

Anatomy. — *Examen Clinico-Anatomique de l'encéphalite chronique de l'hypothalamus et du territoire avoisinant.* By B. BROUWER. (Travail de la Clinique et du Laboratoire de Neurologie de l'Hôpital „Wilhelmina” et de l'Institut Central Néerlandais pour les recherches du Cerveau à Amsterdam.)

(Communicated at the meeting of June 28, 1947.)

Il a été prouvé par des recherches expérimentale-anatomiques et clinico-anatomiques, que l'hypothalamus forme, dans l'organisation des agissements du système nerveux végétatif et de sa collaboration avec le système nerveux de la vie animale, un centre d'embranchement important. Le traité, récemment paru, de ROUSSY et MOSINGER¹⁰), et l'ouvrage sur l'hypothalamus édité en 1940 par l'„Association for research in nervous and mental disease”⁹) résumant nos connaissances actuelles sur ce sujet. J'ai, dans les dernières années, avec mes collaborateurs, réuni un important matériel dont les données cliniques ont été vérifiées par l'examen du cerveau sur des coupes sériées de la région hypothalamique et de son entourage. L'une de ces observations sera décrite dans le présent article.

Le syndrome suivant, qui s'étendit lentement et progressivement, concerne un homme de 33 ans:

- a. Obésité et troubles sexuels, mais sans atrophie des organes génitaux. Diminution de la croissance de la barbe et du système pileux du mons Veneris. Abaissement du métabolisme basal (—10.9 %).
- b. Troubles de la thermorégulation centrale.
- c. Accès d'hypéridrose dans la moitié gauche de la face et, plus tard, dans toute la moitié gauche du corps.
- d. Tic facial à gauche.
- e. Parole monotone et murmurante.
- f. Troubles cérébraux de la vessie et, plus tard, de la défécation.
- g. Inversion du mécanisme du sommeil (veillée nocturne, sommeil diurne).
- h. Psychose de Korsakoff.
- i. Grisonnement précoce de la chevelure.
- j. Amblyopie à gauche, avec restriction concentrique du champ visuel.
- k. Anomalie des mouvements du regard.
- l. Anomalie de la fonction vestibulaire.

Nous n'avons point observé, pendant l'année que le malade passa à la clinique, divers autres symptômes du métabolisme que l'on a vus fréquemment lors d'affections hypothalamiques: le diabète insipide, par exemple, le diabète sucré, des anomalies de l'appareil vaso-moteur, etc.

L'autopsie (Prof. Dr. T. DEELMAN, numéro de l'autopsie 42299) ne révéla

aucune anomalie en dehors du cerveau (à l'exception de quelques foyers frais de bronchopneumonie). L'examen microscopique de l'hypophyse, fait au laboratoire d'anatomie pathologique sur des coupes en série, montra, dans le lobe postérieur, du pigment brun, granuleux, donnant en partie une ferro-réaction positive. Il y avait croissance de cellules basophiles dans le lobe postérieur. La pars intermédia contenait des kystes recouverts parfois de cellules basophiles et, parfois, de cellules indifférentes. Il y avait, dans la pars anterior, quelques petits follicules avec du colloïde. Les cellules basophiles présentaient une grande quantité de vacuoles. Les rapports cellulaires étaient normaux. Le Prof. DEELMAN me céda le cerveau pour me permettre de plus amples recherches; je l'en remercie ici tout cordialement.

L'examen histologique ne décèle rien d'important à l'écorce du pallium et du cervelet. L'examen des coupes sériées (coloration: en partie selon Nissl et à l'hématoxyline-éosine, en partie selon Weigert-Pal et van Gieson), ne laisse voir aucune anomalie dans la moelle oblongue. Le pont de Varole, le tegmentum et l'entourage de l'aqueduc de Sylvius ne contiennent, ici et là, que quelques infiltrations perivasculaires qui sont évidemment les jets de l'encéphalite hypothalamique qui sera décrite ci-dessous. Il en est de même quant au mésencéphale. Il y a quelque augmentation des vaisseaux sanguins et quelques infiltrats inflammatoires dans les corpora quadrigemina antica et postica, mais les cellules dans l'entourage immédiat de ces derniers ne sont pas endommagées. Il en est de même quant au pulvinar. La commissure postérieure, le noyau de Darkewitch, le noyau interstitiel, le noyau rouge et la substance noire sont pratiquement sans anomalie. Par contre, le procès inflammatoire est plus intense dans le gyrus hippocampi gauche; il y a aussi ici perte parenchymateuse avec prolifération secondaire de la névroglie. On ne remarque, dans le gyrus hippocampi droit, que des réactions vasculaires.

