

Réflexions sur la morphologie de la schizophrénie

■ E. Wildi, V. Djientcheu

Unité de neuropathologie et Clinique de neurochirurgie de l'Hôpital universitaire de Genève

Summary

Wildi E, Djientcheu V. *Reflections on the morphology of schizophrenia. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2000;151:57-68.*

The pathological anatomy of schizophrenia has been studied well in autopsy series between 1935 to 1960. Morphologic data provided by MRI are different from that obtained at autopsy. The authors present a review of the literature, an analysis of the results, hypotheses and a basis for reflection.

Analysis demonstrates highly statistically significant differences with the X^2 and F test with autopsy series showing that the schizophrenic patient is different from the non-schizophrenic in that the lateral ventricles are of small size, the brain is heavier, the Reichardt's coefficient is smaller and the goniosynapses are more frequent. Senile plaques and Alzheimer's neuronal lesions in brain atrophy related to aging are uncommon. Anoxic lesions in the brain and some arteriolar lesions are less frequent (dysphoric angiopathy and hypertensive arteriosclerosis).

The cerebral metabolism is a particular one with a high resistance to spontaneous convulsive seizures and the anoxic state of the induced seizures.

Keywords: schizophrenia; pathological anatomy; statistics; dysgenesias; resistance to anoxic state

Résumé

L'anatomie de la schizophrénie a été bien étudiée dans des séries autopsiques entre les années 1935 et 1960. Les paramètres morphologiques révélés

par l'IRM ne concordent pas avec ces données. Les auteurs présentent une revue de la littérature, analysent les résultats, formulent des hypothèses et des bases de réflexion.

Les analyses statistiques prouvent avec les tests de X^2 et de F très significatifs sur des séries autopsiques que le schizophrène se distingue de la population non-schizophrène par l'étroitesse des ventricules latéraux, un poids cérébral trop lourd, un coefficient de Reichardt trop petit et la fréquence nettement augmentée des goniosynapses. L'atrophie cérébrale en rapport avec le vieillissement, considérée sous l'angle des plaques séniles et des lésions neuronales d'Alzheimer se fait selon un mode inhabituel, ces deux types de lésions corticales s'avérant elles-aussi peu répandues, de même que certaines atteintes artériolaires cérébrales (angiopathie dyshorique et artériosclérose cérébrale hypertensive).

En outre, le métabolisme cérébral a un comportement très particulier, en présentant une forte résistance aux crises convulsives spontanées et à l'anoxie des crises provoquées. Les lésions anoxiques y sont peu fréquentes et l'artériosclérose du polygone de Willis fortement diminuée.

Mots clés: schizophrénie; anatomie pathologique; statistique; dysgénésies; tolérance à l'anoxie

Introduction

Une psychiatrie non fondée en anatomie, physiologie et neurologie est stérile.

Ferdinand Morel

Dans la schizophrénie, selon que l'évaluation de la capacité des ventricules latéraux du cerveau se fait sur pièce anatomique par la *ventriculométrie* ou sur leur aspect tel qu'il se projette en *neuroradiologie* sur le sujet vivant, les observations ne concordent pas. Si la taille des ventricules est retrouvée petite de façon quasi constante en anatomie, sur le plan radiologique en revanche elle est décrite comme variable, voire élargie chez la plupart des patients.

Correspondance:
Dr Erwin Wildi
rue des Contamines 36
CH-1206 Genève

Alors que la ventriculométrie est pratiquement exempte d'artifices, *l'imagerie neuroradiologique* [ventriculographie, encéphalographie gazeuse, CT scan (apparu en 1974 [1]), IRM] est soumise à de nombreux aléas. Elle n'est pas capable d'exprimer la capacité ventriculaire avec une rigueur satisfaisante, ce qui n'est d'ailleurs pas son rôle principal. La valeur très inégale des documents qu'on en obtient dépend de conditions multiples. En ce qui concerne les appareils, il est reconnu que les anciens sont peu précis [2], que les nouvelles générations sont de plus en plus fiables, bien que subsistent encore des effets de distorsion et d'irrégularité du volume mesuré. L'interprétation des clichés se fait à partir d'un ensemble de mensurations planimétriques nombreuses et complexes [3]; elles paraissent plus fiables sur le plan coronal que sur le plan transversal [4]. En présence de ventricules très étroits, les résultats deviennent «increasingly inaccurate» [5]. L'appréciation de *l'espace péricérébral* est, elle aussi, aléatoire [6].

Les discordances notées de la capacité ventriculaire dépendent non seulement des qualités respectives des deux techniques précédentes mais certainement encore plus de la fiabilité du diagnostic clinique tel qu'il est posé actuellement. En effet, depuis une cinquantaine d'années, la schizophrénie a vécu de tels avatars et subi un si profond démembrement que sous cette appellation, on accumule un amalgame de syndromes disparates n'ayant qu'une parenté lointaine ou même nulle avec la conception qu'avait Bleuler de cette affection psychiatrique.

Au cours de ces dernières années, on assiste à la publication d'une multitude de rapports sur la capacité ventriculaire des schizophrènes, selon des critères purement neuroradiologiques. Il n'est pas question ici d'y faire référence car, dans leur grande majorité, les conclusions des auteurs «suggèrent» plutôt qu'elles n'affirment une déformation des ventricules dans le sens d'un élargissement.

Cette antinomie nous a incité à récapituler les connaissances acquises de la morphologie de la schizophrénie. Nous référant à des recherches ventriculométriques prouvant la petitesse des ventricules latéraux et en y ajoutant d'autres anomalies connexes qui jouent un rôle sans aucun doute important, nous pensons pouvoir démontrer que, dans un cadre clinique bien défini, la schizophrénie repose sur un complexe de malformations qui en font une *infirmité*.

Ventricules latéraux étudiés par ventriculométrie

Dans le texte qui suit, tous les résultats cités proviennent de recherches de la Clinique psychiatrique de Bel-Air (Genève), fondées sur des vérifications anatomiques de sujets tenus pour *déments précoces, hébéphrènes, catatoniques* ou atteints de *psychose hallucinatoire chronique*.

C'est en 1930 que Morel introduit puis met en pratique systématiquement avec ses élèves un nouveau mode d'examen des ventricules latéraux qu'il appelle *ventriculométrie*. Le procédé en est simple, *pratiquement exempt d'artifices*. Dès qu'il a été pesé, le cerveau est immergé dans une solution de formol à 10%, suspendu par un lien passant entre l'artère basilaire et la face ventrale du pont, en ayant soin d'éviter tout contact avec le récipient; au cours de la fixation, le cerveau reprend sa forme primitive. Après une quinzaine de jours, sa consistance s'est suffisamment raffermie pour qu'il ne subisse plus de déformation lors des manœuvres ultérieures. Après une première section transmésencéphalique, les hémisphères cérébraux sont séparés l'un de l'autre aussi rigoureusement que possible. Par un orifice pratiqué dans le septum pellucidum ils sont complètement vidés de leur liquide ventriculaire, puis pesés séparément. A l'aide d'une seringue graduée, les ventricules sont remplis à tour de rôle, chaque hémisphère conservant bien sa face médiale dans le plan horizontal, jusqu'à l'apparition du liquide au trou de Monro ou à l'orifice septal. La lecture de la quantité instillée se fait avec une précision d'un quart de ml.

