. — Plaque sénile dans laquelle on ne voit que les éléments nerveux de nouvelle formation. La plupart des fibres finissent par un bouton terminal.

(FIG. 2-17. — Procédé de Bielschowsky. — FIG. 18, procédé de Ramon y Cajal à l'alcool-ammoniaque.)

## BIBLIOGRAPHIE

ACHUCARRO. Some pathological findings in the Neuroglia and in the ganglion cells of the cortex in senile conditions. (Bulletin n° 2, *Government Hospital for the Insane*. Washington, O. C., 1910.)

ALZHEIMER. Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. (*Histologische und histopath. Arbeiten ueber die Grosshirnrinde*. Bd. I, 1904, Fischer, Iéna.)

ALZHEIMER. Beitrage zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgaengen im Nervengewebe. (*Ibidem*. Bd. III, Heft. 3, 1910.)

ALZHEIMER. Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, 37 Vers. Suedwestdeutsch. Irrenaezte in Tuebingen, 1906. (*Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psych.*, 1907. Bd. XVIII, Heft. 3.)

ALZHEIMER. Ueber eigenartige Krankheitsfaelle des spaeteren Alters. (*Zeitschr. fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. Bd. IV, Heft. 3, 1911.)

BIELSCHOWSKY. Zur Kenntnis der Alzheimerschen Krankheit (präsenilen Demenz mit Herdsymptomen). (*Journal für Psychologie und Neurologie*. Band. 18, 1911.)

BLOQ et MARINESCO. Sur les lésions et la pathologie de l'épilepsie dite essentielle. (*La Semaine médicale*, novembre 1892, p. 445.)

BONFIGLIO. Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. (*Rivista sperimentale di Freniatria*. Vol. XXXIV, fasc. 1-2, 1908.)

BRODMANN. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig, Barth, 1909.

CERLETTI. Nodi, treccie e gronglie vasali nel cervello senile. (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, 1909.)

CERLETTI. Zur Staebchenzellenfrage. (*Folia neurobiologica*, 1910.)

CERLETTI. Die Gefaessvermehrung in Zentralnervensystem. (*Histologische und histopath. Arbeiten*, Iéna, Fischer, 1910.)

CERLETTI. Die histopathologischen Veraenderungen der Hirnrinde bei Malaria perniciosa. (*Ibidem.*, 1910.)

COSTANTINI. Un senile « normale » di 105 anni. (*Rivista di Freniatria*, XXXVII, 1911, fasc. 1.)

DA FANO. Studien ueber die Veraenderungen in Thalamus opticus bei Defektpsychosen. (*Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 1909.)

DONAGGIO. Effetti dell' azione combinata del diginno e del freddo nei mammiferi adulti. (*Rivista di Freniatria*, 1906.)

FISCHER. Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmaessige Veraenderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. (*Monatsschrift für Psych. und Neurol.*, 1907. Bd. XXII.)

FISCHER. Zur Histopathologie der Presbyophrenie. (*Zentralblatt für Psych. und Nervenheilkunde*, 1908.)

FISCHER. Die presbyophrene Demenz, deren anatomische Grundlage und klinische Abgrenzung. (*Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. Bd. III, Heft. 4, 1910.)

GIERLICH UND HERXHEIMER. Studien ueber die Neurofibrillen im Zentralnervensystem. Wiesbaden, Bergmann, 1907.

HUEBNER. Zur Histopathologie des senilen Gehirnes. 80. Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte in Koeln. (*Ref. Neurol. Zentralbl.*, 1908, n° 20.)

HUEBNER. Zur Histopathologie der Hirnrinde. (*Archiv. für Psychiatrie*, 1909, Band XLVI.)

KRÄPELIN. *Lehrbuch der Psychiatrie*, II Band, I Teil, p. 619, seqq. 1910.

LADAME. L'histologie pathologique des maladies mentales. (*L'Encéphale*, n° 2, 1909.)

A. LÉRI. Le cerveau sénile. (*Rapport du Congrès des aliénistes et neurologistes français*. Lille, 1906.)

MIYAKE. Beitrage zur Kenntnis der Altersveraenderungen der menschlicher Hirnrinde. (*Obersteiner's Arbeiten*, 1906, Bd. XIII.)

G. MARINESCO. Recherches sur la cyto-architectonie de l'écorce cérébrale. (*Revue générale des Sciences*, n°s des 15 et 30 oct. 1910.)

G. MARINESCO. Sur la structure des plaques dites séniles dans l'écorce cérébrale des sujets âgés et atteints d'affections mentales. (*Comptes rendus des séances de la Société de biologie*. Réunion biologique de Bucarest, 2 et 16 mars 1911, t. LXX, p. 606.)

G. MARINESCO et J. MINEA. Études sur la constitution des plaques dites séniles, II<sup>e</sup> note. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.* Réunion biologique de Bucarest, 6 avril 1911, t. LXX, p. 669.)

G. MARINESCO et J. MINEA. Nature des plaques séniles (III<sup>e</sup> note). (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.* Réunion biologique de Bucarest du 4 mai 1911, t. LXX, p. 882.)

MONTESANO. Osservazioni sulle strutture nevrogliche impregnate col metodo del Bielschowsky. (*Rivista italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, vol. IV, fasc. 1, 1911.)

OPPENHEIM. Ueber « drusige Nekrosen » in der Grosshirnrinde. (*Neurol. Zentralblatt*, 1909. N. S.)

PERUSINI. Ueber klinisch und histologisch. eigenartige psychische Erkrankungen des spaeteren Lebensalters. (*Histologische und histopatholog. Arbeiten*. Bd. III, 1909.)

PERUSINI. Sul valore nosographico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilita (2<sup>a</sup> partie). (*Rivista italiana di neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, vol. IV, fasc. 5.)

- PERUSINI. L'anatomia patologica in psichiatria; suoi fini, suoi mezzi. (*Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXXV, fasc. 2-3, 1909.)
- PERUSINI. Ueber Gliabilder mittels der Bielschowsky schen Neurofibrillenmethode. (*Neurolog. Zentralbl.*, 1910, n° 22.)
- SARTESCHI. Contributo all' istologia patologica della presbiofrenia. (*Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXXV, 1909.)
- SIMCHOWICZ. Histologische Studien ueber die senile Demenz. (*Histopathologische und histopath. Arbeiten*, etc. Band IV, Heft. 2, 1911.)
- VEDRANI. Le placche di Fischer. (*Bolletino dei manicomi*, anno II, Luglio, 1910, n° 7.)
- VEDRANI. Presbiofrenia e sphaerotrichia cerebri multiplex di Fischer. (*Quaderni di Psichiatria*, anno I, fasc. 1. Gennaio, 1911.)