Dans le néothalamus, le noyau antérieur est occupé par des infiltrations inflammatoires. Il n'y a, dans les autres noyaux thalamiques que peu d'altérations. Le corps sous-thalamique est normal. Le globus pallidus et le putamen sont à peu près intacts, le noyau caudé montre de la réaction mésodermale, de même que le gyrus cinguli et quelque lobules de l'écorce de l'insula gauche. Mais l'hypothalamus est intensivement altéré. Il y a ici une encéphalite de caractère lymphocytaire, laquelle, à certains endroits, est accompagnée d'une méningite circonscrite. Nous n'avons pas trouvé de cellules géantes.

Nous suivons, dans la description des altérations de l'hypothalamus, la nomenclature selon LE GROS CLARK⁷).

Dans la partie caudale de l'hypothalamus, les corps mamillaires ont perdu, bilatéralement, beaucoup de cellules et ces ganglions contiennent un amas de cellules de microglie et de lymphocytes. Il y a bien encore quelques cellules à la place des nuclei intercalati, mais on ne peut distinguer, comme tels, des groupes cellulaires nucléaires. La paroi de la moitié ventrale de l'infundibulum contient des colliers d'inflammation typiques, tandis que le noyau hypothalamique postérieur a perdu de nombreuses cellules. On ne voit dans les coupes de Nissl et d'hématoxyline-éosine du faisceau de Vicq d'Azyr, aucunes cellules de névroglie de quelque importance. Les fornix sont pour ainsi dire incrustés dans du tissu enflammé. Le procès est évidemment avant tout une polioencéphalite et

non une leucoencéphalite. La partie des fornix descendants qui est attachée au corps calleux est pour ainsi dire intacte, dans toute la série, et contient seulement, à quelques endroits, un infiltrat périvasculaire. Quand les corps mamillaires ont disparu de la série, on constate que le tuber cinereum est complètement occupé par des cellules névrogliales, des lymphocytes et de nombreux vaisseaux sanguins (Photo I). Il n'y a pas de cellules ganglionnaires bien nettes. L'épendyme de l'infundibulum n'est pas altéré et le plexus choroïde ne présente aucune altération vasculaire, mais la substance grise qui se trouve près du ventricule est, à ce niveau, fortement altérée elle-aussi. Dans la moitié orale du tuber cinereum, étudiée sur des coupes de Weigert-Pal et de van Gieson, on remarque une démyélinisation des fibrilles plus fines du tuber. On ne peut plus reconnaître comme tels les noyaux tubériens latéral, médial et intermédiaire. On ne retrouve non plus aucun vestige de noyaux hypothalamique ventro-médial ou ventro-dorsal dans la partie médiale de la substance grise. On ne voit pas de cellules appartenant au noyau infundibulo-mamillaire. Les noyaux paraventriculaires sont perdus. Le procès inflammatoire est plus étendu vers la droite que vers la gauche (voir foto 2). Les coupes du niveau des noyaux supra-optiques révèlent que ces noyaux sont intacts, et le procès pathologique a de même épargné les parois latérales du tuber cinereum.

En direction orale dans la série, le procès inflammatoire diminue rapidement d'intensité et d'extension, de sorte qu'au niveau de la région pré-optique, on ne voit plus, ici et là, que quelques parties de tissu altéré par une inflammation et ayant subi de la perte nerveuse. Les tractus optiques, le chiasma et les nerfs optiques sont intacts.

La figure No. 3 montre un dessin de l'extension maximale du procès pathologique en direction vertico-frontale.