Les premiers documents de ventriculométrie paraissent dans un texte de Morel et de Montmolin [7]. Outre la procédure rappelée ci-dessus, ces auteurs signalent que, confronté à celui de quelques autres groupes psychiatriques, le système ventriculaire des déments précoces est caractéristique par sa petitesse (tabl. 1).

Tableau 1

Capacité moyenne totale en ml des deux ventricules.

démence précoce	15,6 ml
psychose hallucinatoire chronique	17,5 ml
démence sénile	25,1 ml
alcoolisme chronique	28,2 ml
paralysie générale	33,4 ml

La capacité peut être extrêmement basse: chez une catatonique de 25 ans, elle n'atteint qu'un ml (ventricule latéral droit). Dans leurs commentaires, ils laissent déjà apparaître leurs doutes sur

Tableau 2 Statistique [12].

capacité ventriculaire moyenne	
de 75 schizophrènes	10,118 ml
de 638 cas d'autres affections psychiatriques	17,406 ml
test de F = 29,982***	

Tableau 3 Statistique [11].

bilatéralité des goniosynapses	
14 fois parmi 20 déments précoces	70%
22 fois parmi 92 cas de contrôle	23,9%
test de $\chi^2 = 16^{**}$	

la valeur de certains diagnostics cliniques trouvés dans la littérature, car «le fait de mélanger indistinctement des cas sous la dénomination commune de schizophrénie peut contribuer à expliquer les résultats contradictoires de la ventriculographie chez les schizophrènes».

Ils rapportent la petitesse des ventricules à une production insuffisante de liquide céphalo-rachidien. Avec de nouveaux apports personnels, Morel [8] confirme ces observations. Melley [9] est frappé par l'étroitesse ventriculaire extrême qui peut se voir dans des cerveaux paradoxalement très lourds. Dans une série de 59 cas de déments précoces de 24 à 91 ans, Morel et Wildi [10] apportent la preuve que la petitesse du système ventriculaire de leurs cas est *statistiquement démonstrative*, mais ils n'en fournissent toutefois pas les détails statistiques. Ils sont surpris par la présence assez courante de *brides* ou de *symphyses entre les parois ventriculaires* (qui seront étudiées ultérieurement par Costoulas [11]). Chez les déments précoces, le taux de ces anomalies est de 27,2 et de 14,6% seulement dans les cas de contrôle; l'épreuve statistique n'a pas été pratiquée (tabl. 2).

Les capacités ventriculaires rapportées correspondent à l'état présenté au moment de la mort (tabl. 2). Comme explication, on pourrait évoquer une compression des ventricules secondaire à certaines situations métaboliques apparues dans la phase agonale, œdème anoxique ou urémie subfinale, conditions pouvant théoriquement, par augmentation de la masse parenchymateuse, se répercuter contre la paroi du ventricule. Cependant un tel mécanisme n'est guère admissible, ces cavités étant situées dans la profondeur du cerveau. Toutefois, s'il n'y avait que cette diminution de capacité entre l'examen pratiqué du vivant du sujet et le résultat ventriculométrique, on pourrait admettre que ce sont certaines conditions parenchymateuses de la fin de la vie qui modifient la contenance ventriculaire. Mais juste-

ment, tel n'est pas le cas: l'étroitesse ventriculaire des schizophrènes est étroitement liée à quelques autres erreurs du développement qui sont rapportées ci-dessous.

Goniosynapses

L'anomalie consiste en une bride ou une symphyse segmentaire de deux revêtements épendymaires se faisant face, le plus souvent dans l'angle de la corne frontale du ventricule latéral ou proche de lui, c'est-à-dire dans la partie supérieure du tiers antérieur du noyau caudé et du corps calleux. Il peut y en avoir plusieurs échelonnées le long de cet angle. A l'intérieur de cette sorte de soudure persistent des acinus dont l'épendyme est normal, sans signe d'activité, d'inflammation ou de transformation kystique. Rarement, l'anomalie peut coexister avec un subépendymome, autre malformation des parois ventriculaires sans caractère évolutif ou, plus exceptionnellement, avec des hétérotopies neuronales sous-épendymaires.

Les goniosynapses sont décrites pour la première fois par Curran [13] sur la corne occipitale, où elles sont d'ailleurs rares par rapport à celles de la corne frontale. Il les nomme «adhesions». Elles sont à nouveau signalées par Opalski [14] sous le terme de «Verklebungen», par Davidoff [15] sous celui de «coarctations», puis par Epstein [16] de «coarctations calloso-caudées». Norman et McMenemey [17] reprennent le terme de «adhesions» alors que Bates et Netzky [18] retiennent «coaptations».

C'est à Costoulas [11] que revient le mérite d'avoir créé le terme de *goniosynapse*, dont l'avantage sur ceux cités précédemment est qu'il précise par sa *connotation anatomique* une topographie que les autres n'offrent pas. Goniosynapse reste actuellement l'appellation la plus appropriée.

Il a établi sa série de 112 cas sur la présence de l'anomalie et non sur celle d'une microventriculie; ce n'est que plus tard qu'a été fait le rapprochement entre ces deux états. Ses recherches le conduisent à noter que c'est dans la série psychiatrique que la bilatéralité des goniosynapses se voit le plus souvent (tabl. 3).

Il note encore que leur fréquence est plus élevée dans le sexe féminin. Cette différence entre les deux sexes autorise à faire un rapprochement avec le fait bien connu et prouvé statistiquement d'une capacité ventriculaire plus petite chez la femme que chez l'homme, petitesse qui pourrait expliquer la fréquence plus élevée de l'anomalie dans le sexe féminin.

Tableau 4 Statistique [20].

agénésie de la commissure grise chez différents patients psychiatriques	
19 fois parmi 355 hommes	= 27,9%
67 fois parmi 468 femmes	= 14,3%
test de $\chi^2 = 23,090^{***}$	

Hypothèse sur la genèse des goniosynapses

Supposons qu'au cours d'un stade embryo-fœtal, d'une durée encore indéterminée, le ventricule se présente sous la forme d'une fente et subsiste ainsi suffisamment longtemps, la condition se verrait remplie d'un contact soutenu entre deux segments d'épendyme opposés, aboutissant à leur soudure durable. Le simple examen à l'œil nu suffit pour démontrer chez l'adulte cette relation serrée goniosynapse-microventriculie.

Commissure grise (Massa intermedia)

Dans la description qui suit plusieurs notions proviennent de la publication de Morel et Weissfeiler [19].

Ayant soulevé des discussions depuis Morgagni, cette formation inconstante chez l'homme relie les deux thalamus au-dessus du sillon hypothalamique en un point où le contact entre ces deux ganglions de la base a pu être le plus serré à un moment donné du développement. Elle contient des fibres nerveuses, les unes bien myélinisées, les autres peu ou pas, passant d'un hémisphère à l'autre. Ses fibres font communiquer les deux diencephales et contribuent entre autre à la constitution de la lame médullaire interne du thalamus. En outre, elle est colonisée par un important contingent de neurones, le *nucleus reuniens*, formé de deux moitiés symétriques se confondant sur la ligne médiane, d'où l'appellation de *commissure grise*; aucun de ses vaisseaux ne semble traverser le plan médial. Dans la filière phylogénétique, elle apparaît chez les sauriens. Les neuroanatomistes spécialisés dans les cerveaux des mammifères en parlent comme d'une formation constante. Chez le *chien*, dont nous avons une certaine expérience, elle est très large proportionnellement à la masse cérébrale et il n'est pas rare que son calibre dépasse le cm; elle ne fait jamais défaut, ce qui est en rapport avec l'étroitesse de ses ventricules. Dans l'espèce humaine, son diamètre oscille entre 3 et 4 millimètres, selon les conditions embryonnaires auxquelles elle a pu être soumise. Par exemple, dans le cas d'hydrocéphalie, elle tend à devenir lamellaire. Fait important pour la recherche ac-

tuelle, son absence peut être considérée comme une anomalie mineure du développement, sans répercussions neurovégétatives connues actuellement.

Morel et Weissfeiler [19] notent dans leur série l'état d'agénésie de la commissure grise chez 10,4% des femmes, chez 27,8% des hommes; leurs taux concordent avec ceux de la littérature, qu'ils résument dans un tableau. Dans leur 5 cas de démence précoce (4 femmes, 1 homme), la commissure est constante (tabl. 4).

Morel [21] ne peut pas encore démontrer dans le matériel dont il dispose alors une association entre agénésie et une quelconque autre particularité anatomique du sujet considéré. Toutefois, en émettant l'hypothèse que son absence ne paraît pas relever d'une hydrocéphalie du 3^e ventricule dans les premiers mois de la vie, il entrevoit certains rapports entre commissure grise et capacité ventriculaire. Parmi ses cas de *démence précoce*, parfois il la trouve, parfois pas.

Hypothèse sur la genèse de la commissure grise

C'est dans les 8 premières semaines embryonnaires que s'ébauche cette commissure. Baignant et progressant dans un tissu dont la consistance est celle d'une gelée semi-liquide, les prolongements issus des neuroblastes les plus proches de l'épendyme franchissent la ligne médiane lorsque certaines conditions favorables sont réalisées. Parmi celles-ci réapparaît le rôle considérable joué par le contact appuyé des deux futurs épendymes opposés du 3^e ventricule. Si, pour une raison ou une autre, ce dernier n'est pas virtuel à cette période (s'il n'est déjà plus une simple fente), l'accolement puis la soudure ne se produisent pas. Le cheminement des bourgeons d'axone ne trouvant pas sa voie «programmée», il reste du côté de leurs neuroblastes respectifs. Il s'ensuit que la commissure fait défaut et qu'il n'y a pas confluence des deux moitiés du *nucleus reuniens*. La commissure grise serait donc directement liée à la petitesse des ventricules latéraux et ce ne serait qu'indirectement qu'elle est liée au sexe.

Considérant ce mécanisme, on peut raisonnablement admettre que cette formation ne se distingue d'une goniosynapse que par son siège interthalamique elle n'en serait qu'une variante par sa situation.

Partant de ce que semble démontrer l'étude des ventricules latéraux du cerveau dans une population réputée normale, on peut postuler que dans le sexe masculin, la phase d'accolement durerait moins longtemps et le ventricule s'élargirait plus

tôt que dans le sexe féminin et, par extrapolation, moins longtemps dans le sexe féminin que chez les schizophrènes.

On ne sait encore rien de précis sur la fréquence de la commissure grise dans cette affection. Il manque des études statistiques sur des cas cliniquement indiscutables. De telles recherches ne pourront être entreprises que si la mode revient d'un contrôle systématique de l'état des cerveaux. Mais, compte-tenu que la microventriculie des schizophrènes semble bien démontrée et que les goniosynapses s'y rencontrent avec une fréquence élevée, n'y aurait-il pas lieu d'imaginer que leurs cerveaux doivent aussi être pourvus dans leur grande majorité d'une commissure grise? La seule documentation existant actuellement, donnant 21% d'agénésie chez les schizophrènes, 20% dans les cas de contrôle, n'étaye pas cette hypothèse. Reprendre l'exploration de ce sujet précis en établirait peut-être le bien fondé.

Ventricule de la cloison (Cavum septi pellucidi)

Cette cavité occupe la paroi séparant les deux ventricules latéraux. Sur le plan frontal, elle est polygonale; son plafond est constitué par un segment de la voûte du corps calleux, ses deux parois latérales (perpendiculaires à cette dernière), plus ou moins distantes l'une de l'autre, la séparent du ventricule latéral et se perdent à leur base dans le tissu glial voisin du trigone. Le contenu en est un liquide clair qui, selon Nabuhiko [22] serait comparable au liquide céphalo-rachidien. Non épendymisée, elle ne communique avec l'appareil ventriculaire qu'en cas d'orifice, malformatif ou acquis. Sa largeur ne dépasse guère le cm, sa hauteur 1,5 cm. Exceptionnellement, elle est continue du bec du corps calleux à son splénium, mais c'est dans le segment antérieur de la commissure qu'elle est la plus courante. Quasiment constante chez le nouveau-né, censée disparaître vers la fin de la première année, il est admis qu'elle devient rare chez l'adulte; toutefois, Nopoulos et al. [23] en donnent des taux variant énormément: de 0,15 à 85%.

Force est de reconnaître qu'on ignore encore presque tout de sa genèse et tout des processus intervenant dans sa disparition. On pourrait penser que l'élargissement des ventricules latéraux, même avant la fin de la vie intra-utérine, comprime, rapproche et soude les parois latérales de la cavité. Si tel est vraiment le cas, le ventricule de la cloison devrait être assez commun dans la schizophrénie, puisqu'il est prouvé que les ventricules y restent petits. S'il a été rencontré dans 13% des schizo-

phrènes contre 8% seulement des cas de contrôle [12], il manque malheureusement à cette constatation l'épreuve statistique qui en ferait un signe à retenir parmi les anomalies de l'affection.

Des publications récentes apportent des documents IRM sur plusieurs cas d'hydrocéphalie allant de pair avec un ventricule de la cloison: Silbert et al. [24], hydrocéphalie obstructive; Wester et al. [25], trois cas d'hydrocéphalie visible avant que le cavum ne commence à augmenter de volume; Lin et al. [26], sténose de l'aqueduc. Cette coexistence va contre les interprétations données ci-dessus. Dans ces cas, l'élargissement ventriculaire, accompagné selon toute vraisemblance d'une hypertension liquidienne, n'a pas rétréci le cavum ni même ne l'a empêché de s'accroître.