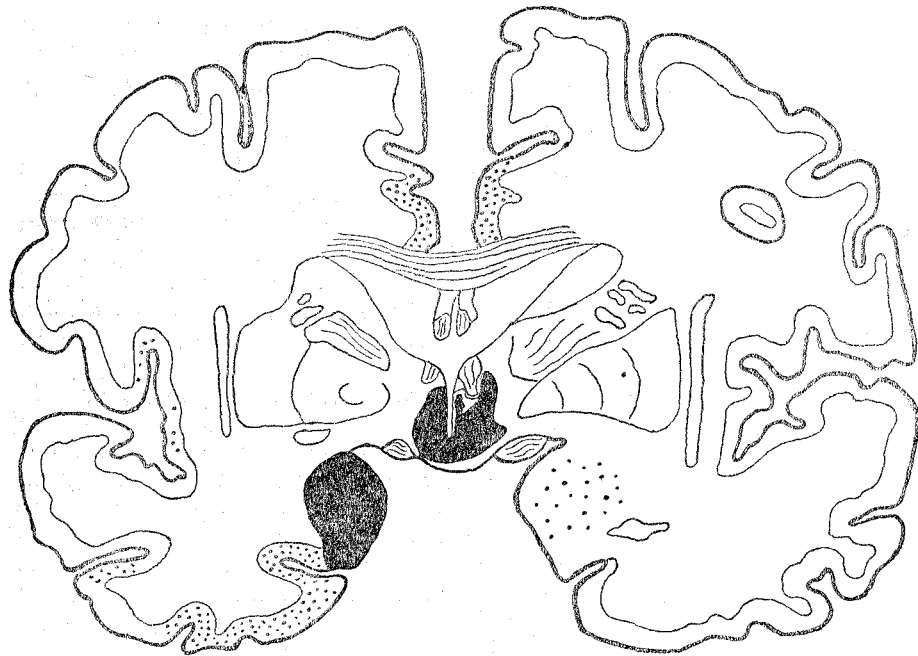


Fig. 3.

Extension maximale du procès pathologique en direction vertico-frontale.
(Les espaces noirs indiquent l'extension de la perte nerveuse, les espaces pointillés de la réaction mésodermale.)



Fig. 1. Encéphalite chronique du tuber cinereum et du gyrus hippocampi gauche.
(Méthode de NISSL.)

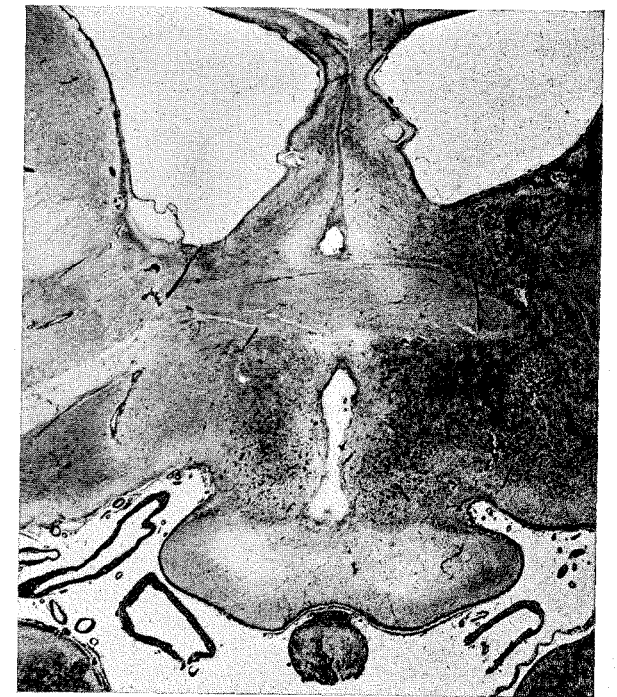


Fig. 2. Région supra-chiasmatique. Encéphalite chronique de la substance grise latérale du troisième ventricule.
(Méthode de VAN GIESON.)

Par conséquent, en résumé, cette encéphalite a provoqué, exclusivement, une perte nerveuse intense des corps mamillaires, du tuber cinereum, de la substance grise des parois du troisième ventricule et du pôle temporal gauche.

Si nous vérifions maintenant les symptômes cliniques au substrat anatomique, le groupe des symptômes mentionnés sub a. trouve une explication satisfaisante dans le champ du procès hypothalamique. Le fait qu'il n'y a pas encore eu atrophie des organes génitaux provient de la rapidité assez grande du cours de l'affection. Dans un second de mes cas d'encéphalite de l'hypothalamus, la dystrophie adipo-génitale était accompagnée de diabète insipide. Toutefois, en ce cas, le procès s'étendait davantage vers l'avant et avait causé de même de la dégénération des noyaux supra-optiques.