Les neurochirurgiens connaissent bien qu'en cas d'hydrocéphalie accompagnée d'un kyste du septum, après dérivation, ce dernier voit son volume diminuer en même temps que celui des ventricules.

Poids du cerveau

Lorsque le contrôle systématique des cerveaux par des méthodes anatomiques simples (pesée!) était une pratique courante, il était ressorti que dans la schizophrénie la moyenne du poids cérébral s'avérait plus élevée que dans une population réputée normale: Scharpff [27], Stössel [28], Broser [29], Tatetsu [30], retenus entre de nombreux auteurs.

Scheidegger [31] avait précisé cette notion dans une importante série de cas et avait noté que c'était surtout dans le *groupe catatonique* que les poids étaient les plus lourds. Melley [9] avait attiré l'attention sur le paradoxe de l'existence simultanée d'un système ventriculaire parfois extrêmement étroit à l'intérieur de cerveaux particulièrement volumineux (il s'agissait encore de catatoniques). Bien qu'on ne trouve pas toujours indiqué si les poids rapportés le sont après fixation formolée ou non, l'expérience montre que les différences pouvant apparaître entre ces deux états est négligeable, les cerveaux des schizophrènes ne manifestant pas de tendance à s'alléger plutôt qu'à s'allourdir au cours de la fixation: Scheele [32] et expérience personnelle (tabl. 5).

La simple pesée ne renseigne pas sur les origines d'un poids supérieur à la normale. De toute évidence, chez cette catégorie de sujets elles sont variées; on peut n'en retenir que les 3 principales: a) L'étude de la *densité neuronale* n'est pas si simple qu'elle le paraît de prime abord. Elle fait intervenir à la fois l'expérience de l'histolo-

Tableau 5 Statistique [12].

poids cérébral moyen frais	
de 75 schizophrènes	1236 g
de 638 cas de contrôle	1172 g
test de F = 6,398*	

Tableau 6 Statistique [12].

capacité moyenne de la boîte crânienne	
de 75 schizophrènes	1362 cc
de 638 cas de contrôle	1352 cc
test de F = 2,457, non significatif	

giste et les procédures compliquées variant d'un laboratoire à l'autre (fixation des tissus, enrobage, épaisseur des préparations, aires examinées, ...). Par le procédé des *numérations cellulaires*, Dunlap [33], Ferrero [34] n'ont pas trouvé d'anomalies cytoarchitectoniques, hypo- ou hyperdensité, dans les aires examinées. Il n'y a pas lieu de retenir ici les «Lückenfelder» corticaux de Peters [35], non confirmés par la suite. Les recherches de Scheele [32], Broser [29], Grunthal [36] concordent: il n'y a pas d'atrophie corticale. A notre connaissance, il n'y a pas encore de publications faisant état d'une *densité neuronale augmentée* pouvant expliquer les poids trouvés.

- b) Une *forte hyperémie* peut allourdir de manière très appréciable le cerveau: jusqu'à 15% dans les cas extrêmes. On peut avoir à faire, à des phénomènes inflammatoires, voire occasionnellement à une hypervascularisation. Dans la règle, c'est le contraire qui se voit, notamment chez les *catatoniques*, dont le cerveau trop volumineux, habituellement pâle, offre en même temps une consistance trop ferme. Cet état n'est pas sans évoquer la *tuméfaction cérébrale aiguë*, dont la traduction cytologique serait selon Spielmeyer [37] la tuméfaction neuronale aiguë. Dans 39 de ses cas, Scheidegger [31] ne retrouve cette altération cellulaire que 6 fois, et dans 41 cas de la série de Wildi et al. [12] elle n'est manifeste que 4 fois. La concordance entre ces chiffres, trop bas pour être significatifs, exclut un tel processus.
- c) Bien qu'elle ne soit pas évoquée dans les publications consultées, l'éventualité reste d'une *hyperplasie du cerveau*, globale ou localisée, ou simplement d'une imbibition liquidienne plus ou moins chronique, soumise à des variations (accompagnant les récidives?), qui s'accroîtrait au moment de l'agonie.

Boîte crânienne

Dès le début du développement intra-utérin, elle est sous la dépendance de forces variées, qui persistent ensuite tout au long de la vie. Par exemple, le cerveau fortement ratatiné d'une maladie d'Alzheimer de longue durée ou d'une paralysie générale très chronique n'exerce plus contre elle qu'une pression basse; au cours de ces affections, la calotte subit un discret affaissement qui réduit le volume de la boîte crânienne. C'est le phénomène inverse qui se passe en cas d'hydrocéphalie, d'hypertension intracrânienne ... Malgré les nombreuses modifications possibles de cette cavité, il reste admis que sa contenance demeure stable.

Il existe un rapport étroit entre capacité crânienne et taille du sujet. Comme dans l'espèce humaine la femme est en général moins grande que l'homme, sa boîte crânienne s'en trouve un peu réduite, ce qui va de pair avec un cerveau un peu moins lourd (tabl. 6).

Dans une série de 300 cas de malades mentaux bernois, Steiner [38] trouve que les 118 schizophrènes, qui en constituent la plus grande partie, ont des capacités crâniennes notablement trop petites, comparativement aux autres groupes de malades. Ces résultats n'ont pas été soumis à la vérification statistique. Ainsi, l'étude très limitée de la capacité crânienne dans cette affection n'a pas apporté d'éléments significatifs.

Coefficient de Reichardt

Le poids du cerveau isolé de son contenant, c'est-à-dire de sa boîte crânienne, ne fournit qu'une donnée trop vague pour que puisse être mesuré objectivement une atrophie ou un gonflement. Il n'acquiert un sens que s'il est étudié en fonction de la boîte crânienne qui le contient.

Pour autant qu'on dispose dans un cas donné à la fois du *poids du cerveau* et de la *capacité de sa boîte crânienne*, on peut aisément calculer le *coefficient de Reichardt*, seul moyen d'objectiver avec précision *l'espace péricérébral*. La procédure en est simple: on soustrait de la capacité exprimée en ml le poids exprimé en g. Le coefficient de Reichardt correspond au chiffre obtenu en divisant la capacité par la différence. Avec par exemple, une capacité de 1500 ml et un poids de 1350 g, la différence étant de 150, le coefficient, qui est l'expression de l'espace dont dispose le cerveau dans sa boîte crânienne, est de 10. Ce chiffre est celui le plus souvent rencontré par Reichardt et par nous-mêmes. S'il dépasse 10, il traduit une

Tableau 7 Statistique [12].

coefficient de Reichardt moyen	
de 75 schizophrènes	8,608
de 638 cas de contrôle	14,434
test de F = 20,442***	

perte du volume primitif du parenchyme (atrophie ou quelconque autre perte de substance), lorsqu'au contraire il est inférieur à ce chiffre, il témoigne d'une augmentation de volume (œdème, tuméfaction, tumeur, ...).

Dans la *démence précoce*, il reste bas, même après une évolution clinique de longue durée [32]. Dans leur 45 cas, Morel et Wildi [10] le retrouvent avec une moyenne bien inférieure à la normale, voire même négatif dans quelques cas (tabl. 7).

Ces chiffres apportent la preuve que le cerveau des schizophrènes n'est pas atrophique, bien au contraire.

Tissus de soutien

Très tôt dans le développement embryofœtal, l'ébauche de l'encéphale est colonisée par la *microglie* (mésoglie de Rio del Hortega, son découvreur). Rapidement, ses cellules se dispersent et se répartissent avec une grande régularité les substances grise et blanche. Elles sont équidistantes les unes des autres, chacune d'elles occupant avec son arborisation complexe de prolongements ramifiés un espace bien délimité, dont elle assume le contrôle métabolique. Elle est l'équivalent pour cet organe du *système réticulo-histiocytaire*. Sa fonction la mieux connue est celle d'évacuer par phagocytose tout élément nécrosé, par exemple au cours des maladies dites démyélinisantes, où elle se charge des débris de myéline, se mobilise et se gonfle en de volumineuses cellules sphériques nageant dans le liquide interstitiel. Dans les nécroses plus profondes, par anoxie notamment, elle amasse de même n'importe quel reste de cellule morte, de sang, de pigments. Fait important, elle ne peut intervenir qu'une seule fois en un point donné. Elle ne régénère pas, ce qui d'ailleurs serait inutile, vu que le territoire nécrosé ne se restaure pas lui non plus.

Tous les auteurs qui s'y sont intéressés ont convenu que sa mise en évidence s'avère particulièrement malaisée. Perfectionnant l'imprégnation argentique de Hortega, un laborantin de l'un de nous à la Clinique de Bel-Air en avait acquis une telle expérience qu'il notait avec une régularité

étonnante l'impossibilité ou du moins l'extrême difficulté de fixer les sels métalliques sur les prolongements de la microglie lorsqu'elle appartenait à des schizophrènes.

La schizophrénie n'affecte pas que le système nerveux central.

Les anciens cliniciens avaient déjà observé chez certains patients la conservation d'un *habitus juvénile* suffisamment caractéristique pour que certains *déments précoces* soient qualifiés d'*hébéphrènes* (du grec «hébê» = jeunesse). La persistance de ce caractère d'immatunité se retrouve sur le cadavre. Dans sa nudité, le corps se présente comme s'il était plus jeune de 20 à 30 ans par rapport à son âge d'état civil.

Ce caractère peut être étudié sur un plan anatomique plus focalisé, grâce à l'*appareil vasculaire*, les *artères* en particulier. L'attention a été attirée depuis fort longtemps par l'absence frappante d'*artériosclérose* (Lewis [39]) et par l'«état infantile du système cardiovasculaire» (Bamford et Beam [40]). Cette intégrité artérielle a alors été interprétée comme un *arrêt du développement au moment de la puberté*.

Cheminaut sous le voile plus ou moins transparent des lepto-méninges, les *artères de la base du cerveau* s'offrent directement au regard du neuropathologiste et représentent de ce fait un matériel de choix pour l'étude à la fois de l'aspect global du polygone de Willis (hypoplasie, anévrysme) et de l'artériosclérose, même lorsque les dépôts en sont minimes.

La concomitance d'*hypoplasie artérielle* et *absence d'artériosclérose* est une constatation relativement banale dans l'affection traitée ici. L'*hypoplasie* peut être diffuse à l'ensemble du polygone ou segmentaire et peut atteindre un degré extrême en restant asymptomatique. La forme diffuse frappe d'autant plus l'observateur que le cerveau qui en est porteur a une massivité inhabituelle [9]. Tout se présente comme si elle s'opposait à la fixation de placards d'artériosclérose.

Tous les degrés d'intensité d'artériosclérose peuvent se voir, s'étalant du nul à l'extrême. Il est malaisé d'en déterminer l'importance respective de manière satisfaisante. En pratique, les imprécisions d'appréciation sont contournées si on ne retient que les cas où elle est *inexistante* pour les opposer à ceux où elle est *massive* (tabl. 8).

Ici encore la *catatonie* se distingue des autres formes de schizophrénie par sa résistance extrême envers l'artériosclérose cérébrale. Morel et de Montmollin [41] avaient noté ce caractère en comparant 5 catatoniques de plus de 50 ans, dont un seul était affecté d'artériosclérose de la base de

Tableau 8 Statistique [12].

forte artériosclérose de la base du cerveau (sujets de plus de 50 ans)	
présente chez 75 schizophrènes	10,66%
présente chez 638 cas de contrôle	24,29%
$\chi^2 = 8,769^{**}$	
absence d'artériosclérose de la base du cerveau	
chez 75 schizophrènes	53,33%
chez 638 cas de contrôle	33,07%

Tableau 9 Statistique [12].

ramollissements macroscopiques	
18 fois chez 75 schizophrènes	24%
251 fois chez 638 cas de contrôle	39,34%
$\chi^2 = 10,247^{***}$	
ramollissements microscopiques	
22 fois chez 75 schizophrènes	29,33%
376 fois chez 606 cas de contrôle	62,04%
NB: vérifications microscopiques manquant chez 32 cas)	
$\chi^2 = 17,724^{***}$	

son cerveau, à 8 cas de psychose hallucinatoire chronique, où elle s'y voyait 3 fois, toutefois sous une forme très discrète.

Nécroses de cause anoxique

Il importe de bien séparer celles qui sont *visibles à l'œil nu*, c'est-à-dire les *ramollissements* (allant jusqu'à plusieurs centimètres) et les *lacunes*, de celles qui ne se repèrent qu'au microscope, c'est-à-dire les *foyers miliaires* ou *microramollissements* (tabl. 9).

S'il est encore assez répandu parmi les cliniciens de considérer que l'*artériosclérose cérébrale* intervient prioritairement dans la pathogénie des ramollissements, son rôle est sans doute surfait et beaucoup moins important même qu'on ne l'admet communément. Toutes les variantes de nécrose anoxique proviennent habituellement à la suite d'une décompensation cardiaque. La résistance aux situations d'anoxie des schizophrènes n'a aucun lien évident avec la persistance d'artères normales. La fréquence basse des *accidents circulatoires cérébraux* qu'on y trouve est pour une bonne part à rapporter à un métabolisme propre à leur système neuronal.

Il est bien démontré par l'expérience clinique que les crises convulsives provoquées par l'*électrochoc* (intervention heureusement un peu passée de

mode!) laissent chez le *sujet normal* des déficits dans son fonctionnement cérébral. *Ces troubles ont un substratum anatomique*. Par leurs recherches expérimentales sur le cerveau du chat, Scholz et Jütten [42] ont prouvé de manière indiscutable l'action délétère de ce type d'«électrothérapie» par la mise en évidence de nombreux microfoyers de ramollissements.