b. J'ai déjà décrit ailleurs les troubles de la thermorégulation centrale qui furent observées dans ce cas¹). Ces troubles sont rares chez l'homme; nos connaissances principales sous ce rapport reposent sur des bases expérimentalo-anatomiques et les données concernant la précision de la localisation dans l'hypothalamus présentent une grande variété. On peut avancer des arguments sérieux en faveur du concept que c'est surtout à la substance grise latérale du troisième ventricule que revient un rôle important dans la thermorégulation. Notre cas a cela de remarquable qu'il y avait eu non-seulement une fièvre de longue durée non provoquée par des anomalies organiques cliniques ou pathologo-anatomiques, mais, de plus, hypéridrose à gauche (*c*). Il est intéressant de noter, à ce sujet, que le procès de la substance grise était plus étendu, près de l'infundibulum, au côté droit que sur le côté gauche. Cette hypéridrose doit être interprétée, de même que le tic facial de gauche (*d*), comme un symptôme d'irritation. Le tic avait absolument de même caractère que celui observé chez les psychasthéniques. Dans une phase ultérieure de la vie, ces symptômes de tic s'étendent aussi aux muscles du cou et à ceux des deux bras. Le travail expérimental de HESS^{4, 5}) et ses collaborateurs, principalement, nous a clairement appris que l'on peut éveiller des réactions, par de faibles courants électriques à partir d'endroits nettement circonscrits de l'hypothalamus du chat, non-seulement dans le tissu des muscles lisses, mais aussi dans celui des muscles striés. HESS considère par conséquent l'hypothalamus comme une zone importante de coordination entre le système nerveux de la vie animale et le système nerveux végétatif. L'altération caractéristique de la parole présentée par le malade dans la phase ultérieure de sa maladie, altération rappelant celle de la parole de certains Parkinsonniens, doit être mise, elle-aussi, sur le compte d'un procès hypothalamique, d'autant plus que les corps striés, le néo-thalamus et la substance noire ne montraient aucune altération importante.

f. Des recherches expérimentales ont prouvé que l'hypothalamus exerce de l'influence sur les mouvements de la vessie et du rectum. On voit ordinairement, chez l'homme, des troubles cérébraux de la vessie lors des cas

de procès bilatéraux des hémisphères de l'encéphale, des noyaux caudés et de leur entourage et du néo-thalamus. Notre observation démontre que ces troubles peuvent, en effet, avoir l'hypothalamus pour point de départ. Dans un second cas de notre matériel d'affections hypothalamiques, examinées sur des coupes en série, les troubles cérébraux de la vessie formaient un symptôme précoce et constant.

g. L'inversion du mécanisme du sommeil repose sur un trouble du rythme du rapport constamment varié établi entre l'activité parasympathique et l'activité sympathique. Il est tout naturel d'attribuer le trouble impliqué aux rapports pathologiques de la substance grise dans l'hypothalamus. On sait qu'il est possible de provoquer le sommeil expérimental, tout particulièrement à partir de la région de transition entre l'infundibulum et l'aqueduc de Sylvius (HESS), mais les données relatives à l'inversion du mécanisme du sommeil, qui pourraient nous guider dans une plus ample analyse de notre observation clinico-anatomique, sont insuffisantes. Le symptôme de l'inversion du sommeil n'est présent dans aucun de nos autres cas hypothalamiques et, par ailleurs, la bibliographie clinico-anatomique ne nous donne point, elle non plus, de réponse définitive.

h. *Psychose de Korsakoff*. Il a été constaté qu'il peut survenir des troubles psychiques lors d'une affection de l'hypothalamus. Comparer ici, entre autres, ALPERS, dans la monographie de l'hypothalamus ⁹⁾ (1940), et LHERMITTE ⁸⁾ et ses collaborateurs (1942). Notre observation apporte ici une nouvelle contribution. Notre série de 10 cas, examinés clinico-anatomiquement, en contient 4 ayant présenté le syndrome pur de Korsakoff, deux autres cas montrèrent des anomalies psychiques nettement accusées. Notre matériel n'est pas défavorable au concept que le syndrome de Korsakoff a affaire avec les corps mamillaires et leur entourage (GAMPER ³⁾ et autres), mais on ne saurait plus amplement conclure. Le syndrome de Korsakoff, en effet, peut survenir lors de diverses autres localisations de procès cérébraux. Au point de vue physiologico-anatomique, on peut dire seulement, à l'heure actuelle, que le corps mamillaire doit avoir de l'importance dans l'élaboration de stimulations de l'odorat et, vraisemblablement, de quelques formes de la sensibilité. Quoi qu'il en soit, le corps mamillaire, en effet, se trouve en corrélation avec de nombreuses parties autres du système nerveux central par des systèmes de voies, de sorte qu'il doit y avoir un centre d'embranchement important dans le système des réflexes qui créent la possibilité de fonctions plus compliquées et, entre autres, de celles qui se rattachent à la vie psychique.