Il n'en va pas de même pour le cerveau des schizophrènes, qui est *étonnamment résistant aux crises convulsives*. Le tableau 7 de la publication de Wildi et al. [12] est extrêmement instructif à ce sujet: sur 15 hébéphrénos-catatoniques ayant passé par une ou plusieurs séries de «convulsivothérapies» diverses, un seul porte un ramollissement macroscopique et 2 autres quelques microfoyers. Plus extraordinaire encore, une femme catatonique de 54 ans ayant convulsé de multiples fois par administration d'analeptiques, puis lors de séries répétées d'«insulinothérapie», ayant enfin eu des crises au cours de *281 séances d'électrochoc*, ne contient dans tout son cerveau, examiné en de multiples aires, *aucun foyer d'origine anoxique*, macro- ou microscopique.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Rowland et Mettler [43] qui ne trouvent pas de réduction des neurones des schizophrènes, même après qu'ils aient passé par une convulsivothérapie.

Vieillesse

De façon générale, le vieillissement se manifeste par une atrophie. A l'œil nu, celle du cerveau liée au vieillissement peut ne se distinguer extérieurement que difficilement de celle d'une démence de Pick, lorsqu'elle n'est pas confinée aux lobes temporaux, d'une maladie de Creutzfeldt-Jacob, ou encore de séquelles d'un coma dépassé. Pour plus de précision, le microscope est indispensable.

Parmi les dégénérescences corticales histologiques les plus accessibles et aussi les plus étudiées, il y a les *plaques séniles* et les *dégénérescences neuronales fibrillaires d'Alzheimer*. Leur mise en évidence s'obtient au moyen de diverses imprégnations métalliques ou encore plus facilement par l'excellente coloration d'Agostini [44], à laquelle n'échappe aucune de ces lésions.

Les *plaques séniles* sont des dépôts extracellulaires de bêta-amyloïde, disséminés aussi bien dans l'allo- que dans l'isocortex, rarement dans le cervelet. Très répandues chez les vieillards, ce n'est que lorsque leur densité devient vraiment forte que le fonctionnement du cerveau est altéré. Ceci

Tableau 10 Statistique [12].

plaques séniles dans 2 territoires du cerveau (pôles antérieur et postérieur)			
	chez 75 schizophrènes	chez 606 cas de contrôle	X ²
aire FE (von Economo)	36%	67%	8,693**
aires OA, OB, OC	34%	64%	5,306*
lésions d'Alzheimer			
aire FE	5%	24%	9,397***
aires OA, OB, OC	1%	8%	4,451*

Tableau 11 Statistique [12].

perte pondérale annuelle moyenne en grammes		
de 75 schizophrènes	7,512 g	test de F = 20,282***
de 638 cas de contrôle	3,719 g	test de F = 34,696***

Tableau 12 Statistique [12].

	75 schizophrènes	606 cas de contrôle	X ²
angiopathie dyshorique	1/75	91/606	6,731**
hyalinose artériolaire	4/75	117/606	11,686***

se traduit par les phénomènes de désorientation dans le temps et l'espace, propres à la *démence sénile simple*. Si la vie se prolonge, arrive une phase où s'ajoutent à ce *syndrome amnésique pur* des signes d'atteinte plus grave de l'écorce sous la forme d'un *syndrome d'apraxie, d'aphasie, d'astéréognosie et d'alexie*. Cette aggravation de la présentation clinique est nommée «alzheimerisation» par Arab [45], reprenant le terme utilisé à la Clinique de Bel-Air depuis 1955. Cette péjoration clinique correspond à l'apparition de lésions d'Alzheimer dans l'écorce.

La *dégénérescence d'Alzheimer* consiste en un dépôt intra-neuronal grossièrement fibrillaire de bêta-amyloïde, qui transforme progressivement la cellule en une sorte de momie, subsistant encore longtemps après que DNA et RNA aient disparu. Il est bien évident qu'un tel vestige cellulaire n'est plus fonctionnel; la lésion est irréversible.

Il faut remonter à une période déjà lointaine pour trouver les premiers documents concernant le vieillissement de l'écorce cérébrale des schizophrènes. Parmi ceux-ci, il y a ceux de Ladame et Morel [46]: sur 20 cas de psychose hallucinatoire chronique (17 femmes, 3 hommes), aucun d'eux,

même ceux de 71, 73, et 79 ans ne contient de plaques séniles ni de lésions d'Alzheimer (tabl. 10).

Ces résultats démontrent à nouveau que le lobe frontal offre une résistance plus marquée qu'une population dite normale envers l'atrophie, considérée ici sous l'angle des deux lésions dégénératives analysées. La sensibilité augmentée de ce lobe par rapport à l'occipital va dans le sens de la «formule sénile de l'écorce cérébrale», selon Simchowicz [47].

En opposition à cette conservation relativement bonne de l'écorce des schizophrènes, leur cerveau perd plus de poids annuellement qu'une population dite normale (tabl. 11).

Aucune explication n'est encore donnée à ce processus: raréfaction des cellules de soutien (microglie?), perte de myéline, dissémination?

Les *petits vaisseaux intracérébraux* participent pour une part au processus du vieillissement.

Dans le cadre du vieillissement, on connaît deux angiopathies, exclusivement cérébrales et de nature topistique: *l'angiopathie dyshorique* [48, 53] et *l'hyalinose artériolaire* [49] appelée encore artériopathie cérébrale hypertensive.

La première se voit assez régulièrement dans les aires corticales occupées par des plaques séniles et des lésions d'Alzheimer. De même que ces dernières, elle est constituée de bêta-amyloïde; elle diffère de la paramyloïdose vasculaire par sa répartition très particulière, exclusivement à l'intérieur de la boîte crânienne. Elle débute dans les artérioles leptoménigées des lobes occipitaux d'où elle peut s'étendre dans les précapillaires et les capillaires de l'écorce sous-jacente. Elle ne provoque pas de troubles circulatoires.

La seconde, dont la relation avec le vieillissement est plus lâche, accompagne très souvent les hypertensions artérielles graves. Elle a aussi une topistique particulière; on la rencontre dans des points particuliers tels que les leptoméniges, l'écorce (notamment dans la bande dite de l'«atrophie granulaire», le putamen (où sa concentration est la plus forte) et le thalamus. En revanche, le pallidum et l'hypothalamus en restent exempts. Se présentant comme le premier stade des anévrysmes miliars de Charcot-Bouchard, elle est à l'origine de la plupart des hémorragies cérébrales massives (tabl. 12).

Discussion

La schizophrénie a une anatomie pathologique, qui n'est pas celle proposée par l'IRM.

La littérature de faits anciens, mal connus, méconnus ou simplement oubliés, ajoutées à divers

résultats de recherches personnelles, considérés sous l'angle de la statistique, conduisent à une conception morphologique de la schizophrénie, dont les lésions sont tout autres que celles de l'IRM. En effet, dans cette affection existent:

- 1 *Un développement anormal du cerveau* aboutissant à un poids et un volume dont la massivité est confirmée par des coefficients de Reichardt trop bas, une étroitesse des ventricules latéraux, un taux élevé des goniosynapses, une fréquence de la commissure grise peut-être augmentée et peut-être aussi un ventricule de la cloison ne se résorbant pas. Tout porte à croire que ces anomalies sont apparues dans un stade très précoce, très vraisemblablement sur base génétique.
- 2 *Des signes évoquant une maturité retardée ou interrompue du cerveau, très perceptible aussi dans l'organisme entier:* «habitus juvénile» des hébéphrènes, bien connu des cliniciens, hypoplasie de l'arborisation artérielle, somatique et du polygone de Willis, forte résistance à l'artériosclérose, microglie réfractaire à la coloration de ses prolongements. L'état de cette dernière pourrait aussi être l'expression d'une immaturité si on accepte l'analogie avec un processus similaire de la souche astrocytaire, dont les cellules n'acquièrent leur maturité fonctionnelle que lorsque deviennent colorables par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory leurs prolongements étoilés. Ce processus est très net au niveau du cervelet du nouveau-né, où les prolongements astrocytaires sont déjà très évidents, à l'inverse de ceux du télencéphale. L'état d'immaturité se retrouve dans le vieillissement de l'écorce cérébrale, atypique par sa résistance aux lésions dégénératives (plaques séniles et dégénérescences neuronales d'Alzheimer). Cet état s'accorde parfaitement avec le mode d'évolution clinique de l'affection car, même devenus très âgés, les schizophrènes ne se démentifient pas de façon manifeste. Cette notion est à mettre en corrélation avec les résultats d'une «enquête clinique, socio-médicale et génétique» de Larsson et al. [50]. Ces auteurs arrivent à la conclusion que le risque d'apparition de la schizophrénie est beaucoup plus bas dans les familles où apparaissent des cas de démence sénile que dans une population normale. Il existe donc une *antinomie schizophrénie-démence sénile*. Cette résistance à l'atrophie cérébrale conduit à une question qui mérite bien d'être posée: dans la période où lobectomies et leucomies préfrontales étaient d'une pratique assez courante, est-ce que ceux

qui en décidaient l'application pensaient intervenir sur un organe atrophié?

- 3 *Une extraordinaire résistance aux différentes causes d'anoxie*, illustrée par le nombre restreint des ramollissements, spontanés ou provoqués par les chocs «électrothérapeutiques». Parallèlement à cette résistance et allant sans doute de pair avec elle, il faut en retenir une autre, celle bien connue envers les *crises convulsives spontanées*, qui sont exceptionnelles. Cette *antinomie schizophrénie-épilepsie essentielle* est admise depuis fort longtemps et déjà en 1913, Gruhle [51] se disait absolument convaincu de cette opposition. Compte-tenu de ce qui précède, pourrait-on admettre que la forte résistance des neurones à l'anoxie quelles qu'en soient les causes, représente aussi un état d'immaturité en rapport avec un métabolisme différent du normal?

Parmi les résultats relevés au cours de cette révision, les anomalies anatomiques et fonctionnelles peuvent ne pas être toutes présentes chez un même sujet, mais groupées et nombres en combinaisons variables. Peu démonstrative, prise séparément, chacune d'elle est cependant propre à la schizophrénie. La gravité variable de la symptomatologie clinique dépend peut-être de leur accumulation.

Quelques unes des lésions retenues permettent de distinguer trois sous-groupes de l'affection: catatonie, hébéphrénie, psychose hallucinatoire chronique.

L'atteinte de la *catatonie* se montre plus profonde que celle de la psychose hallucinatoire chronique par un poids du cerveau dépassant très notablement le normal et un coefficient de Reichardt pouvant descendre jusqu'à un chiffre négatif (-4 chez une catatonique de 55 ans); aucun de ces extrêmes n'est atteint dans la psychose hallucinatoire chronique. Aucun catatonique n'est porteur d'artériosclérose cérébrale, habituelle ou «scalariforme» [52], ni d'hyalinose artériolaire. L'hypoplasie du polygone de Willis est notée 4 fois chez 15 catatoniques (27%), 4 fois chez 20 hébéphrènes (20%), 2 fois seulement chez 42 cas de psychose hallucinatoire chronique (9%).

En ce qui concerne les *hébéphrènes*, c'est par leur résistance moins marquée envers les plaques séniles et les lésions d'Alzheimer qu'ils s'écartent des deux autres sous-groupes.

Les *plaques séniles* occupent l'écorce: 9 fois chez 20 hébéphrènes (45%), 11 fois chez 20 cas de psychose hallucinatoire chronique (40%), une fois seulement chez 11 catatoniques (9,1%).

Les mêmes différences se retrouvent pour les lésions d'Alzheimer: 6 fois chez 20 hébéphrènes

(30%), 5 fois chez 28 cas de psychose hallucinatoire chronique (17,8%), une fois seulement chez 11 catatoniques (9,1%).

Bien que les prédispositions respectives à chacun de ces sous-groupes ne soient pas fondées en statistique, elles tendent néanmoins à en faire des entités cliniques séparées. En conséquence, on peut se demander s'il n'a pas été irrationnel d'en faire l'amalgame sous un même dénominateur: la schizophrénie. Une telle assimilation n'a pas de raison d'être quand on la considère sous l'angle de la morphologie. Il nous semble au contraire qu'il importerait de les séparer mieux encore les unes des autres en vue de thérapeutiques plus sélectives encore.