i. Le grisonnement précoce de la chevelure est à considérer comme un trouble de l'influence trophique que l'hypothalamus exerce normalement sur les tissus.

j. L'amblyopie gauche (visus 4/60) a été accompagnée par un rétrécissement concentrique générale du champ visuel. Il y avait des altérations myopiques dans le fond de l'oeil, avec un staphylome nasal du nerf optique. Il n'y a jamais eu d'enflure de la papille. La réaction des pupilles à

la lumière n'a jamais été troublée. La vue comportait, à droite, $\frac{3}{4}$; elle baissa peu à peu jusqu'à $\frac{1}{4}$, tandis que, sur ce même côté, les limites du champ visuel rétrécissaient.

Bien que les altérations de la rétine, qui ont été mentionnées, aient dû exister depuis fort longtemps et même avoir été partiellement congénitales, le malade ne se rendit compte de leur présence que quelques années avant son entrée à la clinique. Il se plaignait alors d'avoir mauvaise vue à gauche et disait qu'il lui semblait souvent un voile devant l'oeil. L'examen du cerveau révéla que le procès inflammatoire avait épargné les nerfs optiques, le chiasma et les tractus optiques. Ceci est important par rapport aux recherches pratiquées en Suisse dans les dernières années. FRANCESCHETTI ²⁾ a exposé que certains troubles visuels, et particulièrement le rétrécissement concentrique du champ visuel, peuvent se produire lors d'une lésion de la région diencéphalo-mésencéphalaire, en dehors des voies optiques. Il relève, à ce sujet, les recherches de HESS ⁶⁾ auquel ses expériences chez des chats permirent de déterminer une diminution de l'acuité visuelle à partir du thalamus optique et de l'hypothalamus, sans qu'il y eut lésion des voies optiques centrales. HESS est d'avis qu'une influence inductrice indirecte s'exerce sur la capacité de réaction de l'appareil optique central, à partir du diencéphale, via le système nerveux végétatif.

k. Les anomalies des mouvements du regard sont les suivantes.

Dans les derniers temps qui précédèrent son entrée à la clinique, le malade avait remarqué qu'il ne pouvait plus diriger rapidement ses yeux d'un côté vers l'autre. A la clinique, il avait constamment le regard fixe. Les mouvements du regard se faisaient difficilement en directions horizontale et verticale, mais le degré de difficulté variait beaucoup, de sorte que l'on pensa tout d'abord à une origine psychogène. Toutefois, ces anomalies augmentèrent peu à peu et il devint évident que le malade ne pouvait en effet diriger volontairement ses globes oculaires vers le haut, le bas et les côtés, tandis que, par contre, les mouvements oculaires réflexifs (lors de flexions passives de la tête en avant ou en arrière) étaient intacts. Quand l'examen vestibulaire eut de même révélé des anomalies, le Prof. A. DE KLEYN, fit un examen plus ample et constata, lui-aussi, parésie du regard dans toutes les directions. L'examen vestibulaire révéla, il est vrai, une phase rapide, mais la différence qu'elle présentait avec la phase lente était bien moindre qu'en des circonstances normales. Il en était de même quant au nystagmus optocinétique souscortical, tandis que la phase rapide faisait complètement défaut dans la forme corticale. Le Prof. DE KLEYN en vint ainsi à supposer que les voies supranucléaires du regard étaient affectées, mais que la région nucléo-vestibulaire était intacte, ce qui fut confirmé par notre examen anatomique. De plus, le Prof. DE KLEYN constata la présence du symptôme *d'Eagleton*, c'est à dire possibilité de provoquer un nystagmus horizontal par excitation vestibulaire, mais non point de nystagmus rotatoire. Pareil contraste se présente le plus souvent lors de procès de la fossa cranienne postérieure, mais notre examen anatomique

a prouvé que ceci n'était point le cas dans notre observation. Bien que l'examen expérimental ait montré parfois qu'une influence hypothalamique s'exerce sur les mouvements des globes oculaires, je crois pourtant qu'il n'y a pas, dans ce cas, de raisons suffisantes à l'admission d'un rapport causal entre le procès hypothalamique et les anomalies citées, d'autant plus que l'on n'a pu encore établir avec certitude l'existence d'une connexion entre les centres vestibulaires et cette partie de l'encéphale. Vu l'état actuel de nos connaissances relatives à cette connexion, il me paraît plus juste de rapporter les anomalies des mouvements du regard et l'appareil vestibulaire aux altérations mésodermes de l'entourage de l'aqueduc de Sylvius et les corpora quadrigemina. Bien qu'il n'y eut point ici de perte nerveuse, il reste possible que des troubles circulatoires aient provoqué une diminution de la fonction.

Résumé: Il y avait ici une encéphalite chronique de l'hypothalamus et des territoires avoisinants, laquelle a causé le vaste syndrome clinique décrit au début de cet article. Les différents symptômes ont été vérifiés par l'examen pathologo-anatomique. L'importance de cette observation sera plus amplement exposée ailleurs, comparativement à neuf autres cas qui furent examinés sur des coupes en série.

BIBLIOGRAPHIE.

1. B. BROUWER. Over stoornissen in de centrale warmteregeling. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* 1946.
2. A. FRANCESCHETTI. L'importance du mésodiencéphale dans les troubles des fonctions sensoriel de l'oeil et en particulier dans le rétrécissement concentrique du champ visuel. *Confinia neurologica*. Vol. VI, 1944.
3. GAMPER. Zur Frage der Polio-encephalitis haemorrhagica der chronischen Alkoholiker. *Anatomische Befunde beim alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild*. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. Volume 102, 1928.
4. W. R. HESS. Von den höheren Zentren des vegetativen Funktionssystemes. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*. Vol. I, 1945.
5. W. R. HESS und M. BRÜGGER. Das subkortikale Zentrum der Affektiven Abwehrreaktion. *Helvetia Physiologica et Pharmacologica*. Acta Vol. I, 1943.
6. W. R. HESS. Induzierte Störungen der optischen Wahrnehmung. *Der Nervenarzt* 1943.
7. W. E. LE GROS CLARK c.s. *The Hypothalamus*. Oliver and Boyd, London 1938.
8. J. LHERMITTE, DE AJURAGUERRA ET HECAEN. Les troubles psychiques secondaires aux néoplasmes du mésodiencéphale.
9. Research publications. Association for research in nervous and mental Disease. Vol. 20, 1940. — *The hypothalamus and central levels of autonomic function*. The Williams and Wilkins Company 1940.
10. G. ROUSSY et M. MOSINGER. *Traité de Neuro-endocrinologie*. Masson et Cie, Paris 1946.

Physics. — *Recovery and recrystallization viewed as processes of dissolution and movement of dislocations*. III. By W. G. BURGERS. (Laboratorium voor Physische Scheikunde der Technische Hoogeschool, Delft.) (Communicated by Prof. J. M. BURGERS.)

(Communicated at the meeting of April 26, 1947.)

III. *Dissolution and movement of dislocations during heat treatment.*

III. 1. *Displacements of atoms in the boundary layers.*

We have now to consider what changes will take place in a deformed metal with a structure of the general type discussed in II, when subjected to heat treatment. Here again a precise treatment is wholly impossible. We may best start from BRAGG's conception (21), mentioned in II, 5, according to which the deformed block structure is in a state of dynamic equilibrium, in which the system of boundary layers may be considered as a foam with a definite energy. As the temperature is raised, the mobility of the atoms increases and atomic displacements will take place so that the free energy of the structure diminishes. This, presumably, can best be realized by displacements of the atoms in the dislocated transition layers. Two processes can be discerned, (a) such displacements which diminish the "tension" in the layers without displacing them as a whole and (b) displacements of the layers themselves. This latter process would be most effective if the layers could be "pushed" and "pulled" up to the boundaries of the test-piece, so that they would finally disappear, leaving in their "wake" an "ideal" single crystal.

We shall consider these two types of displacement somewhat more in detail for the "simplified" block-structure, considered also when discussing the stability in deformed metals in II, 5, to know a "two-dimensional"¹⁸⁾ block-aggregate with only positive and negative dislocations of "edge-type" in the transition layers separating the blocks.

a. In transition layers containing dislocations of opposite sign, we have discerned between two types of pattern, represented in fig. 10 a and b: in a opposite dislocations have coinciding directions of "easy mobility" (directions of slip), in b they lie on alternating lines. In the first case a mutual neutralization of pairs of adjoining dislocations seems possible. A similar process cannot be realized in b: here, however, a change in the stress acting parallel to the direction of "easy mobility" over the whole pattern can displace the whole set of positive dislocations with regard to the set of negative dislocations, as discussed in II, 5. Both

¹⁸⁾ "Two-dimensional" in the sense indicated in footnote ¹¹⁾.