Références

- 1 Gado M, Hughes CP, Denziger W, Chi D. Aging, dementia and brain atrophy: a longitudinal computed tomographic study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4:699-702.
- 2 Hughes CP, Gado M. Computed tomography and aging of the brain. *Radiology* 1981;139:391-6.
- 3 Albert M, Naeser MA, Levine HL, Garvey AJ. Ventricular size in patients with presenile dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 1984;41:1258-63.
- 4 Wolpert SM. The ventricular size on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1977;1:222-6.
- 5 Trimble M, Kingsley D. Cerebral ventricular size in chronic schizophrenia. *Lancet* 1978;1:278-9.
- 6 Hubbard BM, Anderson JM. Age, senile dementia and ventricular enlargement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:631-5.
- 7 Morel F, de Montmollin R. Ventriculométrie II. De la capacité des ventricules cérébraux dans différentes affections cérébrales. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1941;104:150-70.
- 8 Morel F. De la capacité des ventricules cérébraux chez des schizophrènes. *Schweiz Arch Neurol* 1942;49:189-94.
- 9 Melley A. Application d'une méthode de corrélation à la capacité ventriculaire dans différentes affections neuropsychiatriques. *Confinia Neurol* 1944;6:57-64.
- 10 Morel F, Wildi E. Les ventricules cérébraux dans la démence précoce. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1954;127:1-10.
- 11 Costoulas G. Un type peu connu d'anomalies des ventricules cérébraux: les goniosynapses (étude anatomo-clinique et statistique). *Annales Anat Path* 1958;3:268-93.
- 12 Wildi E, Linder A, Costoulas G. Schizophrénie et involu- tion cérébrale sénile. Etude anatomo-pathologique et statistique de 75 cas. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1967;154:1-26.
- 13 Curran EJ. Variations of the posterior horn of the lateral ventricle, with notes on their development, and sugges- tions as to their clinical significance. *Boston Medical and Surgical Journal* 1909;161:777-82.
- 14 Opalski A. Über lokale Unterschiede im Bau der Ventrikel- wände bei Menschen. *Zeitschrift für die ges. Neurologie und Psychiatrie* 1933;149:221-54.
- 15 Davidoff LM. Coarctation of the walls of the lateral angles of the cerebral ventricles. *J Neurol* 1946;8:250-6.
- 16 Epstein JA. Coarctation of the walls of the lateral angles of the cerebral ventricles: a comparative anatomical study. *J Neuropath Exp Neurol* 1953;12:302-9.
- 17 Norman RM, McMenemey WH. Transventricular adhesions in association with birth injury of the caudate nucleus. *J Neuropath Exp Neurol* 1955;14:84-91.
- 18 Bates JI, Netsky MC. Developmental anomalies of the horns of the lateral ventricles. *J Neuropath Exp Neurol* 1955;14:316-25.
- 19 Morel F, Weissfeiler J. La commissure grise. *Encéphale* 1931;26:659-70.
- 20 Morel F. La massa intermedia ou commissure grise. Contribution à l'étude statistique de cette formation inconstante chez l'homme. *Acta Anat* 1947;4:203-7.
- 21 Morel F. Etude statistique de l'absence de la commissure grise ou massa intermedia chez l'homme. 4^e congrès neurologique international, Paris, 5-10 septembre 1949; Volume III, Comptes rendus: 147-50.
- 22 Nabuhiko A. Cyst of the septum pellucidum presenting as hemiparesis. *Childs Nerv Syst* 1986;2:326-8.
- 23 Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1997;41:1102-8.
- 24 Silbert PL, Gubbay SS, Vaughan RJ. Cavum septum pellucidum and obstructive hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:820-2.
- 25 Wester K, Krakenes J, Moen G. Expanding cava septi pel- lucidi and cava Vergae in children: report of three cases. *Neurosurgery* 1995;37:134-7.
- 26 Lin KL, Wang HS, Chou ML, Rui TN. Role of cavum septum pellucidum in akinetic mutism of hydrocephalic children. *Pediatr Neurol* 1997;16:156-9.
- 27 Scharpff. Hirngewicht und Psychose. *Arch Psychiat Nervenkr* 1912;49:242-52.
- 28 Stössel K. Die Behandlung der Katatonie mit grossen Wassergaben, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Hirn- schwellung. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1942;114:699-759.
- 29 Broser K. Hirngewicht und Hirnprozess bei Schizo- phrenie. *Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift Neurologie* 1949;182:439-49.
- 30 Tatetsu S. A contribution to the morphological back- ground of schizophrenia, with special reference to the findings in the telencephalon. *Acta Neuropathol* 1964;3:558-71.
- 31 Scheidegger W. Katatone Todesfälle in der Psychiatri- schen Klinik Burghölzli-Zürich. *Zeitschrift für die ges. Neurologie und Psychiatrie* 1929;120:587-649.
- 32 Scheele H. Untersuchungen an Gehirnen Schizophrener. *Zeitschrift für die ges. Neurologie und Psychiatrie* 1931;132:675-81.
- 33 Dunlap CB. Dementia praecox. Some preliminary obser- vations on brains from carefully selected cases and a consideration on certain sources of errors. *Am J Psychiatry* 1924;3:403-21.
- 34 Ferrero C. Le champ frontal granulaire de l'écorce céré- brale. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1947;59:41-70.
- 35 Peters G. Dementia praecox. *Hb Spez Path Anat Histol XIII IV*, 1-52. Berlin: Springer; 1956.

- 36 Grunthal E. Zum Problem der schizophrenen Erkrankung. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1952;124:258–63.
- 37 Spielmeyer W. *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin: Julius Springer; 1927.
- 38 Steiner H. Untersuchungen über das Schädelvolumen von Berner Geisteskranken nach der Methode von M. Reichardt. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1945;110:269–79.
- 39 Lewis NDC. The constitutional factors in dementia praecox, with particular attention to the circulatory system and to some of the endocrine glands. *Nerv Ment Diseases, Monographic series* 1923;35.
- 40 Bamford CB, Bean H. Histological study of a series of acute dementia praecox. *J Ment Diseases* 1932;78:353–61.
- 41 Morel F, de Montmollin R. Ventriculométrie I. De la capacité des ventricules cérébraux et de ses modifications. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1941;104:1–14.
- 42 Scholz W, Jötten J. Durchblutungsstörungen im Katzenhirn nach kurzen Elektrokrampfserien. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1951;186:264–79.
- 43 Rowland LP, Mettler FA. Cell concentration and laminar thickness in frontal cortex of psychotic patients. *J Comp Neurol* 1949;90:225–80.
- 44 Agostini L. Sulla possibilità di colorazione delle placche senili e delle alterazioni di Alzheimer mediante una soluzione acida e formolata di tionina. *Annali di Neurologia e Psichiatria* 1958;52:161–4.
- 45 Arab A. Unité nosologique entre démence sénile et maladie d'Alzheimer, d'après une étude statistique et anatomo-clinique. *Sistema nervoso* 1960;3:189–201.
- 46 Ladame C, Morel F. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique de la psychose hallucinatoire chronique. *Schweiz Med Wochenschr* 1936;66:694–7.
- 47 Simchowicz T. Sur la signification des plaques séniles et sur la formule sénile de l'écorce cérébrale. *Revue neurologique* 1924;31:221–7.
- 48 Surbek EB. L'angiopathie dyshorique (Morel) de l'écorce cérébrale. Etude anatomo-clinique et statistique: aspect génétique. *Acta Neuropathol* 1961;1:168–97.
- 49 Arab A. Hyalinose artériolaire cérébrale. Essai de synthèse anatomo-clinique. *Arch Suisses Neurol Neurochir Psychiatr* 1959;84:2–33.
- 50 Larsson T, Sjögren T, Jacobson G. Senile dementia. A clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1963:167.
- 51 Gruhle HW. Bleulers Schizophrenie und Kraepelins Dementia praecox. *Zeitschrift für Neurologie* 1913;18:114.
- 52 Arab A. L'artériosclérose cérébrale scalariforme hypertensive. *Psychiat Neurol (Basel)* 1957;134:175–93.
- 53 Morel F. Petite contribution à l'étude d'une angiopathie apparemment dyshorique et topistique. *Revue mensuelle de psychiatrie et de neurologie* 1950;120:352–7.